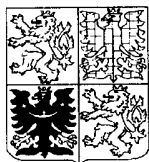


PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

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

(19)

ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **06. 02. 98**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **13.02.97**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **97/19705450**

(33) Země priority: **DE**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **17. 11. 99**
(Věstník č. 11/99)

(86) PCT číslo: **PCT/EP98/00636**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 98/35949**

(21) Číslo dokumentu:

2875-99

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.⁶:

C 07 D 265/36
C 07 D 319/20
C 07 D 413/12
C 07 D 405/12
A 61 K 31/535
A 61 K 31/335

(71) Přihlašovatel:

MERCK PATENT GMBH, Darmstadt, DE;

(72) Původce:

Diefenbach Beate, Darmstadt, DE;

Goodman Simon, Darmstadt, DE;

März Joachim, Gross-Gerau, DE;

Raddatz Peter, Seeheim, DE;

Rippmann Friedrich, Heidelberg, DE;

Wiesner Matthias, Mainz, DE;

(74) Zástupce:

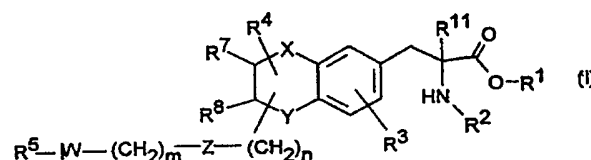
Hořejš Milan Dr. Ing., Národní 32, Praha 1,
11000;

(54) Název přihlášky vynálezu:

Bicyklické aromatické aminokyseliny

(57) Anotace:

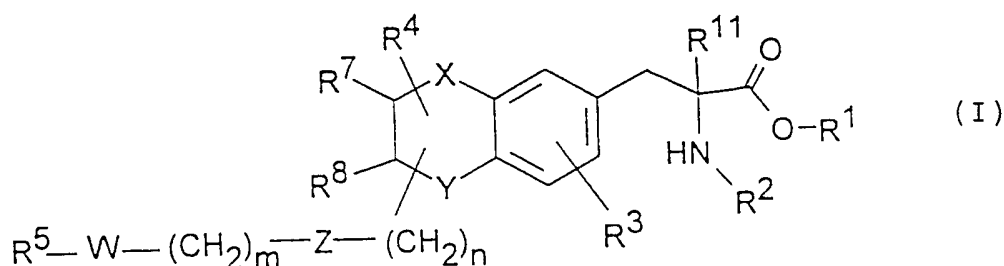
Bicyklické aromatické aminokyseliny obecněho vzorce I a jejich fyziologicky vhodné soli jsou jakožto GPIIb/IIa-antagonisty a jako inhibitory α_v -integrinu pro výrobu farmaceutických prostředků k potírání například patologických angiogenních nemocí, trombózy, infarktu srdce, koronárních nemocí srdce, arteriosklerózy, nádorů, osteoporózy, zánětů a infekcí.



O1-1743-99-Ho

Bicyklické aromatické aminokyseliny

Vynález se týká sloučenin obecného vzorce I



kde znamená

- R^1 atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku nebo benzylovou skupinu,
- R^2 R^{10} , $CO-R^{10}$, $COOR^6$, $COOR^{10}$, SO_2R^6 nebo SO_2R^{10} ,
- R^3 H, Hal, OA, NHR^{10} , $N(R^{10})_2$, -NH-acyl, -O-acyl, CN, NO_2 , OR^{10} , SR^{10} , R^2 nebo $CONHR^{10}$,
- R^4 H, =O, =S, C_{1-6} alkyl nebo acyl,
- R^5 NH_2 , $H_2N-C(=NH)$ nebo $H_2N-C(=NH)-NH$, přičemž primární aminoskupiny jsou popřípadě chráněny běžnou skupinou chránící aminoskupinu nebo jsou popřípadě substituovány jednou, dvěma nebo třemi skupinami ze souboru zahrnujícího R^{10} , $CO-R^{10}$, $COOR^{10}$ nebo SO_2R^{10} , nebo znamená R^6 ,
- R^7 , R^8 na sobě nezávisle chybí nebo znamená atom vodíku, nebo
- R^7 a R^8 spolu dohromady vazbu,

- X, Y na sobě nezávisle =N-, -N-, O, S, -CH₂- nebo =C-,
příčemž alespoň jeden ze symbolů X a Y znamená
=N-, -N-, O nebo S,
- W, Z na sobě nezávisle chybí nebo znamená O, S, NR¹, C(=O),
CONH, NHCO, C(=S)NH, NHC(=S), C(=S), SO₂NH, NHSO₂,
nebo CA=CA',
- R⁶ heterocyklus s jedním nebo se dvěma kruhy s 1 až 4 a-
tomy ze souboru zahrnujícího atom dusíku, kyslíku
a/nebo síry, nesubstituovaný nebo substituovaný jed-
nou, dvěma nebo třemi skupinami ze souboru zahrnujícího
Hal, A, -CO-A, OH, CN, COOH, COOA, CONH₂, NO₂,
=NH nebo =O,
- R⁹ H, Hal, OA, NHA, NAA', NHacyl, Oacyl, CN, NO₂, SA,
SOA, SO₂A, SO₂Ar nebo SO₃H,
- R¹⁰ H, A, Ar nebo aralkylen se 7 až 14 atomy uhlíku,
- R¹¹ H nebo alkyl s 1 až 6 atomy uhlíku,
- A, A' na sobě nezávisle atom vodíku nebo alkylovou skupinu
nebo cykloalkylovou skupinu s až 15 atomy uhlíku ne-
substituovanou nebo skupinou R⁹ jednou, dvakrát nebo
třikrát substituovanou, přičemž jsou jedna, dvě nebo
tři methylenové skupiny popřípadě nahrazeny atomem
dusíku, kyslíku a/nebo síry,
- Ar jednokruhový nebo dvoukruhový aromatický systém ne-
substituovaný nebo skupinou A a/nebo R⁹ jednou, dva-
krát nebo třikrát substituovaný s žádným, s jedním
se dvěma, se třemi nebo se čtyřmi atomy dusíku, kys-
líku a/nebo síry,

Hal atom fluoru, chloru, bromu nebo jodu a
m, n na sobě nezávisle 0, 1, 2, 3 nebo 4,
a jejich fyziologicky vhodné soli.

Podobné sloučeniny jako podle vynálezu jsou známy například ze světového patentového spisu WO 94/29273, WO 96/00730 a WO 96/18602.

Úkolem vynálezu je nalézt nové sloučeniny s cennými vlastnostmi, obzvláště použitelné k výrobě léčiv.

Zjistilo se, že sloučeniny obecného vzorce I a jejich soli mají při dobré snášenlivosti obzvlášť cenné farmakologické vlastnosti. Především jsou inhibitory integrinu, přičemž obzvláště brzdí vzájemné působení α_v -integrinových receptorů s ligandy. Obzvláštní účinnost vykazují sloučeniny podle vynálezu v případě integrinů $\alpha_v\beta_3$ a $\alpha_v\beta_5$. Zcela obzvláštní účinnost vykazují sloučeniny podle vynálezu jakožto antagonisty adhezních receptorů pro vitronektinový receptor $\alpha_v\beta_3$. Toto působení se může doložit například zkouškou, kterou popsal J. W. Smith a kol. (J. Biol. Chem. 265, str. 11008 až 11013 a 12267 až 12271, 1990). B. Felding-Habermann a D.A. Cheresh (Curr. Opin. Cell. Biol., 5, str. 864, 1993) popsal význam integrinů jakožto receptorů adheze pro různé jevy a původce nemocí, zvláště se zřetelem na vitronektinový receptor $\alpha_v\beta_3$.

Závislost vzniku angiogeneze vzájemným působením vaskulárních integrinů a extracelulárních matricových proteinů popsal P.C. Brooks, R.A. Clark a D.A. Cheresh (Science 264, str. 569 až 571, 1994).

Možnost inhibice vzájemného působení a tak navození apoptozy (programovaná smrt buněk) angiogenních vaskulárních buněk cyklickým peptidem popsal P.C. Brooks, A.M. Montgomery, M. Rosenfeld, R.A. Reisfeld, T.-Hu, G. Klier a D.A. Cheresh

(Cell 79, str. 1157 až 1164, 1994).

Experimentální důkaz, že sloučeniny podle vynálezu brání připoutávání živých buněk na odpovídající matricové proteiny a v souhlase s tím také připoutávání nádorových buněk na matricové proteiny, se může získat v testu adheze buněk, který se provádí podobně, jako popsal F. Mitjans a kol. (J. Cell Science 108, str. 2825 až 2838, 1995).

P.C. Brooks a kol. (J. Clin. Invest. 96, str. 1815 až 1822, 1995) popsal $\alpha_v\beta_3$ antagonisty k boji proti rakovině a k ošetřování nádory navozujících angiogenních nemocí.

Sloučeniny podle vynálezu obecného vzorce I se mohou proto používat jako účinné látky léčiv zvláště pro ošetřování nádorových onemocnění, osteoporózy, osteolytických onemocnění jakož také k potlačení angiogeneze.

Sloučeniny podle vynálezu obecného vzorce I, které blokují vzájemné působení integrinových receptorů a ligandů, například fibrinogenu na fibrinogenové receptory (glykoprotein IIb/IIIa) zabraňují jakožto GPIIb/IIIa-antagonisty šíření rakovinových buněk metastázami. Tato skutečnost je doložena následujícím pozorováním:

Šíření nádorových buněk z lokálního nádoru do vaskulárního systému probíhá vytvářením mikroagregátů (mikrothrombů) vzájemným působením nádorových buněk a krevních destiček. Nádorové buňky jsou ochranou v mikroagregátech zastíněny a nejsou rozpoznány buňkami imunitního systému.

Mikroagregáty se mohou usazovat na stěnách žil, čímž se usnadňuje další pronikání nádorových buněk do tkání. Jelikož je vytváření mikrothrombů zprostředkováno vázáním fibrinogenu na receptory fibrinogenu na aktivovaných krevních destič-

kách, mohou být GPIIa/IIIb-antagonisty považovány za účinné látky brzdící metastázy.

Sloučeniny obecného vzorce I brzdí vedle vytváření fibrinogenu, fibronektinu a Willebrandova faktoru na fibrinogenovém receptoru krevních destiček také vázání dalších adhesivních proteinů, jako jsou vitronektin, kollagen a laminin na odpovídající receptory na povrchu buněk různých typů. Brání zvláště vzniku trombů krevních destiček a mohou se proto používat k ošetřování thrombóz, apoplexie, srdečního infarktu, zánětů a arteriosklerózy.

Vlastnosti sloučenin se mohou také dokázat způsoby, popsanými v evropském patentovém spise číslo EP-A1-O 462960. Brzdění vázání fibrinogenu na fibrinogenový receptor se může doložit způsobem popsaným v evropském patentovém spise číslo EP-A1-O 381033.

Brzdící působení na agregaci thropmbocytů se může doložit in vitro způsobem, který popsal Born (Nature 4832, str.927 až 929, 1962).

Podstatou vynálezu jsou tedy sloučeniny obecného vzorce I podle nároku 1 a/nebo jejich fyziologicky vhodné soli pro výrobu farmaceutických prostředků použitelných jakožto inhibitory integrinu. Podstatou vynálezu jsou zvláště sloučeniny obecného vzorce I podle nároku 1 a/nebo jejich fyziologicky vhodné soli, přičemž znamená R² kafr-10-sulfonylovou skupinu, pro výrobu farmaceutických prostředků k potírání patologických angiogenních nemocí, nádorů, osteoporózy, zánětů a infekcí.

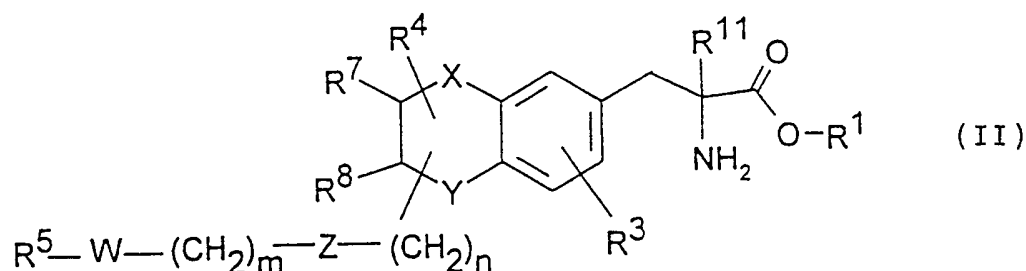
Sloučeniny obecného vzorce I se mohou jakožto účinné složky léčiv používat v humánní a ve veterinární medicíně k profylaxi a/nebo k terapii nemocí, jako jsou trombóza, infarkt myokardu, arterioskleróza, záněty, apoplexie, angina

pektoris, nádorová onemocnění, osteolytické nemoci, jako je osteoporóza, patologická angiogenní onemocnění, jako jsou zá-
něty, oftalmologické nemoci, diabetická retinopatie, makulární
degenerace, myopie, okulární histoplasmóza, reumatická arthri-
tis, osteoarthritis, rubeotický glaukom, vředovitá kolitis,
Krohnova nemoc, atheroskleróza, lupénka, restenóza po angio-
plastii, virová infekce, bakteriální infekce, houbová infekce,
akutní selhání ledvin a při hojení ran k podpoře procesu hoje-
ní.

Sloučeniny obecného vzorce I se mohou jakožto antibakte-
riálně působící látky používat při operacích v případě použí-
vání biologických materiálů, implantátů, kateteru nebo stimu-
látorů srdce. V tomto případě působí antisepticky. Účinnost
antimikrobiální aktivity se může doložit způsobem, který po-
psal P. Valentin-Weigund a kol. (Infection and Immunity, str.
2851 až 2855, 1988).

Způsob přípravy sloučenin obecného vzorce I a jejich solí
podle vynálezu spočívá v tom, že

- a) se sloučenina obecného vzorce I uvolňuje ze svého funkčního
derivátu zpracováním solvolizačním nebo hydrogenolyzačním
čínidlem, nebo
- b) se nechává reagovat sloučenina obecného vzorce II



kde R^1 , R^3 , R^4 , R^5 , R^7 , R^8 , R^{11} , W, X, Y, Z, m a n mají sho-

ra uvedený význam, se sloučeninou obecného vzorce III



kde R^2 má shora uvedený význam a L znamená atom chloru, bromu, jodu hydroxylovou skupinu nebo reaktivní esterifikovanou hydroxylovou skupinu, nebo

- c) se zmýdelňuje ester obecného vzorce I, a/nebo
- d) skupina R^1 a/nebo R^5 se převádí na jinou skupinu R^1 a/nebo R^5 , a/nebo
- e) se zásaditá nebo kyselé sloučenina obecného vzorce I zpracováním kyselinou nebo zásadou převádí na svoji sůl.

Sloučeniny obecného vzorce I mohou mít jedno nebo několik chirálních center a mohou být proto v několika stereoizomérních formách. Vynález zahrnuje všechny tato formy (například D- a L-formy) a jejich směsi (například DL- formy).

Sloučeniny podle vynálezu zahrnují také tak zvané pro-drogové deriváty, to znamená například alkylovými skupinami nebo acylovými skupinami, cukry nebo oligopeptidy obměněné sloučeniny obecného vzorce I, které se v organismu rychle štěpí na účinné sloučeniny obecného vzorce I podle vynálezu.

