SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) **SK**

ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

PATENTOVÝ SPIS

(11) Číslo dokumentu:

282 518

(21) Číslo prihlášky: **909-93**

(22) Dátum podania prihlášky: **25. 8. 1993**

(24) Dátum nadobudnutia účinkov patentu: **8. 10. 2002**
Vestník ÚPV SR č.: **10/2002**

(31) Číslo prioritnej prihlášky: **P4228717.0**

(32) Dátum podania prioritnej prihlášky: **28. 8. 1992**

(33) Krajina alebo regionálna organizácia priority: **DE**

(40) Dátum zverejnenia prihlášky: **6. 4. 1994**
Vestník ÚPV SR č.: **04/1994**

(47) Dátum sprístupnenia patentu verejnosti: **9. 9. 2002**

(62) Číslo pôvodnej prihlášky v prípade vylúčenej prihlášky:

(86) Číslo podania medzinárodnej prihlášky podľa PCT:

(87) Číslo zverejnenia medzinárodnej prihlášky podľa PCT:

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl.[7] :

C07K 5/02
C07K 5/10
A61K 38/07

(73) Majiteľ: **Cassella Aktiengesellschaft, Frankfurkt am Main, DE;**

(72) Pôvodca: **Zoller Gerhard, Dr., Schöneck, DE;**
Jablonka Bernd, Dr., Bad Soden, DE;
Just Melitta, Dr., Langen, DE;
Klingler Otmar, Dr., Rodgau, DE;
Breipohl Gerhard, Dr., Frankfurt am Main, DE;
Knolle Jochen, Dr., Kriftel, DE;
König Wolfgang, Dr., Hofheim, DE;

(74) Zástupca: **Hörmannová Zuzana, Ing., Bratislava, SK;**

(54) Názov: **Deriváty imidazolidínu, spôsob ich výroby, ich použitie a farmaceutický preparát**

(57) Anotácia:
Sú opísané deriváty imidazolidínu všeobecného vzorca (I), v ktorom Y znamená skupinu $-(CH_2)_m$ -CO-, pričom m znamená celé číslo 1 až 4, alebo skupinu C_6H_5-CO-, pričom benzénové jadro je substituované; r znamená číslo 0 až 3; Z znamená kyslíkový atóm alebo atóm síry; W znamená alkoxyskupinu s 1 až 28 uhlíkovými atómami, aryl-alkoxyskupinu so 6 až 14 uhlíkovými atómami v aryle a s 1 až 8 uhlíkovými atómami v alkoxyle, aryloxyskupinu so 6 až 14 uhlíkovými atómami, aminoskupinu, monoalkyl-aminoskupinu s 1 až 18 uhlíkovými atómami alebo dialkylaminoskupinu s 1 až 18 uhlíkovými atómami v alkyloch; R znamená vodíkový atóm alebo alkylovú skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atómami a význam ďalších substituentov R^1, R^2, R^3 a R^4 je uvedený v opise. Ďalej je opísaný spôsob ich výroby, farmaceutický preparát s ich obsahom a ich použitie ako inhibítorov agregácie trombocytov.

SK 282518 B6

Oblasť techniky

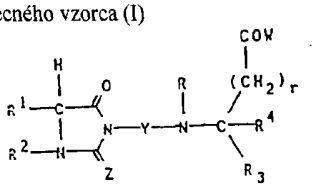
Vynález sa týka derivátov imidazolidínu, spôsobu ich výroby a ich použitia ako inhibítorov agregácie krvných doštičiek.

Doterajší stav techniky

V EP-A 449 079 sú opísané deriváty hydantoínu s účinkom potláčania agregácie trombocytov. Ďalšie výskumné práce ukázali, že tiež zlúčeniny podľa predloženého vynálezu sú silnými inhibítormi agregácie krvných doštičiek.

Podstata vynálezu

Predmetom predloženého vynálezu sú zlúčeniny všeobecného vzorca (I)

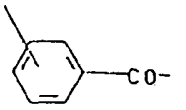


(I),

v ktorom

Y znamená skupinu $-(CH_2)_m-CO-$, pričom

m znamená celé číslo 1 až 4 , alebo skupinu



,

r znamená číslo 0 až 3;

Z znamená kyslíkový atóm alebo atóm síry;

W znamená alkoxyskupinu s 1 až 28 uhlíkovými atómami, arylalkoxyskupinu so 6 až 14 uhlíkovými atómami v aryle a s 1 až 8 uhlíkovými atómami v alkoxyle, aryloxyskupinu so 6 až 14 uhlíkovými atómami, aminoskupinu, monoalkylaminoskupinu s 1 až 18 uhlíkovými atómami alebo dialkylaminoskupinu s 1 až 18 uhlíkovými atómami v alkyloch;

R znamená vodíkový atóm alebo alkylovú skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atómami;

R^1 znamená skupinu $-(CH_2)_n-NH-X$, pričom

n znamená celé číslo 1 až 6,

ďalej skupinu

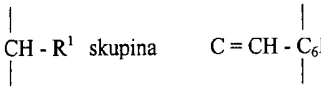
$-(CH_2)_p-C_6H_4-(CH_2)_q-NH-X$, alebo skupinu

$-(CH_2)_p-C_6H_4-(CH_2)_q-C(=NX^2)-NH_2$, pričom

p znamená číslo 1 až 3 a

q znamená číslo 0 až 2,

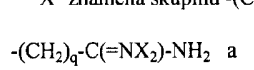
pričom ale tiež môže byť namiesto skupiny



skupina $C = CH - C_6H_4 - X^1$,

pričom

X znamená vodíkový atóm, alkylovú skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atómami, alkoxykarbonylovú skupinu s 1 až 6 atómami v alkoxyle, alkylkarbonylovú skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atómami v alkyle, alkylkarbonyloxyalkoxykarbonylovú skupinu s 1 až 18 uhlíkovými atómami v alkyle a s 1 až 6 uhlíkovými atómami v alkoxyle, 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, kyanoskupinu, hydroxyskupinu, alkoxyskupinu s 1 až 6 uhlíkovými atómami, aminoskupinu alebo skupinu vzorca (II)



(II),

pričom

R' a R" nezávisle od seba znamenajú vodíkový atóm, alkylovú skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atómami, alkoxykarbonylovú skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atómami v alkoxyle, alkylkarbonylovú skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atómami v alkyle, alkylkarbonyloxyalkoxykarbonylovú skupinu s 1 až 18 uhlíkovými atómami v alkyle a s 1 až 6 uhlíkovými atómami v alkoxyle, 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, kyanoskupinu, hydroxyskupinu, alkoxyskupinu s 1 až 6 uhlíkovými atómami alebo aminoskupinu,

X^1 znamená skupinu $-(CH_2)_q-NH-X$ alebo skupinu

$-(CH_2)_q-C(=NX_2)-NH_2$ a

X^2 znamená vodíkový atóm, alkylovú skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atómami, alkoxykarbonylovú skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atómami v alkoxyle, alkylkarbonylovú skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atómami v alkyle, alkylkarbonyloxyalkoxykarbonylovú skupinu s 1 až 18 uhlíkovými atómami v alkyle a s 1 až 6 uhlíkovými atómami v alkoxyle, 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, kyanoskupinu, hydroxyskupinu, alkoxyskupinu s 1 až 6 uhlíkovými atómami alebo aminoskupinu,

R^2 znamená vodíkový atóm alebo alkylovú skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atómami;

R^3 znamená vodíkový atóm alebo fenylovú skupinu a

R^4 znamená vodíkový atóm, skupinu $-COOR^5$, $-CO-N(CH_3)R^5$ alebo

$-CO-NH-R^5$,

pričom

R^5 znamená vodíkový atóm alebo alkylovú skupinu s 1 až 28 uhlíkovými atómami, ktorá môže byť prípadne raz alebo niekoľkokrát substituovaná rovnakými alebo rôznymi zvyškami zo skupiny zahrnujúcej hydroxyskupinu, hydroxykarbonylovú skupinu, aminokarbonylovú skupinu, monoalkylaminokarbonylovú alebo dialkyl-aminovú skupinu so vždy 1 až 18 uhlíkovými atómami v alkyle, aminoalkylaminokarbonylovú skupinu s 2 až 14 uhlíkovými atómami v alkyle, aminoalkylfenylalkyl-aminokarbonylovú skupinu so vždy 1 až 3 uhlíkovými atómami v alkyle, alkylkarbonylaminoalkylfenylalkyl-aminokarbonylovú skupinu s 1 až 18 uhlíkovými atómami v prvom alkyle a vždy 1 až 3 uhlíkovými atómami v ďalších dvoch alkyloch, alkylkarbonylaminoalkylamino-karbonylovú skupinu s 1 až 18 uhlíkovými atómami v prvom alkyle a s 2 až 14 uhlíkovými atómami v druhom alkyle, fenylalkoxykarbonylovú skupinu s 1 až 8 uhlíkovými atómami v alkoxyle, ktorá môže byť tiež v aryle substituovaná, aminoskupinu, merkaptoskupinu, alkoxy-skupinu s 1 až 18 uhlíkovými atómami, alkoxykarbonylovú skupinu s 1 až 18 uhlíkovými atómami v alkoxyle, cykloalkylovú skupinu s 3 až 8 uhlíkovými atómami, atóm halogénu, nitroskupinu, trifluórmetylovú skupinu alebo skupinu R^6,

pričom

R^6 znamená 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, monocyklický alebo bicyklický päťčlenný až dvanásťčlenný heterocyklický kruh, ktorý môže byť aromatický, čiastočne hydrogenovaný alebo úplne hydrogenovaný a ktorý ako heteroatómy môže obsahovať jeden, dva alebo tri rovnaké alebo rôzne atómy zo skupiny zahrnujúcej dusík, kyslík a síru, pričom arylový zvyšok a nezávisle od neho heterocyklický zvyšok môže byť prípadne raz alebo niekoľkokrát substituovaný rovnakými alebo rôznymi zvyškami zo skupiny zahrnujúcej alkylovú skupinu s 1 až 18 uhlíkovými atómami, alkoxyskupinu s 1 až 18 uhlíkovými atómami, atóm halogénu, nitroskupinu, alebo trifluórmetylovú skupinu, alebo znamená zvyšok R^7

pričom

R^7 znamená skupinu $-NR^8R^9$, $-OR^8$, $-SR^8$, aminokyselinový postranný reťazec, zvyšok prírodnej alebo neprírodnej aminokyseliny, iminokyseliny, azaamino-kyseliny, ktorá je prípadne N-alkylovaná alkylom s 1 až 8 uhlíkovými atómami alebo arylalkylovaná arylalkylovou skupinou so 6 až 14 uhlíkovými atómami v aryle a s 1 až 8 uhlíkovými atómami v alkyle, alebo zvyšok dipeptidu, pri ktorom môže byť peptidová väzba redukovaná na skupinu $-NH-CH_2$, ako i ich estery a amidy, pričom voľné funkčné skupiny môžu byť prípadne substituované vodíkom alebo hydroxymetylovou skupinou alebo môžu byť chránené ochrannými skupinami, bežnými v chémii peptidov, alebo znamená zvyšok $-COR^{7'}$, kde $R^{7'}$ má význam uvedený pre R^7,

pričom

R^8 znamená vodíkový atóm, alkylovú skupinu s 2 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 1 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, arylalkyl-karbonylovú skupinu so 6 až 14 uhlíkovými atómami v aryle a s 1 až 8 uhlíkovými atómami v alkyle, arylalkoxykarbonylovú skupinu so 6 až 14 uhlíkovými atómami v aryle a s 1 až 18 uhlíkovými atómami v alkoxyle, pričom alkylové skupiny môžu byť prípadne substituované aminoskupinou, zvyšok prírodnej alebo neprírodnej aminokyseliny, iminokyseliny, azaamino-kyseliny, ktorá je prípadne N-alkylovaná alkylom s 1 až 8 uhlíkovými atómami alebo arylalkylovaná arylalkylovou skupinou so 6 až 14 uhlíkovými atómami v aryle a s 1 až 8 uhlíkovými atómami v alkyle, alebo zvyšok dipeptidu a

