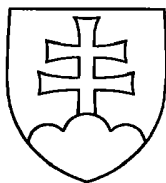


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19)

SK



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

ZVEREJNENÁ PRIHLÁŠKA VYNÁLEZU

(21) Číslo dokumentu:

903-2000

(22) Dátum podania prihlášky: 10.12.1998

(31) Číslo prioritnej prihlášky: 97122520.6

(32) Dátum podania prioritnej prihlášky: 19.12.1997

(33) Krajina alebo regionálna organizácia priority: EP

(40) Dátum zverejnenia prihlášky: 09.04.2001

(62) Číslo pôvodnej prihlášky v prípade
vylúčenej prihlášky:

(86) Číslo podania medzinárodnej prihlášky
podľa PCT: PCT/EP98/08051

(87) Číslo zverejnenia medzinárodnej prihlášky
podľa PCT: WO 99/32457

(13) Druh dokumentu: A3

(51) Int. Cl.7 :

C 07D 239/16

C 07C 279/20

A 61K 31/505

(71) Prihlasovateľ: AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GMBH, Frankfurt am Main, DE;
GENENTECH, INC., South San Francisco, CA, US;

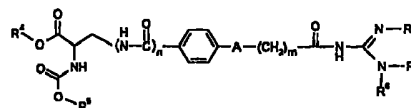
(72) Pôvodca vynálezu: Peyman Anuschirvan, Kelkheim, DE;
Breipohl Gerhard, Frankfurt, DE;
Carniato Denis, Cagnes Sur Mer, FR;
Knolle Jochen, Kriftel, DE;
Scheunemann Karl-Heinz, Liederbach, DE;
Gourvest Jean-François, Claye Souilly, FR;
Gadek Thomas R., Oakland, CA, US;
McDowell Robert, San Francisco, CA, US;
Bodary Sarah Catherine, San Bruno, CA, US;
Cuthbertson Robert Andrew, Victoria, AU;
Ferrara Napoleane, San Francisco, CA, US;

(74) Zástupca: Bušová Eva, JUDr., Bratislava, SK;

(54) Názov prihlášky vynálezu: **Derivát acylguanidínu ako inhibítor resorpcie kostí, ako antagonista vitronektínového receptora, spôsob jeho prípravy a farmaceutický prostriedok, ktorý ho obsahuje**

(57) Anotácia:

Derivát acylguanidínu všeobecného vzorca (I), všetky stereozoméne formy a ich zmesi v akomkoľvek pomere, jeho fyziologicky prijateľné soli a jeho prodrogy sú vhodné ako vitronektínový receptorový antagonista, inhibítor resorpcie kostí, inhibítor nádorového rastu alebo nádorových metastáz a protizápalové činidlo na výrobu farmaceutických prostriedkov na terapiu alebo profylaxiu kardiovaskulárnych porúch, restenózy, arteriosklerózy, nefropatie, retinopatie a osteoporózy.

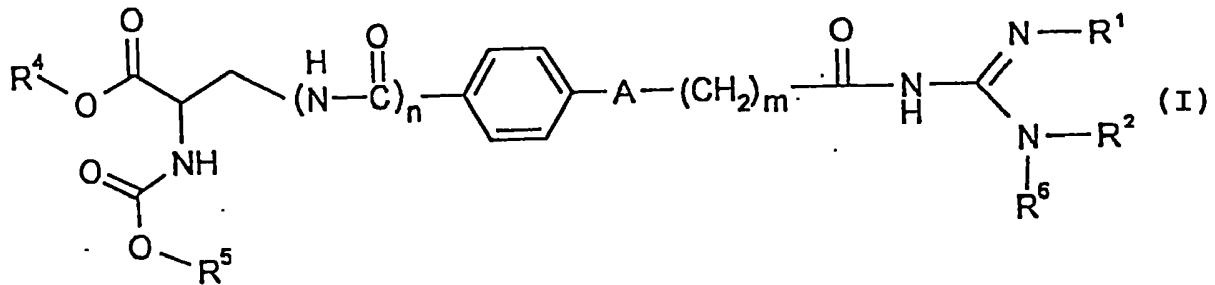


(I)

Derivát acylguanidínu ako inhibítor resorpcie kostí ako antagonistu vitronektinového receptora

Oblasť techniky

Vynález sa týka derivátov acylguanidínu všeobecného vzorca I



kde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , A , m a n majú ďalej uvedený význam ich fyziologicky prijateľných solí a ich prodróg. Zlúčeniny všeobecného vzorca I sú hodnotné farmaceuticky aktívne zlúčeniny. Sú antagonistami vitronektinového receptora a inhibítormi resorpcie kostí osteoklastmi a hodia sa napríklad na liečbu a profylaxiu chorôb, ktoré sú spôsobované aspoň sčasti nežiadúcim rozsahom vstrebávania kostového tkaniva, napríklad osteoporózy. Vynález sa ďalej týka spôsobov prípravy zlúčenín všeobecného vzorca I, ich použitia, najmä ako farmaceuticky účinných zložiek a farmaceutických prostriedkov, ktoré ich obsahujú.

Doterajší stav techniky

Ľudské kosti podstupujú trvalý dynamický renovačný proces zahŕňajúci vstrebávanie a tvorenie kostí. Tieto procesy sú riadené typom buniek špecializovaných na tento účel. Vstrebávanie čiže resorpcia kostí spočíva v deštrukcii kostovej matrice osteoklastmi. Väčšina ochorení kostí spočíva v narušení rovnováhy medzi tvorením a vstrebávaním kostí. Osteo-

poróza je ochorenie charakterizované nízkou košťovou hmotou a ľahkou lomivosťou kostí, ktorej výsledkom je zvýšené riziko lomov. Pochádza z nedostatku tvorenia nových kostí versus vstrebávanie kostí v pokračujúcom procese prestavby kostí.

K liečeniu osteoporózy bežne patrí napríklad podávanie bisfosfonátov, estrogénov, kombinácie estrogén/progesterónu (terapia náhrady hormónov čiže HRT), estrogénnych agonistov/antagonistov (selektívnych modulátorov receptorov estrogénu SERM), kalcitonínu, analógov vitamínu D, paratyroidného hormónu, sekretagogov rastového hormónu alebo fluoridu sodného (Jardin a kol., Annual Reports in Medicinal Chemistry 31, str. 211, 1996).

Aktivované osteoklasty sú polynukleové bunky majúce priemer až 400 μm , ktoré odstraňujú košťovú matricu. Aktivované osteoklasty prilipnú k povrchu košťovej matrice a vylučujú proteolytické enzýmy a kyseliny do takzvanej "sealing zone", čo je oblasť medzi ich bunkovou membránou a košťovou matricou. Kyslé prostredie a proteázy spôsobujú odbúravanie kosti. Zlúčeniny všeobecného vzorca I inhibujú vstrebávanie kostí osteoklastmi.

Štúdie ukázali, že prilipnutie osteoklastov ku kostiam je ovládané receptormi integrínu na bunkovom povrchu osteoklastov. Integríny sú nadradenou rodinou receptorov, ktoré obsahujú napríklad receptor fibrinogénu $\alpha_{\text{IIb}}\beta_3$ na krvných doštičkách a receptor vitronektínu $\alpha_{\text{v}}\beta_3$. Receptor vitronektínu $\alpha_{\text{v}}\beta_3$ je membránový glykoproteín, ktorý je expresovaný na bunkovom povrchu radu buniek, ako sú endotelové bunky, bunky cievneho hladkého svalstva, osteoklasty a nádorové bunky. Receptor vitronektínu $\alpha_{\text{v}}\beta_3$, ktorý je expresovaný na membráne osteoklastu, riadi proces prilipnutia ku kostiam a košťového vstrebávania a prispieva tak k osteoporóze. V tomto prípade $\alpha_{\text{v}}\beta_3$ viaže ku košťovej matrici proteíny, ako je osteopontin, košťový sialoproteín a

trombospontin, ktoré obsahujú tripeptidový motív Arg-Gly-Asp (alebo RGD).

Horton sa svojimi spolupracovníkmi opisuje peptidy RGD a protilátku receptoru anti-vitronektinu (23C6), ktoré inhibujú deštrukciu zubov osteoklastmi a migráciu osteoklastov (Horton a kol., Exp. Cell. Res. 195, str. 368, 1991). Sato a kol. (J. Cell. Biol. 111, str. 1713, 1990) opisuje echistatin a peptid RGD z hadieho jedu, ako silné inhibítory vstrebávania kostí v tkanivovej kultúre a ako inhibítory prilipnutia osteoklastov ku kostiam. Fischer a kol. (Endocrinology 132, str. 1411, 1993) uskutočnil na potkanoch, že echistatin inhibuje takisto vstrebávanie kostí in vivo.

Ďalej sa ukázalo, že receptor vitronektinu $\alpha_v\beta_3$ na ľudských bunkách cievneho hladkého svalstva aorty stimuluje migráciu týchto buniek do neointimy (novej vnútornej steny ciev), čo nakoniec vedie k arterioskleróze a restenóze po angioplastii (Brown a kol., Cardiovascular Res. 28, str. 1815, 1994). Yue a kol. (Pharmacology Reviews and Communications 10, str. 9 až 18, 1998) uskutočnil inhibíciu vytvárania neointimy pomocou antagonisty $\alpha_v\beta_3$.

Brooks a kol. (Cell 79, str. 1157, 1994) predviedol, že protilátky proti $\alpha_v\beta_3$ alebo antagonistom $\alpha_v\beta_3$, môžu spôsobovať zmršťovanie nádorov vyvolaním zániku (apoptózy) buniek krvných ciev počas angiogenézy. Receptor vitronektinu $\alpha_v\beta_3$ sa podieľa takisto na progresii radu iných typov rakoviny a je nadmerne expresovaný v malígných melanómových bunkách (Engleman a kol. Annual Reports in Medicinal Chemistry 31, str. 191, 1996). Invazivita melanómu súvisí s touto nadmernou expresiou (Stracke a kol., Encyclopedia of Cancer, zv. III, 1955, Academic Press, 1997; Hillis a kol., Clinical Science 91, str. 639, 1996). Carron a kol. (Cancer Res. 58, str. 1930, 1998) opisuje inhibíciu rastu nádoru a inhibíciu zhubnosti hyperkalcémie (nadmerného výskytu vápnika v krvi) použitím antagonistu $\alpha_v\beta_3$.

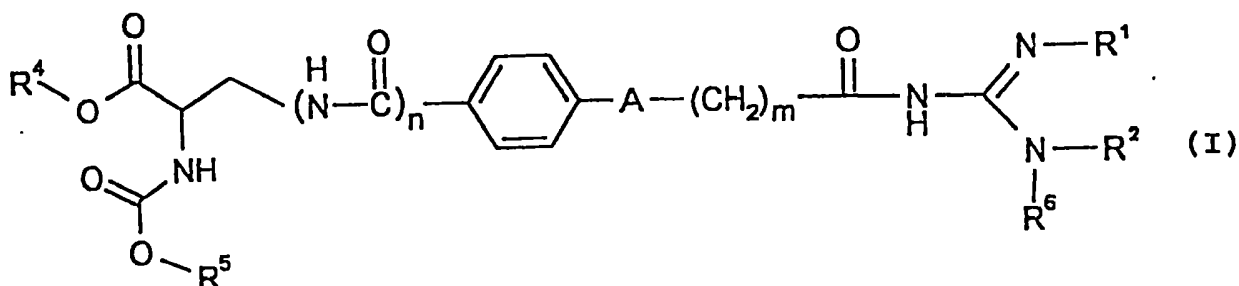
Cheresh a kol. (Science 270, str. 1500, 1995) opisuje protilátky proti $\alpha_v\beta_3$ alebo antagonistom $\alpha_v\beta_3$, ktoré inhibujú angiogénezné procesy vyvolané bFGF v oku potkana, čo je vlastnosť, ktorú je možné využiť terapeuticky pri liečbe retinopatie (ochorenia sietnice).

Ovplyvňovanie receptoru vitronektinu alebo interakcií, ktorých sa účastní, poskytuje možnosť ovplyvňovať rôzne chorobné stavy, na ktorých liečbu a profylaxiu existuje stála potreba vhodných farmaceuticky účinných látok.

Patentový spis číslo WO-A-94/12181 opisuje systémy substituovaného aromatického kruhu a spis číslo WO-A 94/09577 opisuje substituované heterocykly ako antagonisty receptora fibrinogénu a inhibítory zhlukovania doštičiek. Patentové spisy číslo EP-A-528 586 a EP-A-528 587 sa týkajú fenylalanínových derivátov substituovaných aminoalkylom alebo heterocyklylom. Patentový spis WO-A-95/32710 sa týka arylových derivátov ako inhibítorov vstrebávania kostí osteoklastmi. V patentovom spise číslo WO-A-96/00574 sa opisujú benzodiazepíny a v patentovom spise číslo WO-A-96/00730 sú opísané fibrinogénové receptorové antagonistové matrice, najmä benzodiazepíny, ktoré sú viazané na päťčlenný kruh obsahujúci dusík, ako antagonistu receptora vitronektinu. Patentový spis číslo WO-A-97/21726 opisuje činidlá podporujúce vytváranie kostí, ktoré patria do rôznych tried zlúčenín a medzi nimi deriváty tyrozínu obsahujúce nesubstituovanú guanidínovú skupinu. Ďalší bádatelia ukázali, že acylguanidíny všeobecného vzorca I sú osobitne silnými inhibítormi receptora vitronektinu a vstrebávania kostí osteoklastmi.

Podstata vynálezu

Podstatou vynálezu je derivát acylguanidínu všeobecného vzorca I



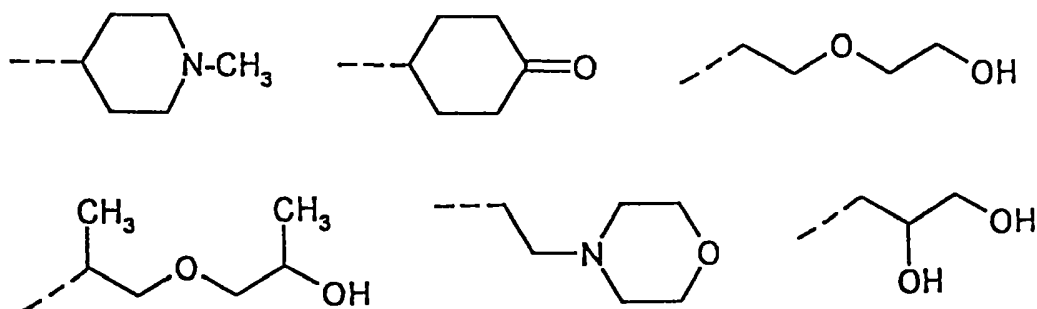
kde znamená

R^1 a R^2 od seba nezávisle atóm vodíka, skupinu alkylovú s 1 až 6 atómami uhlíka prípadne substituovanú skupinou R^3 za podmienky, že R^1 a R^2 neznamenajú obidva zároveň atóm vodíka alebo R^1 a R^2 spolu dohromady nasýtenú alebo nenasýtenú bivalentnú skupinu alkylénovú s 2 až 9 atómami uhlíka, napríklad skupinu $-(CH_2)_p-$, kde znamená p číslo 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 alebo 9, ktorá je prípadne substituovaná jednou alebo niekoľkými skupinami zo súboru zahŕňajúceho atóm halogénu, skupinu alkylovú s 1 až 6 atómami uhlíka, alkoxy skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, skupinu aryllovú s 6 až 14 atómami uhlíka, arylalkylovú s 6 až 14 atómami uhlíka v aryllovom podiele a s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovom podiele, heteroarylovú s 5 až 14 atómami uhlíka, heteroarylalkylovú s 5 až 14 atómami uhlíka v aryllovom podiele a s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovom podiele, cykloalkylovú s 3 až 12 atómami uhlíka, cykloalkylalkyl a oxoskupinu s 3 až 12 atómami uhlíka v cykloalkylovom podiele a s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovom podiele, pričom päťčlenný až sedemčlenný kruh je nasýtený alebo nenasýtený a je prípadne substituovaný skupinou R^3 , najmä jednou alebo dvoma skupinami R^3 a karbocyklický alebo heterocyklický kruh obsahuje jeden alebo dva atómy dusíka v kruhu a je prípadne kondenzovaný na väzbu uhlík-uhlík v alky-

lénovej skupine s 2 až 9 atómami uhlíka,

R^3 skupinu alkylovú s 1 až 8 atómami uhlíka, alkoxy-
skupinu s 1 až 8 atómami uhlíka, skupinu arylovú s 5
až 14 atómami uhlíka, arylalkylovú s 5 až 14 atómami
uhlíka v arylovom podiele a s 1 až 4 atómami uhlíka
v alkylovom podiele, atóm halogénu, skupinu trifluór-
metylovú, hydroxylovú, nitroskupinu alebo aminosku-
pinu,

R^4 atóm vodíka, skupinu (C_1-C_6) -alkyl-CO-O- (C_1-C_4) alky-
lovú alebo alkylovú s 1 až 6 atómami uhlíka, ktorá je
prípadne substituovaná skupinou zo súboru zahŕňajúce-
ho skupinu hydroxylovú, alkoxykupinu s 1 až 4 atómami
uhlíka, alkyl-S(O)₂-skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka,
ku, NRR' a $N^+R^7R^{7'}R^{7''}Q^-$, kde znamená R^7 , $R^{7'}$ a $R^{7''}$
od seba nezávisle atóm vodíka, skupinu alkylovú s 1
až 6 atómami uhlíka, arylovú s 5 až 14 atómami uhlíka,
arylalkylovú s 5 až 14 atómami uhlíka v arylovom po-
dielie a s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovom podiele
a Q^- fyziologicky prijateľný anión, alebo znamená R^4
skupinu vzorca



v ktorom sú väzby, ktorými sú podiely spojené, nazna-
čené čiarkovanou čiarou,

R^5 skupinu alkylovú s 1 až 8 atómami uhlíka, arylalkylovú
s 6 až 14 atómami uhlíka v arylovom podiele a s 1 až
6 atómami uhlíka v alkylovom podiele alebo heteroaryl-

alkylovú s 5 až 14 atómami uhlíka v arylovom podiele a s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovom podiele, pričom arylový alebo heteroarylový podiel je prípadne substituovaný jednou, dvoma alebo tromi skupinami R^3 ,

R^6 atóm vodíka, skupinu alkyl-O-CO- s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovom podiele, skupinu hydroxylovú, skupinu alkyl-O-CO-O- s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovom podiele alebo nitroskupinu,

A skupinu CH_2 , O, S alebo NH,

m 1, 2 alebo 3,

n 0 alebo 1

a všetky jeho stereoizomérmé formy a ich zmesi v akomkoľvek pomere a jeho fyziologicky prijateľné soli a jeho prodrogy.