Používané zkratky mají následující význam:

Ac	acetyl
BOC	terc.-butoxykarbonyl
CBZ nebo Z	benzyloxykarbonyl
DCCl	dicyklohexylkarbodiimid
DMF	dimethylformamid
DOPA	(3,4-dihydroxyfenyl)alanin
DPFN	3,5-dimethylpyrazol-1-formamidiniumnitrát
EDCl	N-ethyl-N,N'-(dimethylaminopropyl)karbodiimid
Et	ethyl

Fmoc	9-fluorenylmethoxykarbonyl
HOBt	1-hydroxybenzotriazol
Me	methyl
Mtr	4-methoxy-2,3,6-trimethylfenylsulfonyl
HONSu	N-hydroxysukcinimid
OBn	benzylester
OBu ^t	terc.-butylester
Oct	oktanoyl
OMe	methylester
OEt	ethylester
Om	ornithin
POA	fenoxyacetyl
TBTU	O-(benzotriazol-1-yl)-N,N,N,N-tetramethyluronium-tetrafluorborát
TFA	trifluoroctová kyselina
Trt	trityl (trifenylmethyl)
Z nebo CBZ	benzyloxykarbonyl

Pokud se některé zbytky ve sloučenině vyskytují několikrát, například skupina symbolu A a A', jsou tyto zbytky stejné nebo různé, to znamená, že jsou na sobě nezávislé.

V obecném vzorcích se alkylovou skupinou míní s výhodou skupina methylová, ethylová, propylová, isopropylová, butylová, iso-butylová, sek.-butylová, terc.-butylová, dále také skupina pentylová, 1-, 2- nebo 3-methylbutylová, 1,1-, 1,2- nebo 2,2-dimethylpropylová, 1-ethylpropylová, hexylová, 1-, 2-, 3- nebo 4-methylpentylová, 1,1-, 1,2-, 1,3-, 2,2-, 2,3- nebo 3,3-dimethylbutylová, 1- nebo 2-ethylbutylová, 1-ethyl-1-methylpropylová, 1-ethyl-2-methylpropylová, 1,1,2- nebo 1,2,2-trimethylpropylová, heptylová, oktylová nonylová nebo decylová.

Cykloalkylovou skupinou se míní s výhodou skupina cyklopropylová, cyklobutylová, cyklopentylová, cyklohexylová, cykloheptylová, nebo 3-menthylová skupina. Cykloalkylovou skupi-

nou se míní zcela zvláště zbytek bicyklických terpenů, především skupina kafr-10-ylová.

Alkylenovou skupinou se míní s výhodou skupina methylenová, ethylenová, propylenová, butylenová, pentylenová, dále také hexylenová, heptylenová, oktylenová, nonylenová nebo decylenová skupina. Aralkylenovou skupinou se míní s výhodou skupina alkylenfenylová například především skupina benzylová nebo fenethylová.

Cykloalkylenovou skupinou se míní s výhodou skupina cyklopropylenová, 1,2- nebo 1,3-cyklobutylenová, 1,2- nebo 1,3-cyklopentylenová, 1,2-, 1,3- nebo 1,4-cyklohexylenová a dále skupina 1,2-, 1,3- nebo 1,4-cykloheptylenová.

Skupinou CO-A je alkanoylová nebo cykloalkanoylová skupina, s výhodou skupina formylová, acetylová, propionylová, butyrylová, pentanoylová, hexanoylová, heptanoylová, oktanoylová, nonanoylová, dekanoylová, undekanoylová, dodekanoylová, tridekanoylová, tetradekanoylová, pentadekanoylová, hexadekanoylová, heptadekanoylová nebo oktadekanoylová skupina.

Acylovou skupinou se míní acylová skupina s 1 až 7 atomy uhlíku, která má 1, 2, 3, 4, 5, 6 nebo 7 atomů uhlíku s výhodou například skupina formylová, acetylová, propionylová, butyrylová, trifluoracetylová nebo benzylová skupina.

Jakožto výhodné substituenty skupiny alkylové, alkylenové, cykloalkylové, cykloalkylenové, alkanoylové a cykloalkanoylové se uvádějí příkladně Hal, OA, NHA, NAA', CN, NO₂, SA, SOA, SO₂A, SO₂Ar a/nebo SO₃H, zvláště například F, Cl, hydroxyskupina, methoxyskupina, ethoxyskupina, aminoskupina, dimethylaminoskupina, methylthioskupina, skupina methylsulfinylová, nethylsulfonylová nebo fenylsulfonylová skupina.

Jakožto výhodné substituenty skupiny Ar a arylenové se u-

vádějí příkladně skupina A a/nebo Hal, OA, NHA, NAA', CN, NO₂, SA, SOA, SO₂A, SO₂Ar a/nebo SO₃H, zvláště například F, Cl, hydroxyskupina, methoxyskupina, ethoxyskupina, aminoskupina, dimethylaminoskupina, methylthioskupina, skupina methylsulfinylová, nethylsulfonylová nebo feynsulfonylová skupina.

Ve skupině alkylové, alkylénové, cykloalkylové, cykloalkylénové, alkanoylové a cykloalkanoylové mohou být vždy jedna, dvě nebo tři methylenové skupiny nahrazeny atomem dusíku, kyslíku a/nebo síry.

Ar-CO znamená aroylovou skupinu, s výhodou skupinu benzoylovou nebo naftoylovou.

Ar znamená nesubstituovanou s výhodou, jak shora uvedeno monosubstituovanou fenylovou skupinu, s výhodou skupinu fenylovou, o-, m- nebo p-tolylovou, o-, m- nebo p-ethylfenylovou, o-, m- nebo p-propylfenylovou, o-, m- nebo p-isopropylfenylovou, o-, m- nebo p-butylyfenylovou, o-, m- nebo p-kyanofenylovou, o-, m- nebo p-methoxyfenylovou, o-, m- nebo p-ethoxyfenylovou, o-, m- nebo p-fluorfenylovou, o-, m- nebo p-bromfenylovou, o-, m- nebo p-chlorfenylovou, o-, m- nebo p-methylthiofenylovou, o-, m- nebo p-methylsulfinylfenylovou, o-, m- nebo p-methylsulfonylfenylovou, o-, m- nebo p-aminofenylovou, o-, m- nebo p-methylaminofenylovou, o-, m- nebo p-dimethylaminofenylovou, o-, m- nebo p-nitrofenylovou skupinu dále s výhodou skupinu 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- nebo 3,5-difluorfenylovou, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- nebo 3,5-dichlorfenylovou, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- nebo 3,5-dibromfenylovou, 2-chlor-3-methylfenylovou, 2-chlor-4-methylfenylovou, 2-chlor-5-methylfenylovou, 2-chlor-6-methylfenylovou, 2-methyl-3-chlorfenylovou, 2-methyl-4-chlorfenylovou, 2-methyl-5-chlorfenylovou, 2-methyl-6-chlorfenylovou, 3-chlor-4-methylfenylovou, 3-chlor-5-methylfenylovou nebo 3-methyl-4-chlorfenylovou skupinu, skupinu 2-brom-3-methylfenylovou, 2-brom-4-methylfenylo-

vou, 2-brom-5-methylfenylovou, 2-brom-6-methylfenylovou, 2-methyl-3-bromfenylovou, 2-methyl-4-bromfenylovou, 2-methyl-5-bromfenylovou, 2-methyl-6-bromfenylovou, 3-brom-4-methylfenylovou, 3-brom-5-methylfenylovou nebo 3-methyl-4-bromfenylovou skupinu, skupinu 2,4- nebo 2,5-dinitrofenylovou, 2,5- nebo 3,4-dimethoxyfenylovou, 2,3,4-, 2,3,5-, 2,3,6- nebo 3,4,5-trichlorfenylovou, 2,4,6-triterc.-butylfenylovou, 2,5-dimethylfenylovou, p-jodfenylovou, 4-fluor-3-chlorfenylovou, 4-fluor-3,5-dimethylfenylovou, 2-fluor-4-bromfenylovou, 2,5-difluor-4-bromfenylovou, 2,4-dichlor-5-methylfenylovou, 3-brom-6-methoxyfenylovou, 3-chlor-6-methoxyfenylovou, 2-methoxy-5-methylfenylovou, 2,4,6-triisopropylfenylovou, naftylovou, 1,3-benzodioxol-5-ylovou, 1,4-benzodioxan-6-ylovou, benzothiadiazol-5-ylovou nebo benzoxadiazol-5-ylovou skupinu.

Dále znamená Ar s výhodou skupinu 2- nebo 3-furylovou, 2- nebo 3-thienylovou, 1-, 2- nebo 3-pyrrolylovou, 1-, 2-, 4- nebo 5-imidazolylovou, 1-, 3-, 4- nebo 5-pyrazolylovou, 2-, 4- nebo 5-oxazolylovou, 3-, 4- nebo 5-isoxazolylovou, 2-, 4- nebo 5-thiazolylovou, 3-, 4- nebo 5-isothiazolylovou, 2-, 3- nebo 4-pyridylovou, 2-, 4-, 5- nebo 6-pyrimidinylovou, dále s výhodou skupinu 1,2,3-triazol-1-, -4- nebo -5-ylovou, 1,2,4-triazol-1-, 3- nebo -5-ylovou, 1- nebo 5-tetrazolylovou, 1,2,3-oxadiazol-4- nebo -5-ylovou, 1,2,4-oxadiazol-3- nebo -5-ylovou, 1,3,4-thiadiazol-2- nebo -5-ylovou, 1,2,4-thiadiazol-3- nebo -5-ylovou, 1,2,3-thiadiazol-4- nebo -5-ylovou, 2-, 3-, 4-, 5- nebo 6-2H-thiopyranylovou, 2-, 3- nebo 4-4H-thiopyranylovou, 3- nebo 4-pyridazinylovou, pyrazinylovou, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- nebo 7-benzofurylovou, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- nebo 7-benzothienylovou, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- nebo 7-indolylovou, 1-, 2-, 4- nebo 5-benzimidazolylovou, 1-, 3-, 4-, 5-, 6- nebo 7-benzopyrazolylovou, 2-, 4-, 5-, 6- nebo 7-benzoxazolylovou, 3-, 4-, 5-, 6- nebo 7-benzisoxazolylovou, 2-, 4-, 5-, 6- nebo 7-benzthiazolylovou, 2-, 4-, 5-, 6- nebo 7-benzisothiazolylovou, 4-, 5-, 6- nebo 7-benz-2,1,3-oxadiazolylovou, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-,

7- nebo 8-chinolylovou, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- nebo 8-iso-chinolylovou, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- nebo 8-cinnolinylovou, 2-, 4-, 5-, 6-, 7- nebo 8-chinazolinyllovou skupinu.

Arylen má stejný význam jako symbol Ar, přičemž je však další vazbou aromatického systému vázán na sousední skupinu.

Heterocykloarylen znamená s výhodou skupinu 1,2-, 2,3- nebo 1,3-pyrrolidinylovou, 1,2-, 2,4-, 4,5- nebo 1,5-imidazolidinylovou, 1,2-, 2,3- nebo 1,3-pyrazolidinylovou, 2,3-, 3,4-, 4,5- nebo 2,5-oxazolidinylovou, 1,2-, 2,3-, 3,4-, nebo 1,4-isoxazolidinylovou, 2,3-, 3,4-, 4,5- nebo 2,5-thiazolidinylovou, 2,3-, 3,4-, 4,5- nebo 2,5-isothiazolidinylovou, 1,2-, 2,3-, 3,4-, nebo 1,4-piperidinylovou, 1,4- nebo 1,2-piperazinylovou skupinu, dále s výhodou skupinu 1,2,3-tetrahydrotriazol-1,2- nebo 1,4-ylovou, 1,2,4-tetrahydrotriazol-1,2- nebo -3,5-ylovou, 1,2- nebo 2,5-tetrahydrotetrazolylovou, 1,2,3-tetrahydrooxadiazol-2,3-, -3,4-, -4,5- nebo 1,5-ylovou, 1,2,4-tetrahydrooxadiazol-2,3-, -3,4- nebo -4,5-ylovou, 1,3,4-tetrahydrothiadiazol-2,3-, -3,4-, -4,5- nebo 1,5-ylovou, 1,2,4-tetrahydrothiadiazol-2,3-, -3,4-, -4,5- nebo 1,5-ylovou, 1,2,3-thiadiazol-2,3-, -3,4-, -4,5- nebo 1,5-ylovou, 2,3- nebo 3,4-morfolinylovou, 2,3- 3,4- nebo 2,4-thiomorfolinylovou skupinu.

Symbol R⁶ znamená heterocyklickou skupinu s jedním nebo se dvěma kruhy, s výhodou znamená skupinu 2- nebo 3-furylovou, 2- nebo 3-thienylovou, 1-, 2- nebo 3-pyrrolylovou, 1-, 2-, 4- nebo 5-imidazolylovou, 1-, 3-, 4- nebo 5-pyrazolylovou, 2-, 4- nebo 5-oxazolylovou, 3-, 4- nebo 5-isoxazolylovou, 2-, 4- nebo 5-thiazolylovou, 3-, 4- nebo 5-isothiazolylovou, 2-, 3- nebo 4-pyridylovou, 2-, 4-, 5- nebo 6-pyrimidinylovou, dále s výhodou skupinu 1,2,3-triazol-1-, -4- nebo -5-ylovou, 1,2,4-triazol-1-, 3- nebo -5-ylovou, 1- nebo 5-tetrazolylovou, 1,2,3-oxadiazol-4- nebo -5-ylovou, 1,2,4-oxadiazol-3- nebo -5-ylovou, 1,3,4-thiadiazol-2- nebo -5-ylovou, 1,2,4-thiadiazol-3- nebo

-5-ylovou, 1,2,3-thiadiazol-4- nebo -5-ylovou, 2-, 3-, 4-, 5- nebo 6-2H-thiopyranylovou, 2-, 3- nebo 4-4H-thiopyranylovou, 3- nebo 4-pyridazinylovou, pyrazinylovou, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- nebo 7-benzofurylovou, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- nebo 7-benzothienylovou, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- nebo 7-indolylovou, 1-, 2-, 4- nebo 5- benzimidazolylovou, 1-, 3-, 4-, 5-, 6- nebo 7-benzopyrazolylovou, 2-, 4-, 5-, 6- nebo 7-benzoxazolylovou, 3-, 4-, 5-, 6- nebo 7-benzisoxazolylovou, 2-, 4-, 5-, 6- nebo 7-benzthiazolylovou, 2-, 4-, 5-, 6- nebo 7-benzisothiazolylovou, 4-, 5-, 6- nebo 7-benz-2,1,3-oxadiazolylovou, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- nebo 8-chinolylovou, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- nebo 8-iso-chinolylovou, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- nebo 8-cinnolinylovou, 2-, 4-, 5-, 6-, 7- nebo 8-chinazolinyllovou skupinu.

Heterocyklické skupiny mohou být také částečně nebo plně hydrogenované.

Symbol R⁶ může také znamenat například skupinu 2,3-dihydro-2-, -3-, -4- nebo 5-furylovou, 2,5-dihydro-2-, -3-, -4- nebo 5-furylovou, tetrahydro-2- nebo -3-furylovou, 1,3-dioxolan-4-ylovou, tetrahydro-2- nebo 3-thienylovou, 2,3-dihydro-1-, 2-, -3-, -4- nebo 5-pyrrolylovou, 2,5-dihydro-1-, 2-, -3-, -4- nebo 5-pyrrolylovou, 1-, 2- nebo 3-pyrrolidinylovou, tetrahydro-1-, 2- nebo 4-imidazolylovou, 2,3-dihydro-1-, -2-, 3-, 4- nebo 5-pyrazolylovou, tetrahydro-1-, -3- nebo -4-pyrazolylovou, 1,4-dihydro-1-, -2-, -3- nebo -4-pyridylovou, 1,2,3,4-tetrahydro-1-, -2-, -3-, -4-, -5- nebo -6-pyridylovou, 1-, 2-, 3- nebo 4-piperidinylovou, 2-, 3- nebo 4-morfolinylovou, tetrahydro-2-, -3- nebo 4-pyranylovou, 1,4-dioxanylovou, 1,3-dioxan-2-, -4- nebo -5-ylovou, hexahydro-1-, -3- nebo -4-pyridazinylovou, hexahydro-1-, -2-, -4- nebo -5-pyrimidinylovou, 1-, 2- nebo 3-piperazinylovou, 1,2,3,4-tetrahydro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- nebo 8-chinolylovou, 1,2,3,4-tetrahydro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- nebo 8-isochinolylovou skupinu.

