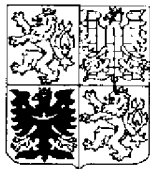


PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

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

(19) ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: 06.07.1999
(32) Datum podání prioritní přihlášky: 15.07.1998
(31) Číslo prioritní přihlášky: 1998/19831710
(33) Země priority: DE
(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: 13.06.2001
(Věstník č. 6/2001)
(86) PCT číslo: PCT/EP99/04673
(87) PCT číslo zveřejnění: WO00/03973

(21) Číslo dokumentu:

2001 - 141

(13) Druh dokumentu: A3

(51) Int. Cl. ⁷:

C 07 C 243/38
C 07 D 235/30
C 07 C 241/02
A 61 K 31/15
A 61 K 31/415
A 61 P 9/00
A 61 P 29/00

(71) Přihlašovatel:

MERCK PATENT GMBH, Darmstadt, DE;

(72) Původce:

Hölzemann Günter, Seeheim-Jugenheim, DE;
Goodman Simon, Darmstadt, DE;
Kessler Horst, Schwalbach, DE;
Gibson Christoph, München, DE;
Schmitt Jörg Simon, München, DE;

(74) Zástupce:

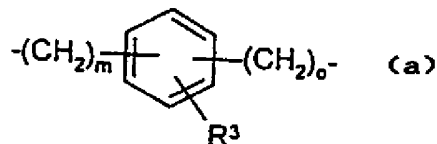
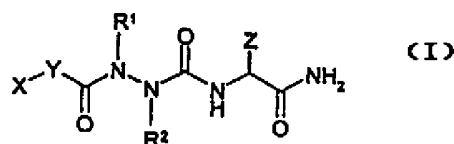
Matějka Jan JUDr., Národní 32, Praha 1, 11000;

(54) Název přihlášky vynálezu:

Derivát diacylhydrazinu jakožto integrinový inhibitor, způsob jeho přípravy, jeho použití a farmaceutický prostředek, který ho obsahuje

(57) Anotace:

Derivát diacylhydrazinu obecného vzorce I, kde jednotlivé symboly mají specifický význam a jeho soli a solváty jakožto inhibitor integrinu je vhodný pro výrobu farmaceutických prostředků k ošetřování a profylaxi nemocí jako jsou thrombosa, srdeční infarkt, koronární onemocnění srdce, arteriosklerosa, nádorová onemocnění, osteoporosa, záněty a infekce a patologické procesy probíhající a šířící se angiogenezi.



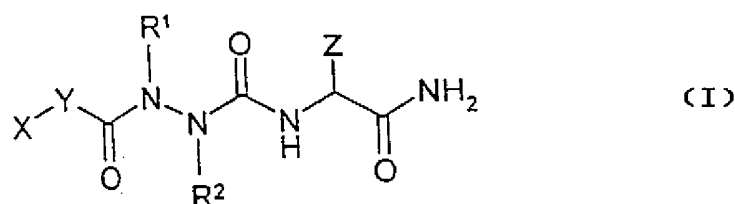
01-3611-00-Ma

Derivát diacylhydrazinu jakožto integrinový inhibitor, způsob jeho přípravy, jeho použití a farmaceutický prostředek, který ho obsahuje

Oblast techniky

Vynález se týká derivátů diacylhydrazinu jakožto integrinového inhibitoru, způsobu jeho přípravy, jeho použití a farmaceutických prostředků, které ho obsahují.

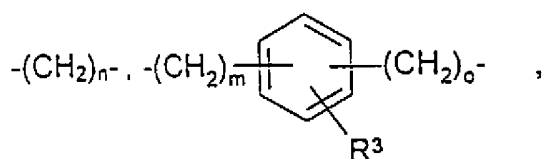
Vynález se týká derivátů diacylhydrazinu obecného vzorce I



kde znamená

X skupinu $\text{H}_2\text{N}-\text{C}(=\text{NH})-$, $\text{H}_2\text{N}-\text{C}(=\text{NH})-\text{NH}-$, $\text{A}-\text{C}(=\text{NH})-\text{NH}$, Het^1- nebo $\text{Het}^1-\text{NH}-$,

Y skupinu



$-(\text{CH}_2)_s-\text{CH}(\text{R}^4)-(\text{CH}_2)_t-$ nebo $-(\text{CH}_2)_p-\text{Het}^2-(\text{CH}_2)_q-$,

Z skupinu $-(\text{CH}_2)_r-\text{R}^5$,

R^1 , R^2 vždy na sobě nezávisle atom vodíku nebo skupinu A,

R^3 atom vodíku, fluoru, chloru, bromu skupinu A, OA nebo OCF_3 ,

- R⁴ nesubstituovanou nebo atomem fluoru, chloru, bromu, skupinou A, OA nebo OCF₃ substituovanou fenylovou skupinu,
- R⁵ skupinu COOH, COOA, CONH₂, SO₃H, PO₃H₂ nebo tetrazolylovou skupinu,
- Het¹ jednokruhovou nebo dvoukruhovou heterocyklickou skupinu s 1 až 4 atomy dusíku nesubstituovanou nebo substituovanou jednou nebo dvěma skupinami NH₂,
- Het² pětičlennou nebo šestičlennou heterocyklickou aromatickou skupinu s 1 až 4 atomy dusíku a/nebo síry nesubstituovanou nebo substituovanou jednou nebo dvěma skupinami ze souboru zahrnujícího atom fluoru, chloru, bromu, skupinu A, OA a OCF₃,
- A alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku,
- n 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 nebo 8,
- m, o, p, q, r, s, t vždy na sobě nezávisle 0, 1, 2, 3, 4 nebo 5 a

a jejich solí a solvátů.

Dosavadní stav techniky

Podobné sloučeniny jsou částečně známy například z amerického patentového spisu číslo US 5 741796.

Úkolem vynálezu je vyvinout nové sloučeniny s hodnotnými vlastnostmi, které by se zvláště hodily pro výrobu léčiv.

Podstata vynálezu

Podstatou vynálezu je shora charakterizovaný derivát di-
-acylhydrazinu jakožto integrinový inhibitor.

S překvapením se zjistilo, že sloučeniny obecného vzorce I a jejich soli mají při dobré snášenlivosti velmi hodnotné farmakologické vlastnosti. Především působí jako inhibitory integrinu, přičemž především inhibují vzájemné působení αv -, $\beta 3$ - nebo $\beta 5$ -integrinových receptorů s ligandy, například vazbu fibrinogenu na $\beta 3$ -integrinový receptor. Obzvláštní účinnost vykazují sloučeniny obecného vzorce I v případě integrinů $\alpha v\beta 1$, $\alpha v\beta 3$, $\alpha v\beta 5$, $\alpha IIb\beta 3$ jakož také $\alpha v\beta 6$ a $\alpha v\beta 8$. Zjistilo se, že jsou obzvláště mocnými selektivními inhibitory vitronektinového receptoru $\alpha v\beta 3$.

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

P.C. Brooks, R.A. Clark a D.A. Cheresh (Science 264, str. 569 až 571, 1994) uvádějí, že vývoj angiogeneze závisí na vzájemném působení vaskulárních integrinů a extracelulárních matricových proteinů.

Možnost použití inhibice tohoto vzájemného působení a tím navození apoptosy (programované umírání buněk) angiogenních vaskulárních buněk působením cyklického peptidu popsal 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).

Sloučeniny obecného vzorce I, které blokují interakci integrinových receptorů a ligandů, jako fibrinogen k fibrinogenovému receptoru (glykoprotein IIb/IIIa), zabraňují jakožto GPIIb/IIIa antagonisty, rozšiřování nádorových buněk metastá-

zováním. Je to doloženo následujícím pozorováním.

Sloučeniny obecného vzorce I mohou brzdit vázání metalo-proteináz na integriny a tak bránit buňkám využívat enzymatickou aktivitu proteinázy. Příkladem je možnost brzdícího působení vazby MMP-2- (matrice-metallo-proteináza-2-) na vitronektinový receptor $\alpha v \beta 3$, prostřednictvím cyklo-RGD-peptidu (P.C. Brooks a kol., Cell 85, str. 683 až 693, 1996).

K rozšiřování nádorových buněk z lokalizovaného nádoru do vaskulárního systému dochází vytvářením mikroaregátů (mikrothrombů) jako následek vzájemného působení nádorových buněk a krevních destiček. Nádorové buňky jsou odstíněny ochranou v mikroagregátu a nejsou od buněk imunitního systému rozpoznány.