Všetky symboly, ktoré sa vo všeobecnom vzorci I vyskytujú viac ako raz, napríklad R^3 majú od seba nezávisle rovnaký alebo rôzny význam. Podobne všetky skupiny, o ktorých sa uvádza, že sú od seba nezávislé, sú navzájom rovnaké alebo rôzne.

Alkylové skupiny majú priamy alebo rozvetvený reťazec a sú nasýtené alebo mononenasýtené alebo polynenasýtené. To platí tiež pokiaľ majú substituenty alebo sú substituentmi iných skupín napríklad v prípade alkoxykupín, alkoxykarbonylových skupín alebo arylalkylových skupín. To isté platí pre alkylénové (alkándiylové) skupiny. Ako príklady vhodných alkylových skupín s 1 až 9 atómami uhlíka sa uvádzajú skupina metylová, etylová, propylová, butylová, pentylová, hexylová, heptylová, oktylová, nonylová a n-izomérmé týchto skupín, skupina izopropylová, izobutylová, izopentylová, neopentylová, izohexylová, 3-metylpentylová, 2,3,4-trimetylhexylová, sek.-butylová, terc.-butylová, terc.-pentylová skupina. Výhodnými alkylovými skupi-

nami sú skupina metylová, etylová, n-propylová, izopropylová, n-butylová, izobutylová, sek.-butylová a terc.-butylová skupina. Bivalentné skupiny zodpovedajú hore uvedeným monovalentným skupinám a príkladne sa uvádzajú skupina metylénová, etylénová, 1,3-propylénová, 1,2-propylénová, (=1-metyletylénová), 2,3-butylénová (=1,2-dimetyletylénová), 1,4-butylénová, 1,6-hexylénová.

Ako nenasýtené alkylové skupiny sa príkladne uvádzajú skupiny alkenylové ako skupina vinylová, 1-propenylová, allylová, butenylová, 3-metyl-2-butenylová alebo alkinylové ako skupina etinylová, 1-propinylová alebo propargylová skupina. Nenasýtené alkylénové skupiny, to znamená alkenylénové skupiny (=alkéndiylové skupiny) a alkinylénové skupiny (=alkíndiylové skupiny) majú priamy alebo rozvetvený reťazec. Ako príklady alkenylénových skupín sa uvádzajú skupina vinylénová, propenylénová a ako príklady alkinylénových skupín sa uvádzajú skupina etinylénová alebo propinylénová skupina.

Cykloalkylové skupiny sú napríklad monocyklické, bicyklické alebo tricyklické. Ako monocyklické skupiny sa uvádzajú najmä skupina cyklopropylová, cyklobutylová, cyklopentylová, cyklohexylová, cykloheptylová, cyklooktylová, cyklononylová, cyklodecylová, cykloundecylová a cyklododecylová skupina, ktoré sú prípadne substituované napríklad alkylovou skupinou s 1 až 4 atómami uhlíka. Ako príklady substituovaných cykloalkylových skupín sa uvádzajú skupina 4-metylcyklohexylová a 2,3-dimetylcyklopentylová skupina.

Ako atómy halogénu sa uvádzajú atóm fluóru, chlóru, brómu a jódu.

Aryl s 5 až 14 atómami uhlíka zahŕňa heterocyklické arylové skupiny s 5 až 14 atómami uhlíka (=C₅-C₁₄-heteroarylové skupiny), v ktorých je jeden alebo niekoľko z 5 až 14 atómov v kruhu nahradených heteroatómami, ako sú dusík, kyslík alebo

síra a karbocyklické arylové skupiny s 6 až 14 atómami uhlíka. Ako príklady karbocyklickej arylovej skupiny s 6 až 14 atómami uhlíka sa uvádzajú skupina fenylová, naftylová, bifenylylová, antrylová alebo fluórenylová, pričom sa ako osobitne výhodné uvádzajú skupina 1-naftylová, 2-naftylová a predovšetkým fenylová skupina. Pokiaľ to nie je uvedené inak, arylová skupina najmä fenylová skupina je prípadne substituovaná jednou alebo niekoľkými skupinami, s výhodou jednou, dvoma alebo tromi skupinami. Arylové skupiny sú najmä substituované rovnakými alebo rôznymi skupinami zo súboru zahŕňajúceho skupinu alkylovú s 1 až 8 atómami uhlíka, najmä alkylovú s 1 až 4 atómami uhlíka, alkoxy skupinu s 1 až 8 atómami uhlíka, najmä alkoxy skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka, atóm halogénu ako fluóru, chlóru alebo brómu, nitroskupinu, aminoskupinu, skupinu trifluórmetyllovú, hydroxylovú, metyléndioxyskupinu, kyanoskupinu, skupinu hydroxykarbonylovú, aminokarbonylovú alkoxykarbonylovú s 1 až 4 atómami uhlíka v alkoxy podiele, fenylovú, fenoxyskupinu, benzylovú skupinu a benzyloxyskupinu. Všeobecne iba až dve nitroskupiny môžu byť substituentmi zlúčeniny všeobecného vzorca I podľa vynálezu.

V prípade monosubstituovanej fenylovej skupiny je substituent v 2-, 3- alebo 4-polohe, pričom sú výhodné 3- a 4-polohe. V prípade disubstituovanej fenylovej skupiny sú substituenty v 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- alebo 3,5-polohe. S výhodou v prípade disubstituovanej fenylovej skupiny sú dva substituenty v 3,4-polohe s ohľadom na miesto väzby. V prípade trisubstituovanej fenylovej skupiny je substituent v 2,3,4-, 2,3,5-, 2,3,6-, 2,4,5-, 2,4,6- alebo 3,4,5-polohe.

Popri karbocyklických systémoch, arylových skupín s 5 až 14 atómami uhlíka prichádzajú do úvahy tiež monocyklické alebo polycyklické aromatické kruhové systémy, v ktorých 1, 2, 3, 4 alebo 5 z 5 až 14 atómov uhlíka v kruhu sú nahradené heteroatómami, najmä rovnakými alebo rôznymi heteroatómami zo súboru zahŕňajúceho atóm dusíka, kyslíka a síry. Ako príklady hetero-

cyklických arylových skupín s 5 až 14 atómami uhlíka a heteroarylových skupín s 5 až 14 atómami uhlíka sa uvádzajú skupiny 2-pyridylová, 3-pyridylová, 4-pyridylová, pyrolylová, furylová, tienylová, imidazolylová, pyrazolylová, oxazolylová, izooxazolylová, tiazolylová, izotiazolylová, tetrazolylová, pyridylová, pyrazinylová, pyrimidínylová, indolylová, izoindolylová, indazolylová, ftalazinylová, chinolylová, izochinolylová, chinoxalinylová, chinazolinylová, cinnolinylová, β -karbolinylová alebo benzokondenzované, cyklopentakondenzované, cyklohexakondenzované alebo cykloheptakondenzované deriváty týchto skupín. Heterocyklické systémy majú prípadne rovnaké substituenty, ako sú hore uvedené pre karbocyklické arylové systémy.

Tieto heteroarylové skupiny, monocyklické alebo bicyklické aromatické kruhové systémy s jedným, s dvoma alebo s tromi heteroatómami, najmä s jedným alebo s dvoma heteroatómami zo súboru zahŕňajúceho atóm dusíka, kyslíka a síry sú prípadne substituované jedným, dvoma alebo tromi substituentmi zo súboru zahŕňajúceho s výhodou skupinu alkylovú s 1 až 6 atómami uhlíka, alkoxy skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, atóm fluóru a chlóru, nitroskupinu, aminoskupinu, skupinu trifluórmetylovú, hydroxylovú, alkoxykarbonylovú s 1 až 4 atómami uhlíka v alkoxypondiele, fenylovú, fenoxyskupinu, benzyloxyskupinu a benzylovú skupinu. Osobitne výhodné sú monocyklické alebo bicyklické aromatické päťčlenné až desaťčlenné kruhové systémy s jedným až s tromi heteroatómami, najmä s jedným alebo s dvoma heteroatómami zo súboru zahŕňajúceho atóm dusíka, kyslíka a síry, ktoré sú prípadne substituované jedným až dvoma substituentmi zo súboru zahŕňajúceho skupinu alkylovú s 1 až 4 atómami uhlíka, alkoxy skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka, fenylovú skupinu, fenoxyskupinu, benzylovú skupinu a benzyloxyskupinu.

V prípade, keď dve skupiny R^1 a R^2 spolu dohromady znamenajú bivalentnú nasýtenú alebo nenasýtenú alkylénovú skupinu s 2 až 9 atómami uhlíka, tieto dve skupiny, spolu s dvoma atómami dusíka, ku ktorým sú viazané a s centrálnym

atómom uhlíka guanidínovej skupiny, ku ktorému sú tieto dva atómy dusíka viazané, vytvárajú monocyklickú 1,3-diazaheterocyklickú skupinu, ktorá je viazaná na atóm dusíka v skupine $(\text{CH}_2)_m\text{-CO-NH}$ prostredníctvom svojej polohy 2. Ako príklady skupín takých 1,3-diazaheterocyklických skupín, ktoré sú prípadne substituované, ako je naznačené v prípade alkylénovej skupiny s 2 až 9 atómami uhlíka, a tiež na guanidínovom atóme dusíka, sa uvádzajú skupina 1H-imidazol-2-ylová, 4,5-dihydro-1H-imidazol-2-ylová, 1,4,5,6-tetrahydropyrimidin-2-ylová a 4,5,6,7-tetrahydro-1H-1,3-diazepin-2-ylová skupina. Keď je päťčlenný až sedemčlenný kruh kondenzovaný na väzbu uhlík-uhlík v alkylénovom podiele s 2 až 9 atómami uhlíka, potom dve skupiny R^1 a R^2 spolu dohromady s dvoma atómami dusíka, ku ktorým sú viazané a s centrálnym atómom uhlíka guanidínovej skupiny, ku ktorému sú tieto dva atómy dusíka viazané, vytvárajú bicyklickú heterocyklickú skupinu, ktorá je viazaná na atóm dusíka v skupine $(\text{CH}_2)_m\text{-CO-NH}$ a ktorá je prípadne substituovaná hore uvedeným spôsobom. Kondenzovaný päťčlenný až sedemčlenný kruh je prípadne nasýtený, mononenasýtený alebo dinenasýtený alebo aromatický. Napríklad kruh cyklopentánový, cyklohexánový, cyklohexénový, cyklohexadiénový, cykloheptánový alebo benzénový môže byť kondenzovaný. Ako príklady skupín takých bicyklických heterocyklov, ktoré sa môžu viazať na atóm dusíka skupiny $(\text{CH}_2)_m\text{-CO-NH}$ sa uvádzajú skupina 1,3a,4,5,6,6a-hexahydro-1,3-diazapentalen-2-ylová, 1H-benzimidazol-2-ylová, 3a,4,5,6,7,7a-hexahydro-1H-benzimidazol-2-ylová, 4,5,6,7-tetrahydro-1H-benzimidazol-2-ylová, 4,7-dihydro-1H-benzimidazol-2-ylová a 1H-imidazo[4,5-b]pyridin-2-ylová skupina. V prípade, že je kondenzovaný kruh substituovaný a/alebo v prípade, že je substituovaná alkylénová skupina s 2 až 9 atómami uhlíka, sú s výhodou monosubstituované alebo disubstituované od seba nezávisle rovnakou alebo odlišnou skupinou symbolu R^3 . Pokiaľ sú skupiny symbolu R^1 a/alebo R^2 substituované, sú s výhodou monosubstituované alebo disubstituované od seba nezávisle, najmä monosubstituované rovnakou alebo odlišnou skupinou symbolu R^3 .

Opticky aktívne atómy uhlíka v zlúčenine všeobecného vzorca I majú od seba nezávisle konfiguráciu R alebo S. Konfigurácia na rôznych centroch môže byť rovnaká alebo odlišná. Zlúčeniny všeobecného vzorca I môžu byť vo forme čistých enantiomérov alebo čistých diastereomérov alebo vo forme zmesí enantiomérov, napríklad vo forme racemátov alebo diastereomérnych zmesí. Vynález zahŕňa čisté enantioméry a enantiomérne zmesi napríklad racemáty, diastereoméry a diastereomérne zmesi. Vynález zahŕňa zmesi dvoch alebo viacerých ako dvoch stereoizomérov všeobecného vzorca I a všetky pomery stereoizomérov v zmesi. Zlúčeniny všeobecného vzorca I môžu existovať ako E izoméry a Z izoméry. Vynález zahŕňa ako čisté E izoméry, tak čisté Z izoméry a E/Z zmesi vo všetkých pomeroch. Vynález tiež zahŕňa tautomérne formy zlúčenín všeobecného vzorca I. Napríklad okrem všeobecného vzorca I je zahrnutá takisto forma, v ktorej sú acylguanidínové jednotky obsiahnuté ako skupina $-\text{CO}-\text{N}=\text{C}(\text{NHR}^1)-\text{NR}^2\text{R}^6$ a všetky iné formy, ktoré sa líšia rôznymi polohami mobilných atómov vodíka. Diastereoméry vrátane E/Z izomérov sa môžu deliť na jednotlivé izoméry napríklad chromatografiou. Racemáty sa môžu deliť na dva enantioméry známymi spôsobmi napríklad chromatografiou na chirálnej fáze alebo štiepením. Stereochemicky jednotné zlúčeniny sa tiež môžu získať použitím stereochemicky jednotných východiskových zlúčenín alebo použitím stereoselektívnych reakcií.

Fyziologicky prijateľné soli zlúčenín všeobecného vzorca I sú netoxické, fyziologicky vhodné a najmä farmaceuticky použiteľné soli. Také soli zlúčenín všeobecného vzorca I, ktoré obsahujú kyslé skupiny, napríklad skupiny karboxylovej kyseliny, sú napríklad soli s alkalickými kovmi alebo s kovmi alkalických zemín, ako sú napríklad soli sodné, draselné, horečnaté a vápenaté a tiež soli s fyziologicky vhodnými kvartérnymi amóniovými iónmi a kyslé adičné soli s amoniakom a s fyziologicky vhodnými organickými amínmi, ako sú napríklad trietylamín, etanolamín alebo tris-(2-hydroxyetyl)amín. Zlú-

čeniny všeobecného vzorca I, ktoré obsahujú zásadité skupiny, vytvárajú adiční soli s kyselinami, napríklad s anorganickými kyselinami, ako je kyselina chlorovodíková, sírová alebo fosforečná, alebo s organickými karboxylovými a sulfónovými kyselinami, ako je kyselina octová, citrónová, benzoová, maleínová, fumarová, vínna, metánsulfónová a p-toluénsulfónová kyselina. Zlúčeniny všeobecného vzorca I, ktoré obsahujú zásadité aj kyslé skupiny, napríklad guanidinoskupinu a karboxylovú skupinu, môžu byť ako obojaké ióny (betaíny), ktoré vynález rovnako zahŕňa.

Ako fyziologicky prijateľný anión Q^- , ktorý je obsiahnutý v zlúčenine všeobecného vzorca I, keď znamená R^4 alkylovú skupinu substituovanú amóniovou skupinou s kladným nábojom, sa osobitne uvádza monovalentný anión alebo ekvivalent polyvalentného aniónu netoxickej, fyziologicky prijateľnej a najmä tiež farmaceuticky použiteľnej anorganickej alebo organickej kyseliny, napríklad anión alebo aniónový ekvivalent niektorej z hore uvedených kyselín vhodných na vytváranie adičnej soli s kyselinou. Tak môže Q^- napríklad znamenať ako anión (alebo aniónový ekvivalent) chlorid, sulfát, fosfát, acetát, citrát, benzoát, meleát, fumarát, tartrát, metánsulfonát alebo p-toluénsulfonát.

Soli zlúčenín všeobecného vzorca I sa môžu pripravovať známymi spôsobmi pre pracovníkov v odbore, napríklad kombináciou zlúčeniny všeobecného vzorca I s anorganickou alebo s organickou kyselinou alebo zásadou v rozpúšťadle alebo v dispergačnom činidle alebo z iných solí kationovou alebo aniónovou výmenou. Vynález zahŕňa tiež všetky soli zlúčenín všeobecného vzorca I, ktoré v dôsledku malej fyziologickej vhodnosti nie sú priamo vhodné na použitie vo farmaceutických prostriedkoch, sú však vhodné ako medziprodukty na ďalšie chemické modifikácie zlúčenín všeobecného vzorca I alebo ako východiskové látky na prípravu fyziologicky prijateľných solí.

Vynález okrem toho zahŕňa solváty zlúčenín všeobecného vzorca I napríklad hydráty alebo adukty s alkoholmi a tiež deriváty zlúčenín všeobecného vzorca I napríklad estery a iné prodrogy a iné fyziologicky prijateľné deriváty, ako tiež aktívne metabolity zlúčenín všeobecného vzorca I. Vynález sa osobitne týka prodrôg zlúčenín všeobecného vzorca I, to znamená chemicky modifikovaných derivátov zlúčenín všeobecného vzorca I, ktoré majú vlastnosti zlepšené žiadúcim spôsobom, ako je pracovníkom v odbore známe. Podrobne sú prodrogy opísané v literatúre (napríklad Fleisher a kol., *Advanced Drug Delivery Reviews* 19, str. 115 až 130, 1996; *Design of Prodrugs*, H. Bundgaard, vyd. Elsevier, 1985; H. Bundgaard, *Drugs of the Future* 16, str. 443, 1991; Saubier a kol., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 4, str. 1986, 1994; Safadi a kol., *Pharmaceutical Res.* 10, str. 1350, 1993). Vhodnými prodrogami zlúčenín všeobecného vzorca I sú najmä esterové prodrogy napríklad skupiny alkylesterov s 1 až 4 atómami uhlíka, karboxylových kyselín najmä skupiny COOH, ktorá je obsiahnutá, keď R^4 v skupine $COOR^4$ znamená atóm vodíka a také acylové prodrogy a karbamátové prodrogy acylovateľných dusík obsahujúcich skupín, ako sú aminoskupiny a zvlášte guanidinoskupina. V acylových prodrogách alebo v karbamátových prodrogách je jeden alebo dva, napríklad dva atómy vodíka na atómu dusíka v týchto skupinách nahradené acylovou alebo karbamátovou skupinou. Ako vhodné acylové a karbamátové skupiny pre acylové a karbamátové prodrogy sa príkladne uvádzajú skupiny $R^{10}-CO-$ a $R^{11}O-CO-$ kde znamená R^{10} atóm vodíka, skupinu alkylovú s 1 až 18 atómami uhlíka, cykloalkylovú s 3 až 14 atómami uhlíka, cykloalkylalkylovú s 3 až 14 atómami uhlíka v cykloalkylovom podiele a s 1 až 8 atómami uhlíka v alkylovom podiele, arylovú s 5 až 14 atómami uhlíka, v ktorej jeden až 5 atómov uhlíka môže byť nahradených heteroatómami zo súboru zahŕňajúceho atóm dusíka, kyslíka a síry, alebo arylalkylovú skupinu s 5 až 14 atómami uhlíka v arylovom podiele a s 1 až 8 atómami uhlíka v alkylovom podiele, v ktorej jeden až 5 atómov uhlíka môže byť nahra-

dených heteroatómami zo súboru zahŕňajúceho atóm dusíka, kyslíka a síry a R^{11} má význam uvedený pre R^{10} s výnimkou atómu vodíka.