R^9 znamená vodíkový atóm, alkylovú skupinu s 1 až 18 uhlíkovými atómami, 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,

ako aj ich fyziologicky prijateľné soli, pričom sú vylúčené deriváty imidazolidínu všeobecného vzorca (I), v ktorom súčasne

Y znamená skupinu $-CH_2-CO-$,

r znamená číslo 1,

Z znamená atóm kyslíka,

W znamená terc-butoxyskupinu,

R, R^2 a R^3 znamená vodíkový atóm,

R^1 znamená skupinu $-(CH_2)_k-NH-X^a$, pričom

K znamená celé číslo 3 alebo 4 a

X^a znamená vodíkový atóm, alkylovú skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atómami alebo zvyšok vzorca

$$R'^a\text{-}NH\text{-}C(=N\text{-}R''^a)\text{-}$$

v ktorom R'^a a R''^a znamenajú nezávisle od seba vodíkový atóm alebo alkylovú skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atómami.

Alkylové zvyšky môžu byť priame alebo rozvetvené. Ako výhodné alkylové zvyšky je možné uviesť metylovú skupinu, etylovú skupinu, n-propylovú skupinu, izopropylovú skupinu, n-butylovú skupinu, izobutylovú skupinu, sek-butylovú skupinu a terc-butylovú skupinu. To isté platí pre zvyšky, ako sú alkoxylové skupiny, alkoxykarbonylové skupiny alebo aralkylové skupiny.

Cykloalkylové skupiny s 3 až 8 uhlíkovými atómami sú obzvlášť cyklopropylová skupina, cyklo-butylová skupina, cyklopentylová skupina, cyklohexylová skupina, cykloheptylová skupina a cyklooktylová skupina, ktoré môžu byť tiež substituované napríklad alkylovou skupinou s 1 až 4 uhlíkovými atómami. Ako príklady substituovaných cykloalkylových zvyškov je možné uviesť 4-metylcyklohexylovú skupinu a 2,3-dimetylcyklo-pentylovú skupinu.

Ako arylové skupiny so 6 až 14 uhlíkovými atómami je možné napríklad uviesť fenylovú skupinu, naftylovú skupinu, bifenylovú skupinu alebo fluórenylovú skupinu, pričom výhodná je fenylová a naftylová skupina. To isté platí pre zvyšky, ako je aralkylová skupina alebo arylkarbonylová skupina. Ako aralkylové zvyšky je možné uviesť obzvlášť benzylovú skupinu, 1-naftylmetylovú skupinu a 2-naftylmetylovú skupinu, ktoré môžu byť tiež substituované. Ako substituované aralkylové zvyšky je možné napríklad uviesť halogénbenzylovú skupinu alebo alkoxybenzylovú skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atómami v alkoxyle.

Keď je fenylová skupina dvakrát substituovaná, môžu byť substituenty navzájom v polohe 1,2-, 1,3- alebo 1,4-. Výhodné sú pri disubstitúcii polohy 1,3- a 1,4-.

Ako heterocykly v zmysle predchádzajúcich definícií je možné uviesť napríklad pyrolylovú skupinu, furylovú skupinu, tienylovú skupinu, imidazolylovú skupinu, pyrazolylovú skupinu, oxazolylovú skupinu, izoxyzolylovú skupinu, tetrazolylovú skupinu, pyridylovú skupinu, pyrazinylovú skupinu, pyrimidinylovú skupinu, indolylovú skupinu, izoindazolylovú skupinu, indazolylovú skupinu, ftalazinylovú skupinu, chinolylovú skupinu, izochinolylovú skupinu, chinoxalinylovú skupinu, chinazolinylovú skupinu, cinnolonylovú skupinu alebo benzanelované, cyklopentaanelované, cyklohexaanelované alebo cykloheptaanelované deriváty týchto skupín.

Tieto heterocykly môžu byť na dusíkovom atóme substituované oxidmi, alkylovými skupinami s 1 až 7 uhlíkovými atómami, ako je napríklad metylová skupina alebo etylová skupina, fenylovou skupinou alebo fenylalkylovými skupinami s 1 až 4 uhlíkovými atómami v alkyle, ako je napríklad benzylová skupina a/alebo na jednom alebo niekoľkých uhlíkových atómoch substituovanć alkylovými skupinami s 1 až 4 uhlíkovými atómami, atómami halogénu, hydroxyskupinami, alkoxyskupinami s 1 až 4 uhlíkovými atómami, ako je napríklad metoxyskupina, fenylalkoxyskupinami s 1 až 4 uhlíkovými atómami v alkoxyle, ako je napríklad benzyloxyskupina, alebo oxoskupinami, pričom môžu byť tiež čiastočne alebo úplne nasýtené.

Ako takéto zvyšky je možné napríklad uviesť 2-pyrolylovú skupinu, 3-pyrolylovú skupinu, fenylpyrolylovú skupinu, ako je napríklad 4-fenyl-2-pyrolylová skupina alebo 5-fenyl-2-pyrolylová skupina, 2-furylovú skupinu, 2-tienylovú skupinu, 4-imidazolylovú skupinu, metylimidazolylovú skupinu, ako je napríklad 1-metyl-2-imidazolylová skupina, 1-metyl-4-imidazolylová skupina alebo 1-metyl-5-imidazolylová skupina, 1,3-tiazol-2-ylovú skupinu, 2-pyridylovú skupinu, 3-pyridylovú skupinu, 4-pyridylovú skupinu, 2-pyridyl-N-oxid, 3-pyridyl-N-oxid,

4-pyridyl-N-oxid, 2-pyrazinylovú skupinu, 2-pyrimidinylovú skupinu, 4-pyrimidinylovú skupinu, 5-pyrimidinylovú skupinu, substituovanú 2-indolylovú skupinu, 3-indolylovú skupinu, 5-indolylovú skupinu, substituovanú 2-indolylovú skupinu, ako je napríklad 1-metyl-2-indolylová skupina, 5-metyl-2-indolylová skupina, 5-metoxy-2-indolylová skupina, 5-benzyloxy-2-indolylová skupina, 5-chlór-2-indolylová skupina, 4,5-dimetyl-2-indolylová skupina, 1-benzyl-3-indolylová skupina, 1-benzyl-2-indolylová skupina alebo 1-benzyl-3-indolylová skupina, 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-1,2-dihydro-3-izochinolylovú skupinu, 2-chinoxylinylovú skupinu, 2-benzofuranylovú skupinu, 2-benzotienylovú skupinu, 2-benzoxazolylovú skupinu, alebo benzotiazolylovú skupinu.

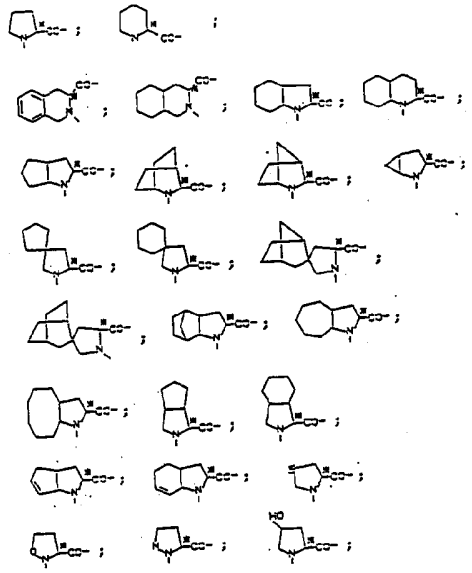
Ako čiastočne alebo úplne hydrogenované heterocyklické kruhy je možné napríklad uviesť dihydropyridinylovú skupinu, pyrolidinylovú skupinu, 2-N-metylpyrolidinylovú skupinu, 3-N-metylpyrolidinylovú skupinu, 4-N-metylpyrolidinylovú skupinu, piperazinylovú skupinu, morfinylovú skupinu, tiomorfolinylovú skupinu, tetrahydrotienylovú skupinu alebo benzodioxolanylovú skupinu.

Atóm halogénu predstavuje atóm fluóru, chlóru, brómu alebo jódu, obzvlášť fluór alebo chlór.

Prírodné a neprírodné aminokyseliny, pokiaľ sú opticky aktívne, môžu sa vyskytovať v D-forme alebo L-forme. Výhodné sú α-aminokyseliny. Ako príklady je možné uviesť (pozri Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Band XV/11 a 2, Stuttgart, 1974):
Aad, Abu, gama-Abu, ABz, 2ABz, εAca, Ach, Acp, Adpd, Ahb, Aib, βAib, Ala, βAla, δ-Ala, Alg, All, Ama, Amt, Ape, Apm, Apr, Arg, Asn, Asp, Asu, Aze, Azi, Bai, Bph, Can, Cit, Cys, $(Cys)_2$, Cyta, Daad, Dab, Dadd, Dap, Dapm, Dasu, Djen, Dpa, Dtc, Fel, Gln, Glu, Gly, Guv, hAla, hArg, hCys, hGln, hGlu, His, hIle, hLeu, hLys, hMet, hPhe, hPro, hSer, hThr, hTyr, Hyl, Hyp, 3Hyp, Ile, Ise, Iva, Kyn, Lant, Lcn, Leu, Lsg, Lys, βLys, δLys, Met Min, Mim, nAgr, Nle, Nva, Oly, Orn, Pan, Pec, Pen, Phe, Phg, Pic, Pro, δ-Pro, Pse, Pya, Pyr, Pza, Qin, Ros, Sar, Sec, Sem, Ser, Thi, βThi, Thr, Thy, Thx, Tia, Tle, Tly, Trp, Trta, Tyr, Val, Tbg, Npg, Chg,Cha, Thia, kyselinu 2,2-difenylaminooctovú, kyselinu 2-(p-tolyl)-2-fenylaminooctovú a kyselinu 2-(p-chlórfenyl)aminooctovú.

Pod pojmom postranné reťazce aminokyselín sa rozumejú postranné reťazce prírodných alebo neprírodných aminokyselín. Azaaminokyseliny sú prírodné alebo neprírodné aminokyseliny, pri ktorých je centrálna stavebná jednotka -CHR-, prípadne $-CH_2-$, nahradená skupinou -NR-, prípadne -NH-.