Uvedené heterocyklické kruhy mohou mít také jeden, dva nebo tři substituenty ze souboru zahrnujícího atom halogenu, skupinu A, $-\text{CO}-\text{A}$, OH , CN , COOH , COOA , CONH_2 , NO_2 , $=\text{NH}$ nebo $=\text{O}$.

Symbol R^6 zcela obzvláště s výhodou znamená skupinu 1H-imidazolyl-2-ylovou, thiazol-2-ylovou, 1H-benzimidazol-2-ylovou, 2-H-pyrazol-2-ylovou, 1H-tetrazol-5-ylovou, 2-iminoimidazolidin-4-on-5-ylovou, 1-alkyl-1,5-dihydroimidazol-4-on-2-ylovou, pyrimidin-2-ylovou nebo 1,4,5,6-tetrahydropyrimidin-2-ylovou.

Symbol R^{11} znamená atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, s výhodou atom vodíku.

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

- 1a) R^1 H nebo alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku,
 R^2 R^{10} , $\text{CO}-\text{R}^{10}$, COOR^{10} nebo SO_2R^{10} ,
 R^3 H,
 R^4 H nebo $=\text{O}$,
 R^5 $\text{H}_2\text{N}-\text{C}(=\text{NH})$ nebo $\text{H}_2\text{N}-\text{C}(=\text{NH})-\text{NH}$,
W, Z vždy na sobě nezávisle chybí nebo znamená $\text{C}(=\text{O})$,
NH, CONH nebo NHCO,
X $-\text{NH}-$, O nebo $-\text{CH}_2-$,
Y NH nebo O,
 R^{10} H, A nebo benzylovou skupinu,
 R^{11} H,
A nesubstituovanou skupinu alkylovou nebo cykloalkylovou s až 15 atomy uhlíku,
m, n vždy na sobě nezávisle 0, 1 nebo 2,

12.08.99

- 1b) R^1 H nebo alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku,
 R^2 R^{10} , $CO-R^{10}$, $COOR^{10}$ nebo SO_2R^{10} ,
 R^3 H,
 R^4 H nebo $=O$,
 R^5 R^6
W, Z vždy na sobě nezávisle chybí nebo znamená $C(=O)$,
NH, CONH nebo NHCO,
X $-NH-$, O nebo $-CH_2-$,
Y NH nebo O,
 R^6 heterocyklus s jedním nebo se dvěma kruhy s 1 až 4 atomy ze souboru atom dusíku, kyslíku a/nebo síry, nesubstituovaný nebo s jedním, se dvěma nebo se třemi substituenty ze souboru zahrnujícího Hal, A, $-CO-A$, OH, CN, COOH, COOA, $CONH_2$, NO_2 , $=NH$ a $=O$,
 R^{10} H, A nebo benzylovou skupinu,
 R^{11} H,
A nesubstituovanou skupinu alkylovou nebo cykloalkylovou s až 15 atomy uhlíku,
m, n vždy na sobě nezávisle 0, 1 nebo 2,
- 1c) R^1 H nebo alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku,
 R^2 R^{10} , $CO-R^{10}$, $COOR^{10}$ nebo SO_2R^{10} ,
 R^3 H,
 R^4 H nebo $=O$,
 R^5 $H_2N-C(=NH)$ nebo $H_2N-C(=NH)-NH$,
W, Z vždy na sobě nezávisle chybí nebo znamená $C(=O)$,
NH, CONH nebo NHCO,
X $-NH-$, O nebo $-CH_2-$,
Y NH nebo O,
A alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku,
 R^{10} H, alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, kafr-10-yllovou skupinu nebo benzylovou skupinu,
 R^{11} H,
m, n vždy na sobě nezávisle 0, 1 nebo 2,

12.08.99

- 1d) R¹ H nebo alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku,
R² R¹⁰, CO-R¹⁰, COOR¹⁰ nebo SO₂R¹⁰,
R³ H,
R⁴ H nebo =O,
R⁵ R⁶,
W, Z vždy na sobě nezávisle chybí nebo znamená C(=O),
NH, CONH nebo NHCO,
X -NH-, O nebo -CH₂-,
Y NH nebo O,
R⁶ heterocyklus s jedním nebo se dvěma kruhy s 1 až 4 atomy ze souboru atom dusíku, kyslíku a/nebo síry, nesubstituovaný nebo s jedním, se dvěma nebo se třemi substituenty ze souboru zahrnujícího Hal, A, -CO-A, OH, CN, COOH, COOA, CONH₂, NO₂, =NH a =O,
R¹⁰ H, alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, kafr-10-ylovou skupinu nebo benzylovou skupinu,
R¹¹ H,
A nesubstituovanou skupinu alkylovou s 1 až 6 atomy uhlíku,
m, n vždy na sobě nezávisle 0, 1 nebo 2,
- 1e) R¹ H nebo alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku,
R² R¹⁰, CO-R¹⁰, COOR¹⁰ nebo SO₂R¹⁰,
R³ H,
R⁴ H nebo =O,
R⁵ R⁶,
W, Z vždy na sobě nezávisle chybí nebo znamená C(=O),
NH, CONH nebo NHCO,
X -NH-, O nebo -CH₂-,
Y NH nebo O,
R⁶ skupinu 1H-imidazolyl-2-ylovou, thiazol-2-ylovou, 1H-benzimidazol-2-ylovou, 2-H-pyrazol-2-ylovou, 1H-tetrazol-5-ylovou, 2-iminoimidazolidin-4-on-5-ylovou, 1-A-1,5-dihydroimidazol-4-on-2-ylovou, pyrimidin-2-

12.08.99

- ylovou nebo 1,4,5,6-tetrahydropyrimidin-2-ylovou,
 R^{10} H, alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, kafr-10-ylovou skupinu nebo benzylovou skupinu,
 R^{11} H,
 A nesubstituovanou skupinu alkylovou s 1 až 6 atomy uhlíku,
 m, n vždy na sobě nezávisle 0, 1 nebo 2,
- 1f) R^1 H nebo alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku,
 R^2 R^{10} , CO- R^{10} , COOR 10 nebo SO $_2$ R 10 ,
 R^3 H,
 R^4 H nebo =O,
 R^5 H $_2$ N-C(=NH) nebo H $_2$ N-C(=NH)-NH,
 W, Z vždy na sobě nezávisle chybí nebo znamená C(=O), NH, CONH nebo NHCO,
 X -NH-, O nebo -CH $_2$ -,
 Y NH nebo O,
 R^{10} Ar,
 R^{11} H,
 A nesubstituovanou skupinu alkylovou nebo cykloalkylovou s až 15 atomy uhlíku,
 m, n vždy na sobě nezávisle 0, 1 nebo 2,
- 1g) R^1 H nebo alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku,
 R^2 R^{10} , CO- R^{10} , COOR 10 nebo SO $_2$ R 10 ,
 R^3 H,
 R^4 H nebo =O,
 R^5 R 6 ,
 W, Z vždy na sobě nezávisle chybí nebo znamená C(=O), NH, CONH nebo NHCO,
 X -NH-, O nebo -CH $_2$ -,
 Y NH nebo O,
 R^6 heterocyklus s jedním nebo se dvěma kruhy s 1 až 4 atomy ze souboru atom dusíku, kyslíku a/nebo síry, nesubstituovaný nebo s jedním, se dvěma nebo se tře-

- mi substituenty ze souboru zahrnujícího Hal, A, -CO-A, OH, CN, COOH, COOA, CONH₂, NO₂, =NH a =O,
- R¹⁰ Ar,
- R¹¹ H,
- A nesubstituovanou skupinu alkylovou nebo cykloalkylovou s až 15 atomy uhlíku,
- m, n vždy na sobě nezávisle 0, 1 nebo 2.

Sloučeniny obecného vzorce I a výchozí látky pro jejich přípravu se připravují o sobě známými způsoby, které jsou popsány v literatuře (například ve standardních publikacích jako Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Georg-Thieme Verlag, Stuttgart), a to za reakčních podmínek, které jsou pro jmenované reakce známy a vhodné. Přitom se může také používat o sobě známých, zde blíže nepopisovaných variant.

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

Sloučeniny obecného vzorce I se mohou připravovat tak, že se uvolňují ze svých funkčních derivátů solvolýzou, zvláště hydrolyzačními nebo hydrogenolyzačními činidly.

Výchozími látkami pro solvolýzu popřípadě pro hydrogenolýzu jsou sloučeniny, které jinak odpovídají shora uvedeným obecným vzorcům, mají však místo volných aminoskupin nebo hydroxylových skupin odpovídající chráněné aminoskupiny nebo hydroxyskupiny, s výhodou sloučeniny, které místo atomu vodíku, který je vázán s atomem dusíku mají skupinu chránící aminoskupinu, zvláště sloučeniny, které místo skupiny HN mají skupinu R'-N, přičemž R' znamená skupinu chránící aminoskupinu a/nebo sloučeniny, které místo atomu vodíku v hydroxylové skupině mají skupinu chránící hydroxylovou skupinu, například sloučeniny, které místo skupiny -COOH mají skupinu -COOR'', kde R'' zna-

mená skupinu chránící hydroxylovou skupinu.

V molekule výchozí látky může být obsaženo několik stejných nebo různých skupin chránících aminoskupinu a/nebo hydroxylovou skupinu. Pokud jsou chránící skupiny navzájem odlišné, mohou být v mnoha případech selektivně odštěpovány.

Výraz "skupina chránící aminoskupinu" je obecně znám a jde o skupiny, které jsou vhodné k ochraně (k blokování) aminoskupiny před chemickými reakcemi, které jsou však snadno odstranitelné, když je žádoucí reakce na jiném místě molekuly provedena. Typické pro takové skupiny jsou zvláště nesubstituované nebo substituované skupiny acylové, arylové, aralkoxy-methylové nebo aralkylové. Jelikož se skupiny, chránící aminoskupinu, po žádoucí reakci (nebo po sledu reakcí) odstraňují, nemá jejich druh a velikost rozhodující význam. Výhodnými jsou však skupiny s 1 až 20 a zvláště s 1 až 8 atomy uhlíku. Výraz "acylová skupina" je zde vždy míněn v nejširším slova smyslu. Zahrnuje acylové skupiny odvozené od alifatických, aralifatických, aromatických nebo heterocyklických karboxylových nebo sulfonových kyselin, jakožto zvláště skupiny alkoxykarbonylové, aryloxykarbonylové a především aralkoxykarbonylové. Jakožto příklady takových acylových skupin se uvádějí skupiny alkanoylové jako acetylová, propionylová, butyrylová skupina; aralkanoylové jako fenylacetylová skupina; aroylové jako benzoylová nebo toluylová skupina; aryloxyalkanoylové jako fenoxycetylová skupina; alkoxykarbonylové, jako skupina methoxykarbonylová, ethoxykarbonylová, 2,2,2-trichlorethoxykarbonylová, isopropoxykarbonylová, terc.-butoxykarbonylová (BOC), 2-jodethoxykarbonylová; aralkyloxykarbonylové jako karbobenzoxyskupina (CBZ), 4-methoxybenzyloxykarbonylová, 9-fluorenylmethoxykarbonylová (Fmoc) skupina a arylsulfonylová skupina jako skupina Mtr. Výhodnými skupinami, chránícími aminoskupinu, jsou skupiny BOC a Mtr, dále skupina CBZ, Fmoc, benzylová a acetylová skupina.

Odštěpování skupiny chránící aminoskupinu se daří - podle použité chránící skupiny - například silnými kyselinami, účelně kyselinou trifluoroctovou nebo chloristou, avšak také jinými silnými anorganickými kyselinami, jako kyselinou chlorovodíkovou nebo sírovou, silnými organickými karboxylovými kyselinami jako kyselinou trichloroctovou nebo sulfonovými kyselinami jako kyselinou benzensulfonovou nebo toluensulfonovou. Přítomnost přídavného inertního rozpouštědla je možná, nikoliv však vždy nutná. Jakožto inertní rozpouštědla jsou vhodné organické například karboxylové kyseliny, jako je kyselina octová, ethery, jako je tetrahydrofuran nebo dioxan, amidy, jako je dimethylformamid (DMF), halogenované uhlovodíky, jako je dichlormethan, dále také alkoholy, jako je methanol, ethanol nebo isopropanol jakož také voda. V úvahu mohou přicházet také směsi těchto rozpouštědel. Kyseliny trifluoroctové se s výhodou používá v nadbytku bez přísady dalších rozpouštědel, kyseliny chloristé ve formě směsi kyseliny octové a 70% kyseliny chloristé v poměru 9 : 1. Reakční teplota pro odštěpení je účelně přibližně 0 až přibližně 50 °C, s výhodou 15 až 30 °C (teplota místnosti).

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

Hydrogenolyticky odstranitelné chránící skupiny (například skupina CBZ nebo skupina benzylová) se mohou odštěpovat například zpracováním vodíkem v přítomnosti katalyzátoru (například katalyzátoru na bázi ušlechtilého kovu, jako palladium, účelně na nosiči, jako na uhlí). Jakožto rozpouštědlo se hodí shora uvedená rozpouštědla, zvláště například alkoholy, jako methanol nebo ethanol nebo amidy jako dimethylformamid.

Hydrogenolýza se zpravidla provádí při teplotě přibližně 0 až 100 °C, za tlaku přibližně 0,1 až 20 MPa, s výhodou při teplotě 20 až 30 °C, za tlaku přibližně 0,1 až 1 MPa. Hydrogenolýza CBZ skupiny se daří například dobře na 5 až 10% palladiu na uhlí v methanolu nebo amoniumformiátem (místo vodíkem) v přítomnosti palladia na uhlí v systému methanol/dimethylformamid při teplotě 20 až 30 °C.

S výhodou se sloučeniny obecného vzorce I mohou připravovat tak, že nechávají reagovat sloučeniny obecného vzorce II se sloučeninami obecného vzorce III, přičemž jednotlivé symboly mají shora uvedený význam. Sloučeniny obecného vzorce II a obecného vzorce III jsou zpravidla nové. Mohou se však připravovat o sobě známými způsoby.

Ve sloučeninách obecného vzorce III znamená L s výhodou atom chloru, bromu, jodu nebo reaktivně obměněnou hydroxylovou skupinu jako alkylsulfonyloxyskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku (s výhodou methylsulfonyloxyskupinu) nebo arylsulfonyloxyskupinu s 6 až 10 atomy uhlíku (s výhodou fenylsulfonyloxyskupinu nebo p-tolylsulfonyloxyskupinu).

Reakce sloučeniny obecného vzorce II se sloučeninami obecného vzorce III se provádí zpravidla zpravidla v inertním organickém rozpouštědle v přítomnosti činidla vázajícího kyselinu s výhodou v přítomnosti organické zásady, jako jsou triethylamin, dimethylanilin, pyridin nebo chinolin.

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

Reakční doba je podle reakčních podmínek několik minut až 14 dní, přičemž reakční teplota je přibližně -30 až 140 °C, zpra-

vidla -10 až 90 °C a zvláště přibližně 0 až přibližně 70 °C.