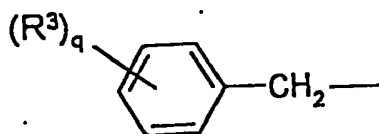
V zlúčenine všeobecného vzorca I znamenajú R^1 a R^2 s výhodou spolu dohromady nasýtenú alebo nenasýtenú, s výhodou nasýtenú bivalentnú alkylénovú skupinu s 2 až 5 atómami uhlíka, najmä alkylénovú skupinu s 2 až 4 atómami uhlíka, predovšetkým alkylénovú skupinu s 2 až 3 atómami uhlíka, ktorá je nesubstituovaná alebo je substituovaná jednou alebo dvoma rovnakými alebo rôznymi skupinami zo súboru zahŕňajúceho atóm halogénu, alkylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, alkoxyskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, skupinu arylovú s 6 až 14 atómami uhlíka, arylalkylovú s 6 až 14 atómami uhlíka v arylovom podiele a s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovom podiele, heteroarylovú s 5 až 14 atómami uhlíka, heteroarylalkylovú s 5 až 14 atómami uhlíka v arylovom podiele a s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovom podiele, cykloalkylovú s 3 až 12 atómami uhlíka, cykloalkylalkyl a oxoskupinu s 3 až 12 atómami uhlíka v cykloalkylovom podiele a s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovom podiele, pričom päťčlenný až sedemčlenný kruh je nasýtený alebo nenasýtený a je prípadne substituovaný skupinou R^3 , najmä jednou alebo dvoma skupinami R^3 a karbocyklický alebo heterocyklický kruh obsahuje jeden alebo dva atómy dusíka v kruhu a je prípadne kondenzovaný na väzbu uhlík-uhlík v alkylénovej skupine. V zlúčenine všeobecného vzorca I znamená R^1 a R^2 osobitne výhodne skupinu $-(CH_2)_p-$, kde znamená p číslo 2, 3, 4 alebo 5, najmä 2, 3 alebo 4, predovšetkým 2 alebo 3, ktorá je nesubstituovaná alebo substituovaná jednou alebo dvoma rovnakými alebo rôznymi skupinami zo súboru zahŕňajúceho atóm halogénu, skupinu alkylovú s 1 až 6 atómami uhlíka, alkoxyskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, skupinu arylovú s 6 až 14 atómami uhlíka, arylalkylovú s 6 až 14 atómami uhlíka v arylovom podiele a s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovom podiele, heteroarylovú s 5 až 14 atómami uhlíka, heteroarylalkylovú s 5 až 14 atómami uhlíka v arylovom podiele a s 1 až 6 atómami uhlíka v alky-

lovom podiele, cykloalkylalkylovú s 3 až 12 atómami uhlíka, cykloalkylalkyl a oxoskupinu s 3 až 12 atómami uhlíka v cykloalkylovom podiele a s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovom podiele, pričom päťčlenný až sedemčlenný kruh je nasýtený alebo nenasýtený a je prípadne substituovaný skupinou R^3 , najmä jednou alebo dvoma skupinami R^3 a karbocyklický alebo heterocyklický kruh obsahuje jeden alebo dva atómy dusíka v kruhu a je prípadne kondenzovaný na väzbu uhlík-uhlík v skupine $-(CH_2)_p-$.

S výhodou znamená R^3 alkylovú skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka alebo alkoxykupinu s 1 až 4 atómami uhlíka.

S výhodou znamená R^4 atóm vodíka, skupinu alkylovú s 1 až 6 atómami uhlíka, ktorá je nesubstituovaná alebo je substituovaná skupinou zo súboru zahŕňajúceho alkoxykupinu s 1 až 4 atómami uhlíka, alkyl- $S(O)_2$ -skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka a skupinu $NR^7R^{7'}$, kde znamená R^7 , $R^{7'}$ od seba nezávisle atóm vodíka alebo skupinu alkylovú s 1 až 4 atómami uhlíka. Osobitne výhodne znamená R^4 atóm vodíka alebo skupinu alkylovú s 1 až 4 atómami uhlíka, ktorá je nesubstituovaná alebo je substituovaná, predovšetkým znamená atóm vodíka alebo skupinu alkylovú s 1 až 4 atómami uhlíka, ktorá je nesubstituovaná alebo je substituovaná skupinou zo súboru zahŕňajúceho alkoxykupinu s 1 až 4 atómami uhlíka, alkyl- $S(O)_2$ -skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka a skupinu $NR^7R^{7'}$, kde znamená R^7 , $R^{7'}$ od seba nezávisle atóm vodíka alebo skupinu alkylovú s 1 až 4 atómami uhlíka.

S výhodou znamená R^5 skupinu alkylovú s 1 až 8 atómami uhlíka alebo skupinu všeobecného vzorca II



(II)

kde znamená R^3 od seba nezávisle rovnakú alebo rôznu skupinu v ktorejkoľvek žiadúcej polohe fenylovej skupiny, q číslo 0, 1 alebo 2, s výhodou 0 alebo 1, najmä s výhodou znamená R^5 skupinu alkylovú s 1 až 4 atómami uhlíka alebo skupinu všeobecného vzorca II, kde znamená q 0 alebo 1 a predovšetkým znamená R^5 skupinu všeobecného vzorca II, kde znamená q 0 alebo 1, to znamená nesubstituovanú benzylovú skupinu alebo benzylovú skupinu monosubstituovanú v polohe orto, meta alebo para skupinou R^3 .

S výhodou znamená R^6 atóm vodíka, skupinu alkyl-O-CO- s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovom podiele, najmä atóm vodíka, skupinu alkyl-O-CO- s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovom podiele a predovšetkým atóm vodíka.

S výhodou znamená A skupinu CH_2 alebo atóm kyslíka.

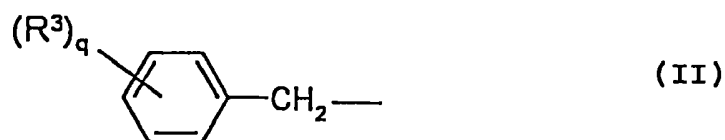
Výhodné sú zlúčeniny všeobecného vzorca I, kde jeden alebo niekoľko symbolov má hore uvedený výhodný význam alebo osobitne výhodný význam, pričom vynález zahŕňa všetky také kombinácie výhodných významov. Osobitne výhodné sú zlúčeniny všeobecného vzorca I kde znamenajú R^1 a R^2 spolu dohromady nasýtenú alebo nenasýtenú, bivalentnú alkylénovú skupinu s 2 až 5 atómami uhlíka, najmä skupinu $-(CH_2)_p-$, kde znamená p číslo 2, 3, 4 alebo 5, pričom alkylénová skupina s 2 až 5 atómami uhlíka a skupina $-(CH_2)_p-$ sú nesubstituované alebo substituované skupinami zo súboru zahŕňajúceho atóm halogénu, skupinu alkylovú s 1 až 6 atómami uhlíka, alkoxy skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, skupinu arylovú s 6 až 14 atómami uhlíka, arylalkylovú s 6 až 14 atómami uhlíka v arylovom podiele a s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovom podiele, heteroarylovú s 5 až 14 atómami uhlíka, heteroarylalkylovú s 5 až 14 atómami uhlíka v arylovom podiele a s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovom podiele, cykloalkylovú s 3 až 12 atómami uhlíka, cyklo-

alkylalkyl a oxoskupinu s 3 až 12 atómami uhlíka v cykloalkylovom podiele a s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovom podiele, pričom päťčlenný až sedemčlenný kruh je nasýtený alebo nenasýtený a je prípadne substituovaný skupinou R^3 , najmä jednou alebo dvoma skupinami R^3 a karbocyklický alebo heterocyklický kruh obsahuje jeden alebo dva atómy dusíka v kruhu a je prípadne kondenzovaný na väzbu uhlík-uhlík v alkylénovej skupine s 2 až 5 atómami uhlíka alebo v skupine $-(CH_2)_p-$;

R^3 alkylovú skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka alebo alkoxykupinu s 1 až 4 atómami uhlíka;

R^4 atóm vodíka, skupinu alkylovú s 1 až 6 atómami uhlíka, ktorá je nesubstituovaná alebo je substituovaná skupinou zo súboru zahŕňajúceho alkoxykupinu s 1 až 4 atómami uhlíka, alkyl- $S(O)_2-$ skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka a skupinu $NR^7R^{7'}$, kde znamená R^7 a $R^{7'}$ od seba nezávisle atóm vodíka alebo skupinu alkylovú s 1 až 4 atómami uhlíka;

R^5 skupinu alkylovú s 1 až 8 atómami uhlíka alebo skupinu všeobecného vzorca II



kde znamená q číslo 0 alebo 1 a R^3 môže byť v ktorejkoľvek polohe fenylovej skupiny;

R^6 atóm vodíka, skupinu alkyl-O-CO- s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovom podiele; A skupinu CH_2 alebo atóm kyslíka;

m číslo 1, 2 alebo 3;

n číslo 0 alebo 1

a ich všetky stereoizomérne formy a ich zmesi v akomkoľvek pomere a ich fyziologicky prijateľné soli a prodrogy.

Veľmi výhodné sú zlúčeniny všeobecného vzorca I, kde znamenajú

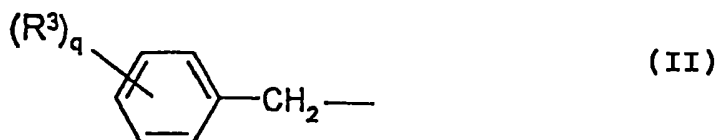
R^1 a R^2 spolu dohromady nasýtenú alebo nenasýtenú, bivalentnú

alkylénovú skupinu s 2 až 4 atómami uhlíka, najmä skupinu $-(CH_2)_p-$, kde znamená p číslo 2, 3 alebo 4, pričom alkylénová skupina s 2 až 4 atómami uhlíka a skupina $-(CH_2)_p-$ sú nesubstituované alebo substituované skupinami zo súboru zahŕňajúceho atóm halogénu, skupinu alkylovú s 1 až 6 atómami uhlíka, alkoxy skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, skupinu arylovú s 6 až 14 atómami uhlíka, arylalkylovú s 6 až 14 atómami uhlíka v arylovom podiele a s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovom podiele, heteroarylovú s 5 až 14 atómami uhlíka, heteroarylalkylovú s 5 až 14 atómami uhlíka v arylovom podiele a s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovom podiele, cykloalkylovú s 3 až 12 atómami uhlíka, cykloalkylalkyl a oxoskupinu s 3 až 12 atómami uhlíka v cykloalkylovom podiele a s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovom podiele, pričom päťčlenný až sedemčlenný kruh je nasýtený alebo nenasýtený a je prípadne substituovaný skupinou R^3 , najmä jednou alebo dvoma skupinami R^3 a karbocyklický alebo heterocyklický kruh obsahuje jeden alebo dva atómy dusíka v kruhu a je prípadne kondenzovaný na väzbu uhlík-uhlík v alkylénovej skupine s 2 až 4 atómami uhlíka alebo v skupine $-(CH_2)_p-$;

R^3 alkylovú skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka alebo alkoxy skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka;

R^4 atóm vodíka alebo skupinu alkylovú s 1 až 6 atómami uhlíka;

R^5 skupinu alkylovú s 1 až 4 atómami uhlíka alebo skupinu všeobecného vzorca II



kde znamená q číslo 0 alebo 1 a R^3 môže byť v ktorejkoľvek polohe fenylovej skupiny;

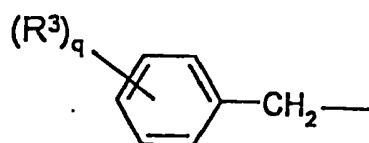
R^6 atóm vodíka, skupinu alkyl-O-CO- s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovom podiele; A skupinu CH_2 alebo atóm kyslíka;

m číslo 1, 2 alebo 3;

n číslo 0 alebo 1

a ich všetky stereoizomérne formy a ich zmesi v akomkoľvek pomere a ich fyziologicky prijateľné soli a prodrogy.

Predovšetkým výhodné sú zlúčeniny všeobecného vzorca I, kde znamenajú R^1 a R^2 spolu dohromady nasýtenú alebo nenasýtenú, bivalentnú alkylénovú skupinu s 2 až 3 atómami uhlíka, najmä skupinu $-(CH_2)_p-$, kde znamená p číslo 2 alebo 3, pričom alkylénová skupina s 2 až 3 atómami uhlíka a skupina $-(CH_2)_p-$ sú nesubstituované alebo substituované skupinami zo súboru zahŕňajúceho atóm halogénu, skupinu alkylovú s 1 až 6 atómami uhlíka, alkoxy skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, skupinu arylóvú s 6 až 14 atómami uhlíka, arylalkylovú s 6 až 14 atómami uhlíka v arylóvom podiele a s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovom podiele, heteroarylovú s 5 až 14 atómami uhlíka, heteroarylalkylovú s 5 až 14 atómami uhlíka v arylóvom podiele a s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovom podiele, cykloalkylovú s 3 až 12 atómami uhlíka, cykloalkylalkyl a oxoskupinu s 3 až 12 atómami uhlíka v cykloalkylovom podiele a s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovom podiele, pričom päťčlenný až sedemčlenný kruh je nasýtený alebo nenasýtený a je prípadne substituovaný skupinou R^3 , najmä jednou alebo dvoma skupinami R^3 a karbocyklický alebo heterocyklický kruh obsahuje jeden alebo dva atómy dusíka v kruhu a je prípadne kondenzovaný na väzbu uhlík-uhlík v alkylénovej skupine s 2 až 3 atómami uhlíka alebo v skupine $-(CH_2)_p-$;
 R^3 alkylovú skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka alebo alkoxy skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka;
 R^4 atóm vodíka alebo skupinu alkylovú s 1 až 4 atómami uhlíka;
 R^5 skupinu alkylovú s 1 až 4 atómami uhlíka alebo skupinu všeobecného vzorca II

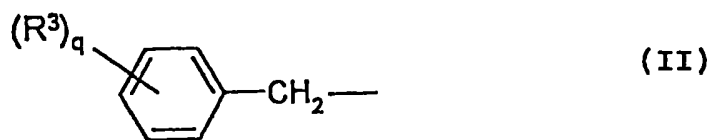


(II)

kde znamená q číslo 0 alebo 1 a R^3 môže byť v ktorejkoľvek polohe fenyllovej skupiny;
 R^6 atóm vodíka, skupinu alkyl-O-CO- s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovom podiele; A skupinu CH_2 ;
 m číslo 1;
 n číslo 1
a ich všetky stereoizoméne formy a ich zmesi v akomkoľvek pomere a ich fyziologicky prijateľné soli a prodrogy.

Predovšetkým výhodné sú takisto zlúčeniny všeobecného vzorca I, kde znamenajú
 R^1 a R^2 spolu dohromady nasýtenú alebo nenasýtenú, bivalentnú alkylénovú skupinu s 2 až 3 atómami uhlíka, najmä skupinu $-(CH_2)_p-$, kde znamená p číslo 2 alebo 3, pričom alkylénová skupina s 2 až 3 atómami uhlíka a skupina $-(CH_2)_p-$ sú nesubstituované alebo substituované skupinami zo súboru zahŕňajúceho atóm halogénu, skupinu alkylovú s 1 až 6 atómami uhlíka, alkoxy skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, skupinu arylovú s 6 až 14 atómami uhlíka, arylalkylovú s 6 až 14 atómami uhlíka v arylovom podiele a s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovom podiele, heteroarylovú s 5 až 14 atómami uhlíka, heteroarylalkylovú s 5 až 14 atómami uhlíka v arylovom podiele a s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovom podiele, cykloalkylovú s 3 až 12 atómami uhlíka, cykloalkylalkyl a oxoskupinu s 3 až 12 atómami uhlíka v cykloalkylovom podiele a s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovom podiele, pričom päťčlenný až sedemčlenný kruh je nasýtený alebo nenasýtený a je prípadne substituovaný skupinou R^3 , najmä jednou alebo dvoma skupinami R^3 a karbocyklický alebo heterocyklický kruh obsahuje jeden alebo dva atómy dusíka v kruhu a je prípadne kondenzovaný na väzbu uhlík-uhlík v alkylénovej skupine s 2 až 3 atómami uhlíka alebo v skupine $-(CH_2)_p-$;
 R^3 alkylovú skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka alebo alkoxy skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka;
 R^4 atóm vodíka alebo skupinu alkylovú s 1 až 4 atómami uhlíka;

R⁵ skupinu alkylovú s 1 až 4 atómami uhlíka alebo skupinu všeobecného vzorca II



kde znamená q číslo 0 alebo 1 a R³ môže byť v ktorejkoľvek polohe fenylovej skupiny;

R⁶ atóm vodíka, skupinu alkyl-O-CO- s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovom podiele; A atóm kyslíka;

m číslo 1;

n číslo 1

a ich všetky stereoizomérmé formy a ich zmesi v akomkoľvek pomere a ich fyziologicky prijateľné soli a prodrogy.