Ako zvyšky iminokyselín prichádzajú do úvahy obzvlášť zvyšky heterocyklov 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-azabicyklo[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 dekahydrocyklookta[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 tetrahydrotriazol-4-karboxylová, kyselina izoxazolidín-3-karboxylová, kyselina pyrazolidín-3-karboxylová a kyselina hydroxyprolín-2-karboxylová, ktoré všetky môžu byť prípadne substituované (pozri nasledujúce vzorce):



Uvedené zvyšky predmetných 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 jednotky prírodné alebo neprírodné aminokyseliny, iminokyseliny, ako aj azaaminokyseliny. Ďalej sa môžu prírodné alebo neprírodné aminokyseliny, iminokyseliny, azaamino-kyseliny a dipeptidy vyskytovať tiež ako estery, prípadne amidy, ako je napríklad metylester, etylamid, semikarbazid alebo omega-aminoalkylamid so 4 až 8 uhlíkovými atómami v alkyle.

Funkčné skupiny aminokyselín, iminokyselín a dipeptidov sa môžu vyskytovať v chránenej forme. Vhodné ochranné skupiny, ako sú napríklad ochranné skupiny uretanových skupín, karboxylových skupín a postranných reťazcov, sú opísané napríklad v publikácii Hubbuch, Kontakte (Merck) 1979, Nr. 3, str. 14 až 23 a Büllesbach, Kontakte (Merck) 1980, Nr. 1, str. 23 až 35. Obzvlášť je možné uviesť:
Aloc, Pyoc, Fmoc, Tcboc, Z, Boc, Ddz, Bpoc, Adoc, Msc, Moc, $Z(NO_2)$, $Z(Hal_n)$, Bobz, Iboc, Adpoc, Mboc, Acm, terc-butyl, OBzl, ONbzl, Bzl, Mob, Pic a Trt.

Fyziologicky prijateľné soli zlúčenín podľa priloženého vynálezu všeobecného vzorca (I) sú obzvlášť farmaceuticky použiteľné alebo netoxické soli.

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

Zlúčeniny všeobecného vzorca (I), ktoré obsahujú bázické skupiny, ako je napríklad guanidínová skupina alebo aminoskupina, tvoria 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 maleínová, kyselina fumarová, kyselina vínna a kyselina p-toluénsulfónová, zodpovedajúce soli.

Zlúčeniny podľa predloženého vynálezu všeobecného vzorca (I) môžu obsahovať opticky aktívne uhlíkové atómy, preto sa môžu vyskytovať vo forme čistých enantiomérov alebo vo forme enantiomérnych zmesí. Tak čisté enantioméry, ako aj zmesi enantiomérov, sú predmetom vynálezu.

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

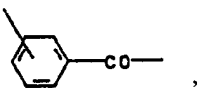
Výhodné sú zlúčeniny podľa vynálezu všeobecného vzorca (I),

v ktorom

Y znamená skupinu $-(CH_2)_m-CO-$, pričom

m znamená číslo 1 alebo 2

alebo znamená skupinu



,

r znamená číslo 1;

Z znamená atóm kyslíka alebo síry;

W znamená alkoxyskupinu s 1 až 4 uhlíkovými atómami, obzvlášť metoxyskupinu, etoxyskupinu alebo 2-propyloxyskupinu;

R znamená vodíkový atóm;

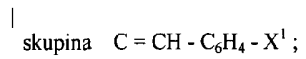
R^1 znamená skupinu $-(CH_2)_n-NH-X$, pričom

n znamená celé číslo 1 až 6,

ďalej skupinu $-CH_2-C_6H_4-(CH_2)_q-NH-X$, alebo skupinu $-CH_2-C_6H_4-(CH_2)_q-C(=NX^2)_2$, pričom

q znamená číslo 0 alebo 1;

pričom ale tiež môže byť namiesto skupiny



skupina $C = CH - C_6H_4 - X^1$;

pričom

X znamená alkoxykarbonylovú skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atómami v alkoxyle, alkylkarbonylovú skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atómami v alkyle, arylalkoxy-karbonylovú skupinu so 6 až 14 uhlíkovými atómami v alkoxyle, alebo skupinu vzorca (II)



$R' - NH - C = N - R''$ (II),

pričom

R' a R" nezávisle od seba znamenajú vodíkový atóm, alkoxykarbonylovú skupinu 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;

X^1 znamená skupinu $-(CH_2)_q-NH-X$ alebo skupinu $-C(=NX^2)-NH_2$, pričom

q znamená číslo 0 alebo 1, a

X^2 znamená vodíkový atóm, alkoxykarbonylovú skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atómami, alkylkarbonylovú skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atómami 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 metylovú skupinu;

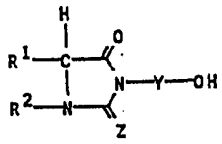
R^3 znamená vodíkový atóm a

R^4 znamená skupinu $-CO-NH-R^5$, pričom

$-NH-R^5$ znamená zvyšok α-aminokyseliny, jej ω-aminoalkylamid s 2 až 8 uhlíkovými atómami v alkyle a-lebo jej alkylester s 1 až 8 uhlíkovými atómami v alkyle a-lebo jej benzylester.

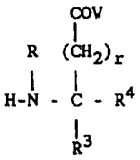
Ako zvyšok α-aminokyselín vo význame skupiny $-NH-R^5$ je pritom obzvlášť výhodný valínový, lyzínový, fenylalanínový, fenylglycínový alebo 4-chlórfenyl-glycínový zvyšok. Obzvlášť výhodný omega-aminoalkyl-amid s 2 až 8 uhlíkovými atómami v alkyle je 4-aminobutylamid.

Zlúčeniny podľa predloženého vynálezu všeobecného vzorca (I) sa môžu vyrobiť fragmentovou kondenzáciou zlúčeniny všeobecného vzorca (III)



(III)

so zlúčeninou všeobecného vzorca (IV)



(IV),

pričom substituenty R, R^1 až R^4, a r, Y, Z a W majú uvedený význam.

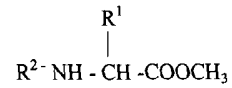
Na kondenzáciu zlúčenín všeobecného vzorca (III) so zlúčeninami všeobecného vzorca (IV) sa výhodne používajú osebe známe metódy chémie peptidov (pozri napríklad Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Band 15/1 a 15/2, Stuttgart, 1974).

Na to je spravidla potrebné, aby boli aminoskupiny, obsiahnuté v substituentoch R^1, R^4 a W, chránené reverzibilnými ochrannými skupinami. To isté platí na karboxylových skupinách zlúčenín všeobecného vzorca (IV), ktoré sa výhodne používajú vo forme benzylesteru alebo terc-butylesteru. Ochrana aminoskupín je zbytočná, keď sa generované aminoskupiny vyskytujú ako nitroskupiny alebo kyanoskupiny a až po kopulácii sa tvoria hydrogenáciou.

Po kopulácii sa prítomné ochranné skupiny pomocou vhodných spôsobov odštiepia. Napríklad je možné nitroskupiny (ochrana guanidínu), benzyloxy-karbonylovú skupinu a benzylester odhydrogenovať. Ochranné skupiny typu terc-butylu sa odštiepia v kyslom prostredí, zatiaľ čo 9-fluórenylmetyloxykarbonylová skupina sa odstráni pomocou sekundárnych aminov.

Východiskové zlúčeniny všeobecného vzorca (III) je možné získať nasledujúcim spôsobom.

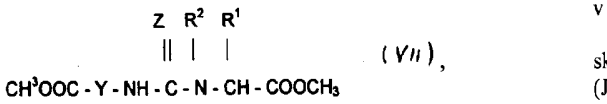
Reakciou aminokyselín, N-alkylaminokyselín alebo výhodne ich metylesterov, etylesterov, benzylesterov alebo terc-butylesterov, napríklad zlúčeniny všeobecného vzorca (V)



s esterom kyseliny izokyanátoalkánkarboxylovej, esterom kyseliny izotiokyanátoalkánkarboxylovej alebo s izokyanátom alebo izotiokyanátom kyseliny amino-benzoovej, napríklad so zlúčeninou všeobecného vzorca (VI)

$$Z = C = N - Y - COOCH_3 \quad (VI),$$

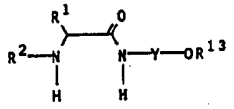
v ktorých majú R^1, R^2, Y a Z a m uvedený význam, sa získajú deriváty močoviny alebo tiomočoviny, napríklad zlúčeniny všeobecného vzorca (VII)



ktoré sa cyklizujú zahriatím s kyselinou za zmydelnenia esterových funkcií na zlúčeniny všeobecného vzorca (III).

Počas cyklizácie sa môžu guanidínové skupiny blokovať ochrannými skupinami, ako je napríklad NO_2 alebo Mtr. Rovnako tak sa musia vyskytovať amino-kyseliny v postrannom reťazci v chránenej forme (napríklad ako Boc-deriváty alebo Z-deriváty) alebo ešte ako NO_2--funkcie alebo kyanofunkcie, ktoré sa neskôr redukujú na aminoskupiny, alebo v prípade kyanoskupiny sa tieto môžu premeniť na formamidínovú skupinu.

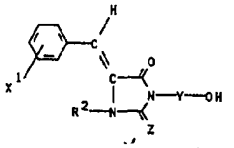
Ďalšou metódou na výrobu zlúčenín všeobecného vzorca (III) je reakcia zlúčenín všeobecného vzorca (XI)



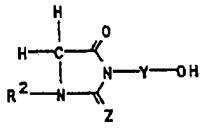
v ktorom majú R^1, R^2 a Y uvedený význam, a

R^{13} znamená napríklad alkylovú skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atómami, s fosgénom, tiofosgénom alebo so zodpovedajúcimi ekvivalentmi a nasledujúce zmydelnenie na zodpovedajúce karboxylové kyseliny (pozri S. Goldchmidt a M. Wick, Liebigs Ann. Chem. 575 /1952/ 217 - 231;C. Trapp, Chem Ber. 61, /1928/ 1431 - 1439).