Mikroagregáty se mohou usazovat na stěnách cév, tím usnadňují další penetraci nádorových buněk do tkáně. Jelikož je vytváření mikrotrombů zprostředkováváno vázáním fibrinogenu na fibrinogenové receptory na aktivovaných krevních destičkách, mohou být GPIIa/IIIb antagonisty považovány za účinné inhibitory metastáz.

Sloučeniny obecného vzorce I se mohou používat jakožto účinná léčiva v humanní a veterinární medicíně zvláště k profylaxi a/nebo k ošetřování nemocí krevního oběhu, thrombocy, infarktu myokardu, arteriosklerosy, zánětů, apoplexie, anginy pectoris, nádorových onemocnění, osteolytických nemocí, jako je zvláště osteoporosa, patologicky angiogenních nemocí, jako jsou například záněty, oftalmologických onemocnění, diabetické retinopathie, rohovkové degenerace, krátkozrakosti, okulární histoplasmosy, reumatické arthritidy, osteoarthritis, rubeotického glaukomu, vředovité kolitis, Crohnovy nemoci, atherosklerosy, lupenky, angiogenesy a restenosy po angioplastii, rozptýlené sklerosy, virových infekcí, bakteriálních infekcí, plísňových infekcí, akutního selhání ledvin a při pod-

poře procesů hojení ran a při podpoře léčivých procesů.

Sloučeniny obecného vzorce I se mohou používat jakožto antimikrobiálně působící látky při operacích, při kterých se používá biologického materiálu, implantátů, katheteru nebo srdečních stimulátorů. Přitom tyto sloučeniny působí antisepticky. Účinnost antimikrobiální aktivity se může doložit způsobem, který popsal P. Valentin-Weigund a kol. (Infection and Immunity, str. 2851 až 2855, 1988).

Jelikož sloučeniny obecného vzorce I představují inhibitory vazby fibrinogenu a tím ligandy receptorů fibrinogenu na krevní destičky, jsou použitelné jako diagnostika k detekci a k lokalizaci thrombů ve vaskulárním systému in vivo, pokud jsou například substituovány radioaktivním nebo UV detekovatelným zbytkem.

Sloučeniny obecného vzorce I jakožto inhibitory vazby fibrinogenu se mohou také používat jako účinné pomocné prostředky ke studiu metabolismu krevních destiček při různých aktivačních stadiích nebo v intracelulárních signálních mechanismech receptorů fibrinogenu. Zjistitelná jednotka zabudovatelného "značení" například isotopového značení ^3H dovoluje po vázání na receptor zkoumat uvedené mechanismy.

Uváděné zkratky mají následující význam:

Ac	acetyl
Asp	asparagová kyselina
Aza-Gly	$\text{H}_2\text{N}-\text{NH}-\text{COOH}$
BOC	terc.-butoxykarbonyl
CBz nebo Z	benzyloxykarbonyl
DCCl	dicyklohexylkarbodiimid
DCM	dichlormethan
DIPEA	diisopropylethylamin
DMF	dimethylformamid

EDCl	N-ethyl-N,N'-(dimethylaminopropyl)karbodiimid
Et	ethyl
Fmoc	9-fluorenylmethoxykarbonyl
gly	glycin
HATU	O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyl-uroniumhexafluorfosfát
HOBt	1-hydroxybenzotriazol
NOMSu	N-hydroxysukcinimid
Me	methyl
MBHA	4-methylbenzhydrylamin
Mtr	4-methoxy-2,3,6-trimethylfenylsulfonyl
NMP	N-methylpyrrolidon
OBzl	benzylester
OtBu	terc.-butylester
Oct	oktanoyl
OEt	ethylester
OMe	methylester
Pbf	2,2,4,6,7-pentamethyldihydrobenzofuran-5-sulfonyl
POA	fenoxyacetyl
Sal	salicyloyl
TBTU	O-(1H-benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyl-uroniumtetrafluorborát
TFA	trifluoroctová kyselina
Trt	trityl (trifenylmethyl)

Sloučeniny obecného vzorce I mají alespoň jedno chirální centrum a mohou být proto v několika stereoizomerních formách. Vynález zahrnuje všechny tyto formy (například D- a L-formy) a jejich směsi (například DL-formy).

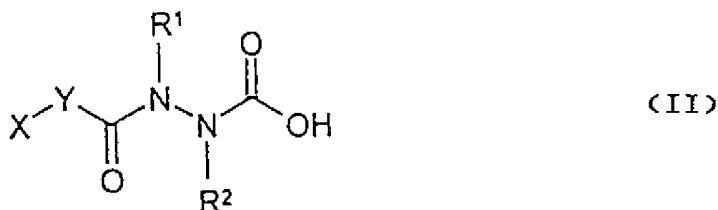
Sloučeniny podle vynálezu zahrnují také tak zvané prodrogové deriváty, to znamená například alkylovými nebo acylovými skupinami, cukry nebo oligopeptidy obměněné sloučeniny obecného vzorce I, které se v organismu rychle štěpí na účinné sloučeniny podle vynálezu. Do této skupiny patří také biologicky

odbouratelné polymerní deriváty sloučenin podle vynálezu popsané v literatuře (například Int. J. Pharm. 115, str. 61 až 67, 1995).

Solváty se míní adiční sloučeniny sloučenin obecného vzorce I s inertními rozpouštědly. Solváty se míní například monohydrát a dihydrát nebo adiční sloučeniny s alkoholy, například s methanolem nebo s ethanolem.

Způsob přípravy sloučenin obecného vzorce I, kde jednotlivé symboly mají shora uvedený význam, nebo jejich soli spočívá podle vynálezu v tom, že

a) se nechá reagovat sloučenina obecného vzorce II



kde X, Y, R¹ a R² mají shora uvedený význam a ve které jsou volné aminoskupiny chráněny vhodnou skupinou chránící aminoskupinu,

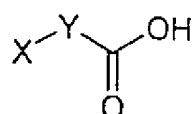
se sloučeninou obecného vzorce III



kde Z má shora uvedený význam a ve které jsou volné hydroxylové skupiny chráněny vhodnou skupinou chránící hydroxylovou skupinu,

a následně se chránící skupiny odštěpí, nebo

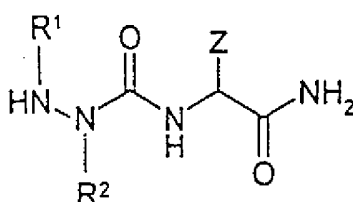
b) se nechá reagovat sloučenina obecného vzorce IV



(IV)

kde X a Y mají shora uvedený význam a ve které jsou volné aminoskupiny chráněny vhodnou skupinou chránící aminoskupinu,

se sloučeninou obecného vzorce V



(V)

kde R¹, R² a Z má shora uvedený význam a ve které jsou volné hydroxylové skupiny chráněny vhodnou skupinou chránící hydroxylovou skupinu,

a následně se chránící skupiny odštěpí, nebo

- c) uvolňuje se sloučenina obecného vzorce I ze svého funkčního derivátu zpracováním solvolizačním nebo hydrogenolyzačním činidlem a/nebo,

se zásaditá sloučenina nebo kyselá sloučenina obecného vzorce I zpracováním kyselinou nebo zásadou převádí na svoji sůl.

Ve shora uvedených vzorcích se míní alkylem s výhodou skupina methylová, ethylová, propylová, isopropylová, butylová, isobutylová, sek.-butylová nebo terc.-butylová, dále také pentylová, 1-, 2- nebo 3-methylbutylová, 1,1-, 1,2- nebo 2,2-dimethylpropylová, 1-ethylpropylová, hexylová, 1-, 2-, 3- nebo 4-methylpentylová, 1,1-, 1,2-, 1,3-, 2,2-, 2,3- nebo 3,3-dimethylbutylová, 1- nebo 2-ethylbutylová, 1-ethyl-1-methylpropylová, 1-ethyl-2-methylpropylová a 1,1,2- nebo 1,2,2-trimethylpropylová skupina.

Alkylenem se s výhodou míní skupina methylenová, ethylenová, propylenová, butylenová, pentylenová nebo hexylenová.

Skupinou chránící aminoskupinu je s výhodou skupina acetylová, propionylová, butyrylová, fenylacetylová, benzoylová, toluylová, POA, methoxykarbonylová, ethoxykarbonylová, 2,2,2-trichlorethoxykarbonylová, BOC, 2-jodethoxykarbonylová, CBZ ("karbobenzoxo"), 4-methoxybenzyloxykarbonylová, FMOC, MTr nebo benzylová skupina.

Symbol R^1 znamená s výhodou atom vodíku nebo skupinu A, zvláště atom vodíku nebo methylovou skupinu. Symbol R^2 znamená s výhodou atom vodíku nebo skupinu methylovou.