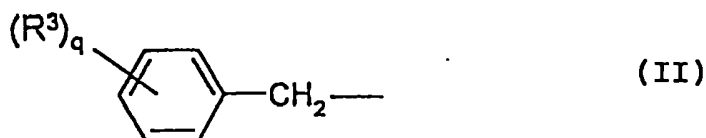
Predovšetkým výhodné sú tiež zlúčeniny všeobecného vzorca I, kde znamenajú R¹ a R² spolu dohromady nasýtenú alebo nenasýtenú, bivalentnú alkylénovú skupinu s 2 až 3 atómami uhlíka, najmä skupinu $-(CH_2)_p-$, kde znamená p číslo 2 alebo 3, pričom alkylénová skupina s 2 až 3 atómami uhlíka a skupina $-(CH_2)_p-$ sú nesubstituované alebo substituované skupinami zo súboru zahrňajúceho atóm halogénu, skupinu alkylovú s 1 až 6 atómami uhlíka, alkoxy skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, skupinu arylovú s 6 až 14 atómami uhlíka, arylalkylovú s 6 až 14 atómami uhlíka v arylovom podiele a s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovom podiele, heteroarylovú s 5 až 14 atómami uhlíka, heteroarylalkylovú s 5 až 14 atómami uhlíka v arylovom podiele a s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovom podiele, cykloalkylovú s 3 až 12 atómami uhlíka, cykloalkylalkyl a oxoskupinu s 3 až 12 atómami uhlíka v cykloalkylovom podiele a s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovom podiele, pričom päťčlenný až sedemčlenný kruh je nasýtený alebo nenasýtený a je prípadne substituovaný skupinou R³, najmä jednou alebo dvoma skupinami R³ a karbocyklický alebo

heterocyklický kruh obsahuje jeden alebo dva atómy dusíka v kruhu a je prípadne kondenzovaný na väzbu uhlík-uhlík v alkylénovej skupine s 2 až 3 atómami uhlíka alebo v skupine $-(CH_2)_p-$;

R^3 alkylovú skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka alebo alkoxykupinu s 1 až 4 atómami uhlíka;

R^4 atóm vodíka, skupinu alkylovú s 1 až 4 atómami uhlíka;

R^5 skupinu alkylovú s 1 až 4 atómami uhlíka alebo skupinu všeobecného vzorca II



kde znamená q číslo 0 alebo 1 a R^3 môže byť v ktorejkoľvek polohe fenylovej skupiny;

R^6 atóm vodíka alebo skupinu alkyl-O-CO- s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovom podiele; A atóm kyslíka;

m číslo 3;

n číslo 0

a ich všetky stereoizomérmé formy a ich zmesi v akomkoľvek pomere a ich fyziologicky prijateľné soli a prodrogy.

Najvýhodnejšie sú zlúčeniny všeobecného vzorca I, kde znamenajú

R^1 a R^2 spolu dohromady nasýtenú alebo nenasýtenú, bivalentnú alkylénovú skupinu s 2 až 3 atómami uhlíka, ktorá je nesubstituovaná osobitne nesubstituovanú skupinu $-(CH_2)_2-$ alebo $-(CH_2)_3-$;

R^4 atóm vodíka alebo skupinu alkylovú s 1 až 4 atómami uhlíka;

R^5 nesubstituovanú skupinu benzylovú;

R^6 atóm vodíka;

A atóm kyslíka;

m číslo 3;

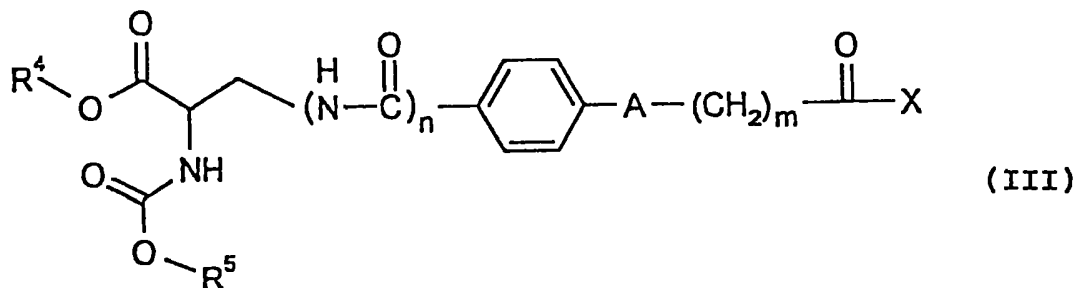
n číslo 0

a ich všetky stereoizoméne formy a ich zmesi v akomkoľvek pomere a ich fyziologicky prijateľné soli a prodrogy.

Výhodné sú ďalej zlúčeniny všeobecného vzorca I, v ktorých má atóm uhlíka, na ktorý sú viazané skupiny R^4O-CO a $R^5OCO-NH$ -konfiguráciu S.

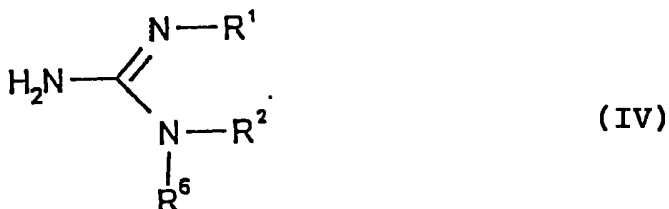
Vynález sa týka tiež spôsobov prípravy zlúčenín všeobecného vzorca I. Zlúčeniny sa zvyčajne pripravujú napríklad počas konvergentnej syntézy väzbou dvoch alebo niekoľkých fragmentov, ktoré môžu byť retrosynteticky odvodené z všeobecného vzorca I. Pri príprave zlúčenín všeobecného vzorca I môže byť zvyčajne výhodné alebo nutné zavádzať počas syntézy funkčné skupiny, ktoré môžu viesť k nežiadúcim reakciám alebo vedľajším reakciám v príslušnom stupni syntézy, vo forme ich prekursorov, ktoré sú neskôršie premenené na žiadané funkčné skupiny, alebo funkčné skupiny dočasne blokovať zavedením chrániacich skupín vhodných na spôsob prípravy, ako je pracovníkom v odbore známe (Greene a Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, Wiley, 1991).

Zlúčeniny všeobecného vzorca I sa môžu pripravovať napríklad známou väzbou karboxylovej kyseliny alebo derivátu karboxylovej kyseliny všeobecného vzorca III



kde R^4 , R^5 , A, n a m majú hore uvedený význam, alebo alternatívne môžu byť funkčné skupiny obsiahnuté vo forme svojich prekursorov, ktoré sa neskôršie menia na skupiny zlúčenín všeobecného vzorca I, alebo môžu byť funkčné skupiny v chránenej

forme a X znamená nukleofilne substituovateľnú uvoľňovanú skupinu, s guanidínom alebo s derivátom guanidínu vzorca IV



kde R^1 , R^2 a R^5 majú hore uvedený význam, alebo alternatívne môžu byť funkčné skupiny obsiahnuté vo forme prekursorov, ktoré sa neskoršie menia na skupiny v zlúčenine všeobecného vzorca I, alebo môžu byť funkčné skupiny obsiahnuté v chránenej forme.

Skupinou COX všeobecného vzorca III je s výhodou skupina karboxylovej kyseliny COOH alebo skupina aktivovaného derivátu karboxylovej kyseliny. Symbol X znamená napríklad hydroxylovú skupinu alebo atóm halogénu, najmä chlóru alebo brómu, alkoxy-skupinu, s výhodou metoxyskupinu, alebo etoxyskupinu, aryloxy-skupinu, napríklad fenoxyskupinu, pentafluórfenoxyskupinu, fenyltioskupinu, metyltioskupinu, 2-pyridyltioskupinu alebo zvyšok dusíkového heterocyklu viazaného cez atóm dusíka, najmä azolu, ako je napríklad 1-imidazolylová skupina. Symbol X môže ďalej znamenať napríklad skupinu alkyl-O-CO-O- s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovom podiele alebo tolylsulfonyloxyskupinu a aktivovaným derivátom kyseliny môže preto byť zmesový anhydrid.

Keď X znamená hydroxylovú skupinu, čiže keď sa guanidín vzorca IV necháva reagovať s karboxylovou kyselinou, je výhodné karboxylovú kyselinu vopred vhodne aktivovať. Aktivácia sa môže vykonať napríklad dicyklohexylkarbodiimidom (DCCl) alebo O-((kyano(etoxykarbonyl)metylén)amino-1,1,3,3-tetrametyluróniumtetrafluoroborátom (TOTU; König a kol., Proc. 21st Europ. Peptide Symp. 1990 (vydavateľia Giralt, Andreu), Escom, Leiden str. 143, 1991) alebo inými aktivačnými činidlami bežnými v chémii peptidov.

Popri voľnom guanidíne všeobecného vzorca IV, je možné použiť aj guanidínové soli na reakciu so zlúčeninami všeobecného vzorca III, z ktorých sa potom voľné guanidíny pripravujú in situ alebo v oddelenom stupni pomocou zásady. Reakcia aktivovaných derivátov karboxylovej kyseliny všeobecného vzorca III s guanidínom (alebo s jeho derivátom) všeobecného vzorca IV sa vykonáva s výhodou známym spôsobom v protickom alebo aprotickom polárnom, avšak inertnom organickom rozpúšťadle. V tomto prípade sa osvedčili metanol, izopropanol, terc.-butanol, dimetylformamid alebo tetrahydrofurán pri teplote 0°C až teplote varu týchto rozpúšťadiel, napríklad pri reakcii metylesterov (X=metoxyskupina) alebo etylesterov (X=etoxyskupina) s guanidínmi. Reakcie zlúčenín všeobecného vzorca COX guanidínmi bez solí sa s výhodou vykonávajú v aprotických inertných rozpúšťadlách, ako je dimetylformamid, tetrahydrofurán, dimetoxyetán alebo dioxán, prípadne s prísadou zásady, ako je napríklad terc.-butoxid draselný alebo metoxid sodný. Ako rozpúšťadlá v reakcii zlúčenín všeobecného vzorca III s guanidínmi, je však možné použiť aj vodu, napríklad pri použití hydroxidu sodného ako zásady. Keď nemá X atóm chlóru, uskutočňuje sa reakcia s výhodou pri použití činidla viažuceho kyselinu, napríklad pridanej zásady alebo v prítomnosti nadbytku guanidínu (alebo jeho derivátu) na viazanie výslednej genovodíkovej kyseliny. Reakčná zmes sa spracuje a produkt reakcie sa prípadne čistí spôsobom dobre známym pracovníkom v odbore.

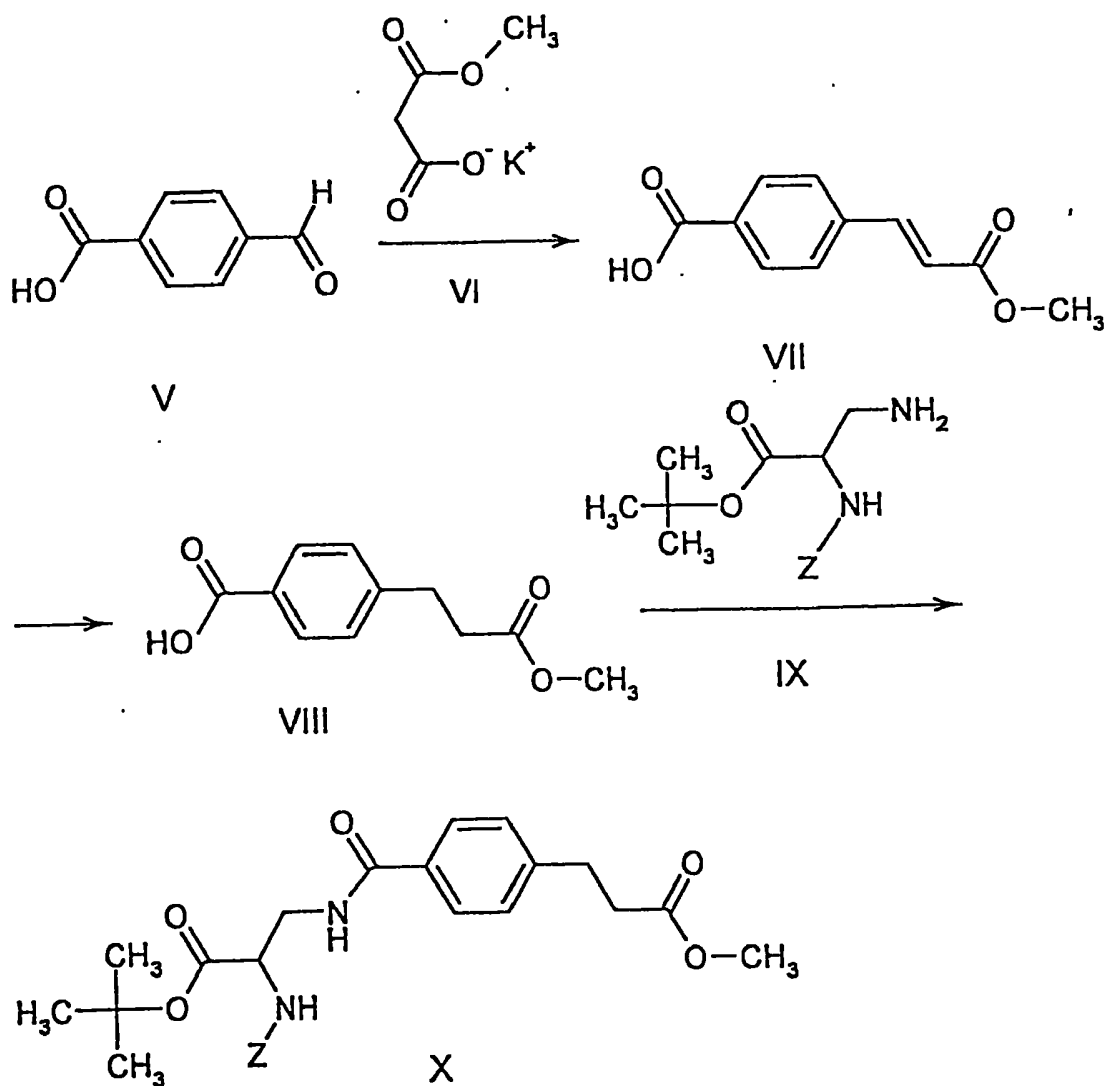
Chrániaca skupina, prípadne ešte obsiahnutá v produktoch získaných reakciou zlúčenín všeobecného vzorca III a zlúčenín všeobecného vzorca IV, sa odstráni známym spôsobom, napríklad sa terc.-butylové skupiny premenia na skupiny karboxylovej kyseliny spracovaním trifluóroctovou kyselinou, benzylové skupiny sa odstránia hydrogenáciou alebo sa fluórfenylmetoxykarbonylové skupiny odstránia sekundárnymi amínmi a ďalšie reakcie sa vykonávajú známymi spôsobmi napríklad acyláciou. Prípadne

sa produkt známymi spôsobmi premení na fyziologicky prijateľné soli alebo prodrogy.

Východiskové zlúčeniny všeobecného vzorca III a IV, ktoré sa nechávajú reagovať na získanie derivátov acylguanidínu všeobecného vzorca I, sú obchodne dostupné alebo sa môžu pripraviť obdobnými spôsobmi ako sú spôsoby opísané v literatúre. Prípravu východiskových zlúčenín všeobecného vzorca III objasňujú napríklad nasledujúce schémy, ktoré však vynález nijak neobmedzujú ani s ohľadom na spôsob ani s ohľadom na východiskové látky. Pracovníkom v odbore nerobí problémy modifikovať uvedené spôsoby prípravy zlúčenín podľa vynálezu.

Karboxybenzaldehyd vzorca V sa môže nechávať reagovať v prítomnosti pyridínu alebo piperidínu s esterovou soľou malónovej kyseliny vzorca VI na získanie derivátu cinamovej kyseliny vzorca VII, ktorý po hydrogenácii napríklad v prítomnosti paládia na uhlí poskytuje zlúčeninu vzorca VIII a po aktivácii skupiny karboxylovej kyseliny sa môže kondenzovať s derivátom 2,3-diaminopropiónovej kyseliny všeobecného vzorca IX za získania zlúčeniny všeobecného vzorca X (schéma 1). Kondenzácia sa môže vykonávať napríklad v prítomnosti TOTU alebo iného aktivačného činidla pre karboxylovú kyselinu. Vo všeobecnom vzorci X znamená Z benzyloxykarbonylovú skupinu, avšak miesto Z môžu byť obsiahnuté aj iné skupiny na atómu dusíka, ktoré buď chránia dočasne aminoskupinu v polohe 2 alebo ktoré môžu byť obsiahnuté v zlúčeninách všeobecného vzorca I podľa vynálezu a môžu teda zostať v molekule. Podobne miesto terc.-butylesterovej skupiny môžu aj iné esterové skupiny buď dočasne chrániť kyselinovú skupinu alebo môžu byť obsiahnuté v zlúčeninách všeobecného vzorca I podľa vynálezu a môžu teda zostávať v molekule. Zlúčeniny podobné zlúčenine všeobecného vzorca VII je možné získať tiež inými spôsobmi konverzie karbonylovej skupiny na alkénovú skupinu napríklad Wittigovou reakciou.