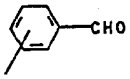
Zlúčeniny všeobecného vzorca (IIIb)



sa môžu získať reakciou zlúčenín všeobecného vzorca (VIII)

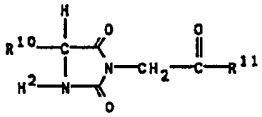


s aldehydmi všeobecného vzorca (IX)



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

Inak vznikajú hydantoíny všeobecného vzorca (Xa)



v ktorom

R^{10} znamená ľubovoľný postranný reťazec aminokyseliny a

R^{11} znamená amid, aminokyselinový zvyšok alebo peptidový zvyšok, celkom všeobecne bázickým spracovaním alkyloxykarbonylpeptidov alebo aralkyloxykarbonylpeptidov všeobecného vzorca (X)

$$R^{12}\text{-O-CO-NH-CHR}^{10}\text{-CO-NH-CH}_2\text{-CO-R}^{11} \quad (X),$$

v ktorom majú R^{10} a R^{11} uvedený význam a

R^{12} znamená benzylovú skupinu alebo terc-butylovú skupinu

(J. S. Fruton a M. Bergmann, J. Biol. Chem. 145 /1942/ 253 - 265; C. A. Dekker, S. P. Taylor jr. a J. S. Fruton, J. Biol. Chem. 180 /1949/ 155 - 173; M. E. Cox, H. G. Carg, J. Hollowood, J. M. Hugo, P. M. Scopes a G. T. Yong, J. Chem. Soc. /1965/ 6813; W. Voelter a A. Altenburg, Liebigs Ann. Chem. /1983/ 1641 - 1655; B. Schwenzer, E. Weber a G. Losse, J. Prakt. Chem. 327 /1985/ 479 - 486). Pritom však racemizuje N-terminálna aminokyselina a hydantoín sa hydrolyzuje na derivát močoviny vzorca

$$HOCO\text{-CHR}^{10}\text{-NH-CO-NH-CH}_2\text{-CO-R}^{11}$$

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

Šetrná metóda je oproti tomu cyklizácia na hydantoíny, keď sa vychádza zo zlúčenín všeobecného vzorca (X), spracovaním s tetrabutylamóniumfluoridom v tetrahydrofuráne za varu pod spätným chladičom (J. Pless, J. Org. Chem. 39 /1974/ 2644 - 2646).

Ďalšia možnosť šetrnej cyklizácie spočíva v trimetylsilylácii peptidovej väzby medzi N-terminálnou aminokyselinou a nasledujúcim glycínom pomocou bis--trimetylsilyltrifluóracetamidu v acetonitrile (počas 4 hodín pod spätným chladičom) (pozri napríklad J. S. Davies, R. K. Merritt a R. C. Treeadgold, J. Chem. Soc. Perkin Trans. I /1982/ 2939 - 2947).

Guanylizácia amínovej funkcie sa môže vykonávať pomocou nasledujúcich reagencií:

1. O-metylizotiomočovina (S. Weiss a H. Krommer, Chemiker Zeitung 98 /1974/ 617 - 618),
2. S-metylizotiomočovina (R. F. Borne, M. L. Forrester a I. W. Walters, J. Med: Chem. 20 /1977/ 771 - 776),
3. nitro-S-metylizotiomočovina (L. S. Hafner a R. E. Evans, J. Org. Chem. 24 /1959/ 1157,
4. kyselina formamidinosulfónová (K. Kim, Y. T. Lin a H. S. Mosher, Tetrah. Lett. 29 /1988/ 3183 - 3186),
5. 3,5-dimetyl-1-pyrazolyl-formamidínium-nitrát (F. L. Scott, D. G. O'Donovan a J. Reilly, J. Amer. Chem. Soc. 75 /1953/ 4053 - 4054) a
6. N,N'-di-terc-butylkarbonyl-S-metyl-izotiomočovina (R. J. Bergeron a J. S. McManis, J. Org. Chem. 52 /1987/ 1700 - 1703),
7. N-alkoxykarbonyl-S-metyl-izotiomočovina, N,N'-dialkoxykarbonyl-S-metyl-izotiomočovina, N-alkylkarbonyl-S--metyl-izotiomočovina, a N,N'-S-metyl-izotiomočovina (H.Wollweber, H. Kölling, E.Niemers, A. Widding, P. An-

dreWs, H.-P. Schultz a H. Thomas, Arzneim. Forch. /Drug Res. 34 /1984/ 531 - 542).

Formamidíny sa môžu vyrobiť zo zodpovedajúcich kyanozlúčenín naviazaním alkoholov (napríklad metylalkoholu alebo etylalkoholu) v kyslom bezvodom médiu (napríklad v dioxáne, metylalkohole alebo etylalkohole) a nasledujúcim spracovaním amoniakom v alkoholoch (ako je napríklad izopropylalkohol, metylalkohol alebo etylalkohol) (pozri G. Wagner, P. Richter a Ch. Gerbe, Pharmazie 29 /1974/ 12 - 55). Ďalšou metódou na výrobu formamidínov je naviazanie sírovodíka na kyanoskupinu, potom nasleduje metylácia vzniknutého tioamidu a potom reakcia s amoniakom (patent DDR č. 235 866).

Východiskové peptidy všeobecného vzorca (IV) sa spravidla konštruujú postupne na C-terminálnom konci. Peptidové väzby sa môžu uskutočňovať pomocou metód väzby, známych z chémie peptidov.

Zlúčeniny všeobecného vzorca (I) a ich fyziologicky použiteľné soli sa môžu aplikovať 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, popri jednom alebo niekoľkých obvyklých farmaceuticky použiteľných nosičoch a prídavných látkach. Prípravky obsahujú obvykle asi 0,5 až 90 % hmotnostných terapeuticky účinnej zlúčeniny.

Liečivá sa môžu aplikovať orálne, napríklad vo forme piluliek, tabliet, potiahnutých tabliet, dražé, tvrdých a mäkkých želatínových kapsúl, roztokov, sirupov, emulzií, suspenzií alebo aerosólových zmesí. Aplikácia môže tiež prebiehať rektálne, napríklad vo forme čapíkov, alebo parenterálne, napríklad vo forme injekčných roztokov, implantátov alebo mikrokapsúl, alebo perkutánne, napríklad vo forme mastí alebo tinktúr, alebo tiež nazálne, napríklad vo forme nazálnych sprejov.

Farmaceutické preparáty sa môžu vyrobiť osebe známymi spôsobmi s použitím farmaceuticky inertných anorganických alebo organických nosičov. Na výrobu piluliek, tabliet, 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 kapsuly 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 a podobne. Ako nosiče na výrobu injekčných roztokov sú vhodné napríklad voda, alkoholy, glycerol polyoly rastlinné oleje a podobne. Ako nosiče pre mikrokapsuly alebo implantáty sú vhodné napríklad zmesové polyméry z kyseliny glykolovej a kyseliny mliečnej.

Farmaceutické preparáty môžu obsahovať popri účinných látkach a nosičoch tiež ešte prísady, ako sú napríklad plnidlá, kypridlá, spojivá, mazadlá, zmáčadlá, stabilizačné látky, emulgátory, konzervačné látky, sladidlá, farbivá, chuťové látky alebo aromatické činidlá, pufrovacie substancie, rozpúšťadlá alebo látky sprostredkujúce rozpúšťanie, urýchľovače rozpúšťania, odpeňovadlá, látky tvoriace soli, látky tvoriace gély, zahusťovadlá, činidlá regulujúce tečenie, sorpčné prostriedky, činidlá na dosiahnutie depotného efektu alebo činidlá, obzvlášť soli, na zmenu osmotického tlaku, poťahové prostriedky, antioxidanty a podobne.

Farmaceutické preparáty môžu obsahovať tiež dve alebo viac 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 dihydroergocristín, nicergolín, bupenín, kyselina nikotínová a jej estery, pyridylkarbinol, bencyclan, cinnarizín, naftidrofuryl, raubazín a vincamín; pozitívne inotropné zlúčeniny, ako je napríklad digoxín, acetyldigoxín, metildigoxín a lantano-glykozidy; koronárne dilatátory, ako je napríklad karbochromen; dipyridamol, nifedipín a perhexilín; antiginózne zlúčeniny, ako je napríklad izosorbiddinitrát, izosorbidmononitrát, glycerolnitrát, molzidomín a veparamil; Ð-blokátory, ako je napríklad propranolol, exprenolol, 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 pirlindol, sulpirid a podobne.

Dávka sa môže pohybovať v širokom rozmedzí a treba ju prispôsobiť 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 intravenóznej 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, obzvlášť pri aplikáciách väčších množstiev, rozdeľuje na väčší počet čiastkových dávok, napríklad 2, 3 alebo 4 čiastkové dávky.

Prípadne môže byť potrebné, vždy podľa individuálnych reakcií, uvedené denné dávky zmeniť tak smerom hore, ako i 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 na 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 takzvanými integrínmi. Integríny sú transmembránové glykoproteíny, receptory pre glykoproteíny bunkovej matrice, obsahujúce 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 povrch kostí.

Deriváty hydantoínu 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 lyzii a dilatácii (PTCA), instabilná angina pectoris, tranzitorické ischemické ataky, mŕtvice, koronárne by-pass-operácie a profylaxia reoklúzie by-passu, pľúcna embólia, periférne arteriálne obštrukčné ochorenie, dissezierujúca aneuryzma; pri terapii venóznych a mikrocirkulačných obehových ochorení, ako je hlboká žilová trombóza, diseminované intravaskulárne zrazeniny, pooperačná a popôrodná trauma, chirurgické alebo infekčné šoky, septikémie, na terapiu pri ochoreniach s hyperreagibilnými trombocytmi, trombotická a trombocytopenická purpura, preeklampsia, premenštruačný syndróm, dialýza alebo extrakorporálna cirkulácia. Ďalšie

možné použitie je počas operácie rakoviny a tiež profylaktické pri rakovine. Ďalej sa môže potláčať osteoporóza inhibície väzby osteoklastov na povrch kostí.

Zlúčeniny boli skúšané predovšetkým na svoj inhibičný účinok pri agregácii krvných doštičiek a na prilípanie fibrinogénu na krvných doštičkách. Meranie sa vykonáva na gélovo filtrovaných ľudských trombocytoch zbavených plazmy pričom aktivácia trombocytov sa uskutočňuje pomocou ADP alebo trombínu. Ďalej sa meria účinok in vivo na inhibícii agregácie trombocytov a potláčaní trombózy.

Aby sa preukázalo, že zlúčeniny podľa tohto vynálezu majú prekvapivo vynikajúce farmakologické účinky, ktoré by odborník v odbore neočakával a ktoré ukazujú, že zlúčeniny podľa tohto vynálezu sú objavné, boli realizované opísané skúšky:

2. Zlúčeniny

A.-(3-aminopropyl)-2,4-dioxoimidazolidin-3-yl)-benzoyl--L-aspartyl(Ome)-L-fenylglycínmetylester (zlúčenina z príkladu 2)

B.-(3-acetylaminopropyl)-2,4-dioxoimidazolidin-3-yl)--benzoyl-L-aspartyl(Ome)-L-fenylglycínmetylester (zlúčenina z príkladu 3)

C.-(4-formamidinobenzyl)-2,4-dioxoimidazolidin-3-yl)--acetyl-L-aspartyl(O-izopropyl)-L-fenylglycín-terc--butylesteracetát (zlúčenina z príkladu 16)

D.-(4-formamidinobenzyl)-2,4-dioxoimidazolidin-3-yl)--acetyl-L-aspartyl-L-fenylglycín (zlúčenina z príkladu 17)

E.-(4-formamidinobenzyl)-2,4-dioxoimidazolidin-3-yl)--acetyl-L-aspartyl-L-fenylglycíndiizopropylesteracetát (zlúčenina z príkladu 19)

F.-(3-(1-acetoxyetoxykarbonylamino)propyl)-2,4-dioxoimidazolidin-3-yl)-benzoyl-L-aspartyl(Ome)-fenylglycínmetylester (zlúčenina z príkladu 2)

3. Skúšky

Skúška 1: Účinok na kolagénom vyvolanú trombocytopéniu u škrečkov

Samčekovia škrečkov (Charles River Viga, Sulzfeld, SRN) boli anestetizovaní uretánom (1,25 g/kg). Pravá krčná artéria (na odber krvi) a ľavá jugulárna žila (na infúziu lieku) boli vybavené kanylami. Vzorky 20 µl krvi z kanyly v krčnej artérii pred injekciou a 1 min. po injekcii 30 µg/kg kolagénu spolu s 19 µg/kg epinefrínu sa zhromaždili do skúmaviek potiahnutých EDTA a zisťoval sa počet krvných doštičiek (Ultra Flow 100, Beckton Dickinson). Pri kontrolných zvieratách viedla injekcia činidla približne pri 50 % k reverzibilnej trombocytopénii. Zlúčeniny boli podávané buď ako intravenózne infúzie po 3 minúty, počínajúc 1 minútu pred kolagénom, alebo ako bolus injekcie 30 minút pred kolagénom. Boli použité skupiny 6 zvierat. Inhibícia trombocytopénie bola vyjadrená ako percentuálny rozdiel medzi ošetrenou skupinou a skupinou kontrolnou. Hodnoty ED_{50} boli vypočítané zo vzťahov reakcie na dávky.