Symbol OA znamená s výhodou methoxyskupinu, ethoxyskupinu, propoxyskupinu, nebo butoxyskupinu, dále také pentyloxyskupinu nebo hexyloxyskupinu.

Symbol R^4 znamená nesubstituovanou nebo atomem fluoru, chloru, bromu, skupinou methylovou, ethylovou, propylovou, methoxyskupinou, ethoxyskupinou nebo trifluormethoxyskupinou substituovanou fenylovou skupinu a znamená s výhodou, jak uvedeno monosubstituovanou fenylovou skupinu, zvláště skupinu fenylovou, o-, m- nebo p-tolylovou, o-, m- nebo p-ethylfenylovou, o-, m- nebo p-propylfenylovou, o-, m- nebo p-isopropylfenylovou, o-, m- nebo p-terc.-butylfenylovou, o-, m- nebo p-methoxyfenylovou, o-, m- nebo p-ethoxyfenylovou, o-, m- nebo p-fluorfenylovou, o-, m- nebo p-bromfenylovou, o-, m- nebo p-chlorfenylovou, o-, m- nebo p-trifluormethoxyfenylovou.

Symbol R^5 znamená skupinu COOH , COOCH_3 , COOC_2H_5 , COO(terc.-butyl) , CONH_2 , SO_3H , PO_3H_2 nebo tetrazolylovou skupinu.

Symbol Het¹ znamená s výhodou nesubstituovanou nebo jed-

nou nebo dvěma skupinami NH_2 substituovanou skupinu 1-, 2- nebo 3-pyrrolylovou, 1-, 2-, 4- nebo 5-imidazolylovou, 1-, 3-, 4- nebo 5-pyrazolylovou, 2-, 3- nebo 4-pyridylovou, 2-, 4-, 5- nebo 6-pyrimidinylovou, dále znamená s výhodou skupinu 1,2,3-triazol-1-, -4- nebo -5-ylovou, 1,2,4-triazol-1-, -3- nebo -5-ylovou, 1- nebo 5-tetrazolylovou, 3- nebo 4-pyridazinylovou, pyrazinylovou, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- nebo 7-indolylovou, 1-, 2-, 4- nebo 5-benzimidazolylovou, 1-, 3-, 4-, 5-, 6- nebo 7-benzopyrazolylovou, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- nebo 8-chinolilovou, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- nebo 8-isochinolilylovou, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- nebo 8-cinnolinylovou, 2-, 4-, 5-, 6-, 7- nebo 8-chinazolinylovou, 1H-1-imidazo[4,5-b]pyridin-2-ylovou, nebo 1,8-naftyridin-7-ylovou. Heterocyklické skupiny mohou být také částečně nebo plně hydrogenovány.

Symbol Het¹ může také znamenat 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 -4-imidazolylovou, 2,3-dihydro-1-, -2-, -3-, -4- nebo -5-pyrazolylovou, tetrahydro-1-, -3- nebo -4-pyrazolylovou, 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- nebo 4-piperidinylovou, 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-chinolylovou, 1,2,3,4-tetrahydro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, 7- nebo 8-isochinolilylovou, 1,2,3,4-tetrahydro-1,8-naftyridin-7-ylovou.

Symbol Het² znamená s výhodou nesubstituovanou nebo jednou nebo dvěma skupinami ze souboru zahrnujícího atom fluoru, chloru, bromu skupinu A, OA nebo trifluormethoxyskupinu substituovanou skupinu 2,3- 2,4-, 2,5- nebo 3,4-thienylovou, 2,3- 2,4-, 2,5- nebo 3,4-pyrrolylovou, 2,4-, 2,5- nebo 4,5-imidazolylovou, 2,3- 2,4-, 2,6- nebo 3,5-pyridylovou, 2,4-, 2,5-,

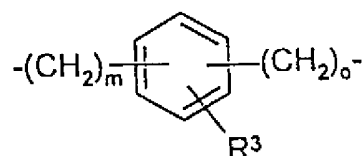
2,6-, 4,5- nebo 5,6-pyrimidinylovou skupinu.

Index *n* znamená s výhodou 2, 3, 4, 5 nebo 6, dále také 0, 1, 7 nebo 8, především však znamená *n* číslo 3, 4 nebo 5. Indexy *m* a *o* znamenají s výhodou vždy na sobě nezávisle 0, 1 nebo 2, především 0, index *s* a *t* znamenají s výhodou 1 nebo 2, indexy *p* a *q* znamenají s výhodou 0 nebo 1, především však 0.

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 Ii, kde zvláště neuvedené symboly mají význam uvedený u obecného vzorce I, přičemž znamená v obecném vzorci

Ia) X skupinu $\text{H}_2\text{N}-\text{C}(=\text{NH})-\text{NH}-$,

Ib) Y skupinu

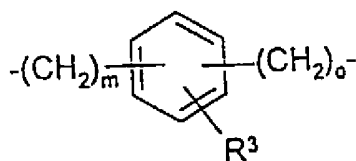


Ic) Z skupinu CH_2-COOH ,

Id) X skupinu $\text{H}_2\text{N}-\text{C}(=\text{NH})-\text{NH}-$, $\text{A}-\text{C}(=\text{NH})-\text{NH}-$ nebo $\text{Het}^1-\text{NH}-$

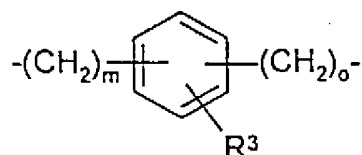
Ie) X skupinu $\text{H}_2\text{N}-\text{C}(=\text{NH})-\text{NH}-$ nebo $\text{Het}^1-\text{NH}-$
 R^1 a R^2 atom vodíku,

If) X skupinu $\text{H}_2\text{N}-\text{C}(=\text{NH})-\text{NH}-$ nebo $\text{Het}^1-\text{NH}-$
 Y skupinu



nebo $-(CH_2)_s-CH(R^4)-(CH_2)_t$,

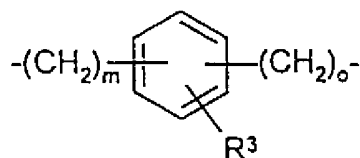
- Ig) X skupinu $H_2N-C(=NH)-NH-$ nebo Het^1-NH-
Y skupinu



nebo $-(CH_2)_s-CH(R^4)-(CH_2)_t$,

- Z skupinu CH_2-COOH ,
R⁴ fenylovou skupinu nesubstituovanou nebo substituovanou atomem chloru,

- Ih) X skupinu $H_2N-C(=NH)-NH-$, $A-C(=NH)-NH-$ oder Het^1-NH- ,
Y skupinu



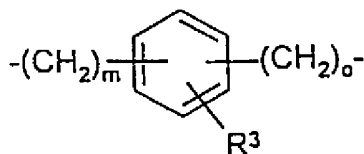
$-(CH_2)_s-CH(R^4)-(CH_2)_t$ nebo $-(CH_2)_p-Het^2-(CH_2)_q-$

- Z skupinu CH_2-COOH ,
R⁴ fenylovou skupinu nesubstituovanou nebo substituovanou atomem chloru,
Het¹ nesubstituovanou nebo jednou aminoskupinou substituovanou skupinu benzimidazolylovou, pyridylovou, pyrazinylovou, pyrimidylovou, piperidinylovou, piperazinylovou, 2,3-dihydroindolylovou, indolylovou nebo nafthyridylovou,

s a t 1,

m, o, p, q 0 nebo 1,

- Ii) X skupinu $H_2N-C(=NH)-NH-$ nebo Het^1-NH-
Y skupinu



	pyridin-2,5-yllovou nebo $-(CH_2)_s-CH(R^4)-(CH_2)_t$,
Z	skupinu CH_2-COOH ,
R^4	fenylovou skupinu nesubstituovanou nebo substituovanou atomem chloru,
Het ¹	nesubstituovanou nebo jednou aminoskupinou substituovanou skupinu benzimidazolylovou, pyridylovou, pyrazinylovou, pyrimidylovou, piperidinylovou, piperazinylovou, 2,3-dihydroindolylovou, indolylovou nebo nafthyridylovou,
s a t	1,
m a o	0.

Sloučeniny obecného vzorce I a výchozí látky pro jejich přípravu se připravují o sobě známými způsoby, které jsou popsány v literatuře (například ve standardních publikacích jako Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, 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.

Sloučeniny obecného vzorce I se mohou získat za podmínek peptidové syntézy. Přitom se účelně pracuje o sobě známými obvyklými způsoby peptidové syntézy popsanými v literatuře (například Houben-Weyl, l.c., svazek 15/II, str. 1 až 806, 1974).