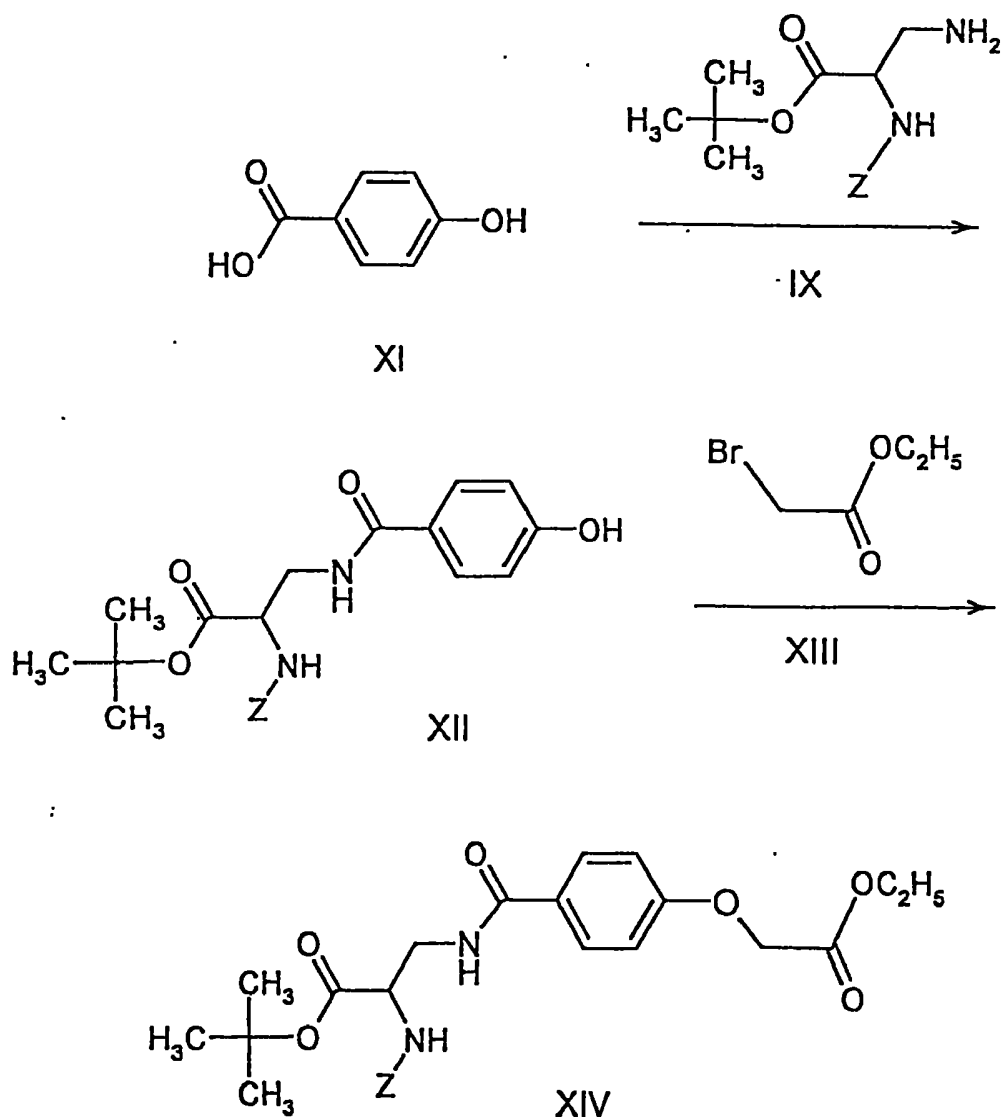
Schéma 1



Kyselina p-hydroxybenzoová vzorca XI sa môže kondenzovať s derivátom 2,3-diaminopropiónovej kyseliny všeobecného vzorca IX za získania zlúčeniny všeobecného vzorca XII, ako je hore uvedené. Zlúčenina všeobecného vzorca XII sa môže alkylovať derivátom halogénkarboxylovej kyseliny za známych podmienok, napríklad pri použití esteru brómoctovej kyseliny vzorca XIII za získania zlúčeniny všeobecného vzorca XIV (schéma 2). Zod-

povedajúcim spôsobom sa môžu nechávať reagovať p-aminobenzoová kyselina a p-merkaptobenzoová kyselina.

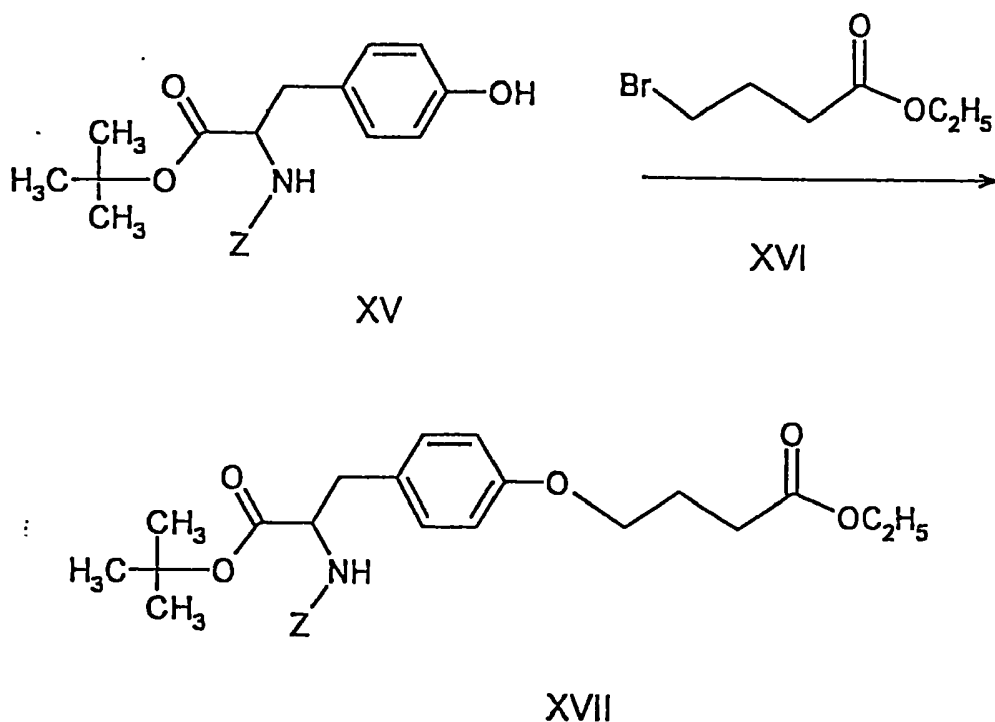
Schéma 2



Deriváty tyrozínu všeobecného vzorca XV sa môžu alkylovať za známych podmienok, deriváty halogénkarboxylových kyselín napríklad pri použití esteru brómnašľovej kyseliny vzorca XVI za získania zlúčeniny všeobecného vzorca XVII (schéma 3). Vo všeobecnom vzorci XV znamená Z benzyloxykarbonylovú skupinu

avšak miesto skupiny Z môžu byť iné skupiny viazané na atómu dusíka, ktoré buď dočasne chránia aminoskupinu alebo môžu byť obsiahnuté aj v zlúčenine všeobecného vzorca I a môžu teda v molekule zostať. Podobne miesto terc.-butylesteru môžu iné esterové skupiny chrániť buď iba dočasne kyslú skupinu alebo môžu byť obsiahnuté aj v zlúčenine všeobecného vzorca I a môžu teda v molekule zostať. Rovnakým alebo analogickým spôsobom sa tiež môžu získať analógy zlúčenín všeobecného vzorca XVII.

Schéma 3



Ako príklady zlúčenín všeobecného vzorca III, kde znamená X metoxyskupinu alebo etoxyskupinu sa uvádzajú zlúčeniny všeobecného vzorca X, XIV a XVII. Tieto zlúčeniny a analogické zlúčeniny, ktoré sa získajú hore opísaným spôsobom, obsahujúce skupinu, ktorou je skupina aktivovaného derivátu kyseliny karboxylovej, sa môžu nechávať reagovať priamo so zlúčeninami všeobecného vzorca IV. Zlúčeniny získané hore uvedeným spôsobom sa však tiež môžu najskôr meniť za známych podmienok od-

štiepením metylesterovej alebo etylesterovej skupiny alebo inej esterovej skupiny v uvažovanej polohe v zlúčenine všeobecného vzorca X, XIV a XVII na zodpovedajúce karboxylové kyseliny, ktoré sa potom nechávajú reagovať s guanidínmi všeobecného vzorca II po aktivácii in situ napríklad reakciou s TOTU alebo s DCCL alebo po konverzii na derivát aktivovanej karboxylovej kyseliny. Pokiaľ je zámerom pripraviť aktivované deriváty kyselín napríklad chloridov karboxylovej kyseliny (zlúčenina všeobecného vzorca III, kde znamená X atóm chlóru), je možné používať tionylchlorid. Pokiaľ je zámerom pripraviť napríklad metylestery karboxylovej kyseliny (zlúčenina všeobecného vzorca III, kde znamená X metoxyskupinu), môžu sa karboxylové kyseliny nechávať reagovať s plynným chlorovodíkom v metanole. Iné aktivované deriváty kyseliny sa môžu pripravovať známym spôsobom z chloridov karboxylovej kyseliny alebo priamo z karboxylových kyselín (X = hydroxylová skupina), napríklad imidazolidy (X = 1-imidazolylová skupina) sa môžu pripravovať reakciou kyseliny s karbonyldiimidazolom (Staab, Angew. Chem. Int. Ed. Engl.1, str. 351 až 367, 1962) alebo zmesové anhydridy sa môžu pripravovať reakciou esterov chlór-mravčej kyseliny, napríklad etylchlórformátu s tozylchloridom v prítomnosti amínov, ako je trietylamin, v inertnom rozpúšťadle. Početné vhodné spôsoby prípravy aktivovaných derivátov karboxylovej kyseliny je podrobne opísaný v literatúre (J. March, Advanced Organic Chemistry, 3. vydanie, str. 350, John Wiley & Sons, 1985).

Zlúčeniny všeobecného vzorca I sú cenné farmaceuticky účinné látky, ktoré sa hodia napríklad na liečbu a na profylaxiu kostových chorôb, kardiovaskulárnych porúch alebo nádorových ochorení. Zlúčeniny všeobecného vzorca I a ich fyziologicky prijateľné soli a prodrogy sa môžu podávať zvieratám, najmä cicavcom a osobitne ľuďom ako liečivá na terapiu aj profylaxiu. Môžu sa podávať samotné, v zmesiach s inými účinnými látkami alebo vo forme farmaceutických prostriedkov, ktoré umožňujú enterálne alebo parenterálne po-

dávanie a ktoré obsahujú spolu s obvyklými farmaceutickými vhodnými nosičmi a/alebo prísadami účinnú dávku aspoň jednej zlúčeniny všeobecného vzorca I a/alebo jej fyziologicky prijateľných solí a/alebo jej prodrôg ako účinnú látku.

Vynález sa preto týka zlúčenín všeobecného vzorca I a/alebo jej fyziologicky prijateľných solí a/alebo jej prodrôg na použitie ako liečivá, použitia zlúčenín všeobecného vzorca I a/alebo jej fyziologicky prijateľných solí a/alebo jej prodrôg na výrobu liečiv na terapiu a na profylaxiu chorôb uvedených hore, napríklad na terapiu a na profylaxiu kostových alebo nádorových ochorení a tiež použitia zlúčenín všeobecného vzorca I a/alebo jej fyziologicky prijateľných solí a/alebo jej prodrôg na terapiu a profylaxiu takých ochorení. Vynález sa ďalej týka farmaceutických prostriedkov, ktoré obsahujú účinné množstvá aspoň jednej zlúčeniny všeobecného vzorca I a/alebo jej fyziologicky prijateľných solí a/alebo jej prodrôg spolu s obvyklými farmaceuticky vhodnými nosičmi.

Farmaceutické prostriedky sa môžu podávať orálne, napríklad vo forme piluliek, tabliet, lakovaných tabliet, potáhnutých tabliet, granúl, tvrdých alebo mäkkých želatínových kapsúl, roztokov, sirupov, emulzií, suspenzií alebo aerosolových zmesí. Podanie môže byť aj rektálne, napríklad vo forme čapíkov, alebo parenterálne, napríklad intravenózne, intramuskulárne alebo subkutánne vo forme injekčných roztokov alebo infúzných roztokov, mikrokapsúl, implantátov alebo tyčiniek alebo perkutánne, alebo topické napríklad vo forme mastí, roztokov alebo tinktúr alebo inými cestami, napríklad vo forme aerosolov alebo nosových sprejov.

Farmaceutické prostriedky podľa vynálezu sa pripravujú známym spôsobom pri použití jedného alebo niekoľkých farmaceuticky inertných anorganických a/alebo organických nosičov použitých spolu so zlúčeninami všeobecného vzorca I a/alebo s ich fyziologicky prijateľnými soľami a/alebo s ich prodrugami. Na

výrobu piluliek, tabliet, potiahnutých tabliet a tvrdých želatínových kapsúl je možné používať napríklad laktózu, kukuričný škrob a jeho deriváty, mastenec, kyselinu stearovú alebo jej soli. Nosičmi pre mäkké želatínové kapsuly a čapíky sú napríklad tuky, vosky, polotekuté a tekuté polyoly, prírodné alebo stužené oleje. Vhodnými nosičmi na výrobu roztokov, napríklad injekčných roztokov, alebo emulzií alebo sirupov sú napríklad voda, alkoholy, glycerol, polyoly, sacharóza, invertný cukor, glukóza a rastlinné oleje. Vhodnými nosičmi pre mikrokapsuly, implantáty alebo tyčinky sú napríklad kopolyméry glykolové a mliečne kyseliny. Farmaceutické prostriedky obsahujú spravidla približne hmotnostne 0,5 až 90 % zlúčenín všeobecného vzorca I a/alebo ich fyziologicky prijateľných solí a/alebo ich prodrôg. Množstvo účinnej zlúčeniny všeobecného vzorca I a/alebo jej fyziologicky prijateľných solí a/alebo jej prodrôg vo farmaceutických prostriedkoch je spravidla 0,2 až 500 mg, s výhodou 1 až 200 mg.

Popri účinných zložkách a nosičoch môžu farmaceutické prostriedky obsahovať prídavne jednu alebo niekoľko prísad, ako sú napríklad plnidlá, dezintegranty, spojivá, mazadlá, navlhčovacie činidlá, stabilizátory, emulgátory, konzervačné činidlá, sladidlá, farbivá, látky zlepšujúce chuť alebo aromatické činidlá, zahusťovadlá, riedidlá, tlmivé roztoky a tiež rozpúšťadlá alebo solubilizačné činidlá alebo depotné činidlá, ďalej soli na úpravu osmotického tlaku, poťahovacie činidlá alebo antioxidanty. Môžu obsahovať tiež dve alebo niekoľko zlúčenín všeobecného vzorca I a/alebo ich fyziologicky prijateľných solí a/alebo ich prodrôg. Okrem toho, popri aspoň jednej zlúčenine všeobecného vzorca I alebo jej fyziologicky prijateľných solí a/alebo jej prodrôg, môžu obsahovať takisto iné terapeuticky alebo profylakticky účinné látky.

Zlúčeniny všeobecného vzorca I sú antagonisty vitronektinového receptora a majú napríklad schopnosť inhibovať väzbu osteoklastov na povrch kostí a tým vstrebávanie kostí osteo-

klastmi. Účinok zlúčenín všeobecného vzorca I je možné doložiť napríklad testom, pri ktorom sa zisťuje inhibícia väzby vitronektinu na bunky, ktoré obsahujú receptor vitronektinu. Tento test je ďalej podrobne opísaný. Ako antagonisty receptoru vitronektinu sa všeobecne hodia zlúčeniny všeobecného vzorca I alebo ich fyziologicky prijateľné soli a/alebo ich prodrogy na terapiu a profylaxiu chorôb, ktoré závisia od interakcie medzi receptormi vitronektinu a ich ligandami v procese interakcie medzi bunkami alebo v procese interakcie medzi bunkou a matricou, alebo ktorá môže byť ovplyvnená inhibíciou interakcií tohto typu, alebo ich prevenciou, úľavou alebo liečením, keď je inhibícia interakcií tohto typu žiadúca. Ako bolo hore vysvetlené, majú také interakcie úlohu napríklad vo vstrebávaní kostí, v angiogenéze alebo v proliferácii buniek hladkého svalstva ciev. Zlúčeniny všeobecného vzorca I a ich fyziologicky prijateľné soli a ich prodrogy sa preto hodia napríklad na zmiernenie a liečenie chorôb, ktoré sú spôsobené aspoň sčasti nežiadúcim rozsahom vstrebávania kostí, angiogenéze alebo proliferácie buniek hladkého svalstva ciev.

Chorobami kostí, na ktorých liečbu a prevenciu je možné použiť zlúčeniny všeobecného vzorca I podľa vynálezu, sú najmä osteoporóza, hyperkalcémia, osteopénia, spôsobovaná napríklad metastázami, zubné poruchy, hyperparatyroidizmus, periartikulárna erózia v reumatoidnej artritíde a Pagetova choroba. Okrem toho je možné zlúčeniny všeobecného vzorca I použiť na zmiernenie, zabránenie alebo liečbu kostových chorôb, ktoré sú spôsobené liečením glukokortikoidmi, steroidmi alebo kortikosteroidmi alebo pri nedostatku sexuálnych hormónov. Všetky tieto choroby sú charakterizované stratou kostovej hmoty, ktorá spočíva v nerovnováhe medzi tvorbou a deštrukciou kostí, a ktorá môže byť priaznivo ovplyvnená inhibíciou vstrebávania kostí osteoklastmi. Zlúčeniny všeobecného vzorca I a/alebo ich fyziologicky prijateľné soli a/alebo ich prodrogy je možné takisto s úspechom použiť ako inhibítory vstrebávania kostí, napríklad pri terapii a profylaxii osteoporózy v kombinácii

s bežným liečením osteoporózy, napríklad v kombinácii s bisfosfonátmi, estrogénmi, estrogén/progesteronom, agonistami/antagonistami estrogénu, s kalcitoninom, analógmi D-vitamínu, paratyroidným hormónom, so sekretagogmi rastového hormónu, alebo s fluoridom sodným. Podávanie zlúčenín všeobecného vzorca I a/alebo ich fyziologicky prijateľných solí a/alebo ich prodrôg a ostatných hore uvedených zlúčenín účinných pri liečbe alebo profylaxii osteoporózy, môže prebiehať súbežne alebo následne, v akomkoľvek slede a spoločne alebo oddelene. Na použitie v takej kombinovanej liečbe alebo profylaxii môžu byť zlúčeniny všeobecného vzorca I a/alebo ich fyziologicky prijateľné soli a/alebo ich prodrogy a jedna alebo niekoľko iných hore uvedených účinných zložiek, obsiahnutých spoločne v jednom farmaceutickom prostriedku, napríklad v tabletách alebo granulách, alebo môžu byť obsiahnuté v dvoch alebo v niekoľkých samostatných farmaceutických prostriedkoch, ktoré môžu byť obsiahnuté v spoločnom balení alebo v dvoch alebo v niekoľkých samostatných baleniach. Vynález sa týka tiež použitia zlúčenín všeobecného vzorca I a/alebo ich fyziologicky prijateľných solí a/alebo ich prodrôg v takej kombinovanej liečbe alebo profylaxii a ich použitia vo výrobe liečiv na takú kombinovanú terapiu alebo profylaxiu. Vynález sa okrem toho týka farmaceutických prostriedkov, ktoré obsahujú účinné množstvá aspoň jednej zlúčeniny všeobecného vzorca I a/alebo jej fyziologicky prijateľných solí a/alebo jej prodrôg s aspoň jednou hore uvedenou aktívnou látkou účinnou v liečení alebo v profylaxii osteoporózy alebo v inhibícii vstrebávania kostí, spolu s obvyklým neškodným nosičom. Hore uvedený prehľad o farmaceutických prostriedkoch platí zodpovedajúcim spôsobom pre také farmaceutické kombinované prostriedky.