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

Skúška 2: Vplyv na koronárne cyklické zmeny prietoku pri psoch (model nestabilnej angíny)

Psy oboch pohlaví (20 – 35 kg) boli anestetizované (infúzia ketamínu plus pentobarbital sodný), ventilované a opatrené prístrojmi na meranie periférneho a ľavého brušného tlaku krvi, sťahovanie myokardu a EKG. Plyny v krvi a hematokrit boli udržované konštantnou infúziou elektrolytov. Po ľavej torakomii bolo obnažené srdce a ľavá koronárna artéria (LCX) bola vybavená elektromagnetickým snímačom prietoku na meranie stredného koronárneho prietoku krvi. Ďalej od snímača prietoku bola LCX krátko prestrihnutá peánom tak, aby sa poškodil endotel a na poškodené miesto sa umiestnil malý sústredne sťahujúci plastikový krúžok (vnútorný priemer medzi 1,0 a 1,7 mm v závislosti od veľkosti LCX a s dĺžkou 4 mm). Sťahovač odstránil reaktívnu hyperemickú reakciu na 10 sekundovú oklúziu a vyvolal objavenie prietokových cyklov (približne 10 za hodinu), vznikajúcich opakujúcou sa tvorbou trombov, bohatých na doštičky, v zúženom mieste. Po 60 minútach pravidelných cyklických zmien prietoku boli podané skúšané zlúčeniny pomocou intravenóznej bolus injekcie. Cyklické zmeny v prietoku boli ďalej sledované aspoň počas 2 až 5 hodín. Percentuálna inhibícia koronárnych trombotických zmien prietoku sa vypočítala porovnaním stredného počtu cyklických zmien prietoku za hodinu pred podaním a po podaní zlúčeniny u 2 až 6 zvierat. U kontrolných zvierat zostal počet cyklických zmien prietoku za hodinu konštantný počas viac hodín.

Odkazy: Folts, J.D. et al. (1976), Circulation 54: 365-370; Just, M. et al. (1989), J.Cardiovac. Pharmacol. 14 (Suppl. 11): 129 – 136

Skúška 3: Zábrana agregácie doštičiek ex vivo

Psy oboch pohlaví (zmesné plemeno Labrador/Harrier, telesná hmotnosť 21-28 kg) boli cez noc ponechané o hlade. Skúšané zlúčeniny boli podané v želatínových kapsulách. Pred podaním a 2, 4, 6, 8 a 24 hodín po podaní bolo odobratých 20 ml krvi z cefálnej žily do dextrózy s kyslým citrátom (9 + 1 objemov). Plazma bohatá na doštičky (PRP) bola získaná odstredením. Agregácia doštičiek sa merala v PRP po pridaní kolagénu (1 až 30 µg/ml) a epinefrinu (10 µM) pri 37 °C v agregometri (BioData). Porovnali sa percentá maximálnej agregácie pred podaním a po podaní farmaka. Uvádzajú sa percentá inhibície agregácie pri najnižšej koncentrácii činidla, ktoré vyvolalo nevratnú maximálnu agregáciu. Navyše sa merala doba kutáneho krvácania na oholenom vnútornom predlaktí pomocou prístroja Simplate ® 1 dobách odberu krvi. Vypočítalo sa percentuálne predĺženie doby krvácania po podaní farmaka v porovnaní s hodnotou pred podaním.

4. Výsledky

Inhibícia agregácie doštičiek pomocou skúšaných zlúčenín, meraná inhibíciou kolagénom vyvolanej trombocytopénie u škrečkov (skúška 1).

Zlúčenina (mg/kg)	Dávka	Podanie	Inhibícia (%)
A	10	i.v. 3 min. infúzia	14
C	1	i.v. 1 min. bolus, -30 min.	16
D	1	i.v. 1 min. bolus, -30 min.	18

Koronárny antitrombotický účinok skúšaných zlúčenín, meraný v modeli cyklických prietokov krvi (CFV) v koronárnych artériách psa, vyvolaných zúžením (skúška 2) (% zníženia počtu CFV za 60 minút v prvej a druhej hodine po podaní farmaka v porovnaní s obdobím pred farmakom).

Zlúčenina	Dávka (mg/kg)	Podanie	Zníženie CFV (%) prvá hodina	druhá hodina
A	1	intravenózne	65	90
A	1	intraduodenálne	91	95
B	1	intravenózne	85	100
B	1	intraduodenálne	76	100
E	1	intravenózne	34	100
E	1	intraduodenálne	85	93
F	3	intravenózne	60	100
F	3	intraduodenálne	54	9

Inhibícia agregácie ex vivo u psov po orálnom podaní skúšaných zlúčenín (skúška 3)

Zlúčenina	Dávka (mg/kg)	Inhibícia agregácie (%) (n)	Predĺženie doby krvácania (%)
B	1	62 (5)	82
F	1	86 (5)	80

Uvedené dáta, získané v troch nezávislých skúškach in vivo, jasne ukazujú, že uvedené zlúčeniny sú silnými antitrombotickými činidlami. Obzvlášť v skúškach, vyhodnocujúcich ich koronárny antitrombotický účinok a ich vplyv na agregáciu doštičiek ex vivo, sú významne účinné. V skúške 3 sa v mnohých prípadoch CFV úplne stratil. Vzhľadom na ich preukázané schopnosti zabrániť agregácii doštičiek a tvorbe trombov môžu tieto zlúčeniny zabrániť upchatiu ciev, ktoré môže viesť k infarktom, a sú cennými liečivými zlúčeninami. Sú účinné nielen pri intravenóznom podávaní, ale takisto pri podávaní intraduodenálnom a orálnom, a sú účinné u škrečkov, ako i u psov.

Odborníkmi nemohla byť rozumne očakávaná silná účinnosť, je teda skutočne prekvapujúca. Zlúčeniny, ktoré opísal König et al. v AU-B-73 653 a v US 5 389 614, obsahujú skupinu COOH, to je skupinu voľnej karboxylovej kyseliny v polohe zodpovedajúcej skupine COW v tejto prihláške. Zo skutočnosti, že zlúčeniny podľa Königa zabraňujú väzbe fibrinogénu na jeho receptory a zabraňujú agregácii doštičiek, by odborník nepredpokladal, že súčasné zlúčeniny, ktoré obsahujú esterovú skupinu alebo amidovú skupinu namiesto COOH, budú takisto účinné ako inhibítory agregácie doštičiek a ako antitrombotiká.

Je dobre známe, že schopnosť zlúčeniny prejavovať biochemické a farmakologické účinky silne závisí od štrukturálneho usporiadania a obzvlášť od schopnosti molekuly vytvárať vodíkové väzby s okolitými molekulami, napríklad s receptormi. Ak je v určitej polohe v molekule prítomná skupina, schopná vytvárať vodíkové väzby, môže sa táto molekula viazať na receptor, pokiaľ nie je prítomná, viazať sa nebude. Čo sa týka schopnosti vytvárať vodíkové väzby, prítomné zlúčeniny sa značne líšia od zlúčenín s voľnou skupinou karboxylovej kyseliny, ktorú opísal König, a teda ich farmakologické vlastnosti sa proti citácii Königa nemôžu považovať za samozrejmé, sú však nepredvídateľné.

V prípade voľnej kyseliny acetylsalicylovej a ich esterov je podobná situácia. Kyselina acetylsalicylová, napríklad aspirín, inhibuje enzým cyklooxygenázu a prejavuje rôzne farmakologické účinky, medzi nimi zábranu agregácie doštičiek, a je dobre známou liečivou látkou. To však neplatí o zlúčeninách, ktoré namiesto funkcie voľnej karboxylovej kyseliny obsahujú napríklad skupinu alkylesteru. Takéto zlúčeniny enzým neinhibujú.

Na záver, pre odborníka nie je farmakologická účinnosť týchto zlúčenín samozrejmá, oproti citovaným zlúčeninám s voľnou funkciou karboxylovej kyseliny. Je skutočne prekvapivé, že tieto zlúčeniny sú účinnými antitrombotikami a pozorovaná vynikajúca účinnosť je ešte viac prekvapivá.

Príklady uskutočnenia vynálezu

Produkty boli identifikované pomocou hmotových spektier a/alebo NMR-spektier.

Príklad 1
Metylester 3-[5-(S)-(3-metoxykarbonylaminopropyl)-2,4-dioxo-imidazolidin-3-yl]-benzoyl-L-aspartyl(OMe)-L-fenyl-glycínu

Príklad 1a:
N-(S)-[Benzyloxykarbonyl-(3-benzyloxykarbonyl-aminopropyl)-metyl]-,N'-(3etoxykarbonylfenyl)-močovina

K 4,1 (10,5 mmol) hydrochloridu Z-L-ornitínbenzylesteru a 2 g (10,5 mmol) etylesteru kyseliny 3-izokyanátbenzoovej v 20 ml dimetylformamidu sa pri teplote miestnosti prikvapká 1,2 g (10,5 mmol) N-etylmorfolínu. Reakčná zmes sa mieša počas jednej hodiny pri teplote 50 °C a potom sa zmieša s roztokom hydrogensíranu draselného. Ďalej sa extrahuje etylesterom kyseliny octovej a organická fáza sa vysuší a zahustí.

Výťažok: 4,1 g (71 %).

Príklad 1b:
Hydrochlorid kyseliny 3-[5-(S)-(3-aminopropyl)-2,4-dioxoimidazolidin-3-yl]-benzoovej

4,1 g (7,5 mmol) N-(S)-[benzyloxykarbonyl-(3benzyloxykarbonyl-aminopropyl)-metyl]-,N'-(3-etoxykarbonylfenyl)-močoviny sa zahrieva so 60 ml 6 N kyseliny chlorovodíkovej počas 1 hodiny pod spätným chladičom. Potom sa zmes zahustí, rozmieša sa s etylesterom kyseliny octovej a odsaje sa.
Výťažok: 2,1 g (89 %).
Teplota topenia: 193–196 °C.