Jakožto inertní rozpouštědla jsou vhodné například uhlovodíky jako hexan, petroether, benzen, toluen nebo xylen; chlorované uhlovodíky jako trichlorethylen, 1,2-dichlorethan nebo tetrachormethan, chloroform nebo dichlormethan; alkoholy jako methanol, ethanol, isopropanol, n-propanol, n-butanol nebo terc.-butanol; ethery jako diethylether, diisopropylether, tetrahydrofuran (THF) nebo dioxan; glykolethery jako ethylenglykolmonomethylether nebo ethylenglykolmonoethylether (methylglykol nebo ethylglykol), ethylenglykoldimethylether (diglyme); ketony jako aceton nebo butanon; amidy jako acetamid, dimethylacetamid, dimethylformamid (DMF); nitrily jako acetonitril; sulfoxidy jako dimethylsulfoxid (DMSO); sirouhlík; organické karboxylové kyseliny jako je kyselina mravenčí nebo octová; nitrosloučeniny jako nitromethan nebo nitrobenzen; estery jako ethylacetát; voda nebo směsi těchto rozpouštědel.

Sloučeniny obecného vzorce I se také mohou získat tak, že se ester sloučeniny obecného vzorce I zmýdelní. Účelně se to provádí solvolýzou nebo hydrogenolýzou, jak shora uvedeno, například použitím hydroxidu sodného nebo hydroxidu draselného ve směsi dioxanu a vody při teplotě 0 až 60 °C, s výhodou 10 až 40 °C.

Dále je možné převádět skupinu symbolu R^1 a/nebo R^5 na jinou skupinu symbolu R^1 a/nebo R^5 . Obzvláště se může karboxylová kyselina převádět na ester karboxylové kyseliny.

Převádění kyanoskupiny na amidinoskupinu se provádí reakcí například s hydroxylaminem a následnou redukcí N-hydroxyamidinu vodíkem v přítomnosti katalyzátoru, například palladia na uhlí.

Kromě toho je možné běžnou skupinu, chránící aminoskupi-

nu, nahrazovat atomem vodíku, přičemž se chránicí skupina, jak shora uvedeno, odštěpuje solvolyticky nebo hydrogenolyticky nebo se běžná skupina, chránicí aminoskupinu, uvolňuje solvolýzou nebo hydrogenolýzou.

Zásada obecného vzorce I se může kyselinou převádět na příslušnou adiční sůl s kyselinou, například reakcí ekvivalentního množství zásady a kyseliny v inertním rozpouštědle, jako je například ethanol a následným odpařením rozpouštědla. Pro tuto reakci přicházejí v úvahu zvláště kyseliny, které poskytují fyziologicky nezávadné soli. Může se používat anorganických kyselin, jako jsou kyselina sírová, dusičná, halogenovodíkové kyseliny, jako chlorovodíková nebo bromovodíková, fosforečné kyseliny, jako kyselina ortofosforečná, sulfaminová kyselina a organické kyseliny, zvláště alifatické, alicyklické, aralifatické, aromatické nebo heterocyklické jednosytné nebo několikasytné karboxylové, sulfonové nebo sírové kyseliny, jako jsou kyselina mravenčí, octová, propionová, pivalová, diethyloctová, malonová, jantarová, pimelová, fumarová, maleinová, mléčná, vinná, jablečná, citronová, glukonová, askorbová, nikotinová, isonikotinová, methansulfonová, ethansulfonová, ethandisulfonová, 2-hydroxyethansulfonová, benzensulfonová, p-toluensulfonová, naftalenmonosulfonová a naftalendisulfonová a laurylsírová kyselina. Soli s fyziologicky nevhodnými kyselinami, například pikrátů, se může používat k izolaci a/ nebo k čištění sloučenin obecného vzorce I.

Na druhé straně se sloučeniny obecného vzorce I reakcí se zásadou mohou převádět na své fyziologicky vhodné soli kovové nebo amoniové. Jakožto soli přicházejí v úvahu zvláště soli sodné, draselné, hořečnaté, vápenaté a amoniové, dále substituované amoniové soli, například dimethylamoniové, diethylamoniové, diisopropylamoniové, monoethanolamoniové, diethanolamoniové, nebo diisopropylamoniové, cyklohexylamoniové, dicyklohexylamoniové, dibenzylethylendiamoniové, dále napřík-

lad soli s argininem nebo s lysinem.

Sloučeniny obecného vzorce I mohou mít jedno nebo několik chirálních center a mohou být proto v racemické nebo v opticky aktivní formě. Popřípadě se získané racemáty mohou o sobě známými způsoby mechanicky nebo chemicky dělit na své enantiomery. S výhodou se vytvářejí diastereomery z racemátu reakcí s opticky aktivním dělicím činidlem. Jakožto příklady takových dělicích činidel se uvádějí opticky aktivní kyseliny, jako jsou D a L formy kyseliny vinné, diacetylvinné, dibenzoylvinné, kyseliny mandlové, jablečné nebo mléčné nebo různé opticky aktivní kafrsulfonové kyseliny, jako je kyselina β -kafrsulfonová. Výhodné je také dělení enantiomerů pomocí sloupců plněných opticky aktivními dělicími činidly (například dinitrobenzoylfenylglycinem); jako eluční činidlo je vhodná například směs hexan/isopropanol/acetonitril například v objemovém poměru 82 : 15 : 3.

Je také samozřejmě možné opticky aktivní sloučeniny obecného vzorce I získat některým ze shora uvedených způsobů, přičemž se vychází z opticky aktivních látek.

Sloučeniny obecného vzorce I a jejich fyziologicky nezávadné soli se mohou používat pro výrobu farmaceutických prostředků, zvláště nechemickou cestou. Za tímto účelem se mohou převádět na vhodnou dávkovací formu s alespoň jedním pevným nebo kapalným a/nebo polokapalným nosičem nebo pomocnou látkou a popřípadě ve směsi s jednou nebo s několika jinými účinnými látkami.

Vynález se proto také týká prostředků, zvláště farmaceutických prostředků, obsahujících alespoň jednu sloučeninu obecného vzorce I, a/nebo její fyziologicky vhodnou sůl.

Těchto prostředků podle vynálezu se může používat jakožto

léčiv v humánní a ve veterinární medicíně. Jakožto nosiče přicházejí v úvahu anorganické nebo organické látky, které jsou vhodné pro enterální (například orální) nebo pro parenterální nebo topické podávání nebo pro podávání ve formě inhalčních sprejů a které nereagují se sloučeninami obecného vzorce I, jako jsou například voda, rostlinné oleje, benzylalkoholy, alkylenglykoly, polyethylenglykoly, glycerintriacetát, želatina, uhlohydráty, jako laktóza nebo škroby, stearát hořečnatý, mastek a vazelina. Pro orální použití se hodí zvláště tablety, pilulky, dražé, kapsle, prášky, granuláty, sirupy, šťávy nebo kapky, pro rektální použití čípky, pro parenterální použití roztoky, zvláště olejové nebo vodné roztoky, dále suspenze, emulze nebo implantáty, pro topické použití masti, krémy nebo pudry. Sloučeniny podle vynálezu se také mohou lyofilizovat a získaných lyofilizátů se může například používat pro přípravu vstřikovatelných prostředků. Prostředky se mohou sterilovat a/nebo mohou obsahovat pomocné látky, jako jsou kluzná činidla, konzervační, stabilizační činidla a/nebo smáčedla, emulgátory, soli k ovlivnění osmotického tlaku, pufry, barviva, chuťové přísady a/nebo ještě jednu další nebo ještě několik dalších účinných látek, jako jsou například vitaminy.

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

Sloučeniny obecného vzorce I a jejich fyziologicky nezávadné soli se mohou podávat jakožto integrinové inhibitory v boji proti nemocem, jako jsou zvláště patologická angiogenní onemocnění, thrombosis, srdeční infarkt, koronární onemocnění

srdce, arteriosklerosa, nádory, záněty a infekce.

Výhodné jsou sloučeniny obecného vzorce I a/nebo jejich fyziologicky vhodné soli, kde znamená R^2 kafr-10-ylovou skupinu k boji proti patologickým angiogenním nemocem, nádorům, osteoporóze, zánětům a infekci.

Sloučenin obecného vzorce I podle vynálezu se zpravidla používá v dávkách podobných jako obchodně známé peptidy, zvláště obdobně jako sloučeniny podle amerického patentového spisu číslo 4 472305, s výhodou v dávce přibližně 0,05 až 500 mg, zvláště 0,5 až 100 mg na dávkovací jednotku. Denní dávka je s výhodou přibližně 0,01 až 2 mg/kg tělesné hmotnosti. Určitá dávka pro každého jednotlivého jedince závisí na nejrůznějších faktorech, například na účinnosti určité použité sloučeniny, na stáří, tělesné hmotnosti, všeobecném zdravotním stavu, pohlaví, stravě, na okamžiku a cestě podání, na rychlosti vylučování, na kombinaci léčiv a na závažnosti určitého onemocnění. Výhodné je parenterální podávání.

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

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

Hmotová spektrometrie (MS): EI (elektronový ráz-ionizace) M^+
FAB (bombardování rychlým atomem) ($M+H$) $^+$

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1

Za tlaku okolí se po dobu šesti hodin hydrogenuje v přítomnosti 1 g Raneyova-niklu roztok 12 g BOC-3-nitro-L-tyrosinbenzylesteru ("1"). Katalyzátor se oddělí a po obvyklém zpracování se získá 11,7 g BOC-3-amino-L-tyrosinbenzylesteru ("2"), FAB 387.

Roztok 9,3 g "2", 2,36 g maleinanhydridu a 3,3 ml triethylaminu ve 150 ml dimethylformamidu se zahřeje na teplotu 80 °C a míchá se dalších 12 hodin. Rozpouštědlo se odstraní a zbytek se podobí chromatografii na silikagelu za použití jako elučního činidla systému dichlormethan/methanol 20:1 až 10:1. Získá se 5,1 g benzylesteru (2S)-2-terc.-butyloxykarboxyamido-3-(3,4-dihydro-2-karboxymethyl-2H-1,4-benzoxazin-3-on-6-yl)-propionové kyseliny, jako směsi diastereomerů ("3"), FAB 485.

Roztok 1 g "3" a 0,79 g 2-chlor-1-methylpyridiniumjodidu ve 20 ml dimethylformamidu se nechá reagovat s 1 g Z-guanidinu a 1,75 ml ethyldiisopropylaminu a míchá se dvanáct hodin při teplotě místnosti. Po obvyklém zpracování se získá chromatografii na silikagelu (za použití jako elučního činidla systému toluol/methanol 10:1) 0,2 g benzylesteru (2S)-2-terc.-butyloxykarboxamido-3-[3,4-dihydro-2-(2-benzyloxykarbonylguanidino-2-oxoethyl)-2H-1,4-benzoxazin-3-on-6-yl)propionové kyseliny ("4"), FAB 660.

Za tlaku okolí a při teplotě místnosti se hydrogenuje v přítomnosti 100 mg palladia (10% na aktivním uhlí) roztok 200 mg "4" a 3 ml systému voda/3 ml dioxanu. Hodnota pH se udržuje 4 až 5 přidáváním 1N kyseliny chlorovodíkové. Katalyzátor a rozpouštědlo se odstraní. Zbytek se čistí jednu hodinu preparativní chromatografií HPLC (RP-18, za použití jako eluč-

ního činidla gradientu acetonitril/voda + 0,3 % TFA 1:80 až 99:1) a získá se 40 mg trifluoracetátu (2S)-2-terc.-butyloxy-karboxamido-3-[3,4-dihydro-2-(2-guanidino-2-oxoethyl)-2H-1,4-benzoxazin-3-on-6-yl]propionové kyseliny ("5"), FAB 660.

Příklad 2

V prostředí chránícího plynu se nechá reagovat roztok 6 g Z-L-DOPA-ethylesteru ("6"), 25 ml ethanolu a 25 ml vody s 2,3 g uhličitanu draselného. Reakční směs se zahřeje na teplotu 60 °C, přidá se 4,5 ml epibromhydrinu a zahřeje se na teplotu 90 °C. Reakční směs se míchá dvě hodiny, zpracuje se obvyklým způsobem a surový produkt se čistí na silikagelu. Získá se 5,6 g směsi ("8") polohově isomerních diastereomerních párů, které se nedají oddělit:

ethylester (2S)-2-benzyloxykarboxamido-3-(3-(3R,3S)-hydroxy-methyl-1,4-benzodioxan-6-yl)propionové kyseliny ("7a") a ethylester (2S)-2-benzyloxykarboxamido-3-(2-(2R,2S)-hydroxy-methyl-1,4-benzodioxan-6-yl)propionové kyseliny ("7b"), FAB 416.

Smíchá se roztok 2 g "8" ve 30 ml pyridinu při teplotě 0 °C s 0,413 ml methansulfonylchloridu, míchá se po dobu dvou hodin a zpracuje se obvyklým způsobem. Získá se 2,2 g ethylesteru (2S)-2-benzyloxykarboxamido-2-(2/3-methylsulfonyloxymethyl-1,4-benzodioxan-6-yl)propionové kyseliny ("9"), FAB 494.

Při teplotě 75 °C se dvanáct hodin míchá roztok 1,6 g "9", 1,6 g natriumazidu a 30 ml dimethylformamidu. Po obvyklém zpracování se získá ethylester (2S)-2-benzyloxykarboxamido-3-(2/3-azidomethyl-1,4-benzodioxan-6-yl)propionové kyseliny ("10"), FAB 441.

Smíchá se roztok 1,25 g "10" a 25 ml methanolu se 3,4 ml 1N roztoku sodného louhu a směs se míchá dvanáct hodin při teplotě místnosti. Zpracuje se obvyklým způsobem a získá

12.05.99

se 1,3 g (2S)-2-benzyloxykarboxamido-3-(2/3-azidomethyl-1,4-benzodioxan-6-yl)propionové kyseliny ("11"), FAB 413.

Do roztoku 1,3 g "11" ve 40 ml pyridinu a 20 ml vody se zavádí při teplotě místnosti sirovodík po dobu 30 minut a směs se nechá stát dvanáct hodin. Po odstranění rozpouštědla se získá 1,5 g (2S)-2-benzyloxykarboxamido-3-(2/3-aminomethyl-1,4-benzodioxan-6-yl)propionové kyseliny ("12"), FAB 387.

Roztok 0,3 g "12", 0,23 g DPFN a 0,22 ml triethylaminu v 10 ml dimethylformamidu se míchá dvanáct hodin při teplotě 60 °C. Po obvyklém zpracování se získá preparativní chromatografii HPLC (za obdobných podmínek jako podle příkladu 1 při čištění "5") oddělení 2-guanidinomethylových sloučenin od 3-guanidinomethylových sloučenin. Výtěžek 80 mg (2S)-2-benzyl-oxykarboxamido-3-(2-(2R,S)-guanidinomethyl-1,4-benzodioxan-6-yl)propionové kyseliny ("13"), FAB 429.

Příklad 3

Roztok 0,95 g BOC-glycinu a 0,96 g karbonyldiimidazolu ve 20 ml tetrahydrofuranu se míchá dvě hodiny. Přidá se 0,7 g "12" a míchá se dalších dvanácti hodin. Po obvyklém zpracování se získá 0,66 g (2S)-2-benzyloxykarboxamido-3-(2/3-terc.-butyloxykarboxamidoacetamidomethyl-1,4-benzodioxan-6-yl)propionové kyseliny ("14"), FAB 544.

Nechá se reagovat 0,15 g ("14") v 5 ml dichlormethanu s 0,5 ml trifluoroctové kyseliny a míchá se osm hodin. Po odstranění rozpouštědla se přidá postupně 10 ml dimethylformamidu, 80 mg DPFN a 70 µl triethylaminu. Směs se ohřeje na teplotu 80 °C a míchá se dvanáct hodin.