Popri použití ako inhibítorov vstrebávania kostí osteoklastmi, sa používajú zlúčeniny všeobecného vzorca I a/alebo ich fyziologicky prijateľné soli a/alebo ich prodrogy ako inhibítory rastu nádorových metastáz, ako protizápalové prostriedky na liečbu alebo na profylaxiu kardiovaskulárnych cho-

rôb, ako je arterioskleróza alebo restenóza, alebo na liečbu alebo na profylaxiu nefropatií, alebo retinopatií, ako je napríklad diabetická retinopatia. Ako inhibítory rastu nádorov alebo nádorových metastáz môžu byť zlúčeniny všeobecného vzorca I a/alebo ich fyziologicky prijateľné soli a/alebo ich prodrogy s úspechom použité v kombinácii s obvyklou terapiou rakoviny. Príklady obvyklej terapie rakoviny sú v publikácii *Encyclopedia of Cancer*, Academic Press, vydavateľ Bertino, 1997. Všetky hore uvedené údaje, týkajúce sa použitia zlúčenín všeobecného vzorca I v kombinácii s obvyklou terapiou osteoporózy, ako sú napríklad možné spôsoby podávania a farmaceutické kombinované prostriedky, platia zodpovedajúcim spôsobom pre použitie zlúčenín všeobecného vzorca I v kombinácii s obvyklou terapiou rakoviny.

Pri použití zlúčenín všeobecného vzorca I môže dávka kolísať v širokých medziach podľa individuálnych podmienok každého jednotlivého prípadu. Závisí napríklad od použitej zlúčeniny, ktorá môže byť fyziologicky aktívna samá, alebo môže byť prodrogou, ktorá sa napred metabolicky aktivuje, alebo od povahy a závažnosti liečenej choroby alebo od toho, či sa lieči akútne alebo chronické ochorenia alebo či ide o profylaxiu. V prípade orálneho podania je denná dávka všeobecne 0,01 až 100 mg/kg, s výhodou 0,1 až 50 mg/kg, najmä 0,1 až 5 mg/kg, napríklad 0,3 až 0,5 mg/kg, na dosiahnutie účinných výsledkov u dospelých s hmotnosťou približne 75 kg (v každom prípade v mg na kg telesnej hmotnosti). Tiež v prípade intravenózneho podania je všeobecne denná dávka približne 0,01 až 100 mg/kg, s výhodou 0,05 až 10 mg/kg (v každom prípade v mg na kg telesnej hmotnosti). Denná dávka môže byť rozdelená, najmä v prípadoch podávania pomerne veľkých množstiev, napríklad na 2, 3 alebo 4 podania. V prípade potreby môže byť nutné, v závislosti od individuálneho správania, indikovanú dennú dávku zvýšiť alebo znížiť.

Popri použití ako farmaceuticky účinných látok, môžu byť zlúčeniny všeobecného vzorca I použité ako nosiče účinných látok na prenesenie účinnej látky špecificky do miesta pôsobenia (= drug targeting, napríklad Targeted Drug Delivery, R.C. Juliano, Handbook of Experimental Pharmacology, zv. 100, vydavateľ Ed. Born, G.V.R. a kol., Springer Verlag). Aktívnymi prenášanými zložkami sú najmä zložky, ktoré môžu byť použité na liečbu hore uvedených chorôb.

Zlúčeniny všeobecného vzorca I a ich soli môžu byť ďalej použité na diagnostické účely, napríklad pri diagnózach bunkových alebo tkanivových vzoriek in vitro, alebo ako pomocných prostriedkov na biochemické pozorovania, pri ktorých je žiaduce blokovanie receptoru vitronektinu alebo ovplyvnenie interakcií medzi bunkami alebo medzi bunkami a matricou. Ďalej je možné ich použiť ako polotovary pri príprave iných zlúčenín, najmä iných farmaceuticky aktívnych látok, ktoré je možné získať zo zlúčenín všeobecného vzorca I, napríklad modifikáciou alebo začlenením substituentov alebo funkčných skupín.

Vynález objasňujú, nijak však neobmedzujú nasledujúce príklady praktického uskutočnenia. Percentá sa rozumejú hmotnostne, pokiaľ to nie je uvedené inak.

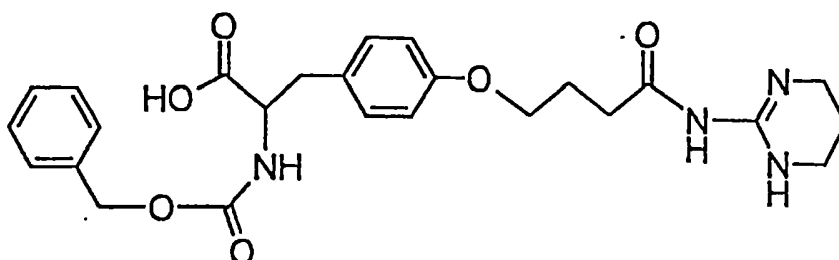
Príklady uskutočnenia vynálezu

Produkty sa identifikujú pomocou hmotového spektra (MS) alebo NMR spektra. Zlúčeniny, čistené chromatografiou pri použití elučného činidla obsahujúceho napríklad octovú alebo trifluóroctovú kyselinu a vysušené vymrazovaním, alebo pri ktorých príprave sa v poslednom stupni používa napríklad trifluóroctová kyselina na odstránenie terc.-butylovej chrániacej skupiny, obsahujú stále ešte, v závislosti od toho, ako bolo vymrazovacie sušenie vykonané, kyselinu pochádzajúcu z elučného činidla alebo z posledného stupňa syntézy, keď sa získajú

čiasťočne alebo úplne vo forme soli použitej kyseliny, napríklad vo forme soli octovej alebo trifluóroctovej kyseliny.

Príklad 1

(2S)-2-Benzyloxykarbonylamino-3-(4-(3-(1,4,5,6-tetrahydropyrimidin-2-ylkarbamoyl)propyloxy)fenyl)propionová kyselina



a) Terc.-butyl(2S)-2-benzyloxykarbonylamino-3-(4-(3-etoxykarbonylpropyloxy)fenyl)propionát

Pod spätným chladičom sa necháva reagovať počas šiestich hodín 7,42 g (0,02 mol) N-benzyloxykarbonyl-L-tyrozin-terc.-butylesteru s 9,77 g (0,03 mol) uhličitanu cézneho a 3,9 g (0,02 mol) etyl-4-brómbutyrátu v približne 60 ml acetónu. Po vychladnutí reakčnej zmesi sa rozpúšťadlo odstráni vo vákuu. Zvyšok sa rozdelí medzi etylacetát a vodu (1/1). Po oddelení fáz sa organická fáza premyje dvakrát vždy vodou a nasýteným roztokom chloridu sodného, vysuší sa síranom sodným a skoncentruje sa vo vákuu. Olejovitý surový produkt sa čistí rýchlou chromatografiou na silikagéli (dichlórmetán/acetónitril 25/1). Výťažok 9,4 g (97 % teórie) viskózneho oleja.

$R_f = 0,36$ (silikagél, dichlórmetán/metanol 99/1).

b) terc.-Butyl(2S)-2-benzyloxykarbonylamino-3-(4-(3-(1,4,5,6-tetrahydropyrimidin-2-ylkarbamoyl)propyloxy)fenyl)propionát

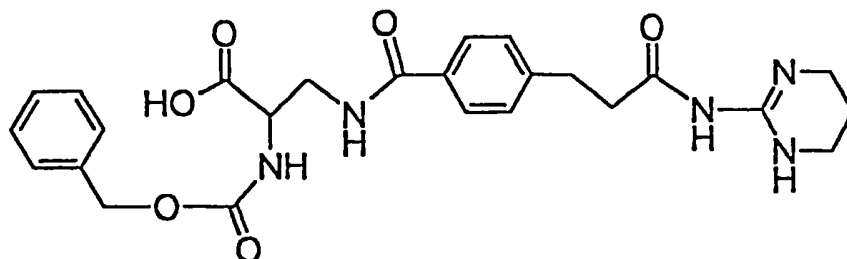
Do roztoku 6,72 g (0,06 mol) terc.-butoxidu draselného sa pridá roztok 8,13 g (0,06 mol) 1-amino-(1,4,5,6-tetrahydro-pyrimidínhydrochloridu v 100 ml absolútneho dimetylformamidu. Mieša sa počas 30 minút pri teplote miestnosti, do roztoku sa pridá 7,2 g (0,015 mol) terc.-butyl(2S)-2-benzyloxykarbonylamino-3-(4-(3-etoxykarbonylpropyloxy)fenyl)propionátu a zmes sa mieša počas 12 hodín pri teplote miestnosti. Po odstránení rozpúšťadla vo vákuu, sa zvyšok spracuje 300 ml etylacetátu a 100 ml vody a organická fáza sa oddelí, premyje sa dvakrát nasýteným roztokom chloridu sodného, vysuší sa síranom sodným a skoncentruje sa. Takto získaný surový produkt sa okamžite čistí chromatografiou na silikagéli (dichlórmetán/metanol/ľadová kyselina octová 100/5/1). Získa sa 5,4 g (60,6 % teórie) amorfného produktu.

c) (2S)-2-Benzyloxykarbonylamino-3-(4-(3-(1,4,5,6-tetrahydro-pyrimidin-2-ylkarbamoyl)propyloxy)fenyl)propiónová kyselina

V 20 ml roztoku trifluóroctovej kyseliny vo vode (95/5) sa rozpustí 5,4 g (0,009 mol) soli terc.-butyl(2S)-2-benzyloxykarbonylamino-3-(4-(3-(1,4,5,6-tetrahydro-pyrimidin-2-ylkarbamoyl)propyloxy)fenyl)propionátu vo forme soli s octovou kyselinou. Reakčná zmes sa mieša pri teplote miestnosti počas 30 minút a skoncentruje sa vo vákuu. Zvyšok sa rozpustí vo vode a roztok sa vysuší vymrazovaním. Výťažok 5,2 g (98 % teórie) produktu. MS (ES^+): $m/e = 483,3$ ($M+H^+$, 100%).

Príklad 2

(2S)-2-Benzyloxykarbonylamino-3-(4-(2-(1,4,5,6-tetrahydro-pyrimidin-2-ylkarbamoyl)etyl)benzoylamino)propiónová kyselina



a) 4-(2-Metoxykarbonylvinyl)benzoová kyselina

V 18 ml pyrimidínu sa suspenduje 18,74 g (0,12 mol) draselskej soli monometylmalonátu. Pri teplote miestnosti sa za miešania pridá 15,01 g (0,1 mol) 4-karboxybenzaldehydu a 0,85 g (0,01 mol) piperidínu. Zmes sa udržiava pod spätným chladičom do ukončenia vývoja oxidu uhličitého (približne 2 hodiny), potom sa pridá ďalších 60 ml pyridínu a zmes sa mieša pod spätným chladičom počas ďalšej jednej hodiny. Reakčná zmes sa spracuje za miešania 500 ml ľadu a 110 ml koncentrovanej kyseliny chlorovodíkovej. Po ukončení prísady sa zmes mieša ešte 20 minút a produkt sa odfiltruje na odsávacom filtre, premyje sa vodou a nechá sa vykryštalizovať z izopropanolu. Výťažok je 12,85 g (62 % teórie) produktu.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, d_6 -DMSO): $\delta=3,75$ (s, 3H, OCH_3), 6,76 (d, $J=15\text{Hz}$, 1H, CHCOOCH_3), 7,73 (d, $J=15\text{Hz}$, 1H, Ar-CH), 7,84 (d, $J=9\text{Hz}$, 2H, Ar-H), 7,98 (d, $J=9\text{Hz}$, 2H, Ar-H), 13,11 (s, široké 1H, COOH).

MS (Cl) $^+$: m/e = 207,2 (M+H $^+$, 100%).

HPLC : RP18, Nukleosil 300-5-C18, 250x4 mm; tlmivý roztok A: H₂O, 0,1 % trifluóroctovej kyseliny (TFA), tlmivý roztok B: acetonitril objemovo 80 %)/voda (objemovo 20 %), 0,1 % TFA; gradient: najskôr 5 min 90 % tlmivého roztoku A/10 % tlmivého roztoku B, potom počas 20 minút do 90% tlmivého roztoku B, potom 5 minút 90 % tlmivý roztok B; prietoková rýchlosť 1 ml/min; R_t = 18,05 min.

b) 4-(2-Metoxykarbonyletyl)benzoová kyselina

V 250 ml dioxánu sa suspenduje 8 g (38,8 mmol) 4-(2-metoxykarbonylvinyl)benzoovej kyseliny a hydrogenuje sa počas siedmich hodín pri teplote miestnosti na 10% paládiu na uhlí za tlaku 0,1 MPa vodíka. Zmes sa sfiltruje a rozpúšťadlo sa odstráni vo vákuu. Výťažok je 8,05 g (100 % teórie) produktu.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, d_6 -DMSO): $\delta=2,67$ (t, $J=8\text{Hz}$, 2H, $\text{CH}_2\text{COOCH}_3$), 2,93 (t, $J=8\text{Hz}$, 2H, Ar- CH_2), 3,59 (s, 3H, OCH_3), 7,35 (d, 2H, Ar-H), 7,86 (d, $J=9\text{Hz}$, 2H, Ar-H), 12,80 (s, široké 1H, COOH).

MS (Cl)⁺:m/e = 209,2 (M+H⁺, 100%).

HPLC:RP18, Nukleosil 300-5-C18, 250x4 mm; tlmivý roztok A: voda, 0,1 % trifluóroctovej kyseliny (TFA); tlmivý roztok B: acetonitril (objemovo 80 %)/voda (objemovo 20 %) 0,1 % TFA; gradient: najskôr 5 min 90 % tlmivého roztoku A, 10 % tlmivého roztoku B, potom počas 20 min do 90% tlmivého roztoku B, potom 5 min 90 % tlmivého roztoku B; prietoková rýchlosť 1 ml/min; R_t = 17,03 min.

c) terc.-Butyl(2S)-2-benzyloxykarbonylamino-3-(4-(2-metoxycarbonyletyl)benzoylamino)propionát

V 3 ml dimetylformamidu sa rozpustí 354 mg (1,7 mmol) 4-(2-metoxycarbonyletyl)benzoovej kyseliny a 500 mg (1,7 mmol) terc.-butyl(2S)-3-amino-2-benzyloxykarbonylamino)propionátu a roztok sa spracuje 557 mg (1,7 mmol) O-((kyano(etoxykarbonyl)metyliden)amino-1,1,3,3-tetrametyluróniumtetrafluórborátu (TOTU) a 204 mg (1,7 mmol) diizopropyletylamínu a zmes sa mieša počas siedmich hodín pri teplote miestnosti pri hodnote pH 7 až 8. Rozpúšťadlo sa odstráni vo vákuu, zvyšok sa rozpustí v etylacetáte a roztok sa premyje trikrát vždy roztokom hydrogen-síranu draselného a roztokom hydrogenuhličitanu sodného až do neutrálnej reakcie. Organická fáza sa oddelí, vysuší sa a rozpúšťadlo sa odstráni destiláciou vo vákuu. Výťažok je 770 mg (93 % teórie) produktu.

MS (ES)⁺:m/e = 485,2 (M+H⁺, 100%).

d) terc.-Butyl(2S)-2-benzyloxykarbonylamino-3-(4-(2-(1,4,5,6-tetrahydropyrimidin-2-ylkarbamoyl)etyl)benzoylamino)propionát

V 3 ml absolútneho dimetylformamidu sa rozpustí 1,25 g (9,2 mmol) hydrochloridu 2-amino-(1,4,5,6-tetrahydropyrimidínu a 1,03 g (9,2 mmol) terc.-butoxidu draselného a zmes sa mieša počas 30 minút pri teplote miestnosti. Pridá sa 740 mg (1,53 mmol) terc.-butyl(2S)-2-benzyloxykarbonylamino-3-(4-(2-metoxycarbonyletyl)benzoylamino)propionátu v 1 ml dimetylformamidu

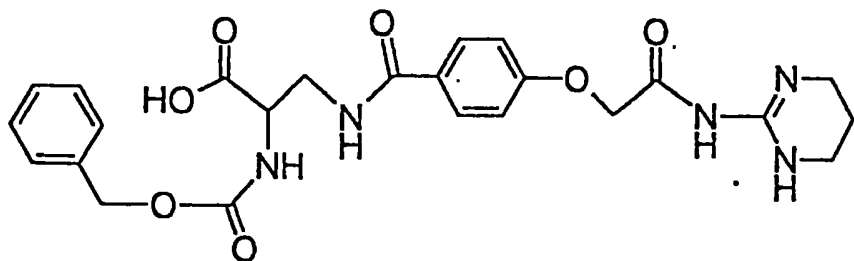
a zmes sa mieša počas štyroch hodín pri teplote miestnosti. Hodnota pH sa nastaví na 4 pomocou ľadovej kyseliny octovej, rozpúšťadlo sa odstráni vo vákuu a zvyšok sa podrobí chromatografii na silikagéli pri použití ako elučného činidla systému dichlórmetán/metanol/ľadová kyselina octová/voda (9:1:0,1:0,1). Výťažok je 190 mg (38 % teórie) produktu.
MS (ES)⁺:m/e = 552,3 (M+H⁺, 100%).

e) (2S)-2-Benzyloxykarbonylamino-3-(4-(2-(1,4,5,6-tetrahydropyrimidin-2-ylkarbamoyl)etyl)benzoylamino)propiová kyselina

V 5 ml 95% trifluóroctovej kyseliny sa rozpustí 190 mg (0,34 mmol) terc.-butyl(2S)-2-benzyloxykarbonylamino-3-(4-(2-(1,4,5,6-tetrahydropyrimidin-2-ylkarbamoyl)etyl)benzoylamino)propionátu a mieša sa počas jednej hodiny pri teplote miestnosti. Trifluóroctová kyselina sa odstráni destiláciou vo vákuu a odparí sa spoločne s toluénom a zvyšok sa rozpustí v ľadovej kyseliny octovej, zriedi sa vodou a vysuší sa vymrazovaním. Výťažok je 170 mg (100 % teórie).
MS (ES)⁺:m/e = 496,3 (M+H⁺, 100%).