Príklad 1c:
Kyselina 3-[5-(S)-(3-metoxykarbonylaminopropyl)-2,4-dioxoimidazolidin-3-yl]-benzoová

314 mg (1 mmol) hydrochloridu kyseliny 3-[5-(S)-(3-aminopropyl)-2,4-dioxoimidazolidin-3-yl]-benzoovej sa rozpustí v 5 ml metylalkoholu a 5 ml vody. Po prídavku 130 mg (1,38 mmol) metyleteru kyseliny chlórmravčej sa pri teplote 10 °C nastaví hodnota pH pomocou 0,1 N hydroxidu sodného na 7. Reakčná zmes sa nechá zohriať na teplotu miestnosti, mieša sa pri tejto teplote počas 4 hodín, okyslí sa pomocou roztoku hydrogensíranu draselného na pH 3 a potom sa zahustí. Získaný zvyšok sa rozmieša s vodou, odsaje sa a vysuší.
Výťažok: 187 mg.
Teplota topenia: 192–194 °C.

Príklad 1d:
Metylester 3-[5-(S)-(3-metoxykarbonylaminopropyl)-2,4-dioxoimidazolidin-3-yl]-benzoyll-L-aspartyl(OMe)-L-fenylglycínu

K 87,5 mg (0,26 mmol) kyseliny 3-[5-(S)-(3-metoxykarbonylaminopropyl)-2,4-dioxo-imidazolidin-3-yl]-benzoovej, 106,2 mg (0,26 mmol H-Asp(OMe)-Phg-OMe-trifluóracetátu a 35,1 mg (0,26 mmol) hydroxybenzotriazolu v 10 ml dimetylformamidu sa pri teplote 0 °C pridá 35 µl (0,28 mmol) N-etylmorfolínu a 58 mg (0,28 mmol) DCC. Reakčná zmes sa mieša počas jednej hodiny pri teplote miestnosti, vyzrážaná močovina sa odsaje a filtrát sa zahustí. Získaný zvyšok sa vyjme do etylesteru kyseliny octovej, premyje sa roztokom hydrogenuhličitanu sodného a roztokom hydrogensíranu draselného a organická fáza sa vysuší a zahustí. Získaný produkt sa na vyčistenie chromatografuje na silikagéli.
Výťažok: 130 mg (92 %).
FAB-MS: 611 $(M+H)^+$.

Príklad 2
Metylester 3-[5-(S)-(3-aminopropyl)-2,4-dioxoimidazolidin-3-yl]-benzoyl-L-aspartyl(OMe)-L-fenylglycínu

Príklad 2a

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

K 9 g (41 mmol) di-terc-butylesteru kyseliny pyrouhličitej a 9,1 g (29 mmol) hydrochloridu kyseliny 3--[5-(S)-(3-aminopropyl)-2,4-dioxoimidazolidin-3-yl]-benzoovej v 40 ml dimetylformamidu sa pri teplote miestnosti prikvapká 6,4 g (56 mmol) N-etylmorfolínu. Reakčná zmes sa mieša počas 15 hodín pri teplote miestnosti, vyzrážaná soľ sa odfiltruje, filtrát sa zahustí, zmieša sa s roztokom hydrogensíranu draselného a extrahuje sa etylesterom kyseliny octovej. Organická fáza sa zmieša s terc-butylmetylesterom a odsaje sa.
Výťažok: 5,9 mg
Teplota topenia: 174–177 °C.

Príklad 2b
Metylester 3-[5-(S)-(3-t-butoxykarbonylaminopropyl)-2,4--dioxoimidazolidin-3-yl]-benzoyl-L-aspartyl(OMe)-L-fenylglycínu

K 300 mg (0,8 mmol) kyseliny 3-[5-(S)-(3-t--butoxykarbonylaminopropyl)-2,4-dioxo-imidazolidin-3--yl]-benzoovej, 330 mg (0,8 mmol) H-Asp(OMe)-Phg--OMe-trifluóracetátu a 110 mg (0,8 mmol) hydrobenztriazolu v 15 ml dimetylformamínu sa pri teplote 0 °C pridá 0,1 ml (0,8 mmol) N-etylmorfolínu a 180 mg (0,87 mmol) DCC. Reakčná zmes sa mieša počas jednej hodiny pri teplote 0 °C a počas 20 hodín pri teplote miestnosti, vyzrážaná močovina sa odfiltruje a filtrát sa zahustí. Získaný zvyšok sa vyjme do etylesteru kyseliny octovej, premyje sa roztokom hydrogenuhličitanu sodného a roztokom hydrogensíranu draselného a organická fáza sa potom vysuší a zahustí. Získaný produkt sa na vyčistenie chromatografuje na silikagéli.

Výťažok: 490 mg.

Príklad 2c
Metylester 3-[5-(S)-(3-aminopropyl-2,4-dioxoimidazolidin-3-yl]-benzoyl-L-aspartyl(OMe)-L-fenylglycínu

490 mg (0.75 mmol) metylesteru 3-[5-(S)-(3-t--butoxykarbonylaminopropyl)-2,4-dioxo-imidazolidin-3--yl]-benzoyl-L-aspartyl(OMe)-L-fenylglycínu sa zmieša s 0,7 ml 90 % kyseliny trifluóroctovej a 10 ml metylénchloridu. Reakčná zmes sa potom mieša počas 20 hodín pri teplote miestnosti, za vysokého vákua sa zahustí a získaný zvyšok sa kvôli vyčisteniu chromatografuje na Sephadexe LH20 pomocou homogénnej zmesi butanolu, ľadovej kyseliny octovej a vody.
Výťažok: 370 mg (74 %)
Teplota topenia: 40 - 45 °C.

Príklad 3
Metylester 3-[5-(S)-(3-acetylaminopropyl-2,4-dioxoimidazolidin-3-yl]-benzoyl-L-aspartyl(OMe)-L-fenylglycínu

1,50 g (4,70 mmol) kyseliny 3-[5-(S)-(3--acetamidopropyl)-2,4-dioxoimidazolin-3-yl]-benzoovej a 1,92 g (4,70 mmol) L-aspartyl(OMe)-L-fenylglycín-Ome sa rozpustí v 70 ml dimetylformamidu a pri teplote 0 °C sa za miešania zmieša s 1,07 g (5,17 mmol) dicyklohexylkarbo-diimidu, 0,63Mg (4,70 mmol) hydroxybenztriazolu a 0,6 ml (4,70 mmol) N-etylmorfolínu. Po 24 hodinách sa zmes prefiltruje a filtrát sa vo vákuu zahustí. Získaný zvyšok sa vyjme do etylacetátu, premyje sa nasýteným roztokom hydrogenuhličitanu sodného a vodou, vysuší sa a na rotačnej odparke sa zahustí. Tento zvyšok sa chromatografuje na silikagéli (dichlórmetán/metylalkohol 98 : 2 a 95 : 5). Frakcia obsahujúca požadovanú substanciu sa mrazovo vysuší.
Výťažok: 0,65 g (23 % teórie)
Teplota topenia: 60-75 °C
$(\alpha)_D^{20} = + 4,35$ °(c = 0,92, metanol)
FAB-MS = 592,2 $(M+H)^+$.

Nasledujúce zlúčeniny sa vyrobia analogicky, ako je opísané v príkladoch 1 až 3.

Príklad 4
Benzylester [5-(R,S)-(4-formamidinobenzyl)-2,4-dioxo-imidazolidin-3-yl]-acetyl-L-aspartyl(OBz)-L-valínu

Príklad 5
Etylester [5-(S)-4-aminobutyl)-2,4-dioxoimidazolidin-3--yl]-acetyl-L-aspartyl-(OEt)-L-lyzínu

Príklad 6
Metylester [5-(4-izopropyloxykarbonylaminometylbenzyl-idén)-2,4-dioxo-imidazolidin-3-yl]-acetyl-L-aspartyl(O-iPr)-
-L-valínu

Príklad 7
[5-(4-Metoxykarbonylformamidinobenzylidén)-2,4-dioxo-imidazolidin-3-yl]acetyl-L-aspartyl-L-fenylglycín

Príklad 8
Izopropylester [5-(S)-(3-dimetoxykarbonylguanidino-propyl)-2,4-oxo-2-tioxoimidazolidin-3-yl]-acetyl-L--aspartyl(OMe)-L-fenylglycínu

Príklad 9
Etylester [5-(4-etoxykarbonyformamidinobenzylidén)-1--metyl-2,4-dioxoimidazolidin-3-yl]-acetyl-L-aspartyl(OEt)--L-fenylglycínu

Príklad 10
Metylester [5-(R,S)-(4-formamidinobenzyl)-2,4-dioxo-imidazolidin-3-yl]-acetyl-L-aspartyl(OMe)-L-fenylglycínu

Príklad 11
[5(S)-(4-Metoxykarbonylaminobutyl)-2,4-dioxoimidazolidin-3-yl]-propionyl-L-glutamyl-L-valín

Príklad 12
Metylester [5-(4-acytylformamidinobenzylidén)-2,4-dioxo-imidazolidin-3-yl]-acetyl-L-aspartyl(OMe)-L-fenylglycín

Príklad 13
Metylester [5-(4-metoxykarbonylformamidinobenzyl)-2,4--dioxoimidazolidin-3-yl]-acetyl-L-aspartyl(OMe)-L-fenylglycínu

Príklad 14
Metylester [5-(4-aminometylbenzylidén)-2,4-dioxo-imidazolidin-3-yl]-acetyl-L-aspartyl(OtBu)-L-fenylglycínu

Príklad 15
Metylester [5-(S)-(4-guanidinobenzyl)-2,4-dioxoimidazolidin-3-yl]-acetyl-L-aspartyl(OMe)-L-fenylglycínu

Príklad 16
a) [5-(S,R)-(4-Formamidinobenzyl)-2,4-dioxoimidazolidin--3-yl]-acetyl-L-aspartyl(O-izopropyl)-L-fenylglycín-terc-butylester-acetát

K suspenzii 1,6 g (4 mmol) H-L-aspartyl(O--izopropyl)-L-fenylglycín-terc-butylester-hydrochloridu, 1,16 g kyseliny[5-(S,R)-(4-formamidinobenzyl)-2,4--dioxoimidazolidin-3-yl]-octovej a 540 mg HOBt v 25 ml dimetylformamidu sa pridá pri teplote 0 °C 880 mg dicyklohexylkarbodiimidu. Reakčná zmes sa mieša jednu hodinu pri teplote 0 °C a 3 hodiny pri teplote miestnosti. Potom sa vytvorená zrazenina odsaje, filtrát sa zahustí a získaný zvyšok sa chromatografuje v zmesi metylénchloridu, metylalkoholu, vody a kyseliny octovej 85 : 15 : 2 : 2. Po zahustení sa získaný zvyšok mrazovo vysuší.

Výťažok: 2,29 g
$(\alpha)_D^{23}$ = -0,8 ° (c = 1, metanol).