Čištění a izolování 2/3 isomerů se provede preparativní chromatografií HPLC jako podle příkladu 1. Získá se 42 mg (2S)-2-benzyloxykarboxamido-3-(2-guanidinoacetamidomethyl-1,4-

12.03.99

-benzodioxan-6-yl)propionové kyseliny ("15"), FAB 486.

Příklad 4

Roztokem 0,45 g "14" v 10 ml dioxanu a 5 ml vody se nechá v přítomnosti 0,2 g palladia (10% na uhlí) probublávat dvě hodiny vodík. Po odstranění katalyzátoru a obvyklém zpracování se získá 0,28 g (2S)-2-amino-3-(2/3-terc.-butyloxykarboxamido-acetamidomethyl-1,4-benzodioxan-6-yl)propionové kyseliny ("16"), FAB 410.

Do roztoku 0,28 g "16" v 5 ml acetonitrilu se přidá 430 µl N,O-bis-(trimethylsilyl)trifluoracetamidu (BSTFA), načež se směs vaří tři hodiny pod zpětným chladičem. Přidá se 66 µl pyridinu a 0,188 g chloridu R-kafr-10-sulfonové kyseliny a míchá se tři hodiny při teplotě 70 °C. Po obvyklém zpracování se získá 0,26 g (2S)-2-(R)-kafrsulfonamidoamido-3-(2/3-terc.-butyloxykarboxamidoacetamidomethyl-1,4-benzodioxan-6-yl)propionové kyseliny ("17"), FAB 624.

Obdobně jako při přípravě ("15") se získá po odštěpení BOC-skupiny a guanylací z 0,25 g "17" 58 mg (2S)-2-(R)-kafrsulfonamido-3-(2-guanidinoacetamidomethyl-1,4-benzodioxan-6-yl)propionové kyseliny ("18"), FAB 566.

Obdobně se získá reakcí "16" s butylsulfonylchloridem (2S)-2-butylsulfonamido-3-(2/3-terc.butyloxykarboxamido-acetamidomethyl-1,4-benzodioxan-6-yl)propionová kyselina

se 4-tolylsulfonylchloridem (2S)-2-(4-tolylsulfonamido-3-(2/3-terc.butyloxykarboxamido-acetamidomethyl-1,4-benzodioxan-6-yl)propionová kyselina

s benzylsulfonylchloridem

12.08.99

(2S)-2-benzylsulfonamido-3-(2/3-terc.butyloxykarboxamido-
acetamidomethyl-1,4-benzodioxan-6-yl)propionová kyselina

s fenylsulfonylchloridem

(2S)-2-fenylsulfonamido-3-(2/3-terc.butyloxykarboxamido-
acetamidomethyl-1,4-benzodioxan-6-yl)propionová kyselina

se 2-naftylsulfonylchloridem

(2S)-2-(2-naftylsulfonamido)-3-(2/3-terc.butyloxykarboxamido-
acetamidomethyl-1,4-benzodioxan-6-yl)propionová kyselina

s cyklohexylsulfonylchloridem

(2S)-2-cyklohexylsulfonamido-3-(2/3-terc.butyloxykarboxamido-
acetamidomethyl-1,4-benzodioxan-6-yl)propionová kyselina

Odštěpením BOC-skupiny a guanylací se získá

(2S)-2-butylsulfonamido-3-(2-guanidinoacetamidomethyl-1,4-
benzodioxan-6-yl)propionová kyselina

(2S)-2-(4-tolylsulfonamido-3-(2-guanidinoacetamidomethyl-
1,4-benzodioxan-6-yl)propionová kyselina

(2S)-2-benzylsulfonamido-3-(2-guanidinoacetamidomethyl-
1,4-benzodioxan-6-yl)propionová kyselina

(2S)-2-fenylsulfonamido-3-(2-guanidinoacetamidomethyl-
1,4-benzodioxan-6-yl)propionová kyselina

(2S)-2-(2-naftylsulfonamido)-3-(2-guanidinoacetamidomethyl-
1,4-benzodioxan-6-yl)propionová kyselina

(2S)-2-cyklohexylsulfonamido-3-(2-guanidinoacetamidomethyl-
1,4-benzodioxan-6-yl)propionová kyselina

12.08.99

Příklad 5

Roztok 0,3 g ("3") a 0,248 g 2-aminobenzimidazolu ("A") v 10 ml dimethylformamidu se smísí s 0,26 g TBTU, 26 mg HOBT a 0,34 ml N-methylmorfolinu a míchá se dvanáct hodin při teplotě místnosti. Po obvyklém zpracování se získá 0,14 g benzylesteru (2S)-(2-terc.-butyloxykarboxamido-3-(3,4-dihydro-2-[N-(2-benzimidazolyl)karbamoylmethyl]-2H-1,4-benzoxazin-3-on-6-yl)propionové kyseliny ("19").

Obdobně jako podle příkladu 1 se získá hydrogenací "19" 60 mg (2S)-2-terc.-butyloxykarboxamido-3-(3,4-dihydro-2-[N-(2-benzimidazolyl)karbamoylmethyl]-2H-1,4-benzoxazin-3-on-6-yl)-propionové kyseliny ("22"), FAB 510.

Obdobně se získá reakcí "3" s 2-aminoimidazolem ("B") benzylester (2S)-2-terc.-butyloxykarboxamido-3-{3,4-dihydro-2-[N-(2-imidazolyl)karbamoylmethyl]-2H-1,4-benzoxazin-3-on-6-yl}propionové kyseliny ("20")

a následným štěpením benzylesteru (2S)-2-terc.-butyloxykarboxamido-3-{3,4-dihydro-2-[N-(2-imidazolyl)karbamoylmethyl]-2H-1,4-benzoxazin-3-on-6-yl}propionová kyselina ("23"), FAB 460,

a se 2-aminomethylbenzimidazolem ("C") benzylester (2S)-2-terc.-butyloxykarboxamido-3-{3,4-dihydro-2-[N-(2-benzimidazolyl)methylkarbamoylmethyl]-2H-1,4-benzoxazin-3-on-6-yl}propionové kyseliny ("21"),

a následně štěpením benzylesteru (2S)-2-terc.-butyloxykarboxamido-3-{3,4-dihydro-2-[N-(2-benzimidazolyl)methylkarbamoylmethyl]-2H-1,4-benzoxazin-3-on-6-yl}propionová kyselina ("24"), FAB 524.

12.08.99

Příklad 6

Nechá se reagovat roztok 2 g "3" s 50 ml dichlormethanu s 5 ml trifluoroctové kyseliny a míchá se jednu hodinu při teplotě místnosti. Po odstranění rozpouštědla se získají 2 g benzylesteru (2S)-amino-3-{3,4-dihydro-2-karboxymethyl-2H-1,4-benzoxazin-3-on-6-yl}propionové kyseliny. Trifluoracetát ("25"), FAB 385.

Do roztoku 1 g "25" a 0,3 ml triethylaminu ve 25 ml acetonitrilu se přidá 1,2 ml BSTFA a směs se vaří dvě hodiny pod zpětným chladičem. Při teplotě 40 °C se přidá 0,19 ml pyridinu a 0,55 g chloridu (R)-kafr-10-sulfonové kyseliny a míchá se 12 hodin při teplotě 70 °C. Po obvyklém zpracování se získá 0,41 g benzylesteru (2S)-2-[(R)-kafrsulfonamido]-3-{3,4-dihydro-2-karboxymethyl-2H-1,4-benzoxazin-3-on-6-yl}propionové kyseliny ("26"). FAB 599.

Obdobně se získá reakcí "25"

s butylsulfonylchloridem

benzylester (2S)-2-butylsulfonamido-3-(3,4-dihydro-2-karboxymethyl-2H-1,4-benzoxazin-3-on-6-yl)propionové kyseliny

se 4-tolylsulfonylchloridem

benzylester (2S)-2-(4-tolylsulfonamido)-3-(3,4-dihydro-2-karboxymethyl-2H-1,4-benzoxazin-3-on-6-yl)propionové kyseliny

s benzylsulfonylchloridem

benzylester (2S)-2-benzylsulfonamido)-3-(3,4-dihydro-2-karboxymethyl-2H-1,4-benzoxazin-3-on-6-yl)propionové kyseliny

s fenylsulfonylchloridem

benzylester (2S)-2-fenylsulfonamido)-3-(3,4-dihydro-2-karboxymethyl-2H-1,4-benzoxazin-3-on-6-yl)propionové kyseliny

12.08.99

s 2-naftylsulfonylchloridem

benzylester (2S)-2-(2-naftylsulfonamido)-3-(3,4-dihydro-2-karboxymethyl-2H-1,4-benzoxazin-3-on-6-yl)propionové kyseliny

a s cyklohexylsulfonylchloridem

benzylester (2S)-2-cyklohexylsulfonamido)-3-(3,4-dihydro-2-karboxymethyl-2H-1,4-benzoxazin-3-on-6-yl)propionové kyseliny.

Obdobně jako podle příkladu 5 se získá reakcí "26"

s "A"

benzylester (2S)-2-[(R)-kafrsulfonamido]-3-{3,4-dihydro-2-[N-(2-benzimidazolylkarbamoylmethyl)-2H-1,4-benzoxazin-3-on-6-yl]}-propionové kyseliny ("27"), FAB 714,

s "B"

benzylester (2S)-2-[(R)-kafrsulfonamido]-3-{3,4-dihydro-2-[N-(2-imidazolylkarbamoylmethyl)-2H-1,4-benzoxazin-3-on-6-yl]}-propionové kyseliny,

s "C"

benzylester (2S)-2-[(R)-kafrsulfonamido]-3-{3,4-dihydro-2-[N-(2-benzimidazolylmethyl)karbamoylmethyl]-2H-1,4-benzoxazin-3-on-6-yl}propionové kyseliny ("29").

Štěpením benzylesteru hydrogenací se získá

z "27"

(2S)-2-[(R)-kafrsulfonamido]-3-{3,4-dihydro-2-[N-(2-benzimidazolyl)karbamoylmethyl]-2H-1,4-benzoxazin-3-on-6-yl}propionová kyselina ("28"), FAB 624,

a z "29"

(2S)-2-[(R)-kafrsulfonamido]-3-{3,4-dihydro-2-[N-(2-benzimidazolylmethyl)karbamoylmethyl]-2H-1,4-benzoxazin-3-on-6-yl}-

12.08.99

propionová kyselina ("30"). FAB 638.

Podobně se získá reakcí:

benzylesteru (2S)-2-butylsulfonamido-3-{3,4-dihydro-2-karboxymethyl-2H-1,4-benzoxazin-3-on-6-yl}propionové kyseliny

s "A"

benzylester (2S)-2-butylsulfonamido-3-{3,4-dihydro-2-[N-(2-benzimidazolyl)karbamoylmethyl]-2H-1,4-benzoxazin-3-on-6-yl}-propionové kyseliny,

s "B"

benzylester (2S)-2-butylsulfonamido-3-{3,4-dihydro-2-[N-(2-imidazolyl)karbamoylmethyl]-2H-1,4-benzoxazin-3-on-6-yl}-propionové kyseliny,

s "C"

benzylester (2S)-2-butylsulfonamido-3-{3,4-dihydro-2-[N-(2-benzimidazolylmethyl)karbamoylmethyl]-2H-1,4-benzoxazin-3-on-6-yl}propionové kyseliny,

z benzylesteru (2S)-2-(4-tolylsulfonamido-3-(3,4-dihydro-2-karboxymethyl)-2H-1,4-benzoxazin-3-on-6-yl)propionové kyseliny

s "A"

benzylester (2S)-2-(4-tolylsulfonamido-3-{3,4-dihydro-2-[N-(2-benzimidazolyl)karbamoylmethyl]-2H-1,4-benzoxazin-3-on-6-yl}-propionové kyseliny,

s "B"

benzylester (2S)-2-(4-tolylsulfonamido-3-{3,4-dihydro-2-[N-(2-imidazolyl)karbamoylmethyl]-2H-1,4-benzoxazin-3-on-6-yl}-propionové kyseliny,

s "C"

benzylester (2S)-2-(4-tolylsulfonamido-3-{3,4-dihydro-2-[N-(2-

12.08.99

benzimidazolylmethyl)karbamoylmethyl]-2H-1,4-benzoxazin-3-on-6-yl}propionové kyseliny,

z benzylesteru (2S)-2-benzylsulfonamido)-3-(3,4-dihydro-2-karboxymethyl-2H-1,4-benzoxazin-3-on-6-yl)propionové kyseliny

s "A"

benzylester (2S)-2-benzylsulfonamido)-3-{3,4-dihydro-2-[N-(2-benzimidazolyl)karbamoylmethyl-2H-1,4-benzoxazin-3-on-6-yl]}-propionové kyseliny

s "B"

benzylester (2S)-2-benzylsulfonamido)-3-{3,4-dihydro-2-[N-(2-imidazolyl)karbamoylmethyl-2H-1,4-benzoxazin-3-on-6-yl]}-propionové kyseliny,

s "C"

benzylester (2S)-2-benzylsulfonamido)-3-{3,4-dihydro-2-[N-(2-benzimidazolylmethyl)karbamoylmethyl-2H-1,4-benzoxazin-3-on-6-yl]}propionové kyseliny,

z benzylesteru (2S)-2-fenylsulfonamido)-3-(3,4-dihydro-2-karboxymethyl]-2H-1,4-benzoxazin-3-on-6-yl)propionové kyseliny

s "A"

benzylester (2S)-2-fenylsulfonamido)-3-{3,4-dihydro-2-[N-(2-benzimidazolyl)karbamoylmethyl]-2H-1,4-benzoxazin-3-on-6-yl]}-propionové kyseliny,

s "B"

benzylester (2S)-2-fenylsulfonamido)-3-{3,4-dihydro-2-[N-(2-imidazolyl)karbamoylmethyl]-2H-1,4-benzoxazin-3-on-6-yl]}-propionové kyseliny,

s "C"

benzylester (2S)-2-fenylsulfonamido)-3-{3,4-dihydro-2-[N-(2-benzimidazolylmethyl)karbamoylmethyl]-2H-1,4-benzoxazin-3-on-6-yl]}propionové kyseliny,

12.08.99

z benzylesteru (2S)-2-(2-naftylsulfonamido)-3-(3,4-dihydro-2-karboxymethyl-2H-1,4-benzoxazin-3-on-6-yl)propionové kyseliny

s "A"

benzylester (2S)-2-(2-naftylsulfonamido)-3-{3,4-dihydro-2-[N-(2-benzimidazolyl)karbamoylmethyl]-2H-1,4-benzoxazin-3-on-6-yl}propionové kyseliny

s "B"

benzylester (2S)-2-(2-naftylsulfonamido)-3-{3,4-dihydro-2-[N-(2-imidazolyl)karbamoylmethyl]-2H-1,4-benzoxazin-3-on-6-yl}-propionové kyseliny

s "C"

benzylester (2S)-2-(2-naftylsulfonamido)-3-{3,4-dihydro-2-[N-(2-benzimidazolylmethyl)karbamoylmethyl]-2H-1,4-benzoxazin-3-on-6-yl}propionové kyseliny,

z benzylesteru (2S)-2-cyklohexylsulfonamido)-3-(3,4-dihydro-2-karboxymethyl-2H-1,4-benzoxazin-3-on-6-yl)propionové kyseliny

s "A"

benzylester (2S)-2-cyklohexylsulfonamido)-3-{3,4-dihydro-2-[N-(2-benzimidazolyl)karbamoylmethyl]-2H-1,4-benzoxazin-3-on-6-yl}propionové kyseliny,

s "B"

benzylester (2S)-2-cyklohexylsulfonamido)-3-{3,4-dihydro-2-[N-(2-imidazolyl)karbamoylmethyl]-2H-1,4-benzoxazin-3-on-6-yl}propionové kyseliny,

s "C"

benzylester (2S)-2-cyklohexylsulfonamido)-3-{3,4-dihydro-2-[N-(2-benzimidazolylmethyl)karbamoylmethyl]-2H-1,4-benzoxazin-3-on-6-yl}propionové kyseliny.