Príklad 3

(2S)-2-Benzyloxykarbonylamino-3-(4-((1,4,5,6-tetrahydropyrimidin-2-ylkarbamoyl)metyloxy)benzoylamino)propiová kyselina



a) Benzyl-4-(metoxykarbonylmetyloxy)benzoát

V približne 60 ml acetónu sa suspenduje 4,5 g (0,02 mol) benzyl-p-hydroxybenzoátu spoločne s 9,7 g (0,03 mol) uhličitanu cézneho a spracuje sa 2,3 ml (0,025 mol) etylbromoacetátu. Zmes sa udržiava na teplote spätného toku do ukončenia reakcie. Na spracovanie sa reakčný roztok sfiltruje cez číriacu vrstvu a filtrát sa odparí do sucha. Zvyšok sa vyberie do etylacetátu a zmes sa premyje trikrát vždy 10% roztokom citrónovej kyseliny a nasýteným roztokom chloridu sodného. Organická fáza sa vysuší síranom sodným, sfiltruje sa a skoncentruje sa. Zvyšok sa prekrystalizuje zo systému diizopropyléter/heptán. Výťažok 5,5 g.

b) 4-(Metoxykarbonylmetyloxy)benzoová kyselina

V systéme metanol/etylacetát sa rozpustí 5 g benzyl-4-(metoxykarbonylmetyloxy)benzoátu a hydrogenuje sa v prítomnosti 600 mg katalyzátoru (10% paládium na uhlí). Po prebublani inertným plynom sa katalyzátor odfiltruje a filtrát sa skoncentruje vo vákuu. Zvyšok sa trituruje so systémom diizopropyléter/heptán (9/1) a sfiltruje sa za odsávania. Výťažok je 3,3 g produktu.

c) terc.-Butyl-(2S)-2-benzyloxykarbonylamino-3-(4-(metoxykarbonylmetyloxy)benzoylamino)propionát

V 5 ml dimetylformamidu sa rozpustí 420 mg (0,002 mol) 4-(metoxykarbonylmetyloxy)benzoovej kyseliny, 270 mg (0,002 mol) 1-hydroxybenzotriazolu a 588 mg (0,002 mol) terc.-butyl-(2S)-3-amino-2-benzyloxykarbonylamino-3-(4-(metoxykarbonylmetyloxy)benzoylamino)propionátu. Roztok sa ochladí na teplotu 0°C a spracuje sa 453 mg (0,0022 mol) N,N'-dicyklohexylkarbodiimidu a mieša sa počas 10 minút pri teplote 0°C a počas dvoch hodín pri teplote miestnosti. Na spracovanie sa močovina odfiltruje a filtrát sa odparí do sucha. Čistá zlúčenina sa získa chromatografiou surového produktu na sili-

kagéli (dichlórmetán/acetonitril 20/1). Výťažok je 820 mg produktu.

d) terc.-Butyl-(2S)-2-benzyloxykarbonylamino-3-(4-((1,4,5,6-tetrahydropyrimidin-2-ylkarbamoyl)metyloxy)benzoylamino)-propionát

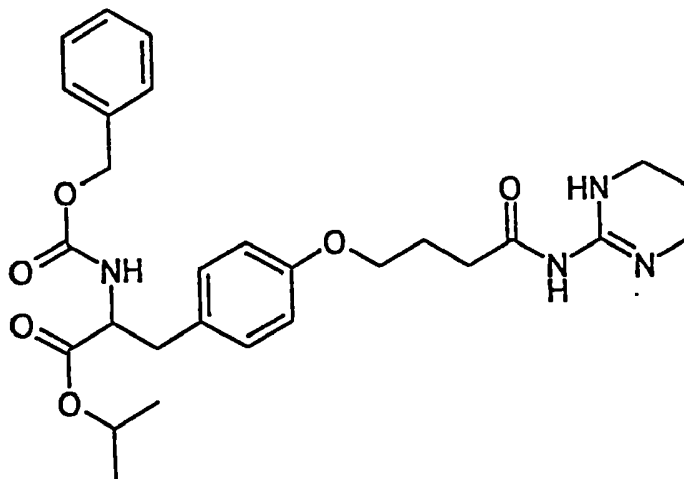
V 10 ml absolútneho dimetylformamidu sa rozpustí 438 mg terc.-butyl-(2S)-2-benzyloxykarbonylamino-3-(4-((1,4,5,6-tetrahydropyrimidin-2-ylkarbamoyl)metyloxy)benzoylamino)-propionátu, 606 mg terc.-butoxidu draselného a 732 mg hydrochloridu 2-amino-1,4,5,6-tetrahydropyrimidínu a roztok sa mieša počas 14 hodín pri teplote miestnosti a odparí sa do sucha vo vákuu. Zvyšok sa rozpustí v etylacetáte a roztok sa extrahuje vodou. Organická fáza sa vysuší a skoncentruje sa vo vákuu a surový produkt sa podrobí chromatografii na silikagéli (dichlórmetán/metanol 100/7,5). Výťažok je 370 mg produktu.

e) (2S)-2-Benzyloxykarbonylamino-3-(4-((1,4,5,6-tetrahydropyrimidin-2-ylkarbamoyl)metyloxy)benzoylamino)propiová kyselina

Mieša sa 87 mg terc.-butylesteru získaného v stupni d) počas 15 minút pri teplote miestnosti v 2 ml 95% trifluóroctovej kyseliny. Po skoncentrovaní vo vákuu sa zmes tritureje s éterom a zvyšok sa odfiltruje a vysuší sa. Výťažok je 79 mg produktu. MS (ES⁺):m/e = 498,2 (M+H)⁺.

Príklad 4

Izopropyl(2S)-2-benzyloxykarbonylamino-3-(4-(3-(1,4,5,6-tetrahydropyrimidin-2-ylkarbamoyl)propyloxy)fenyl)propionáthydrochlorid



V 400 ml izopropanolu sa suspenduje 23,88 g (0,04 mol) zlúčeniny podľa príkladu 1 (v podobe soli trifluóroctovej kyseliny). Do tejto suspenzie sa pridá pri teplote -15°C a v prostredí inertného plynu skôr pripravený roztok tionylchloridu v izopropanole (pri príprave tohto roztoku sa prikvapká 10,4 ml tionylchloridu pri teplote -10 až -15°C a v prostredí inertného plynu počas piatich minút do 160 ml izopropanolu a zmes sa mieša počas 20 minút pri teplote -10°C). Po ukončení prísady sa teplota počas 30 minút zvýši na teplotu miestnosti. Vyčírený roztok sa zahreje na teplotu 60°C a udržiava sa na tejto teplote počas siedmich hodín za miešania. V miešaní sa pokračuje bez ohrevu cez noc. Podľa chromatografie v tenkej vrstve TLC sa pozná, že reakcia je ukončená. Rozpúšťadlá sa odstránia destiláciou na vákuovej rotačnej odparke. Zvyšok sa suspenduje v 100 ml izopropanolu a izopropanol sa odstráni vo vákuu. Pevný zvyšok sa tritureje s dietylérom a oddelí sa sacou filtráciou. Surový produkt sa suspenduje v 120 ml izopropanolu, zahreje sa na teplotu spätného toku s 2,4 g dreveného uhlí a sfiltruje sa. Po vychladnutí sa bezfarebný produkt oddelí filtráciou. Výťažok je 16,2 g špinavo bielej pevnej hmoty.

MS (ES^+): $m/e = 525$ ($\text{M}+\text{H}^+$, 100%).

Elementárna analýza:

vypočítané % C 59,9 H 6,6 N 10,0 Cl 6,3

nájdené % 59,3 6,7 10,0 6,6

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, d_6 -DMSO): $\delta = 1,1$ (dd, 6H, $J = 7\text{Hz}$), 1,8, 1,95 a 2,5 (m, každé 2H), 2,85 (m, 2H), 3,35 (t, 4H, $J = 3-4\text{ Hz}$), 3,95 (t, 2H, $J = 3-4\text{Hz}$), 4,15 (m, 1H), 4,9 (sep., 1H, $J = 7\text{Hz}$), 5,0 (s, 2H), 6,9 a 7,1 (d, každé 2H, $J = 7\text{Hz}$), 7,3 (m, 5H), 7,7 (d, 1H, $J = 7\text{Hz}$).

Príklad 5

Etyl(2S)-2-benzyloxykarbonylamino-3-(4-(3-1,4,5,6-tetrahydropyrimidin-2-ylkarbamoyl)propyloxy)fenyl)propionáthydrochlorid

Pridá sa 340 mg 4,5-dihydro-1H-imidazol-2-ylamínu, 13,6 mg imidazolu a 26,8 mg jodidu lítneho do roztoku 970 mg terc.-butyl(2S)-2-benzyloxykarbonylamino-3-(4-(3-etoxykarbonylpropyloxy)fenyl)propionátu (príklad 1a) v 5 ml absolútneho dimetylformamidu. Roztok sa mieša počas štyroch hodín pri teplote 40°C, pridá sa ďalších 170 mg 4,5-dihydro-1H-imidazol-2-ylamínu a roztok sa mieša počas ďalších troch hodín pri teplote 55°C. Po odstránení rozpúšťadla vo vákuu sa zvyšok spracuje etylacetátom, sfiltruje sa, extrahuje 10% vodným roztokom hydrogenuhlíčitanu draselného, vysuší sa síranom horečnatým, sfiltruje sa, skoncentruje vo vákuu a vyzráža sa diizopropyléterom. Surový produkt sa čistí chromatografiou na silikagéli (dichlórmetán/metanol/ľadová kyselina octová 90/10/1). Získa sa 250 mg amorfného produktu. MS (ES⁺):m/e = 525,2 (M+H⁺, 100%).

b) (2S)-2-Benzyloxykarbonylamino-3-(4-(3-(4,5-dihydro-1H-imidazol-2-ylkarbamoyl)propyloxy)fenyl)propiónová kyselina

Rozpustí sa 200 mg terc.-butyl(2S)-2-benzyloxykarbonylamino-3-(4-(3-(4,5-dihydro-1H-imidazol-2-ylkarbamoyl)propoxy)fenyl)propionátu v 5 ml zmesi trifluóroctovej kyseliny a vody (95/5) a roztok sa mieša 15 minút pri teplote miestnosti. Reakčný roztok sa skoncentruje vo vákuu. Zvyšok sa rozpustí vo vode a roztok sa vysuší vymrazením. Výťažok 100 % teórie. MS (ES⁺):m/e = 469,2 (M+H⁺, 100%).

Farmakologické skúšky

Inhibícia resorpcie kostí zlúčeninami podľa vynálezu sa dá zistiť napríklad testom resorpcie osteoblastu ("PIT ASSAY"), napríklad podľa patentového spisu číslo WO-A-95/32710.

Inhibičné pôsobenie zlúčenín podľa vynálezu na receptor vitronektinu $\alpha_v\beta_3$ je možné zistiť napríklad spôsobom opísaným ďalej.

Test merania inhibície väzby buniek 293 na ľudský vitronektin (Vn/293 bunkový test)

1. Čistenie ľudského vitronektinu

Ľudský vitronektin sa izoluje z ľudskej plazmy a čistí sa afinitnou chromatografiou spôsobom, ktorý opísali Yatohyo a kol. (Cell Structure and Function 23, str. 281 až 292, 1988).

2. Bunkový test

Vyberie sa 293 buniek, bunkové línie ľudskej embryonálnej obličky, ktoré sú kotransfektované so sekvenciami DNA pre α_V a β_3 subjednotky vitronektinového receptora $\alpha_V\beta_3$ na vysokú mieru expresie (>500 000 $\alpha_V\beta_3$ receptorov/bunku) podľa spôsobu FACS. Vybrané bunky sa kultivujú a roztriedia sa opäť pomocou FACS na získanie stabilnej bunkovej línie (15D) mierou expresie viac ako 1 000 000 kópií $\alpha_V\beta_3$ na bunku.

Tkanivová 96-jamková doštička Linbro s plochým dnom sa potiahne cez noc pri teplote 4°C ľudským vitronektinom (0,01 mg/ml, 0,05 ml/jamka) vo fosfátom tlmenom soľnom roztoku (PBS) a blokuje sa 0,5 % BSA (albumínom hovädzieho séra). Pripraví sa roztoky testovaných látok od 10^{-10} mol/l do 2×10^{-3} mol/l v prostredí DMEM obsahujúcom glukózu a na doštičku sa v každom prípade pridá 0,05 ml/jamka roztoku. Bunky, expresujúce vysoké množstvá $\alpha_V\beta_3$ (napríklad 15D), sa suspendujú v prostredí DMEM obsahujúcom glukózu a suspenzia sa nastaví na obsah 25 000 buniek/0,05 ml prostredí. Do každej jamky sa pridá 0,05 ml tejto suspenzie a doštička sa inkubuje 90 minút pri teplote 37°C. Doštička sa premyje trikrát teplým PBS na odstránenie neviazaných buniek. Viazané bunky sa lyzujú v citrátovom tlmivom roztoku (25 mM, pH 5,0), ktorý obsahuje 0,25% Tritonu X-100. Potom sa pridá hexozamidázový substrát p-nitrofenyl-N-acetyl- β -D-glukózaminidu a doštička sa inkubuje 90 minút pri teplote 37°C. Reakcia sa ukončí glycínovým tlmivým roztokom (50 mM)/EDTA (5 mM, hodnota pH 10,4) a pri 405 až 650 nm sa zmerí absorpcia každej jamky. Údaje sa analyzujú obvyklým spôsobom.

Získané výsledky testu

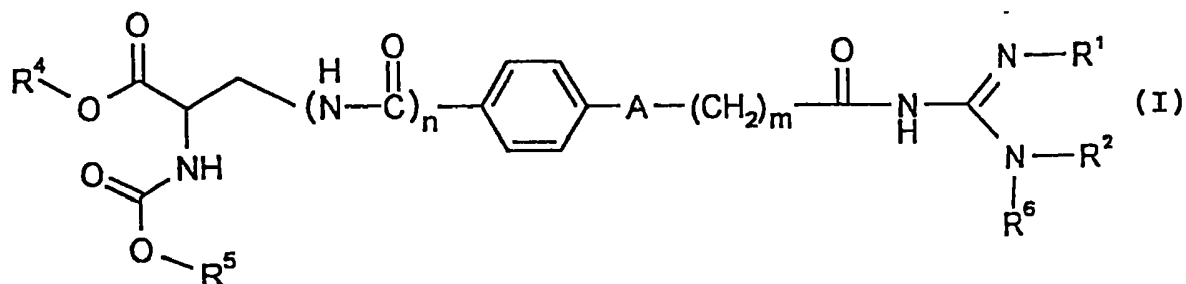
Zlúčenina	test Vn/293 buniek IC ₅₀ (μM)
Príklad 1	0,028
Príklad 2	0,017
Príklad 3	1,35
Príklad 6	0,032

Priemyselná využiteľnosť

Derivát acylguanidínu ako vitronektínový receptorový antagonist, inhibítor resorpcie kostí, inhibítor nádorového rastu alebo nádorových metastáz a protizápalové činidlo na výrobu farmaceutických prostriedkov na terapiu alebo profylaxiu kardiovaskulárnych porúch, restenózy, arteriosklerózy, nefropatie, retinopatie a osteoporózy.

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Derivát acylguanidínu všeobecného vzorca I



kde znamená

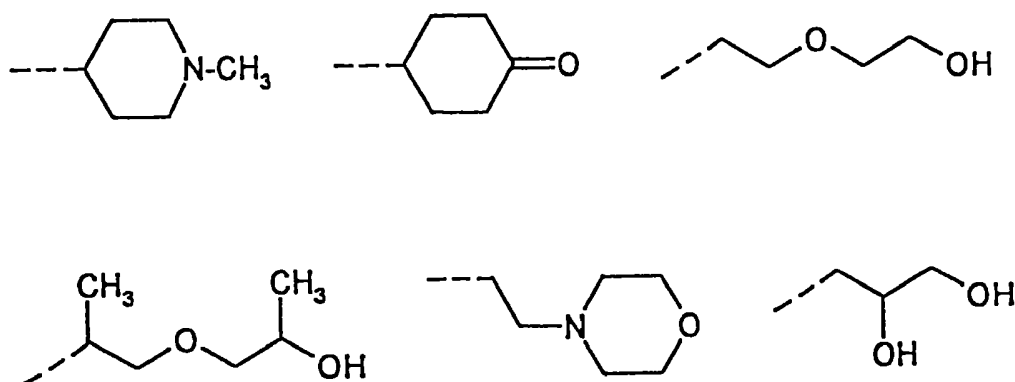
R^1 a R^2 od seba nezávisle atóm vodíka, skupinu alkylovú s 1 až 6 atómami uhlíka prípadne substituovanú skupinou R^3 za podmienky, že R^1 a R^2 neznamenajú obidva súčasne atóm vodíka alebo

R^1 a R^2 spolu dohromady nasýtenú alebo nenasýtenú bi-valentnú skupinu alkylénovú s 2 až 9 atómami uhlíka, ktorá je prípadne substituovaná jednou alebo niekoľkými skupinami zo súboru zahrňajúceho atóm halogénu, skupinu alkylovú s 1 až 6 atómami uhlíka, alkoxy-skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, skupinu aryllovú s 6 až 14 atómami uhlíka, arylalkylovú s 6 až 14 atómami uhlíka v aryllovom podiele a s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovom podiele, heteroarylovú s 5 až 14 atómami uhlíka, heteroarylalkylovú s 5 až 14 atómami uhlíka v aryllovom podiele a s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovom podiele, cykloalkylovú s 3 až 12 atómami uhlíka, cykloalkylalkyl a oxoskupinu s 3 až 12 atómami uhlíka v cykloalkylovom podiele a s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovom podiele, pričom päťčlenný až sedemčlenný kruh je nasýtený alebo nenasýtený a je prípadne substituovaný skupinou R^3 , najmä jednou alebo dvoma skupinami R^3 a karbocyklický alebo heterocyklický kruh

obsahuje jeden alebo dva atómy dusíka v kruhu a je prípadne kondenzovaný na väzbu uhlík-uhlík v alkylénovej skupine s 2 až 9 atómami uhlíka,

R^3 skupinu alkylovú s 1 až 8 atómami uhlíka, alkoxy skupinu s 1 až 8 atómami uhlíka, skupinu arylovú s 5 až 14 atómami uhlíka, arylalkylovú s 5 až 14 atómami uhlíka v arylovom podiele a s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovom podiele, atóm halogénu, skupinu trifluórmetylóvú, hydroxylovú, nitroskupinu alebo aminoskupinu,

R^4 atóm vodíka, skupinu (C_1-C_6) -alkyl-CO-O- (C_1-C_4) alkylovú alebo alkylovú s 1 až 6 atómami uhlíka, ktorá je prípadne substituovaná skupinou zo súboru zahŕňajúceho skupinu hydroxylovou, alkoxy skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka, alkyl-S(O)₂-skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka, $NR^7R^{7'}$ a $N^+R^7R^{7'}R^{7''}Q^-$, kde znamená R^7 , $R^{7'}$ a $R^{7''}$ od seba nezávisle atóm vodíka, skupinu alkylovú s 1 až 6 atómami uhlíka, arylovú s 5 až 14 atómami uhlíka, arylalkylovú s 5 až 14 atómami uhlíka v arylovom podiele a s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovom podiele a Q^- fyziologicky prijateľný anión, alebo znamená R^4 skupinu vzorca



v ktorom sú väzby, ktorými sú podiely spojené, označené čiarkovanou čiarou,

R^5 skupinu alkylovú s 1 až 8 atómami uhlíka, arylalkylovú s 6 až 14 atómami uhlíka v arylovom podiele a s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovom podiele alebo heteroarylalkylovú s 5 až 14 atómami uhlíka v arylovom podiele a s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovom podiele, pričom arylový alebo heteroarylový podiel je prípadne substituovaný jednou, dvoma alebo tromi skupinami R^3 ,

R^6 atóm vodíka, skupinu alkyl-O-CO- s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovom podiele, skupinu hydroxylovú, skupinu alkyl-O-CO-O- s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovom podiele alebo nitroskupinu,

A skupinu CH_2 , O, S alebo NH,

m 1, 2 alebo 3,

n 0 alebo 1

a všetky jeho stereoizomérne formy a ich zmesi v akomkoľvek pomere a jeho fyziologicky prijateľné soli a jeho prodrogy.