Príklad 17
[5-(S,R)-(4-Formamidinobenzyl)-2,4-dioxoimidazolidin-3--yl]-acetyl-L-aspartyl(O-izopropyl)-L-fenylglycín

1,2 g [5-(S,R)-(4-formamidinobenzyl)-2,4-dioxoimidazolidin-3-yl]-acetyl-L-aspartyl(O-izopropyl)-L-fenylglycín-terc-butylester-acetátu sa rozpustí v 12 ml 90 % vodného roztoku kyseliny trifluóroctovej. Tento roztok sa nechá stáť jednu hodinu pri teplote miestnosti a potom sa zahustí. Získaný roztok sa rozdelí medzi vodu a dietyléter, nerozpustná substancia sa odsaje a premyje sa dietyléterom.
Výťažok: 560 mg
$(\alpha)_D^{22}$ = -9,8 °(c = 1, metanol).

Príklad 18
[5-(S,R)-(4-Formamidinobenzyl)-2,4-dioxoimidazolidin-3--yl]-acetyl-L-aspartyl-(O-izopropyl)-L-fenylglycín-izopropylester-acetát

K suspenzii 3,03 g kyseliny [5-(S,R)-(4--formamidinobenzyl)-2,4-dioxoimidazolidin-3-yl]-octovej, 4,18 g H-L-aspartyl(O-terc-butyl)-L-fenylglycín-izopropylester-hydrochloridu a 1,4 g HOBt v 25 ml dimetylformamidu sa pridá pri teplote 0 °C 2,29 g dicyklohexylkarbodiimidu. Reakčná zmes sa mieša jednu hodinu pri teplote 0 °C a 5 hodín pri teplote miestnosti. Potom sa odsaje vytvorená zrazenina, filtrát sa zahustí a získaný zvyšok sa chromatografuje na silikagéli s použitím zmesi metylénchloridu, metylalkoholu, vody a kyseliny octovej 85 : 15 : 2 : 2. Po zahustení sa získaný zvyšok mrazovo vysuší.

Výťažok: 4,9 g
$(\alpha)_D^{22}$ = -0,4 ° (c = 1, metanol).

Príklad 19
[5-(S,R)-(4-Formamidinobenzyl)-2,4-dioxoimidazolidin-3--yl]-acetyl-L-aspartyl-L-fenylglycín-diizopropylester-acetát

K suspenzii 580,6 mg kyseliny [5-(S,R)-(4--formamidinobenzyl)-2,4-dioxoimidazolidin-3-yl]-octovej, 773,8 g H-L-aspartyl-L-fenylglycín-diizopropylester-hydrochloridu a 270 mg HOBt v 25 ml dimetylformamidu sa pridá pri teplote 0 °C 440 mg dicyklohexylkarbodiimidu. Reakčná zmes sa mieša jednu hodinu pri teplote 0 °C a 5 hodín pri teplote miestnosti. Potom sa odsaje vytvorená zrazenina, filtrát sa zahustí a získaný zvyšok sa chromatografuje na silikagéli s použitím zmesi metylénchloridu, metylalkoholu, vody a kyseliny octovej 85 : 15 : 2 : 2. Po zahustení sa získaný zvyšok mrazovo vysuší.
Výťažok: 1,04 g
$(\alpha)_D^{24}$ = -4,0 ° (c = 1, metanol).

Príklad 20

Metylester 3-[5-(S)-3-/1-acetoxyetoxy-karbonyl-amino/--propyl)-2,4-dioxoimidazolidin-3-yl]-benzoyl-L-aspartyl(OMe)-L-fenylglycínu

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

2,50 g (7,97 mmol) kyseliny 3-[5-(S)-(3--aminopropyl)-2,4-dioxoimidazolidin-3-yl]-benzoovej a 2,15 g (7,97 mmol) (1-acetoxyetyl)-(p-nitrofenyl)--karbonátu sa rozpustí v 50 ml dimetylformamidu, zmieša sa s 3,33 ml (24 mmol) trietylamínu a mieša sa 3 hodiny pri teplote miestnosti. Potom sa zmes vo vákuu zahustí a získaný zvyšok sa chromatografuje na silikagéli (dichórmetán/metylalkohol/ľadová kyselina octová).
Výťažok: 1,95 g (60 % teórie),
olejovitá látka.

b) Metylester 3-[5-(S)-3-/1-acetoxyetoxy-karbonyl-amino/--propyl)-2,4-dioxoimidazolidin-3-yl]-benzoyl-L-aspartyl(OMe)-L-fenylglycínu

0,42 g (1,013 mmol) kyseliny 3-[5-(S)-3-/1--acetoxyetoxy-karbonyl-amino/-propyl)-2,4-dioxoimidazolidin-3-yl]-benzoovej a 0,42 g (1,03 mmol)L--aspartyl(OMe)-L-fenylglycín-OMe-trifluóracetátu sa rozpustí v 15 ml dimetylformamidu a pri teplote 0 °C sa za miešania zmieša s 0,23 g (1,13 mmol) dicyklohexylkarbodiimidu, 0,014 g (1,03 mmol) hydroxybenzotriazolu a 0,13 ml (1,03 mmol) N-etylmorfolínu. Po 24 hodinách sa zmes prefiltruje a filtrát sa vo vákuu zahustí. Získaný zvyšok sa vyjme do etylesteru kyseliny octovej, premyje sa nasýteným roztokom hydrogen-uhličitanu sodného a vodou, vysuší sa a na rotačnej odparke sa zahustí. Získaný zvyšok sa chromatografuje na silikagéli (dichlórmetán/metylalkohol 95 : 5). Frakcie, obsahujúce substancie, sa zahustia vo vákuu.
Výťažok: 0,22 g (32 % teórie)
Teplota topenia: 60 – 66 °C
$(\alpha)_D^{20}$ = +21,58 ° (c = 0,695, metanol)
FAB-MS : 684,2 $(M+H)^+$

Príklad 21
3-[5-(S)-(3-Benzyloxykarbonylamino-propyl)-4-oxo-2--tioxoimidazolidin-3-yl]-benzoyl-L-aspartyl-L-fenylglycín
FAB-MS : 676,4 $(M+H)^+$

Príklad 22
3-[5-(S)-(3-Acetylamino-propyl)-2,4-dioxoimidazolidin-3--yl]-benzoyl-L-aspartyl-L-fenylglycín
FAB-MS : 568,2 $(M+H)^+$

Príklad 23
Diizopropylester 3-[5-(S)-(3-acetylamino-propyl)-2,4-dioxoimidazolidin-3-yl]-benzoyl-L-aspartyl-L-fenylglycín
FAB-MS : 652,3 $(M+H)^+$

Príklad 24
Diizopropylester 3-[5-(S)-(guanidinometyl)-2,4-dioxo--imidazolidin-3-yl]-benzoyl-L-aspartyl-L-fenylglycínu
FAB-MS : 624,2 $(M+H)^+$

Príklad 25
Diizopropylester 3-[5-(S)-(metoxykarbonylguanidinometyl)-2,4-dioxoimidazolidin-3-yl]-benzoyl-L-aspartyl-L--fenylglycínu
FAB-MS : 682,3 $(M+H)^+$

Nasledujúce príklady A až H sa týkajú farmaceutických prípravkov.

Príklad A
Emulzia s 3 mg účinnej látky na 5 ml sa môže vyrobiť podľa nasledujúcej receptúry:

účinná látka	0,06 g
neutrálny olej	q. s.
nátriumkarboxymetylcelulóza	0,6 g
polyoxyetylénstearát	q. s.
čistý glycerol	0,6 až 2 g
aromatické látky	q. s.
voda (demineralizovaná alebo destilovaná)	do 100 ml.

Príklad B
Tabletky sa môžu vyrobiť podľa nasledujúcej receptúry:

účinná látka	2 mg
laktóza	60 mg
kukuričný škrob	30 mg
rozpustný škrob	4 mg
stearát horečnatý	4 mg
	100 mg

Príklad C
Na výrobu mäkkých želatínových kapsúl s 5 g účinnej látky na jednu kapsulu je vhodné nasledujúce zloženie:

účinná látka	5 mg
zmes triglyceridov z kokosového oleja	150 mg
	155 mg

Príklad D
Na výrobu dražé je vhodné nasledujúce zloženie:

účinná látka	3 mg
kukuričný škrob	100 mg
laktóza	55 mg
hydrogenfosforečnan vápenatý	30 mg
rozpustný škrob	3 mg
stearát horečnatý	5 mg
koloidná kyselina kremičitá	4 mg
	200 mg

Príklad E
Dražé obsahujúce účinnú látku podľa vynálezu a inú terapeuticky účinnú látku:

účinná látka	6 mg
propanol	40 mg
mliečny cukor	90 mg
kukuričný škrob	90 mg
hydrogenfosforečnan vápenatý	34 mg
rozpustný škrob	3 mg
stearát horečnatý	3 mg
koloidná kyselina kremičitá	4 mg
	270 mg

Príklad F
Dražé obsahujúce účinnú látku podľa vynálezu a inú terapeuticky účinnú látku:

účinná látka	5 mg
pirlindol	5 mg
mliečny cukor	60 mg
kukuričný škrob	90 mg
hydrogenfosforečnan vápenatý	30 mg
rozpustný škrob	3 mg
stearát horečnatý	3 mg
koloidná kyselina kremičitá	4 mg
	200 mg

Príklad G
Kapsuly obsahujúce účinnú látku podľa vynálezu a inú terapeuticky účinnú látku:

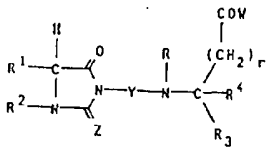
účinná látka	5 mg
nicergolín	5 mg
kukuričný škrob	185 mg
	195 mg

Príklad H
Injekčný roztok s 1 mg účinnej látky na ml je možné vyrobiť podľa nasledujúcej receptúry:

účinná látka	1,0 mg
polyetylénglykol 400	0,3 mg
chlorid sodný	2,7 mg
voda na injekcie	do 1 ml

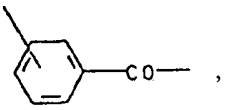
PATENTOVÉ NÁROKY

1. Deriváty imidazolidínu všeobecného vzorca (I)



(I),

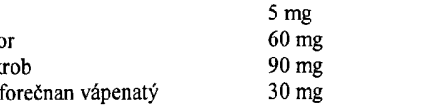
v ktorom
Y znamená skupinu $-(CH_2)_m-CO-$, pričom
m znamená celé číslo 1 až 4 , alebo skupinu



,

r znamená číslo 0 až 3;
Z znamená kyslíkový atóm alebo atóm síry;
W znamená alkoxyskupinu s 1 až 28 uhlíkovými atómami, arylalkoxyskupinu so 6 až 14 uhlíkovými atómami v aryle a s 1 až 8 uhlíkovými atómami v alkoxyle, aryloxyskupinu so 6 až 14 uhlíkovými atómami, aminoskupinu, monoalkylaminoskupinu s 1 až 18 uhlíkovými atómami alebo dialkylaminoskupinu s 1 až 18 uhlíkovými atómami v alkyloch;