Obdobně se získají odštěpením benzylesteru hydrogenací

12.08.99

následující sloučeniny:

(2S)-2-butylsulfonamido-3-{3,4-dihydro-2-[N-(2-benzimidazolyl)karbamoylmethyl]-2H-1,4-benzoxazin-3-on-6-yl}propionová kyselina,

(2S)-2-butylsulfonamido-3-{3,4-dihydro-2-[N-(2-imidazolyl)karbamoylmethyl]-2H-1,4-benzoxazin-3-on-6-yl}propionová kyselina,

(2S)-2-butylsulfonamido-3-{3,4-dihydro-2-[N-(2-benzimidazolyl)methylkarbamoylmethyl]-2H-1,4-benzoxazin-3-on-6-yl}-propionová kyselina,

(2S)-2-(4-tolylsulfonamido)-3-{3,4-dihydro-2-[N-(2-benzimidazolyl)karbamoylmethyl]-2H-1,4-benzoxazin-3-on-6-yl}propionová kyselina,

(2S)-2-(4-tolylsulfonamido)-3-{3,4-dihydro-2-[N-(2-imidazolyl)karbamoylmethyl]-2H-1,4-benzoxazin-3-on-6-yl}propionová kyselina,

(2S)-2-(4-tolylsulfonamido)-3-{3,4-dihydro-2-[N-(2-benzimidazolylmethyl)karbamoylmethyl]-2H-1,4-benzoxazin-3-on-6-yl}-propionová kyselina,

(2S)-2-benzylsulfonamido-3-{3,4-dihydro-2-[N-(2-benzimidazolyl)karbamoylmethyl]-2H-1,4-benzoxazin-3-on-6-yl}propionová kyselina,

(2S)-2-benzylsulfonamido-3-{3,4-dihydro-2-[N-(2-imidazolyl)karbamoylmethyl]-2H-1,4-benzoxazin-3-on-6-yl}propionová kyselina,

(2S)-2-benzylsulfonamido-3-{3,4-dihydro-2-[N-(2-benzimidazolylmethyl)karbamoylmethyl]-2H-1,4-benzoxazin-3-on-6-yl}propionová kyselina,

12.08.99

(2S)-2-fenylsulfonamido)-3-{3,4-dihydro-2-[N-(2-benzimidazolyl)karbamoylmethyl]-2H-1,4-benzoxazin-3-on-6-yl}propionová kyselina,

. (2S)-2-fenylsulfonamido-3-{3,4-dihydro-2-[N-(2-imidazolyl)-karbamoylmethyl]-2H-1,4-benzoxazin-3-on-6-yl}propionová kyselina,

(2S)-2-fenylsulfonamido-3-{3,4-dihydro-2-[N-(2-benzimidazolylmethyl)karbamoylmethyl]-2H-1,4-benzoxazin-3-on-6-yl}propionová kyselina,

(2S)-2-(2-naftylsulfonamido)-3-{3,4-dihydro-2-[N-(2-benzimidazolyl)karbamoylmethyl]-2H-1,4-benzoxazin-3-on-6-yl}-propionová kyselina,

(2S)-2-(2-naftylsulfonamido)-3-{3,4-dihydro-2-[N-(2-imidazolyl)karbamoylmethyl]-2H-1,4-benzoxazin-3-on-6-yl}propionová kyselina

(2S)-2-(2-naftylsulfonamido)-3-{3,4-dihydro-2-[N-(2-benzimidazolylmethyl)karbamoylmethyl]-2H-1,4-benzoxazin-3-on-6-yl}-propionová kyselina,

. (2S)-2-cyklohexylsulfonamido-3-{3,4-dihydro-2-[N-(2-benzimidazolyl)karbamoylmethyl]-2H-1,4-benzoxazin-3-on-6-yl}propionová kyselina,

(2S)-2-cyklohexylsulfonamido-3-{3,4-dihydro-2-[N-(2-imidazolyl)karbamoylmethyl]-2H-1,4-benzoxazin-3-on-6-yl}propionová kyselina,

(2S)-2-cyklohexylsulfonamido-3-{3,4-dihydro-2-[N-(2-benzimidazolylmethyl)karbamoylmethyl]-2H-1,4-benzoxazin-3-on-6-yl}-propionová kyselina.

12.08.99

Příklad 7

Odštěpením BOC-skupiny trifluoroctovou kyselinou v dichlormethanu se získá:

z "19"

benzylester (2S)-(-2-amino-3-{3,4-dihydro-2-[N-(2-benzimidazolyl)karbamoylmethyl]-2H-1,4-benzoxazin-3-on-6-yl}propionové kyseliny ("31a"), FAB 500,

z "20"

benzylester (2S)-2-amino-3-{3,4-dihydro-2-[N-(2-imidazolyl)-karbamoylmethyl]-2H-1,4-benzoxazin-3-on-6-yl}propionové kyseliny ("31b"),

z "21"

benzylester (2S)-2-amino-3-{3,4-dihydro-2-[N-(2-benzimidazolylmethyl)karbamoylmethyl]-2H-1,4-benzoxazin-3-on-6-yl}propionové kyseliny ("31c")

Smísí se roztok 0,13 g "31a" v 15 ml dichlormethanu s 22 µl chloridu butylsulfonové kyseliny ("D") a 71 µl triethylaminu a míchá se 30 hodin. Po obvyklém zpracování se surový produkt hydrogenuje podle příkladu 1. Získá se po vyčištění preparativní chromatografií HPLC 13 mg (2S)-2-butylsulfonamido-3-{3,4-dihydro-2-[N-(2-benzimidazolyl)karbamoylmethyl]-2H-1,4-benzoxazin-3-on-6-yl}-propionové kyseliny ("32a"), FAB 530.

Obdobně se získá reakcí "D" a následnou hydrogenací

s "31b"

(2S)-2-butylsulfonamido-3-{3,4-dihydro-2-[N-(2-imidazolyl)-karbamoylmethyl]-2H-1,4-benzoxazin-3-on-6-yl}propionová kyselina ("32b")

12.08.99

a s "31c"

(2S)-2-butylsulfonamido-3-{3,4-dihydro-2-[N-(2-benzimid-
azolylmethyl)karbamoylmethyl]-2H-1,4-benzoxazin-3-on-6-yl}-
propionová kyselina ("32c")

Příklad 8

Roztok 2,1 g "1", 3,7 g diesteru 2,4-dibromadipové kyseli-
ny, 1,4 g uhličitanu draselného a 0,137 g 18-Krone-6 ve 100 ml
toluenu se míchá dvě hodiny při teplotě 80 °C. Po obvyklém
zpracování se získá 1,8 g benzylester (2S)-2-terc.-butyloxy-
karboxamido-3-[3-nitro-4-(1,4-bis-(ethoxykarbonyl)-4-brombu -
tyloxy)fenyl]propionové kyseliny ("34") v podobě bezbarvého
sirupu, FAB 696.

Roztok 1,5 g "34" a 0,7 g natriumazidu v 60 ml dimethyl-
formamidu se míchá dvanáct hodin při teplotě 60° C. Po obvyk-
lém zpracování se získá 1,3 g benzylesteru (2S)-2-terc.-butyl-
oxykarboxamido-3-[3-nitro-4-(1,4-bis-(ethoxykarbonyl)-4-azido-
-butyloxy)fenyl]propionové kyseliny ("35"), FAB 658.

V 50 ml methanolu se rozpustí 1,1 g "35", smísí se s 5,9
ml 1N roztoku hydroxidu sodného a míchá se 5 hodin. Po obvyk-
lém zpracování se získá 0,85 g (2S)-2-terc.-butyloxykarboxami-
do-3-[3-nitro-4-(1,4-bis-karboxyl-4-azidobutyloxy)fenyl]pro -
-pionové kyseliny ("36"), FAB 512.

Roztok 0,5 g "36" v 10 ml dioxanu a 5 ml vody se hydroge-
nuje šest hodin v přítomnosti 0,1 palladia (10% na aktivním
uhlí). Hodnota pH se udržuje pomocí 1N kyseliny chlorovodíkové
4 až 6. Odstraněním rozpouštědla se získá 0,21 g (2S)-2-terc.-
-butyloxykarboxamido-3-[3,4-dihydro-2,3-amino-3-karboxylpro -
-pyl)-2H-(1,4-benzoxazin-3-on-6-yl]propionové kyseliny ("37"),
FAB 456.

12.08.99

Surový produkt "37" (0,2 g) se rozpustí v 10 ml dimethylformamidu, 2 ml ethanolu a 1 ml vody a guanyluje se 24 hodin s 0,354 g DPFN v přítomnosti 0,5 ml triethylaminu při teplotě 60 °C. Po obvyklém zpracování se získá 0,1 g (2S)-2-terc.-butyloxykarboxamido-3-[3,4-dihydro-2-(3-guanidino-3-karbonylpropyl)-2H-1,4-benzoxazin-3-on-6-yl]propionové kyseliny ("38"), FAB 480.

Roztok 50 mg "38" (trifluoracetát) ve 2 ml dimethylformamidu se smísí s 32 mg 2-chlor-1-methylpyridiniumjodidu a 60 µl ethyldiisopropylaminu a míchá se 12 hodin. Po obvyklém zpracování se získá 22 mg (2S)-2-terc.-butyloxykarboxamido-3-[3,4-dihydro-2-[3-(2-imino-4-oxoimidazolidin-5-yl)propyl]-2H-1,4-benzoxazin-3-on-6-yl]propionové kyseliny ("39").

Příklad 9

Roztok benzylesteru (2S)-2-butylsulfonamido-3-{3-hydroxymethyl-1,4-benzodioxan-6-yl}propionové kyseliny v dimethylformamidu se nechá reagovat s ekvimolárním množstvím terc.-butylesteru kyseliny bromoctové a s hydridem sodným. Směs se míchá dvě hodiny a po obvyklém zpracování se získá benzylester 2-butylsulfonamido-3-(2-terc-butoxykarbonylmethoxymethyl-2,3-dihydrobenzo[1,4]dioxin-6-yl}propionové kyseliny.

Obdobně se získá po následném odštěpení BOC-skupiny trifluoroctovou kyselinou, reakcí s 2-aminobenzimidazolem a štěpením benzylesteru hydrogenací (2S)-2-butylsulfonamido-3-{2-[(1H-imidazol-2-ylkarbamoyl)methoxymethyl]-2,3-dihydrobenzo[1,4]dioxin-6-yl}propionové kyseliny.

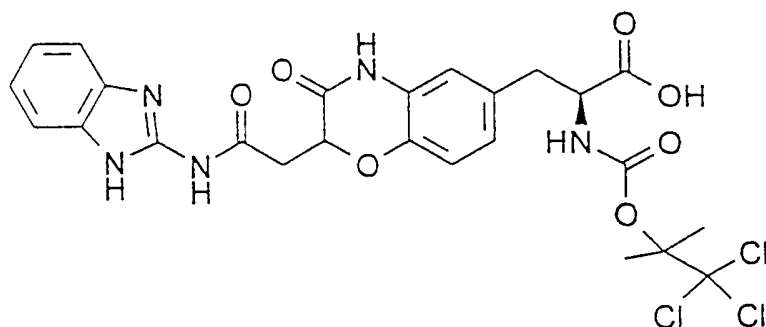
Obdobně se získá 2-(4-tolylsulfonamido-3-{2-[(1H-imidazol-2-ylkarbamoyl)methoxymethyl]-2,3-dihydrobenzo[1,4]dioxin-6-yl}propionová kyselina.

12.08.99

Příklad 10

Reakcí "25" s 2,2,2-trichlor-1,1-dimethylethylesterem chlormravenčí kyseliny a následným štěpením benzylesteru hydrogenací se získá (2S)-2-[[[(2,2,2-trichlor-1,1-dimethyl)ethyl]karboxamido]-3-(3,4-dihydro-2-karboxymethyl-2H-1,4-benzoxazin-3-on-6-yl)propionová kyselina ("40").

Obdobně poskytuje reakce "40" s "A" trifluoracetát (2S)-2-[[[(2,2,2-trichlor-1,1-dimethyl)ethyloxy]karboxamido]-3-(3,4-dihydro-2-[N-(2-benzimidazolyl)karbamoylmethyl-2H-1,4-benzoxazin-3-on-6-yl)propionové kyseliny, FAB 726.



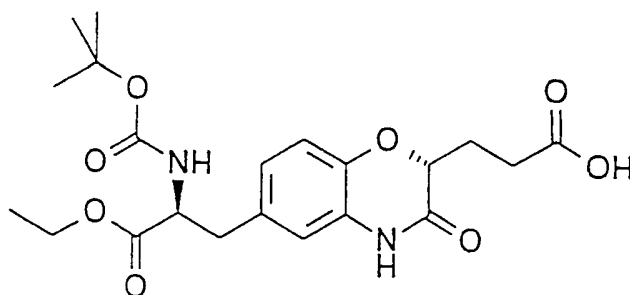
Obdobně se získá (2S)-2-[[[(neopentyloxy)ethyl]karboxamido]-3-(3,4-dihydro-2-[N-(2-benzimidazolyl)karbamoylmethyl-2H-1,4-benzoxazin-3-on-6-yl)propionová kyselina, FAB 524.

Příklad 11

Reakcí BOC-3-amino-L-tyrosinethylesteru s 5-benzylesterem (2S)-brompentandikyseliny [získatelným reakcí gama-benzylesteru L-glutaminové kyseliny s dusitanem sodným a s bromidem draselným v kyselině sírové] a EDCI v dichlormethanu při teplotě místnosti se získá po dvanáctihodinovém míchání a po obvyklém zpracování benzylester (4S)-4-brom-4-[5-((2S)-2-terc.-butyloxykarbonylamino-2-ethoxykarbonylethyl)-2-hydroxyfenylkarbamoyl]máselné kyseliny, FAB 608.

12.08.99

Udržováním po dobu dvanácti hodin s DBU (diazabicykloundec-7-en) v toluenu na teplotě 100 °C se získá po obvyklém zpracování ethylester (2S)-3-[(2R)-2-(2-benzyloxykarbonylet-hyl)-3-oxo-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]-oxazin-6-yl]-2-terc.-butoxykarbonylamino-3-[(2R)-2-(2-karboxyethyl)-3-oxo-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-yl]propionové kyseliny ("41"), FAB 437.



Obdobně jako podle příkladu 5 se získá reakcí "41"

s "A"

ethylester (2S)-2-terc.-butyloxykarboxamido-3-{3,4-dihydro-2-[N-(2-benzimidazolyl)karbamoylethyl]-(2R)-2H-1,4-benzoxazin-3-on-6-yl}-propionové kyseliny ("42") a

s "B"

ethylester (2S)-2-terc.-butyloxykarboxamido-3-{3,4-dihydro-2-[N-(2-imidazolyl)karbamoylethyl]-(2R)-2H-1,4-benzoxazin-3-on-6-yl}propionové kyseliny ("43"), FAB 502.

Štěpením ethylesteru v případě "42" a "43" vodným roztokem hydroxidu sodného se získají sloučeniny

(2S)-2-terc.-butyloxykarboxamido-3-{3,4-dihydro-2-[N-(2-benzimidazolyl)karbamoylethyl]-(2R)-2H-1,4-benzoxazin-3-on-6-yl}-propionová kyselina, FAB 524 a

(2S)-2-terc.-butyloxykarboxamido-3-{3,4-dihydro-2-[N-(2-imidazolyl)karbamoylethyl]-(2R)-2H-1,4-benzoxazin-3-on-6-yl}propionová kyselina, FAB 474.