Sloučeniny obecného vzorce I se mohou získat například tak, že se nechá reagovat sloučenina obecného vzorce II se sloučeninou obecného vzorce III a následným odstraněním chránící skupiny.

Sloučeniny obecného vzorce I se mohou rovněž získat re-

akcí sloučenin obecného vzorce IV se sloučeninami obecného vzorce V a následným odstraněním chránicí skupiny.

Kopulační reakce se daří s výhodou v přítomnosti dehydratačního činidla vybraného ze souboru zahrnujícího například karbodiimid, jako jsou DCCl nebo EDCl, dále anhydrid propanfosfonové kyseliny (Angew. Chem. 92, str.129, 1980), difenylfosforylazid a 2-ethoxy-N-ethoxykarbonyl-1,2-dihydrochinolin, v inertním rozpouštědle, jako je například halogenovaný uhlovodík, jako dichlormethan; ether, jako tetrahydrofuran nebo dioxan; amid, jako dimethylformamid nebo dimethylacetamid; nitril, jako acetonitril; dimethylsulfoxid nebo ve směsi těchto rozpouštědel, při teplotě přibližně -10 až +40 °C, s výhodou 0 až 30 °C. K podpoře intramolekulární cyklizace před intramolekulární peptidovou vazbou je účelné pracovat ve zředěných roztocích. Reakční doba je podle použitých reakčních podmínek několik minut až 14 dní.

Místo sloučenin obecného vzorce II a/nebo IV se mohou pro reakci používat také vhodné reaktivní deriváty těchto sloučenin obecného vzorce II a/nebo IV, s výhodou předaktivovaná karboxylová kyselina nebo halogenid karboxylové kyseliny, symetrický nebo směsný anhydrid nebo aktivní ester. Takové skupiny k aktivaci karboxylové skupiny v typických acylačních reakcích jsou popsány v literatuře (například ve standardních publikacích jako Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Georg-Thieme Verlag, Stuttgart). Aktivované estery se účelně vytvářejí in situ, například přísadou HOBt nebo N-hydroxysukcinimidu.

Reakce se zpravidla provádí v inertním organickém rozpouštědle, za použití halogenidu karboxylové kyseliny v přítomnosti činidla vázajícího kyselinu, s výhodou organické zásady, jako je triethylamin, dimethylanilin, pyridin nebo chinolin.

Příznivé může být také přidání 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.

Přímé předstupně sloučenin obecného vzorce I se mohou také vytvářet například způsobem, který popsal Merrifield (Angew. Chemie 97, str. 801 až 812, 1985) na pevné fázi, například na bobtnatelné polystyrenové pryskyřici.

Sloučeniny obecného vzorce I se mohou získat také tak, že se uvolňují ze svých funkčních derivátů solvolýzou zvláště hydrolýzou nebo hydrogenolýzou.

Pro solvolýzu nebo pro hydrogenolýzu jsou jako výchozí látky vhodné sloučeniny, které mají místo jedné nebo několika volných aminoskupin a/nebo hydroxylových skupin odpovídající chráněné aminoskupiny a/nebo hydroxylové skupiny, s výhodou sloučeniny, které místo jednoho H-atomu, který je spojen s N-atomem mají skupinu chránící aminoskupinu, například sloučeniny, které odpovídají obecnému vzorci I, avšak místo NH_2 skupiny mají skupinu NHR' (kde R' znamená skupinu chránící aminoskupinu, například skupinu BOC nebo CBZ).

Dále jsou jako výchozí látky vhodné sloučeniny, které místo H-atomů hydroxylové skupiny mají skupinu chránící hydroxylovou skupinu, například sloučeniny, které odpovídají obecnému vzorci I, avšak místo hydroxyfenylové skupiny mají $\text{R}''\text{O}$ -fenylovou skupinu (kde R'' znamená skupinu chránící hydroxylovou skupinu).

V molekule výchozí látky může být také několik stejných nebo různých skupin chránících aminoskupinu a/nebo hydroxyskupinu. Pokud molekula obsahuje navzájem odlišné chránící skupiny, mohou se v mnoha případech tyto chránící skupiny selektiv-

ně odštěpovat.

Výraz "skupina chránící aminoskupinu" je obecně znám a jde o skupiny, které jsou vhodné k ochraně (k blokování) aminoskupiny před chemickými reakcemi, které jsou však snadno odstranitelné, když je žádoucí reakce na jiném místě molekuly provedena. Typické pro takové skupiny jsou zvláště nesubstituované nebo substituované skupiny acylové, arylové, aralkoxy-methylové 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 skupiny odvozené od alifatických, aralifatických, aromatických nebo heterocyklických karboxylových nebo sulfonových kyselin, jakož zvláště skupiny alkoxykarbonylové, aryloxykarbonylové a především aralkoxykarbonylové. Jakožto příklady takových acylových skupin se uvádějí skupiny alkanoylové jako acetylová, propionylová, butyrylová skupina; aralkanoylové jako fenylacetylová skupina; aroylové jako benzoylová nebo toluylová skupina; aryloxyalkanoylové jako fenoxycetylová skupina (POA); alkoxykarbonylové, jako skupina methoxykarbonylová, ethoxykarbonylová, 2,2,2-trichlorethoxykarbonylová, terc.-butoxykarbonylová (BOC), 2-jodethoxykarbonylová; aralkyloxykarbonylové jako skupina benzyloxykarbonylová ("karbobenzyxy"-CBZ), 4-methoxybenzyloxykarbonylová nebo 9-fluorenylmethoxykarbonylová (Fmoc) skupina a arylsulfonylové jako skupina 4-methoxy-2,3,6-trimethylfenylsulfonylová (Mtr). Výhodnými skupinami, chránícími aminoskupinu, jsou skupiny BOC a Mtr a také skupina CBZ, Fmoc, benzylová a acetylová skupina.

Výraz "skupina chránící hydroxyskupinu" je obecně rovněž znám a jde o skupiny, které jsou vhodné k ochraně (k blokování) hydroxyskupiny před chemickými reakcemi, které jsou však snadno odstranitelné, když je žádoucí reakce na jiném místě

molekuly provedena. Typické pro takové skupiny jsou shora uvedené nesubstituované nebo substituované skupiny arylové, aralkylové nebo acylové dále také skupiny alkylové. 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 skupina benzylová, p-nitrobenzoylová, p-toluensulfonylová, terc.-butylová a acetylová, přičemž jsou obzvláště výhodnými skupina benzylová a terc.-butylová. Skupiny COOH jsou především chráněny ve formě svých terc.-butylesterů (například Asp(OBut).

Uvolňování sloučenin obecného vzorce I z jejich funkčních derivátů se daří - podle použité chránící skupiny - například silnými kyselinami, jako je zvláště kyselina trifluoroctová a chloristá avšak také jinými silnými anorganickými kyselinami, jako je kyselina chlorovodíková nebo sírová, silnými organickými karboxylovými kyselinami, jako je trichloroctová kyselina nebo sulfonovými kyselinami, jako je kyselina benzen-sulfonová nebo p-toluensulfonová. Je možné, nikoliv však vždy nutné provádět reakci v přítomnosti přídavného inertního rozpouštědla. Jakožto inertní rozpouštědla jsou vhodné organické například karboxylové kyseliny, jako je kyselina octová, ethery, jako je tetrahydrofuran (THF) nebo dioxan, amidy, jako je dimethylformamid (DMF), halogenované uhlovodíky, jako je dichlormethan, dále také alkoholy, jako je methanol, ethanol nebo isopropanol jakož také voda. V úvahu mohou přicházet také směsi těchto rozpouštědel. Kyseliny trifluoroctové se s výhodou používá v nadbytku bez přísady dalších rozpouštědel, kyseliny chloristé ve formě směsi kyseliny octové a 70% kyseliny chloristé v poměru 9 : 1. Reakční teplota pro odštěpení je účelně přibližně 0 až přibližně 50 °C, s výhodou 15 až 30 °C (teplota místnosti).

Skupina BOC, OBut a Mtr se může například s výhodou odštěpovat kyselinou trifluoroctovou v dichlormethanu nebo přibližně 3 až 5n kyselinou chlorovodíkovou v dioxanu při teplotě 15 až 30 °C, zatímco skupina FMOC přibližně 5 až 50% roztokem dimethylaminu, diethylaminu nebo piperidinu v dimethylformamidu při teplotě 15 až 30 °C.