R znamená vodíkový atóm alebo alkylovú skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atómami;
R^1 znamená skupinu $-(CH_2)_n-NH-X$, pričom
n znamená celé číslo 1 až 6,
ďalej skupinu $-(CH_2)_p-C_6H_4-(CH_2)_q-NH-X$, alebo skupinu $-(CH_2)_p-C_6H_4-(CH_2)_q-C(=NX^2)-NH_2$, pričom
p znamená číslo 1 až 3 a
q znamená číslo 0 až 2,
pričom ale tiež môže byť namiesto skupiny



pričom
X znamená vodíkový atóm, alkylovú skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atómami, alkoxykarbonylovú skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atómami v alkoxyle, alkylkarbonylovú skupinu

s 1 až 6 uhlíkovými atómami v alkyle, alkylkarbonyloxyalkoxykarbonylovú skupinu s 1 až 18 uhlíkovými atómami v alkyle a s 1 až 6 uhlíkovými atómami v alkoxyle, 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, kyanoskupinu, hydroxyskupinu, alkoxyskupinu s 1 až 6 uhlíkovými atómami, aminoskupinu alebo skupinu vzorca (II)



(II),

pričom

R´a R´´ nezávisle od seba znamenajú vodíkový atóm, alkylovú skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atómami, alkoxykarbonylovú skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atómami v alkoxyle, alkylkarbonylovú skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atómami v alkyle, alkylkarbonyloxyalkoxykarbonylovú skupinu s 1 až 18 uhlíkovými atómami v alkyle a s 1 až 6 uhlíkovými atómami v alkoxyle, 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, kyanoskupinu, hydroxyskupinu, alkoxyskupinu s 1 až 6 uhlíkovými atómami alebo aminoskupinu,

X^1 znamená skupinu $-(CH_2)_q-NH-X$ alebo skupinu $-(CH_2)_9-C(=NX^2)-NH_2$ a

X^2 znamená vodíkový atóm, alkylovú skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atómami, alkoxykarbonylovú skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atómami v alkoxyle, alkylkarbonylovú skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atómami v alkyle, alkylkarbonyloxyalkoxykarbonylovú skupinu s 1 až 18 uhlíkovými atómami v alkyle a s 1 až 6 uhlíkovými atómami v alkoxyle, 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, kyanoskupinu, hydroxyskupinu, alkoxyskupinu s 1 až 6 uhlíkovými atómami alebo aminoskupinu,

R^2 znamená vodíkový atóm alebo alkylovú skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atómami,

R^3 znamená vodíkový atóm alebo fenylovú skupinu a

R^4 znamená vodíkový atóm, skupinu $-COOR^5$, $-CO-N(CH_3)R^5$ alebo $-CO-NH-R^5$, pričom

R^5 znamená vodíkový atóm alebo alkylovú skupinu s 1 až 28 uhlíkovými atómami, ktorá je prípadne raz alebo niekoľkokrát substituovaná rovnakými alebo rôznymi zvyškami vybranými zo skupiny zahrnujúcej hydroxyskupinu, hydroxykarbonylovú skupinu, amino-karbonylovú skupinu, monoalkylaminokarbonylovú alebo dialkylaminokarbonylovú skupinu so vždy 1 až 18 uhlíkovými atómami v alkyle, aminoalkylamino-karbonylovú skupinu s 2 až 14 uhlíkovými atómami v alkyle, aminoalkylfenylalkylaminokarbonylovú skupinu so vždy 1 až 3 uhlíkovými atómami v alkyle, alkyl-karbonylaminoalkylfenylalkylaminokarbonylovú skupinu s 1 až 18 uhlíkovými atómami v prvom alkyle a vždy 1 až 3 uhlíkovými atómami v ďalších dvoch alkyloch, alkylkarbonylaminoalkylaminokarbonylovú skupinu s 1 až 18 uhlíkovými atómami v prvom alkyle a s 2 až 14 uhlíkovými atómami v druhom alkyle, fenylalkoxykarbonylovú skupinu s 1 až 8 uhlíkovými atómami v alkoxyle, aminoskupinu, merkaptoskupinu, alkoxyskupinu s 1 až 18 uhlíkovými atómami, alkoxykarbonylovú skupinu s 1 až 18 uhlíkovými atómami v alkoxyle, cykloalkylovú skupinu s 3 až 8 uhlíkovými atómami, atóm halogénu, nitroskupinu, trifluórmetylovú skupinu alebo skupinu R^6, pričom

R^6 znamená arylovú skupinu so 6 až 14 uhlíkovými atómami, arylalkylovú 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 ako heteroatóm môže obsahovať jeden, dva alebo tri rovnaké alebo rôzne atómy zo skupiny zahrnujúcej dusík, kyslík alebo síru, pričom arylový zvyšok a nezávisle os neho heterocyklický zvyšok môže byť prípadne raz alebo niekoľkokrát substituovaný rovnakými alebo rôznymi zvyškami zo skupiny zahrnujúcej alkylovú skupinu s 1 až 18 uhlíkovými atómami, alkoxyskupinu s 1 až 18 uhlíkovými atómami, atóm halogénu, nitroskupinu, alebo trifluórmetylovú skupinu, alebo znamená zvyšok R^7, pričom

R^7 znamená skupinu $-NR^8R^9$, $-OR^8$, $-SR^8$, aminokyselinový postranný reťazec, zvyšok prírodnej alebo neprírodnej aminokyseliny, iminokyseliny alebo dipeptidu, ako aj ich estery a amidy, pričom voľné funkčné skupiny môžu byť chránené ochrannými skupinami bežnými v chémii peptidov, alebo znamená zvyšok $-COR^{7'}$, kde $R^{7'}$ má význam uvedený pre R^7, pričom

R^8 znamená vodíkový atóm, alkylovú skupinu s 2 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 1 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, arylalkoxykarbonylovú skupinu so 6 až 14 uhlíkovými atómami v aryle a s 1 až 18 uhlíkovými atómami v alkoxyle, pričom alkylové skupiny môžu byť prípadne substituované aminoskupinou, zvyšok prírodnej alebo neprírodnej aminokyseliny, iminokyseliny alebo dipeptidu a

R^9 znamená vodíkový atóm, alkylovú skupinu s 1 až 18 uhlíkovými atómami, 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,

ako aj ich fyziologicky prijateľné soli, pričom sú vylúčené deriváty imidazolidínu všeobecného vzorca (I), v ktorom súčasne

Y znamená skupinu $-CH_2-CO-$,

r znamená číslo 1,

Z znamená atóm kyslíka,

W znamená terc-butoxyskupinu,

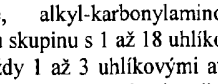
R, R^2 a R^3 znamená vodíkový atóm,

R^4 znamená $-CONHR^5$,

R^1 znamená skupinu $-(CH_2)_k-NH-X^a$, pričom

K znamená celé číslo 3 alebo 4 a

X^a znamená vodíkový atóm, alkylovú skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atómami alebo zvyšok vzorca



v ktorom R'^a a R''^a znamenajú nezávisle od seba vodíkový atóm alebo alkylovú skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atómami.

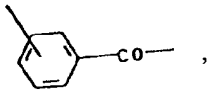
2. Deriváty imidazolidínu podľa nároku 1 všeobecného vzorca (I),

v ktorom

Y znamená skupinu $-(CH_2)_m-CO-$, pričom

m znamená číslo 1 alebo 2,

alebo znamená skupinu



r znamená číslo 1;

Z znamená atóm kyslíka alebo síry;

W znamená alkoxyskupinu s 1 až 4 uhlíkovými atómami, obzvlášť metoxyskupinu, etoxyskupinu alebo 2-propyloxyskupinu;

R znamená vodíkový atóm;

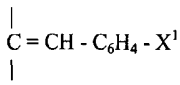
R^1 znamená skupinu $-(CH_2)_n-NH-X$, pričom

n znamená celé číslo 1 až 4,

ďalej skupinu $-CH_2-C_6H_4-(CH_2)_q-NH-X$, alebo skupinu $-CH_2-C_6H_4-(CH_2)_q-C=(NX^2)-NH_2$, pričom

q znamená číslo 0 alebo 1;

pričom ale tiež môže byť namiesto skupiny



skupina ;

pričom

X znamená vodíkový atóm, alkoxykarbonylovú skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atómami v alkoxyle, alkylkarbonylovú skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atómami v alkyle, arylalkoxykarbonylovú skupinu so 6 až 14 uhlíkovými atómami v aryle a s 1 až 6 uhlíkovými atómami v alkoxyle, alebo skupinu vzorca (II)

 (II),

pričom

R´ a R´´ nezávisle od seba znamenajú vodíkový atóm, alkylkarbonylovú skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atómami, alkoxykarbonylovú skupinu 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;

X^1 znamená skupinu $-(CH_2)_q-NH-X$ alebo skupinu $-C(=NX^2)-NH_2$, pričom

q znamená číslo 0 alebo 1, a

X^2 znamená vodíkový atóm, alkoxykarbonylovú skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atómami, alkylkarbonylovú skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atómami 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 metylovú skupinu;

R^3 znamená vodíkový atóm a

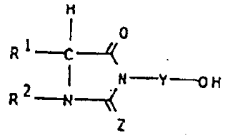
R^4 znamená skupinu $-CO-NH-R^5$, pričom

$-NH-R^5$ znamená zvyšok α-aminokyseliny, jej omega-aminoalkylamid s 2 až 8 uhlíkovými atómami v alkyle alebo jej alkylester s 1 až 8 uhlíkovými atómami v alkyle alebo jej benzylester.

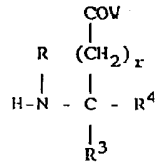
3. Deriváty imidazolidínu podľa nároku 2 všeobecného vzorca (I), v ktorom je α-aminokyselinovým zvyškom vo význame skupiny $-NH-R^5$ zvyšok valínu, lyzínu, fenylalanínu, fenylglycínu alebo 4-chlór-fenylglycínu.

4. Deriváty imidazolidínu podľa nároku 2 všeobecného vzorca (I), v ktorom omega-aminoalkylamid s 2 až 8 uhlíkovými atómami znamená 4-aminobutylamid.

5. Spôsob výroby derivátov imidazolidínu podľa nároku 1 až 4, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že sa uskutočňuje fragmentová kondenzácia zlúčeniny všeobecného vzorca (III)

 (III)

so zlúčeninou všeobecného vzorca (IV)

 (IV)

pričom substituenty R, R^1 až R^4 a r, Y, Z a W majú význam uvedený v nároku 1.

6. Deriváty imidazolidínu všeobecného vzorca (I) podľa nárokov 1 až 4 ako inhibítory agregácie trombocytov.

7. Farmaceutický preparát, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že ako účinnú látku obsahuje jeden alebo niekoľko derivátov imidazolidínu všeobecného vzorca (I) podľa nárokov 1 až 4 alebo ich fyziologicky prijateľné soli spoločne s farmaceuticky prijateľnými nosičmi a prísadami.

Koniec dokumentu