Obdobně se získá sloučenina

(2S)-2-terc.-butyloxykarboxamido-3-{3,4-dihydro-2-[N-(2-imidazolyl)karbamoylethyl]-(2S)-2H-1,4-benzoxazin-3-on-6-yl}propionová kyselina, FAB 474.

Příklad 12

Odštěpením BOC-skupiny trifluoroctovou kyselinou v dichlormethanu se získají ze "42" a "43" následující sloučeniny:

ethylester (2S)-2-amino-3-(3,4-dihydro-2-[N-(2-benzimidazolyl)karbamoylethyl]-(2R)-2H-1,4-benzoxazin-3-on-6-yl}propionové kyseliny ("44") a

ethylester (2S)-2-amino-3-(3,4-dihydro-2-[N-(2-imidazolylkarbamoylethyl]-(2R)-2H-1,4-benzoxazin-3-on-6-yl}propionové kyseliny ("45"), FAB 402.

Obdobně jako podle příkladu 6 se získá reakcí "44"

s 2,3,5,6-tetramethylfenylsulfonfylchloridem

ethylester (2S)-2-(2,3,5,6-tetramethylfenylsulfonamido)-3-(3,4-dihydro-2-[N-(2-benzimidazolyl)karbamoylethyl]-(2R)-2H-1,4-benzoxazin-3-on-6-yl}propionové kyseliny

a z toho štěpením esteru

(2S)-2-(2,3,5,6-tetramethylfenylsulfonamido)-3-(3,4-dihydro-2-[N-(2-benzimidazolyl)karbamoylethyl]-(2R)-2H-1,4-benzoxazin-3-on-6-yl}propionová kyselina, FAB 620.

Obdobně se získá reakcí "45"

12.08.99

s 3-chlor-6-methoxyfenylsulfonylchloridem

ethylester (2S)-2-(3-chlor-6-methoxyfenylsulfonamido)-3-(3,4-dihydro-2-[N-(2-imidazolyln-karbamoylethyl)]-(2R)-2H-1,4-benzoxazin-3-on-6-yl}propionové kyseliny,

s 1-naftylsulfonylchloridem

ethylester (2S)-2-(1-naftylsulfonamido)-3-(3,4-dihydro-2-[N-(2-imidazolyln-karbamoylethyl)]-(2R)-2H-1,4-benzoxazin-3-on-6-yl}propionové kyseliny,

s 2,3,5,6 -tetramethylfenylsulfonylchloridem

ethylester (2S)-2-(2,3,5,6 -tetramethylfenylsulfonamido)-3-(3,4-dihydro-2-[N-(2-imidazolyln-karbamoylethyl)]-(2R)-2H-1,4-benzoxazin-3-on-6-yl}propionové kyseliny,

s (R)-kafr-10-sulfonylchloridem

ethylester (2S)-2-[(R)-kafr-10-sulfonamido)-3-(3,4-dihydro-2-[N-(2-imidazolyln-karbamoylethyl)]-(2R)-2H-1,4-benzoxazin-3-on-6-yl}propionové kyseliny,

s butylsulfonylchloridem

ethylester (2S)-2-(butylsulfonamido)-3-(3,4-dihydro-2-[N-(2-imidazolyln-karbamoylethyl)]-(2R)-2H-1,4-benzoxazin-3-on-6-yl}-propionové kyseliny,

s propylesterem chlormravenčí kyseliny

ethylester (2S)-2-isopropoxykarboxanido-3-(3,4-dihydro-2-[N-(2-imidazolyln-karbamoylethyl)]-(2R)-2H-1,4-benzoxazin-3-on-6-yl}propionové kyseliny,

s butylesterem chlormravenčí kyseliny

ethylester (2S)-2-isobutoxykarboxanido-3-(3,4-dihydro-2-[N-(2-imidazolyln-karbamoylethyl)]-(2R)-2H-1,4-benzoxazin-3-on-6-yl}-propionové kyseliny,

s pentylesterem chlormravenčí kyseliny

ethylester (2S)-2-neopentyloxykarboxanido-3-(3,4-dihydro-2-[N-(2-imidazolyln-karbamoylethyl)-(2R)-2H-1,4-benzoxazin-3-on-6-yl}propionové kyseliny,

s benzylesterem chlormravenčí kyseliny

ethylester (2S)-2-benzyloxykarboxanido-3-(3,4-dihydro-2-[N-(2-imidazolyln-karbamoylethyl)-(2R)-2H-1,4-benzoxazin-3-on-6-yl}-propionové kyseliny,

s benzylsulfonylnchloridem

ethylester (2S)-2-benzylsulfonanido-3-(3,4-dihydro-2-[N-(2-imidazolyln-karbamoylethyl)-(2R)-2H-1,4-benzoxazin-3-on-6-yl}-propionové kyseliny,

s benzolsulfonylnchloridem

ethylester (2S)-2-benzolsulfonanido-3-(3,4-dihydro-2-[N-(2-imidazolyln-karbamoylethyl)-(2R)-2H-1,4-benzoxazin-3-on-6-yl}-propionové kyseliny,

a štěpením esteru následující deriváty propionové kyseliny

(2S)-2-(3-chlor-6-methoxyfenylsulfonamido)-3-(3,4-dihydro-2-[N-(2-imidazolyln-karbamoylethyl)-(2R)-2H-1,4-benzoxazin-3-on-6-yl}propionová kyselina, FAB 578,

(2S)-2-(1-naftylsulfonamido)-3-(3,4-dihydro-2-[N-(2-imidazolyln-karbamoylethyl)-(2R)-2H-1,4-benzoxazin-3-on-6-yl}propionová kyselina, FAB 564,

(2S)-2-(2,3,5,6 -tetramethylfenylsulfonamido)-3-(3,4-dihydro-2-[N-(2-imidazolyln-karbamoylethyl)-(2R)-2H-1,4-benzoxazin-3-on-6-yl}propionová kyselina, FAB 570,

(2S)-2-[(R)-kafr-10-sulfonamido)-3-(3,4-dihydro-2-[N-(2-imidazolyln-karbamoylethyl)-(2R)-2H-1,4-benzoxazin-3-on-6-yl}propionová kyselina, FAB 588,

(2S)-2-(butylsulfonamido)-3-(3,4-dihydro-2-[N-(2-imidazolylkarbamoylethyl)]-(2R)-2H-1,4-benzoxazin-3-on-6-yl}propionová kyselina, FAB 494,

(2S)-2-isopropoxykarboxamido-3-(3,4-dihydro-2-[N-(2-imidazolylkarbamoylethyl)]-(2R)-2H-1,4-benzoxazin-3-on-6-yl}propionová kyselina, FAB 460,

(2S)-2-isobutoxykarboxamido-3-(3,4-dihydro-2-[N-(2-imidazolylkarbamoylethyl)]-(2R)-2H-1,4-benzoxazin-3-on-6-yl}propionová kyselina, FAB 474,

(2S)-2-neopentyloxykarboxamido-3-(3,4-dihydro-2-[N-(2-imidazolylkarbamoylethyl)]-(2R)-2H-1,4-benzoxazin-3-on-6-yl}propionová kyselina, FAB 488,

(2S)-2-benzyloxykarboxamido-3-(3,4-dihydro-2-[N-(2-imidazolylkarbamoylethyl)]-(2R)-2H-1,4-benzoxazin-3-on-6-yl}-propionová kyselina, FAB 508,

(2S)-2-benzylsulfonamido-3-(3,4-dihydro-2-[N-(2-imidazolylkarbamoylethyl)]-(2R)-2H-1,4-benzoxazin-3-on-6-yl}propionová kyselina, FAB 528,

(2S)-2-benzolsulfonamido-3-(3,4-dihydro-2-[N-(2-imidazolylkarbamoylethyl)]-(2R)-2H-1,4-benzoxazin-3-on-6-yl}propionová kyselina, FAB 514.

Obdobně se získá (2S)-2-(1,1-dimethyl-2,2,2-trichlor-ethyloxykarboxamido-3-(3,4-dihydro-2-[N-(2-imidazolylkarbamoylethyl)]-(2R)-2H-1,4-benzoxazin-3-on-6-yl}propionová kyselina, FAB 578.

Příklad 13

Ve 300 ml 2,5 n kyseliny sírové se rozpustí 25 g L-Om(N^{delta}-Z) se 37 g bromidu draselného a smísí se při tep-

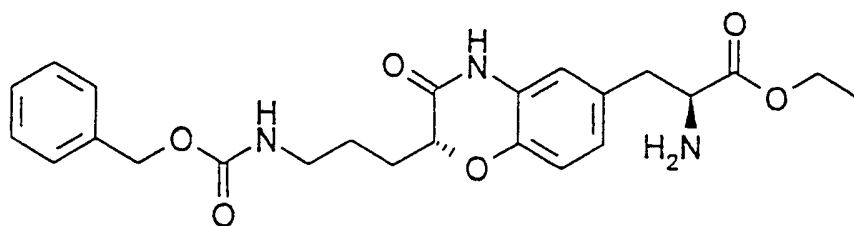
lotě 0 °C s 9,7 g natriumnitritu. Reakční směs se nechá ohřát na teplotu místnosti a míchá se 12 hodin. Po obvyklém zpracování se získá 11 g (2S)-2-brom-4-benzyloxykarbonylaminomásečné kyseliny v podobě oleje, EI 330.

Následnou reakcí s BOC-3-amino-L-tyrosinethylesterem a EDCI v dichlormethanu se po 12-hodinovém míchání při teplotě místnosti a po obvyklém zpracování a následující reakci produktu s DBU (diazabicykloundec-7-en) v toluenu při teplotě 100 °C získá ethylester (2S)-3-[(2R)-2-(3-benzyloxykarbonylamino-propyl)-3-oxo-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-yl]-2-terc.-butoxykarbonylamino-propionové kyseliny ("46"), FAB 556.

Hydrolysou esteru vodným roztokem hydroxidu sodného a následným odštěpením Z-skupiny hydrogenací (v přítomnosti palladia na uhlí) v systému dioxan/voda se získá (2S)-3-[(2R)-2-(3-aminopropyl)-3-oxo-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-yl]-2-terc.-butoxykarbonylamino-propionová kyselina, FAB 394.

Obdobně jako podle příkladu 3 se z ní získá reakcí s DPFN (2S)-3-[(2R)-2-(3-guanidinopropyl)-3-oxo-3,4-dihydro-2H-benzo-[1,4]oxazin-6-yl]-2-terc.-butoxykarbonylamino-propionová kyselina, FAB 436.

Odštěpením BOC-skupiny trifluoroctovou kyselinou v dichlormethanu se získá ze "46" ethylester (2S)-2-amino-3-[(2R)-2-(3-benzyloxykarbonylamino-propyl)-3-oxo-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-yl]propionové kyseliny ("47"), trifluoracetát, FAB 456.



12.08.99

Obdobně jako podle příkladu 6 se získá reakcí "47"

s 2,3,5,6 -tetramethylfenylsulfonylchloridem

ethylester (2S)-2-(2,3,5,6-tetramethylfenylsulfonamido)-3-{3,4-dihydro-2-(3-benzyloxykarbonylaminopropyl)-(2R)-2H-1,4-benzoxazin-3-on-6-yl}propionové kyseliny,

se 3-chlor-6-methoxyfenylsulfonylchloridem

ethylester (2S)-2-(3-chlor-6-methoxyfenylsulfonamido)-3-{3,4-dihydro-2-(3-benzyloxykarbonylaminopropyl)-(2R)-2H-1,4-benzoxazin-3-on-6-yl}propionové kyseliny,

s naftylsulfonylchloridem

ethylester (2S)-2-(1-naftylsulfonamido)-3-{3,4-dihydro-2-(3-benzyloxykarbonylaminopropyl)-(2R)-2H-1,4-benzoxazin-3-on-6-yl}propionové kyseliny,

s 2,3,5,6-tetramethylfenylsulfonylchloridem

ethylester (2S)-2-(2,3,5,6-tetramethylfenylsulfonamido)-3-{3,4-dihydro-2-(3-benzyloxykarbonylaminopropyl)-(2R)-2H-1,4-benzoxazin-3-on-6-yl}propionové kyseliny,

s (R)-kafr-10-sulfonylchloridem

ethylester (2S)-2-((R)-kafr-10-ylsulfonamido)-3-{3,4-dihydro-2-(3-benzyloxykarbonylaminopropyl)-(2R)-2H-1,4-benzoxazin-3-on-6-yl}propionové kyseliny,

s butylsulfonylchloridem

ethylester (2S)-2-(butylsulfonamido)-3-{3,4-dihydro-2-(3-benzyloxykarbonylaminopropyl)-(2R)-2H-1,4-benzoxazin-3-on-6-yl}propionové kyseliny, FAB 576,

s propylesterem chlormravenčí kyseliny

ethylester (2S)-2-isopropoxykarboxamido-3-{3,4-dihydro-2-(3-benzyloxykarbonylaminopropyl)-(2R)-2H-1,4-benzoxazin-3-on-6-yl}propionové kyseliny,

s isobutylesterem chlormravenčí kyseliny

ethylester (2S)-2-isobutoxykarboxamido-3-{3,4-dihydro-2-(3-benzyloxykarbonylaminopropyl)-(2R)-2H-1,4-benzoxazin-3-on-6-yl}propionové kyseliny,

s pentylesterem chlormravenčí kyseliny

ethylester (2S)-2-neopentyloxykarboxamido-3-{3,4-dihydro-2-(3-benzyloxykarbonylaminopropyl)-(2R)-2H-1,4-benzoxazin-3-on-6-yl}propionové kyseliny, FAB 570,

s benzylesterem chlormravenčí kyseliny

ethylester (2S)-2-benzyloxykarboxamido-3-(3,4-dihydro-2-(3-benzyloxykarbonylaminopropyl)-(2R)-2H-1,4-benzoxazin-3-on-6-yl}propionové kyseliny,

s benzylsulfonylchloridem

ethylester (2S)-2-benzylsulfonamido-3-(3,4-dihydro-2-(3-benzyloxykarbonylaminopropyl)-(2R)-2H-1,4-benzoxazin-3-on-6-yl}-propionové kyseliny,

s benzolsulfonylchloridem

ethylester (2S)-2-benzolsulfonanido-3-(3,4-dihydro-2-(3-benzyloxykarbonylaminopropyl)-(2R)-2H-1,4-benzoxazin-3-on-6-yl}-propionové kyseliny,

Z uvedených esterů kyseliny propionové chráněných Z-skupinou se štěpením esteru a hydrogenací získají následující sloučeniny:

(2S)-2-(2,3,5,6-tetramethylfenylsulfonamido)-3-{3,4-dihydro-2-(3-aminopropyl)-(2R)-2H-1,4-benzoxazin-3-on-6-yl}-propionová kyselina,

(2S)-2-(3-chlor-6-methoxyfenylsulfonamido)-3-{3,4-dihydro-2-(3-aminopropyl)-(2R)-2H-1,4-benzoxazin-3-on-6-yl}propionová kyselina,

(2S)-2-(1-naftylsulfonamido)-3-{3,4-dihydro-2-(3-aminopropyl)-
(2R)-2H-1,4-benzoxazin-3-on-6-yl}propionová kyselina,

(2S)-2-(2,3,5,6-tetramethylfenylsulfonamido)-3-{3,4-dihydro-2-
(3-aminopropyl)-(2R)-2H-1,4-benzoxazin-3-on-6-yl}propionová
kyselina,

(2S)-2-((R)-kafr-10-ylsulfonamido)-3-{3,4-dihydro-2-(3-amino-
propyl)-(2R)-2H-1,4-benzoxazin-3-on-6-yl}propionová kyselina,

(2S)-2-(butylsulfonamido-3-{3,4-dihydro-2-(3-aminopropyl)-
(2R)-2H-1,4-benzoxazin-3-on-6-yl}-propionová kyselina,

(2S)-2-isopropoxykarboxamido-3-{3,4-dihydro-2-(3-aminopropyl)-
(2R)-2H-1,4-benzoxazin-3-on-6-yl}propionová kyselina,

(2S)-2-isobutoxykarboxamido-3-{3,4-dihydro-2-(3-aminopropyl)-
(2R)-2H-1,4-benzoxazin-3-on-6-yl}propionová kyselina,

(2S)-2-neopentyloxykarboxanido-3-{3,4-dihydro-2-(3-aminopro-
pyl)-(2R)-2H-1,4-benzoxazin-3-on-6-yl}propionová kyselina,
FAB 408,

(2S)-2-benzyloxykarboxamido-3-{3,4-dihydro-2-(3-aminopropyl)-
(2R)-2H-1,4-benzoxazin-3-on-6-yl}propionová kyselina,

(2S)-2-benzylsulfonanido-3-{3,4-dihydro-2-(3-aminopropyl)-
(2R)-2H-1,4-benzoxazin-3-on-6-yl}propionová kyselina,

(2S)-2-benzolsulfonanido-3-{3,4-dihydro-2-(3-aminopropyl)-
(2R)-2H-1,4-benzoxazin-3-on-6-yl}propionová kyselina.