Hydrogenolyticky odstranitelné chránicí skupiny (například skupiny CBZ nebo skupina benzylová) se mohou odštěpovat například zpracováním vodíkem v přítomnosti katalyzátoru (například katalyzátoru na bázi ušlechtilého kovu, jako palladium, účelně na nosiči, jako na uhlí). Jakožto rozpouštědlo se hodí shora uvedená rozpouštědla, zvláště například alkoholy, jako methanol nebo ethanol nebo amidy jako dimethylformamid. Hydrogenolýza se zpravidla provádí při teplotě přibližně 0 až 100 °C, za tlaku přibližně 0,1 až 20 MPa, s výhodou při teplotě 20 až 30 °C, za tlaku přibližně 0,1 až 1 MPa. Hydrogenolýza CBZ skupiny se daří například dobře na 5 až 10% palladiu na uhlí v methanolu, nebo za použití amoniumformiátu (místo vodíku) na palladiu na uhlí v systému methanol/dimethylformamid při teplotě 20 až 30 °C.

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, dusičná, halogenovodíkové kyseliny, jako chlorovodíková nebo bromovodíková, fosforečné kyseliny, jako kyselina ortofofosforečná, 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, pivalová,

diethyloctová, malonová, jantarová, pimelová, fumarová, malei-
nová, mléčná, vinná, jablečná, citronová, glukonová, askorbo-
vá, nikotinová, isonikotinová, methansulfonová, ethansulfono-
vá, ethandisulfonová, 2-hydroxyethansulfonová, benzensulfono-
vá, p-toluensulfonová, naftalenmonosulfonová a naftalendisul-
fonová 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 reakcí
se zásadou mohou převádět na své fyziologicky přijatelné soli
kovové nebo amoniové. Jakožto soli přicházejí v úvahu zvláště
soli sodné, draselné, hořečnaté, vápenaté a amoniové, dále
substituované amoniové soli, například dimethylamoniové, di-
ethylamoniové, diisopropylamoniové, monoethanolamoniové, di-
ethanolamoniové, nebo diisopropylamoniové, cyklohexylamoniové,
dicyklohexylamoniové, dibenzylethylendiamoniové, dále napřík-
lad soli s argininem nebo s lysinem.

Sloučeniny obecného vzorce I a jejich fyziologicky příja-
telné soli se mohou používat pro výrobu farmaceutických pro-
středků, 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.

Vynález se proto také týká prostředků, zvláště farmaceu-
tických prostředků, obsahujících alespoň jednu sloučeninu o-
becného vzorce I a/nebo její fyziologicky přijatelnou sůl.

Těchto prostředků podle vynálezu se může používat jakožto
léčiv v humánní a ve veterinární medicíně. Jakožto nosiče při-
cházejí v úvahu anorganické nebo organické látky, které jsou
vhodné pro enterální (například orální) nebo pro parenterální

nebo topické podávání nebo pro podávání ve formě inhalčních sprejů 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, mas-
tek a vaselina. Pro orální použití se hodí zvláště tablety, pilulky, dražé, 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 použití masti, 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, pufry, barviva, chuťové přísady a/nebo ještě jednu další nebo ještě několik dalších účinných látek, jako jsou například vitaminy.

Pro podávání ve formě inhalačních sprejů se účinná látka rozpouští nebo suspenduje ve hnacím plynu nebo ve směsi hnacích plynů (jako jsou například oxid uhličitý nebo fluorochlorované uhlovodíky). V takovém případě se přitom používá účinné látky v mikronizované formě, přičemž se může přidávat alespoň jedno fyziologicky přijatelné rozpouštědlo, například ethanol. Inhalační roztoky se mohou podávat za použití o sobě známých zařízení k tomuto účelu.

Sloučeniny obecného vzorce I a jejich fyziologicky přijatelné soli se mohou používat jakožto inhibitory integrinu k léčení nemocí, jako jsou zvláště thrombosa, srdeční infarkt, koronární onemocnění srdce, arteriosklerosa, nádorová onemocnění, osteoporosa, záněty a infekce.

Sloučeniny obecného vzorce I a/nebo jejich fyziologicky

vhodné soli, jsou také vhodné pro použití při patologických pochodech udržovaných a šířených angiogenezí, zvláště nádorů, nebo rheumatoidní arthrititis.

Sloučenin obecného vzorce I podle vynálezu se zpravidla používá v dávkách podobných jako obchodně známé peptidy, zvláště obdobně jako sloučeniny podle amerického patentového spisu číslo 4 472305, s výhodou v dávce 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.

Kromě toho se sloučeniny obecného vzorce I jakožto integrinové ligandy mohou používat pro výrobu sloupců pro afinitní chromatografii k výrobě čistého integrinu. Ligand, to znamená sloučenina obecného vzorce I, se přitom přes kotvicí funkci, například karboxylovou skupinu Asp kovalentně kopuluje na polymerní nosič.

Jakožto polymerní nosiče jsou vhodné z chemie peptidů o sobě známé polymerní pevné fáze s výhodou s hydrofilními vlastnostmi, například sesíťené polycukry, jako celulóza, sepharose nebo Sephadex^R, akrylamidy, polymery na polyethylen-glykolové bázi nebo Tentakelpolymer^R.

Výroba materiálů pro afinitní chromatografii k čištění integrinu se provádí za podmínek, které jsou pro kondenzaci aminokyselin běžné a o sobě známé.

Sloučeniny obecného vzorce I mohou mít jedno nebo něko-

lik 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 racemátu 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 dinitrobenzoylfenylglycinem); jako eluční činidlo je vhodná například směs hexan/isopropanol/acetonitril například v objemovém poměru 82:15:3.

Je také samozřejmě možné opticky aktivní sloučeniny obecného vzorce I získat některým ze shora uvedených způsobů, přičemž se vychází z opticky aktivních 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 organické fáze a její vysušení síranem sodným, filtrace, odpaření a čištění chromatografií na silikagelu a/ nebo krystalizací.

Hodnoty R_f se stanovují na silikagelu za použití jako elučního činidla systému n-butanol/kyselina octová/voda v poměru 3:1:1 (A), nebo chloroform/methanol (9:1 (B).

RT je retenční doba (v minutách) při HPLC v následujících sys-

témech:

sloupec: Nucleosil-5-C₁₈ sloupec (250 x 4; 5 µm);
 Jakožto eluční činidlo přichází v úvahu gradient z
 acetonitrilu (B) s 0,1 % TFA a voda (A) s 0,1 % TFA (procenta
 jsou míněna objemově a vztahují se k acetonitrilu). Retenční
 doba R_t se uvádí při toku 1 ml/min. Detekce při 220 a 254 nm.

Dělení diastereomerů se provádí s výhodou za uvedených podmínek.

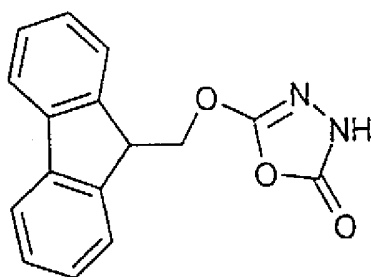
Hmotová spektrometrie (MS): FAB (bombardování rychlými atomy)
 (M+H)⁺

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1

1. 5-(9H-Fluoren-9-ylmethoxy)-3H-[1,3,4]oxadiazol-2-on

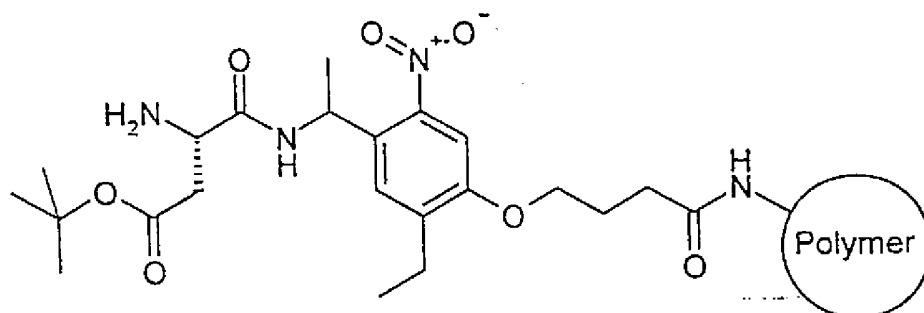
Do roztoku 995 mg 9H-fluoren-9-ylmethylesteru hydrazin-
 karboxylové kyseliny ve 40 ml dichlormethanu a 40 ml nasyceného
 vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného se přidají dva
 ekvivalenty fosgenu (1,89 M v toluolu, 4,2 ml). Míchá se po
 dobu patnáct minut a zpracuje se obvyklým způsobem. Získá se
 5-(9H-fluoren-9-ylmethoxy)-3H-[1,3,4]oxadiazol-2-on ("A")



58 mg; IR (KBr): 3300s, 1780s, 1650s, 1451m, 1426m, 1347m, 1224m,
 918m, 758w, 740m cm⁻¹.