2. Derivát acylguanidínu podľa nároku 1 všeobecného vzorca I, kde znamená

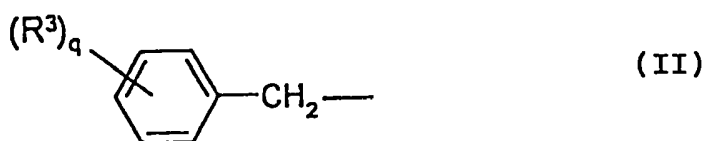
R^1 a R^2 spolu dohromady nasýtenú alebo nenasýtenú, bivalentnú alkylénovú skupinu s 2 až 5 atómami uhlíka, nesubstituovanú alebo substituovanú skupinami zo súboru zahŕňajúceho atóm halogénu, skupinu alkylovú s 1 až 6 atómami uhlíka, alkoxykupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, skupinu arylovú s 6 až 14 atómami uhlíka, arylalkylovú s 6 až 14 atómami uhlíka v arylovom podiele a s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovom podiele, heteroarylovú s 5 až 14 atómami uhlíka, heteroarylalkylovú s 5 až 14 atómami uhlíka v arylovom podiele a s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovom podiele, cykloalkylovú s 3 až 12 atómami uhlíka, cykloalkylalkyl a oxoskupinu s 3 až 12 atómami uhlíka v cykloalkylovom podiele a s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovom podiele,

pričom päťčlenný až sedemčlenný kruh je nasýtený alebo nenasýtený a je prípadne substituovaný skupinou R^3 , najmä jednou alebo dvoma skupinami R^3 a karbocyklický alebo heterocyklický kruh obsahuje jeden alebo dva atómy dusíka v kruhu a je prípadne kondenzovaný na väzbu uhlík-uhlík v alkylénovej skupine s 2 až 5 atómami uhlíka,

R^3 alkylovú skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka alebo alkoxy skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka,

R^4 atóm vodíka, skupinu alkylovú s 1 až 6 atómami uhlíka, ktorá je nesubstituovaná alebo je substituovaná skupinou zo súboru zahŕňajúceho alkoxy skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka, alkyl- $S(O)_2$ skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka a skupinu $NR^7R^{7'}$, kde znamená $R^7, R^{7'}$ od seba nezávisle atóm vodíka alebo skupinu alkylovú s 1 až 4 atómami uhlíka,

R^5 skupinu alkylovú s 1 až 8 atómami uhlíka alebo skupinu všeobecného vzorca II



kde znamená q číslo 0 alebo 1 a R^3 môže byť v ktorejkoľvek polohe fenylovej skupiny,

R^6 atóm vodíka, skupinu alkyl-O-CO- s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovom podiele, A skupinu CH_2 alebo atóm kyslíka,

m číslo 1, 2 alebo 3,

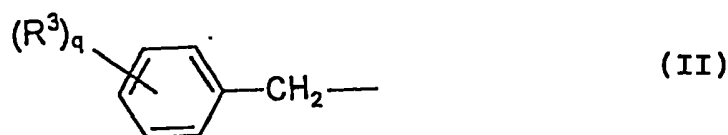
n číslo 0 alebo 1

a ich všetky stereoizomérne formy a ich zmesi v akomkoľvek pomere a ich fyziologicky prijateľné soli a prodrogy.

3. Derivát acylguanidínu podľa nároku 1 a/alebo 2 všeobecného vzorca I, kde znamená

R^1 a R^2 spolu dohromady nasýtenú alebo nenasýtenú, bivalentnú alkylénovú skupinu s 2 až 4 atómami uhlíka, nesubstituovanú alebo substituovanú skupinami zo súboru zahŕňajúceho atóm ha-

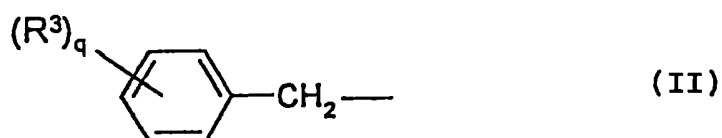
logénu, skupinu alkylovú s 1 až 6 atómami uhlíka, alkoxy-
pinu s 1 až 6 atómami uhlíka, skupinu arylovú s 6 až 14 atómami
uhlíka, arylalkylovú s 6 až 14 atómami uhlíka v arylovom podiele
a s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovom podiele, heteroarylovú
s 5 až 14 atómami uhlíka, heteroarylalkylovú s 5 až 14 atómami
uhlíka v arylovom podiele a s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylo-
vom podiele, cykloalkylovú s 3 až 12 atómami uhlíka, cyklo-
alkylalkyl a oxoskupinu s 3 až 12 atómami uhlíka v cykloalky-
lovom podiele a s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovom podiele,
pričom päťčlenný až sedemčlenný kruh je nasýtený alebo nena-
sýtený a je prípadne substituovaný skupinou R^3 , najmä jednou
alebo dvoma skupinami R^3 a karbocyklický alebo heterocyklický
kruh obsahuje jeden alebo dva atómy dusíka v kruhu a je prí-
padne kondenzovaný na väzbu uhlík-uhlík v alkylénovej skupine
s 2 až 4 atómami uhlíka,
 R^3 alkylovú skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka alebo alkoxy-
skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka,
 R^4 atóm vodíka, skupinu alkylovú s 1 až 6 atómami uhlíka,
 R^5 skupinu alkylovú s 1 až 4 atómami uhlíka alebo skupinu vše-
obecného vzorca II



kde znamená q číslo 0 alebo 1 a R^3 môže byť v ktorejkoľvek
polohe fenylovej skupiny,
 R^6 atóm vodíka, skupinu alkyl-O-CO- s 1 až 4 atómami uhlíka
v alkylovom podiele, A skupinu CH_2 alebo atóm kyslíka,
 m číslo 1, 2 alebo 3,
 n číslo 0 alebo 1
a ich všetky stereoizomérne formy a ich zmesi v akomkoľvek
pomere a ich fyziologicky prijateľné soli a prodrogy.

4. Derivát acylguanidínu podľa nároku 1 až 3 všeobecného
vzorca I, kde znamená

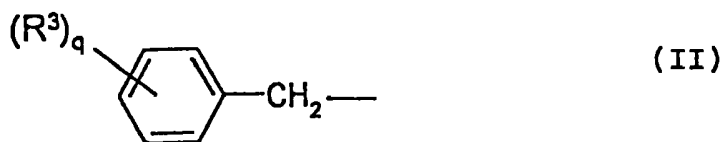
R^1 a R^2 spolu dohromady nasýtenú alebo nenasýtenú, bivalentnú alkylénovú skupinu s 2 až 3 atómami uhlíka, nesubstituovanú alebo substituovanú skupinami zo súboru zahrňajúceho atóm halogénu, skupinu alkylovú s 1 až 6 atómami uhlíka, alkoxy skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, skupinu arylovú s 6 až 14 atómami uhlíka, arylalkylovú s 6 až 14 atómami uhlíka v arylovom podiele a s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovom podiele, heteroarylovú s 5 až 14 atómami uhlíka, heteroarylalkylovú s 5 až 14 atómami uhlíka v arylovom podiele a s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovom podiele, cykloalkylovú s 3 až 12 atómami uhlíka, cykloalkylalkyl a oxoskupinu s 3 až 12 atómami uhlíka v cykloalkylovom podiele a s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovom podiele, pričom päťčlenný až sedemčlenný kruh je nasýtený alebo nenasýtený a je prípadne substituovaný skupinou R^3 , najmä jednou alebo dvoma skupinami R^3 a karbocyklický alebo heterocyklický kruh obsahuje jeden alebo dva atómy dusíka v kruhu a je prípadne kondenzovaný na väzbu uhlík-uhlík v alkylénovej skupine s 2 až 3 atómami uhlíka,
 R^3 alkylovú skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka alebo alkoxy skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka,
 R^4 atóm vodíka, skupinu alkylovú s 1 až 4 atómami uhlíka;,
 R^5 skupinu alkylovú s 1 až 4 atómami uhlíka alebo skupinu všeobecného vzorca II



kde znamená q číslo 0 alebo 1 a R^3 môže byť v ktorejkoľvek polohe fenylovej skupiny,
 R^6 atóm vodíka, skupinu alkyl-O-CO- s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovom podiele, A skupinu CH_2 ,
 m číslo 1,
 n číslo 1
a ich všetky stereoizoméne formy a ich zmesi v akomkoľvek pomere a ich fyziologicky prijateľné soli a prodrogy.

5. Derivát acylguanidínu podľa nároku 1 až 3 všeobecného vzorca I, kde znamená

R^1 a R^2 spolu dohromady nasýtenú alebo nenasýtenú, bivalentnú alkylénovú skupinu s 2 až 3 atómami uhlíka, nesubstituovanú alebo substituovanú skupinami zo súboru zahrňajúceho atóm halogénu, skupinu alkylovú s 1 až 6 atómami uhlíka, alkoxy skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, skupinu arylovú s 6 až 14 atómami uhlíka, arylalkylovú s 6 až 14 atómami uhlíka v arylovom podiele a s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovom podiele, heteroarylovú s 5 až 14 atómami uhlíka, heteroarylalkylovú s 5 až 14 atómami uhlíka v arylovom podiele a s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovom podiele, cykloalkylovú s 3 až 12 atómami uhlíka, cykloalkylalkyl a oxoskupinu s 3 až 12 atómami uhlíka v cykloalkylovom podiele a s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovom podiele, pričom päťčlenný až sedemčlenný kruh je nasýtený alebo nenasýtený a je prípadne substituovaný skupinou R^3 , najmä jednou alebo dvoma skupinami R^3 a karbocyklický alebo heterocyklický kruh obsahuje jeden alebo dva atómy dusíka v kruhu a je prípadne kondenzovaný na väzbu uhlík-uhlík v alkylénovej skupine s 2 až 3 atómami uhlíka,
 R^3 alkylovú skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka alebo alkoxy skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka,
 R^4 atóm vodíka, skupinu alkylovú s 1 až 4 atómami uhlíka,
 R^5 skupinu alkylovú s 1 až 4 atómami uhlíka alebo skupinu všeobecného vzorca II



kde znamená q číslo 0 alebo 1 a R^3 môže byť v ktorejkoľvek polohe fenylovej skupiny,

R^6 atóm vodíka, skupinu alkyl-O-CO- s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovom podiele, A atóm kyslíka,

m číslo 1,

n číslo 1

a ich všetky stereoizomérne formy a ich zmesi v akomkoľvek pomere a ich fyziologicky prijateľné soli a prodrogy.

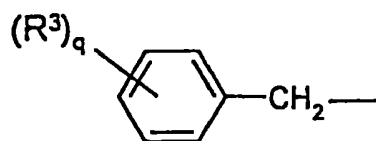
6. Derivát acylguanidínu podľa nároku 1 až 3 všeobecného vzorca I, kde znamená

R^1 a R^2 spolu dohromady nasýtenú alebo nenasýtenú, bivalentnú alkylénovú skupinu s 2 až 3 atómami uhlíka, nesubstituovanú alebo substituovanú skupinami zo súboru zahŕňajúceho atóm halogénu, skupinu alkylovú s 1 až 6 atómami uhlíka, alkoxy skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, skupinu arylovú s 6 až 14 atómami uhlíka, arylalkylovú s 6 až 14 atómami uhlíka v arylovom podiele a s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovom podiele, heteroarylovú s 5 až 14 atómami uhlíka, heteroarylalkylovú s 5 až 14 atómami uhlíka v arylovom podiele a s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovom podiele, cykloalkylovú s 3 až 12 atómami uhlíka, cykloalkylalkyl a oxoskupinu s 3 až 12 atómami uhlíka v cykloalkylovom podiele a s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovom podiele, pričom päťčlenný až sedemčlenný kruh je nasýtený alebo nenasýtený a je prípadne substituovaný skupinou R^3 , najmä jednou alebo dvoma skupinami R^3 a karbocyklický alebo heterocyklický kruh obsahuje jeden alebo dva atómy dusíka v kruhu a je prípadne kondenzovaný na väzbu uhlík-uhlík v alkylénovej skupine s 2 až 3 atómami uhlíka,

R^3 alkylovú skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka alebo alkoxy skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka,

R^4 atóm vodíka, skupinu alkylovú s 1 až 4 atómami uhlíka,

R^5 skupinu alkylovú s 1 až 4 atómami uhlíka alebo skupinu všeobecného vzorca II



(II)

kde znamená q číslo 0 alebo 1 a R^3 môže byť v ktorejkoľvek polohe fenylovej skupiny,
 R^6 atóm vodíka, skupinu alkyl-O-CO- s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovom podiele, A atóm kyslíka,
 m číslo 3,
 n číslo 0
a ich všetky stereoizoméne formy a ich zmesi v akomkoľvek pomere a ich fyziologicky prijateľné soli a prodrogy.

7. Derivát acylguanidínu podľa nároku 1 až 6 všeobecného vzorca I, kde znamená R^5 nesubstituovanú skupinu benzylovú a a jeho všetky stereoizoméne formy a ich zmesi v akomkoľvek pomere a ich fyziologicky prijateľné soli a prodrogy.

8. Derivát acylguanidínu podľa nároku 1 až 7 všeobecného vzorca I, kde znamená
 R^1 a R^2 spolu dohromady nasýtenú bivalentnú nesubstituovanú alkylénovú skupinu s 2 až 3 atómami uhlíka,
 R^4 atóm vodíka, skupinu alkylovú s 1 až 4 atómami uhlíka;
 R^5 nesubstituovanú skupinu benzylovou;
 R^6 atóm vodíka;
A atóm kyslíka;
 m číslo 3;
 n číslo 0
a jeho všetky stereoizoméne formy a ich zmesi v akomkoľvek pomere a ich fyziologicky prijateľné soli a prodrogy.

9. Derivát acylguanidínu podľa nároku 1 až 7 všeobecného vzorca I, ktorým je (2S)-2-benzyloxykarbonylamino-3-(4-(3-(1,4,5,6-tetrahydropyrimidin-2-ylkarbamoyl)propyloxy)fenyl)-propiónová kyselina a jej fyziologicky prijateľné soli a prodrogy.

10. Derivát acylguanidínu podľa nároku 1 až 7 všeobecného vzorca I, ktorým je (2S)-2-benzyloxykarbonylamino-3-(4-(2-(1,4,5,6-tetrahydropyrimidin-2-ylkarbamoyl)etyl)benzoylamino)-

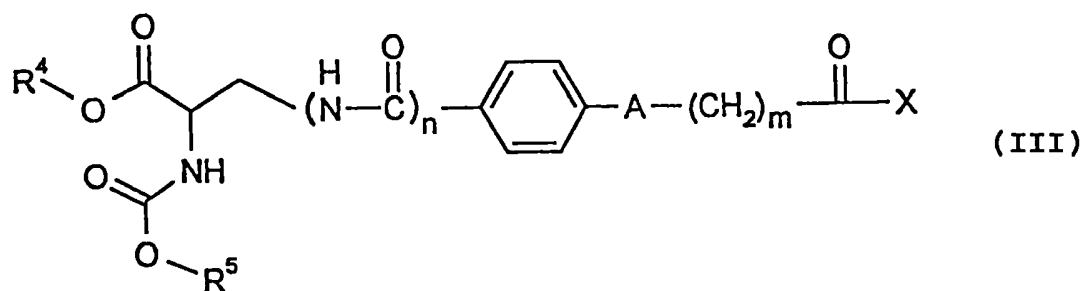
propiónová kyselina a jej fyziologicky prijateľné soli a prodrogy.

11. Derivát acylguanidínu podľa nároku 1 až 7 všeobecného vzorca I, ktorým je (2S)-2-benzyloxykarbonylamino-3-(4-((1,4,5,6-tetrahydropyrimidin-2-ylkarbamoyl)metyloxy)benzoylamino)-propiónová kyselina a jej fyziologicky prijateľné soli a prodrogy.

12. Derivát acylguanidínu podľa nároku 1 až 7 všeobecného vzorca I, ktorým je (2S)-2-benzyloxykarbonylamino-3-(4-(3-(4,5, dihydro-1H-imidazol-2-ylkarbamoyl)propyloxy)fenyl)propiónová kyselina a jej fyziologicky prijateľné soli a prodrogy.

13. Spôsob prípravy derivátu acylguanidínu podľa nároku 1 až 12 všeobecného vzorca I, kde jednotlivé symboly majú v nároku 1 až 12 uvedený význam, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že sa viažu jeden alebo dva fragmenty, ktoré sa môžu retrosyntheticky odvodiť zo zlúčeniny všeobecného vzorca I.

14. Spôsob podľa nároku 13, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že sa necháva reagovať karboxylová kyselina alebo derivát karboxylovej kyseliny všeobecného vzorca III



kde R^4 , R^5 , A, n a m majú hore uvedený význam, alebo alternatívne môžu byť funkčné skupiny obsiahnuté vo forme svojich prekurzorov, ktoré sa neskôr menia na skupiny zlúčenín všeobecného vzorca I, alebo môžu byť funkčné skupiny v chránenej forme a X znamená nukleofilne substituovateľnú uvoľno-

20. Derivát acylguanidínu podľa nároku 1 až 12 a/alebo jeho fyziologicky prijateľné soli a/alebo prodrogy ako protizápalové činidlo alebo na terapiu alebo profylaxiu kardiovaskulárnych porúch, restenózy, arteriosklerózy, nefropatie alebo retinopatie.

01-1613-00-Ma