Obdobně jako podle příkladu 3 se získají z uvedených
propionových kyselin reakcí s DPFN následující sloučeniny:

(2S)-2-(2,3,5,6-tetramethylfenylsulfonamido)-3-{3,4-dihydro-
2-(3-guanidinopropyl)-(2R)-2H-1,4-benzoxazin-3-on-6-yl}-pro-

12.08.99

pionová kyselina,

(2S)-2-(3-chlor-6-methoxyfenylsulfonamido)-3-{3,4-dihydro-2-(3-guanidinopropyl)-(2R)-2H-1,4-benzoxazin-3-on-6-yl}propionová kyselina,

(2S)-2-(1-naftylsulfonamido)-3-{3,4-dihydro-2-(3-guanidinopropyl)-(2R)-2H-1,4-benzoxazin-3-on-6-yl}propionová kyselina,

(2S)-2-(2,3,5,6-tetramethylfenylsulfonamido)-3-{3,4-dihydro-2-(3-guanidinopropyl)-(2R)-2H-1,4-benzoxazin-3-on-6-yl}propionová kyselina,

(2S)-2-((R)-kafr-10-ylsulfonamido)-3-{3,4-dihydro-2-(3-guanidinopropyl)-(2R)-2H-1,4-benzoxazin-3-on-6-yl}propionová kyselina,

(2S)-2-(butylsulfonamido)-3-{3,4-dihydro-2-(3-guanidinopropyl)-(2R)-2H-1,4-benzoxazin-3-on-6-yl}propionová kyselina, FAB 456,

(2S)-2-isopropoxykarboxamido-3-{3,4-dihydro-2-(3-guanidinopropyl)-(2R)-2H-1,4-benzoxazin-3-on-6-yl}propionová kyselina,

(2S)-2-isobutoxykarboxanido-3-{3,4-dihydro-2-(3-guanidinopropyl)-(2R)-2H-1,4-benzoxazin-3-on-6-yl}propionová kyselina,

(2S)-2-neopentyloxykarboxamido-3-{3,4-dihydro-2-(3-guanidinopropyl)-(2R)-2H-1,4-benzoxazin-3-on-6-yl}propionová kyselina, FAB 450,

(2S)-2-benzyloxykarboxamido-3-{3,4-dihydro-2-(3-guanidinopropyl)-(2R)-2H-1,4-benzoxazin-3-on-6-yl}propionová kyselina,

(2S)-2-benzylsulfonanido-3-{3,4-dihydro-2-(3-guanidinopropyl)-(2R)-2H-1,4-benzoxazin-3-on-6-yl}propionová kyselina,

(2S)-2-benzolsulfonanido-3-{3,4-dihydro-2-(3-guanidinopropyl)-
(2R)-2H-1,4-benzoxazin-3-on-6-yl}propionová kyselina.

Následující příklady objasňují složení farmaceutických prostředků.

Příklad A: injekční ampulky

Roztok 100 g účinné látky obecného vzorce I a 5 g dinatriumhydrogenfosfátu se ve 3 l dvakrát destilované vody nastaví 2n kyselinou chlorovodíkovou na hodnotu pH 6,5, sterilně se zfiltruje a plní se do injekčních ampulek, za sterilních podmínek se lyofilizuje a sterilně se uzavře. Každá ampulka obsahuje 5 mg účinné látky.

Příklad B: čípky

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

Příklad C: Roztok

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

Příklad D: Masť

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

Příklad E: Tablety

Směs 1 kg účinné látky obecného vzorce I, 4 kg laktózy, 1,2 kg bramborového škrobu, 0,2 kg mastku a 0,1 stearátu hořečnatého se obvyklým způsobem slisuje na tablety tak, že

každá tableta obsahuje 10 mg účinné látky.

Příklad F: Dražé

Podobně jako podle příkladu E se vylisují tablety, na které se o sobě známým způsobem nanese povlak ze sacharózy, bramborového škrobu, mastku, tragakantu a barviva.

Příklad G: Kapsle

2 kg účinné látky obecného vzorce I se plní obvyklým způsobem do tvrdých želatinových kapslí tak, že každá kapsle obsahuje 20 mg účinné látky.

Příklad H: Ampule

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

Příklad I: Inhalační sprej

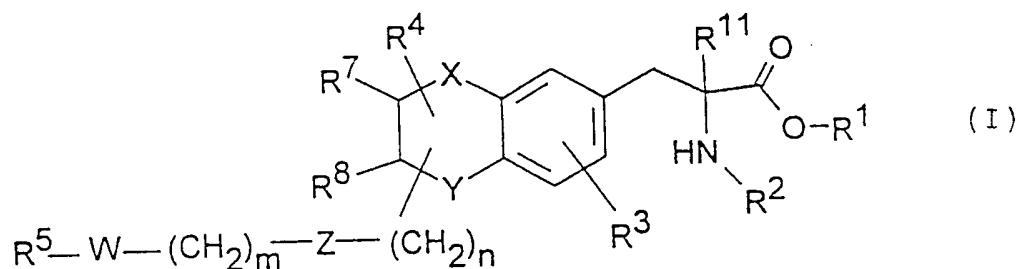
Rozpustí se 14 g účinné látky obecného vzorce I v 10 l isotonického roztoku chloridu sodného a plní se do běžných obchodních nádob pro stříkání s pumpovým mechanismem. Roztok se může stříkat do úst nebo do nosu. Každý střík (přibližně 0,1 ml) odpovídá dávce přibližně 0,14 mg.

Technická využitelnost

Bicyklické aromatické aminokyseliny vhodné jakožto GPIIb/IIa-antagonisty a jako inhibitory α_v -integrinu pro výrobu farmaceutických prostředků k potírání například patologických angiogenních nemocí, trombóz, infarktu srdce, koronárních nemocí srdce, arteriosklerózy, nádorů, osteoporózy, zánětů a infekcí.

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Sloučeniny obecného vzorce I



kde znamená

R¹ atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku
nebo benzylovou skupinu,

R² R¹⁰, CO-R¹⁰, COOR⁶, COOR¹⁰, SO₂R⁶ nebo SO₂R¹⁰,

R³ H, Hal, OA, NHR¹⁰, N(R¹⁰)₂, -NH-acyl, -O-acyl, CN,
NO₂, OR¹⁰, SR¹⁰, R² nebo CONHR¹⁰,

R⁴ H, =O, =S, C₁₋₆alkyl nebo acyl,

R⁵ NH₂, H₂N-C(=NH) nebo H₂N-C(=NH)-NH, přičemž primární
aminoskupiny jsou popřípadě chráněny běžnou skupinou
chránící aminoskupinu nebo jsou popřípadě substituo-
vány jednou, dvěma nebo třemi skupinami ze souboru
zahrnujícího R¹⁰, CO-R¹⁰, COOR¹⁰ nebo SO₂R¹⁰, nebo
znamená R⁶,

R⁷, R⁸ na sobě nezávisle chybí nebo znamená atom vodíku, ne-
bo

R⁷ a R⁸ spolu dohromady vazbu,

X, Y na sobě nezávisle =N-, -N-, O, S, -CH₂- nebo =C-,
přičemž alespoň jeden ze symbolů X a Y znamená

- =N-, -N-, O nebo S,
- W, Z na sobě nezávisle chybí nebo znamená O, S, NR¹, C(=O), CONH, NHCO, C(=S)NH, NHC(=S), C(=S), SO₂NH, NHSO₂, nebo CA=CA',
- R⁶ heterocyklus s jedním nebo se dvěma kruhy s 1 až 4 atomy ze souboru zahrnujícího atom dusíku, kyslíku a/nebo síry, nesubstituovaný nebo substituovaný jednou, dvěma nebo třemi skupinami ze souboru zahrnujícího Hal, A, -CO-A, OH, CN, COOH, COOA, CONH₂, NO₂, =NH nebo =O,
- R⁹ H, Hal, OA, NHA, NAA', NHacyl, Oacyl, CN, NO₂, SA, SOA, SO₂A, SO₂Ar nebo SO₃H,
- R¹⁰ H, A, Ar nebo aralkylen se 7 až 14 atomy uhlíku,
- R¹¹ H nebo alkyl s 1 až 6 atomy uhlíku,
- A, A' na sobě nezávisle atom vodíku nebo alkylovou skupinu nebo cykloalkylovou skupinu s až 15 atomy uhlíku nesubstituovanou nebo skupinou R⁹ jednou, dvakrát nebo třikrát substituovanou, přičemž jsou jedna, dvě nebo tři methylenové skupiny popřípadě nahrazeny atomem dusíku, kyslíku a/nebo síry,
- Ar jednokruhový nebo dvoukruhový aromatický systém nesubstituovaný nebo skupinou A a/nebo R⁹ jednou, dvakrát nebo třikrát substituovaný s žádným, s jedním se dvěma, se třemi nebo se čtyřmi atomy dusíku, kyslíku a/nebo síry,
- Hal atom fluoru, chloru, bromu nebo jodu a
m, n na sobě nezávisle 0, 1, 2, 3 nebo 4,

12.08.99

a jejich fyziologicky vhodné soli.

2. Enantiomery nebo stereomery sloučenin obecného vzorce I podle nároku 1.

3. Sloučeniny podle nároku 1, kterými jsou

- a) (2S)-2-benzyloxykarboxamido-3-(2-guanidinomethyl-1,4-benzodioxan-6-yl)propionová kyselina,
- b) (2S)-2-terc.-butyloxykarboxamido-3-[3,4-dihydro-2-(2-guanidino-2-oxoethyl)-2H-1,4-benzoxazin-3-on-6-yl]propionová kyselina,
- c) (2S)-2-benzyloxykarboxamido-3-(2-guanidinoacetamidomethyl-1,4-benzodioxan-6-yl)propionová kyselina,
- d) (2S)-2-terc.-butyloxykarboxamido-3-{3,4-dihydro-2-[N-(2-imidazolyl)karbamoylmethyl]-2H-1,4-benzoxazin-3-on-6-yl}-propionová kyselina,
- e) (2S)-2-terc.-butyloxykarboxamido-3-{3,4-dihydro-2-[N-(2-benzimidazolyl)karbamoylmethyl]-2H-1,4-benzoxazin-3-on-6-yl}propionová kyselina,
- f) (2S)-2-terc.-butyloxykarboxamido-3-{3,4-dihydro-2-[2-(2-imino-4-oxoimidazolidin-5-yl)ethyl]-2H-1,4-benzoxazin-3-on-6-yl}propionová kyselina,

a jejich fyziologicky vhodné soli.

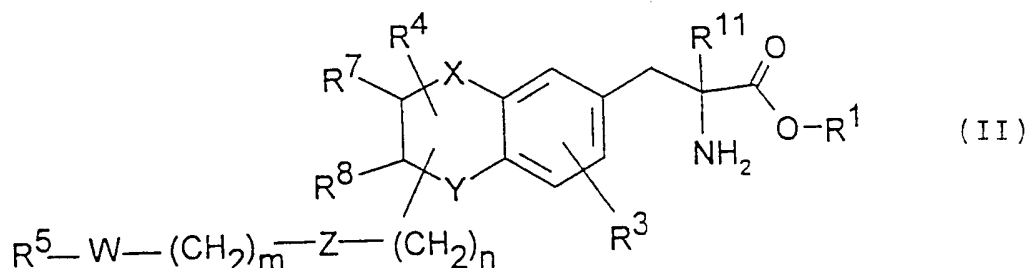
4. Způsob přípravy sloučenin podle nároku 1, obecného vzorce I a jejich solí, v y z n a č u j í c í s e t í m, že

a) se sloučenina obecného vzorce I uvolňuje ze svého funkčního

12.08.99

derivátu zpracováním solvolýzačním nebo hydrogenolýzačním činidlem, nebo

b) se nechává reagovat sloučenina obecného vzorce II



kde R^1 , R^3 , R^4 , R^5 , R^7 , R^8 , R^{11} , W , X , Y , Z , m a n mají shora uvedený význam, se sloučeninou obecného vzorce III



kde R^2 má shora uvedený význam a L znamená atom chloru, bromu, jodu, hydroxylovou skupinu nebo reaktivní esterifikovanou hydroxylovou skupinu, nebo

c) se zmýdelňuje ester obecného vzorce I, a/nebo

d) skupina R^1 a/nebo R^5 se převádí na jinou skupinu R^1 a/nebo R^5 a/nebo

e) se zásaditá nebo kyselé sloučenina obecného vzorce I zpracováním kyselinou nebo zásadou převádí na svoji sůl.

5. Způsob přípravy farmaceutických prostředků, v y z n a-
č u j í c í s e t í m, že se sloučenina podle nároku 1 o-
becného vzorce I a/nebo její fyziologicky vhodná sůl spolu
s alespoň jedním pevným, tekutým a/nebo polotekutým nosičem
nebo pomocnou látkou uvádí na vhodnou dávkovací formu.

6. Farmaceutický prostředek, v y z n a č u j í c í s e t í m , že obsahuje alespoň jednu sloučeninu podle nároku 1 nebo 2 a/nebo jednu její fyziologicky vhodnou sůl.

7. Sloučeniny obecného vzorce I podle nároku 1 a jejich fyziologicky vhodné soli jakožto GPIIb/IIIa-antagonisty k potírání trombózy, infarktu srdce, koronárních nemocí srdce a arteriosklerózy.

8. Sloučeniny obecného vzorce I podle nároku 1 a jejich fyziologicky vhodné soli jako inhibitory α_v -integrinu k potírání patologických angiogenních nemocí, trombózy, infarktu srdce, koronárních nemocí srdce, arteriosklerózy, nádorů, osteoporózy, zánětů a infekcí.

9. Sloučeniny obecného vzorce I, kde znamená R^2 kafr-10-ylovou skupinu podle nároku 1 a jejich fyziologicky vhodné soli jako inhibitory α_v -integrinu k potírání patologických angiogenních nemocí, trombózy, infarktu srdce, koronárních nemocí srdce, arteriosklerózy, nádorů, osteoporózy, zánětů a infekcí.

10. Použití sloučenin obecného vzorce I podle nároku 1 a/nebo jejich fyziologicky vhodných solí k výrobě léčiva.

11. Použití sloučenin obecného vzorce I podle nároku 1 a/nebo jejich fyziologicky vhodných solí jako inhibitory α_v -integrinu k výrobě léčiva.