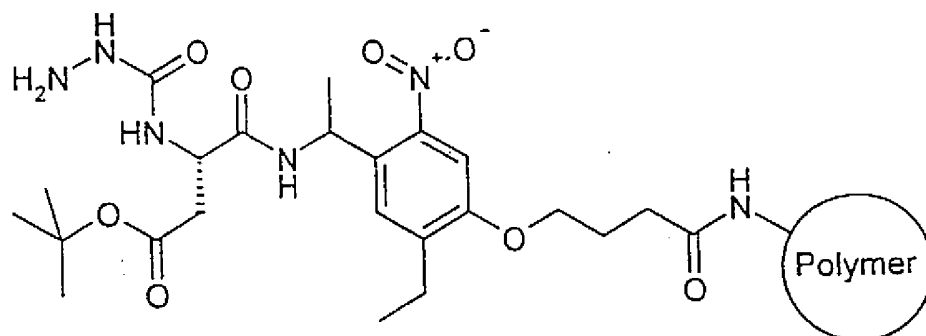
2. Pryskyřicí vázaný Asp(OtBu)-NH₂ ("B")

Promyje se 1,86 g systému 4-(4-(1-(9-fluorenylmethoxykarbonylamino)ethyl)-2-methoxy-5-nitrofenoxy)másečná kyselina-R-TentaGel-pryskyřice (0,18 mmol Photolinker/g pryskyřice) ve 20 ml dimethylformamidu a dvakrát se zbavuje chránících skupin použitím 15 ml 20 % piperidinu v dimethylformamidu. Po promytí dimethylformamidem se pryskyřice smíchá s roztokem 0,27 g Fmoc-Asp(OtBu)-OH, 0,1 g HOBt, 0,211 g TBTU v 6 ml dimethylformamidu. Přidá se 0,22 ml DIPEA (až do hodnoty pH 7) a protřepává se po dobu jedné hodiny při teplotě místnosti. Promyje se dimethylformamidem (6 x 20 ml) a dvakrát se zbavuje chránících skupin použitím 15 ml 20 % piperidinu v dimethylformamidu. Promyje se dimethylformamidem (5 x 20 ml), methanolem (3 x 20 ml) a diethyletherem (2 x 20 ml) a pryskyřice se následně vysuší.



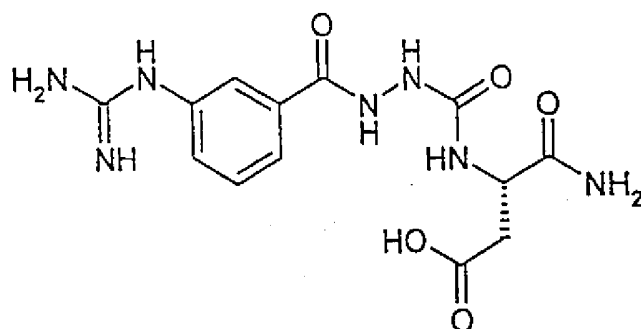
3. Pryskyřicí vázaný Aza-Gly-Asp(OtBu)-NH₂ ("C")

1,12 g "B" se promyje DCM (3 x 7 ml) a smíchá se s roztokem obsahujícím 0,176 g "A" v 5 ml DCM a protřepává se po dobu jedné hodiny. Promyje se DCM (5 x 7 ml), NMP (5 x 7 ml), DMF (3 x 7 ml) a dvakrát se zbavuje chránících skupin použitím 7 ml 20 % piperidinu v dimethylformamidu. Promyje se dimethylformamidem (5 x 7 ml), methanolem (3 x 7 ml) a diethyletherem (2 x 7 ml) a pryskyřice se usuší



4. (3S)-3-[4-(3-guanidinobenzoyl)semikarazido]sukcinamidová kyselina

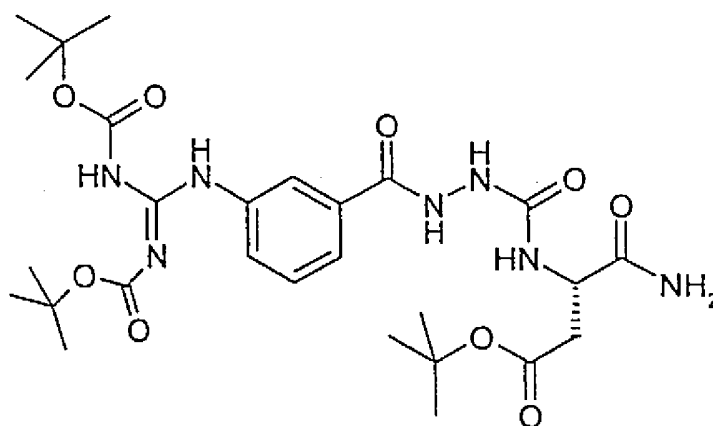
Promyje se 0,349 g "C" NMP (5 x 5 ml) a dimethylformamidem (1 x 5 ml) a smíchá se s roztokem sestávajícím z 53 mg 3-(9H-fluoren-9-ylmethoxykarbonylamino)benzoové kyseliny, 56 mg HATU a 0,24 ml Collidinu v 1,5 ml dimethylformamidu a reakční směs se míchá po dobu jedné hodiny. Produkt se promyje a chránicí skupiny se odstraní, jak popsáno. Pryskyřice se smíchá s roztokem 0,24 g N,N'-bis-BOC-1-guanylpirazolu ("D") ve 2 ml chloroformu a ponechá se po dobu 16 hodin na teplotě 50 °C. Promyje se DCM, methanolem a diethyletherem. K odštěpení skupiny BOC se pryskyřice protřepává se směsí 95 % TFA a 5 % vody (5 ml) po dobu jedné hodiny. Promyje se DCM, pyridinem v DCM, DCM, methanolem a diethyletherem. K odštěpení se pryskyřice suspenduje ve směsi 1:1 ACN/H₂O (6 ml) v plastové stříkačce, pomalu se míchá magnetickým míchadlem a po dobu osmi hodin se ozařuje v TQ 150 trůtovou ponornou lampou. Ostraněním rozpouštědla a čištěním separační chromatografií HPLC se získá tri-fluoracetát (3S)-3-[4-(3-guanidinobenzoyl)semikarazido]sukcinamidová kyselina



4,8 mg; $R_f = 10,8$ (0 → 20, B in A, 30 min.); MS (ESI) 352 $[M+H]^+$.

Příklad 2

Míchá se 1 molekvivalent N,N' -bis-BOC-1-guanylpirazolu a 1 molekvivalent (3S)-3-[4-(3-aminobenzoyl)semikarazidol]sukcinamid-terc.-butylesteru [získatelného reakcí 3-(9H-fluoren-9-ylmethoxykarbonylamino)benzoové kyseliny s Aza-Gly-Asp(OtBU)-NH₂ a následným odštěpením Fmoc-skupiny] ve chloroformu po dobu 10 hodin při teplotě 40 °C. Obvyklým zpracováním se získá (3S)-3-[4-(3-(N,N' -bis-BOC-guanidyl)benzoyl)semikarazidol]sukcinamid-terc.-butylester



K odštěpení skupiny BOC a ke štěpení terc.-butylesteru se sloučenina míchá po dobu 10 minut ve směsi 95 % TFA a 5 % vody. Vyjme se do DCM, zpracuje se obvyklým způsobem a získá se (3S)-3-[4-(3-(guanidinobenzoyl)semikarazido]sukcinamidová kyselina.

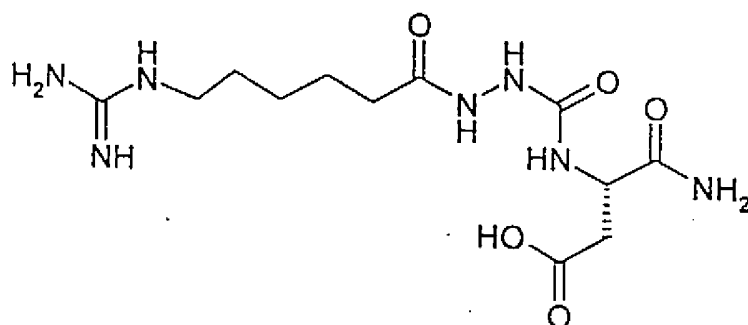
Příklad 3

Míchá se 1 molekvivalent N,N' -bis-BOC-1-guanylbenzoové kyseliny, 1 molekvivalent Aza-Gly-Asp(OtBU)-NH₂ a 1 molekvivalent HATU ve chloroformu po dobu deseti hodin při teplotě 30 °C. Obvyklým zpracováním se získá (3S)-3-[4-(3-(N,N' -bis-BOC-guanidyl)benzoyl)semikarazidol]sukcinamid-terc.-butylester.

K odštěpení skupiny BOC a ke štěpení terc.-butylesteru se sloučenina míchá po dobu 10 minut ve směsi 95 % TFA a 5 % vody. Vyjme se do DCM, zpracuje se obvyklým způsobem a získá se (3S)-3-[4-(3-(guanidinobenzoyl)semikarazidol)sukcinamidová kyselina.

Příklad 4

Podobně jako podle příkladu 1 se získá reakcí 336 mg "C" se 49 mg 5-(Fmoc-amino)pentanové kyseliny, odštěpením Fmoc chránicí skupiny, reakcí se 35 mg "D", následným odštěpením skupiny BOC v TFA a odštěpením od pryskyřice (3S)-3-[4-(5-(guanidinopentanoyl)semikarazidol)sukcinamidová kyselina.



6,0 mg; $R_t = 10,6$ (0 → 30, B in A, 30 min.); MS (ESI) 332.

Podobně se získá postupnou reakcí "C" s 4-(Fmoc-amino)-3-methoxybenzoovou kyselinou a s "D" a odštěpením od pryskyřice

(3S)-3-[4-(4-(guanidino-3-methoxybenzoyl)semikarazidol)sukcinamidová kyselina, MS (ESI) 382;

s 4-(Fmoc-amino)pyridin-5-karboxylovou kyselinou a s "D" a odštěpením od pryskyřice

(3S)-3-[4-(2-(guanidinopyridin-5-karbonyl)semikarazidol)sukcinamidová kyselina, MS (ESI) 353.

Podobně se získá postupnou reakcí na pryskyřici vázaného

Aza-N'-Me-Gly-Asp(OtBu)-NH₂

s 5-(Fmoc-amino)pentanovou kyselinou a s "D" a odštěpením od pryskyřice

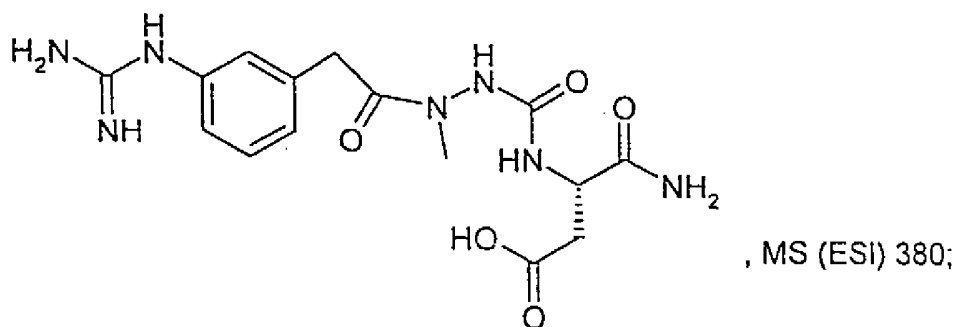
(3S)-3-[4-(5-(guanidinopentanoyl)-4-methylsemikarazidol)sukcin-
-amidová kyselina, MS (ESI) 346;

s 3-(Fmoc-amino)benzoovou kyselinou a s "D" a odštěpením od pryskyřice

(3S)-3-[4-(3-(guanidinobenzoyl)-4-methylsemikarazidol)sukcin-
-amidová kyselina, MS (ESI) 366;

s 3-(Fmoc-amino)fenyloctovou kyselinou a s "D" a odštěpením od pryskyřice

(3S)-3-[4-(3-(guanidinofenylacetyl)-4-methylsemikarazidol)suk-
cinamidová kyselina



s 3-(Fmoc-aminomethyl)benzoovou kyselinou a s "D" a odštěpením od pryskyřice

(3S)-3-[4-(3-(guanidinomethylbenzoyl)-4-methylsemikarazidol)suk-
cinamidová kyselina, MS (ESI) 380;

s 4-(Fmoc-amino)benzoovou kyselinou a s "D" a odštěpením od pryskyřice

(3S)-3-[4-(4-(guanidinobenzoyl)-4-methylsemikarazidol)sukcin-
-amidová kyselina, MS (ESI) 366.

Podobně se získá postupnou reakcí na pryskyřici vázaného
Aza-N-Me-Gly-Asp(OtBu)-NH₂

s 5-(Fmoc-amino)pentanovou kyselinou a s "D" a odštěpením od pryskyřice

(3S)-3-[4-(5-(guanidinopentanoyl)-3-methylsemikarazidolsukcin-
-amidová kyselina,

s 3-(Fmoc-amino)benzoovou kyselinou a s "D" a odštěpením od pryskyřice

(3S)-3-[4-(3-(guanidinobenzoyl)-3-methylsemikarazidolsukcin-
-amidová kyselina,

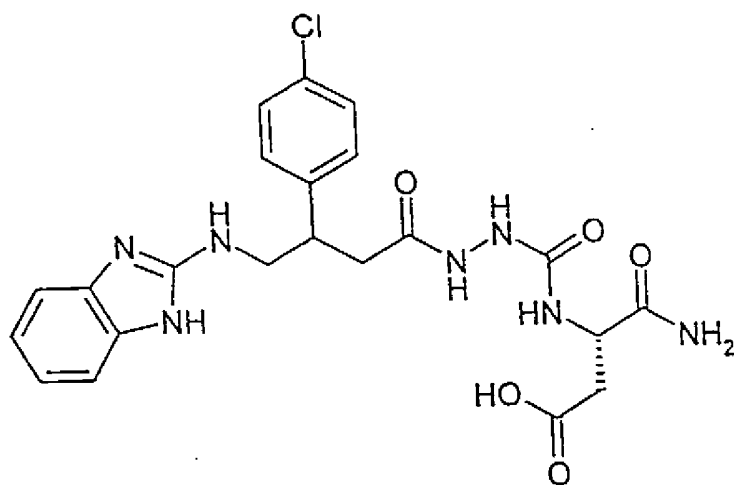
s 3-(Fmoc-amino)fenyloctovou kyselinou a s "D" a odštěpením od pryskyřice

(3S)-3-[4-(3-(guanidinofenylacetyl)-3-methylsemikarazido)suk-
cinamidová kyselina.

Příklad 5

Podobně jako podle příkladu 1 se reakcí "C" se 4-(1H-benzimidazol-2-ylamino)-3-(4-chlorfenyl)máselnou kyselinou získá

(3S)-3-{4-[4-(1H-benzimidazol-2-ylamino)-3-(4-chlorfenyl)buta-
noyllsemikarbazido)sukcinamidová kyselina,

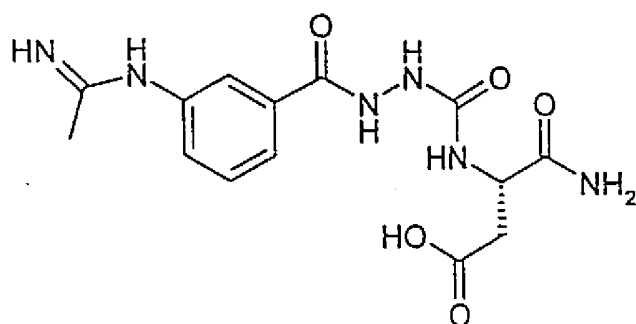


se 4-(2-pyridylamino)-3-(4-chlorfenyl)máseľnou kyselinou
(3S)-3-(4-[4-(2-pyridylamino)-3-(4-chlorfenyl)butanoyl]semi-
karbazido)sukcinamidová kyselina,

se 3-chlor-5-(2-pyridylamino)benzoovou kyselinou
(3S)-3-(4-[3-chlor-5-(2-pyridylamino)benzoyl]semikarbazido)-
-sukcinamidová kyselina,

se 3-(1H-benzimidazol-2-ylamino)benzoovou kyselinou
(3S)-3-(4-[3-(1H-benzimidazol-2-ylamino)benzoyl]semikarb-
-azido)sukcinamidová kyselina,

se 3-acetimidoylbenzoovou kyselinou
(3S)-3-(4-[3-acetimidoylbenzoyl]semikarbazido)sukcinamidová
kyselina



Následující příklady blíže objasňují, nijak však neome-
zují farmaceutické prostředky podle vynálezu:

Příklad A: Injekční ampulky

Roztok 100 g účinné látky obecného vzorce I a 5 g dinat-
riumhydrogenfosfátu se ve 3 litrech dvakrát destilované vody
upraví 2 n kyselinou chlorovodíkovou na hodnotu pH 6,5, ste-
rilně se filtruje, plní se do injekčních ampulí, za sterilních
podmínek se lyofilizuje a sterilně se uzavře. 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 lecithinu a 1400 g kakaového másla, vlije se do forem a nechá se ztuhnout. Každý čípek obsahuje 20 mg účinné látky.

Příklad C: Roztok

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

Příklad D: Mast

Smísí se 500 mg účinné látky obecného vzorce I a 99,5 g vaseliny za aseptických podmínek.

Příklad E: Tablety

Směs 1 kg účinné látky obecného vzorce I, 4 kg laktosy, 1,2 kg bramborového škrobu, 0,2 kg mastku a 0,1 kg stearátu hořečnatého se lisuje o sobě známým způsobem na tablety, přičemž každá tableta obsahuje 10 mg účinné látky obecného vzorce I.

Příklad F: Dražé

Podobně jako podle příkladu E se lisují tablety, které se o sobě známým způsobem povléknou povlakem ze sacharosy, bramborového škrobu, mastku, tragantu a barviva.

Příklad G: Kapsle

Plní se 2 kg účinné látky obecného vzorce I do tvrdých želatinových kapslí, přičemž každá kapsle obsahuje 20 mg účinné látky obecného vzorce I.

Příklad H: Ampule

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

Příklad I: Inhalační sprej

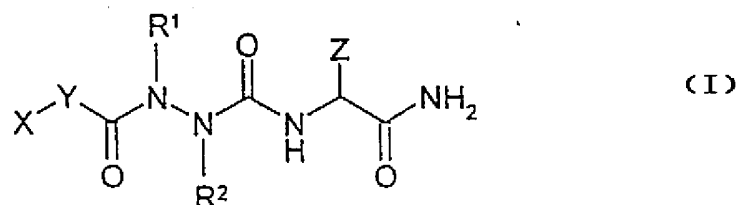
Rozpustí se 14 g účinné látky obecného vzorce I v 10 l isotonického roztoku chloridu sodného a plní se do běžných obchodních nádob pro stříkání s pumpovým mechanismem. Roztok se může stříkat do úst nebo do nosu. Každý střík (přibližně 0,1 ml) odpovídá dávce přibližně 0,14 mg.

Průmyslová využitelnost

Derivát diacylhydrazinu jakožto integrinový inhibitor integrinu vhodný pro výrobu farmaceutických prostředků zvláště pro profylaxi a ošetřování nemocí jako jsou thrombosa, srdeční infarkt, koronární onemocnění srdce, arteriosklerosa, nádorová onemocnění, osteoporosa, záněty a infekce a patologické procesy probíhající a šířící se angiogenezí.

P A T E N T O V É N Á R O K Y

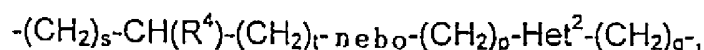
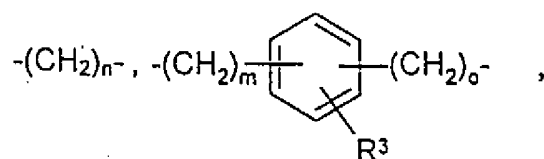
1. Derivát diacylhydrazinu obecného vzorce I



kde znamená

X skupinu $\text{H}_2\text{N}-\text{C}(=\text{NH})-$, $\text{H}_2\text{N}-\text{C}(=\text{NH})-\text{NH}-$, $\text{A}-\text{C}(=\text{NH})-\text{NH}$, Het^1- nebo $\text{Het}^1-\text{NH}-$,

Y skupinu



Z skupinu $-(\text{CH}_2)_r-\text{R}^5$,

R^1 , R^2 vždy na sobě nezávisle atom vodíku nebo skupinu A,

R^3 atom vodíku, fluoru, chloru, bromu skupinu A, OA nebo OCF_3 ,

R^4 nesubstituovanou nebo atomem fluoru, chloru, bromu, skupinou A, OA nebo OCF_3 substituovanou fenylovou skupinu,

R^5 skupinu COOH , COOA , CONH_2 , SO_3H , PO_3H_2 nebo tetrazolylovou skupinu,

Het^1 jednokruhovou nebo dvoukruhovou heterocyklickou skupinu s 1 až 4 atomy dusíku nesubstituovanou nebo substituovanou

vanou jednou nebo dvěma skupinami NH₂,

Het² pětičlennou nebo šestičlennou heterocyklickou aromatickou skupinu s 1 až 4 atomy dusíku a/nebo síry nesubstituovanou nebo substituovanou jednou nebo dvěma skupinami ze souboru zahrnujícího atom fluoru, chloru, bromu, skupinu A, OA a OCF₃,

A alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku,

n 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 nebo 8,

m, o, p, q, r, s, t vždy na sobě nezávisle 0, 1, 2, 3, 4 nebo 5 a

a jeho soli a solváty.

2. Derivát diacylhydrazinu obecného vzorce I podle nároku 1, kterým je

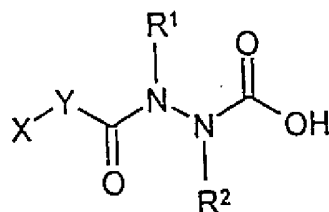
a) (3S)-3-[4-(3-guanidinobenzoyl)semikarbazido]sukcinamidová kyselina,

b) (3S)-3-[4-(5-guanidinopentanoyl)semikarbazido]sukcinamidová kyselina,

a jejich soli.

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

a) se nechá reagovat sloučenina obecného vzorce II



(II)

kde X, Y, R¹ a R² mají v nároku 1 uvedený význam, a ve které jsou volné aminoskupiny chráněny vhodnou skupinou chránící aminoskupinu,

se sloučeninou obecného vzorce III



kde Z má v nároku 1 uvedený význam, a ve které je volná hydroxylová skupina chráněna vhodnou skupinou chránící hydroxylovou skupinu,

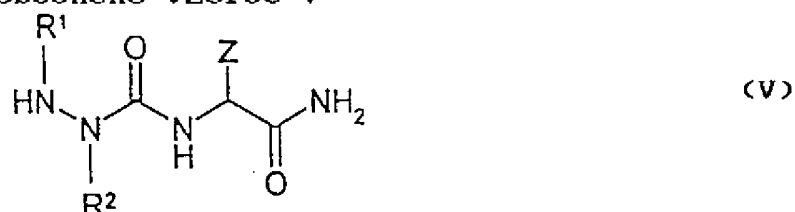
a následně se chránící skupiny odštěpí, nebo

b) se nechá reagovat sloučenina obecného vzorce IV



kde X a Y mají v nároku 1 uvedený význam, a ve které jsou volné aminoskupiny chráněny vhodnou skupinou chránící aminoskupinu,

se sloučeninou obecného vzorce V



kde R¹, R² a Z má v nároku 1 uvedený význam, a ve které je volná hydroxylová skupina chráněna vhodnou skupinou chránící hydroxylovou skupinu,

a následně se chránící skupiny odštěpí, nebo

c) uvolňuje se sloučenina obecného vzorce I ze svého funkčního derivátu zpracováním solvolýzačním nebo hydrogenolýzačním

činidlem a/nebo,

se zásaditá sloučenina nebo kyselá sloučenina obecného vzorce I zpracováním kyselinou nebo zásadou převádí na svoji sůl.

4. Způsob výroby farmaceutického prostředku, v y z n a -
č u j í c í s e t í m, že se sloučenina podle nároku 1 o-
becného vzorce I a/nebo její fyziologicky přijatelná sůl zpra-
covává na dávkovací formu s alespoň jedním pevným, kapalným
nebo polopevným nosičem nebo s pomocnou látkou.

5. 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 slouče-
ninu obecného vzorce I podle nároku 1 a/nebo její fyziologicky
přijatelnou sůl.

6. Sloučenina podle nároku 1 obecného vzorce I a její fy-
siologicky přijatelné soli jakožto inhibitory integrinu k o-
šetřování nemocí jako jsou thrombosa, srdeční infarkt, ko-
ronární onemocnění srdce, arteriosklerosa, nádorová onemocnění,
osteoporosa, záněty a infekce.

7. Použití sloučenin podle nároku 1 obecného vzorce I
a/nebo jejich fyziologicky přijatelných solí při patologických
procesech probíhajících a šířících se angiogenezí.

8. Použití sloučenin podle nároku 1 obecného vzorce I
a/nebo jejich fyziologicky přijatelných solí pro výrobu léčiva
k ošetřování nemocí jako jsou thrombosa, srdeční infarkt, ko-
ronární onemocnění srdce, arteriosklerosa, nádorová onemocnění,
osteoporosa, záněty a infekce.

9. Použití sloučenin podle nároku 1 obecného vzorce I a
jejich fyziologicky přijatelných solí pro boj proti nemocem.