

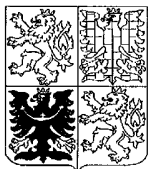
PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

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

(21) Číslo dokumentu:

2000 - 2246

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **10.12.1998**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **19.12.1997**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **1997/97122520**

(33) Země priority: **EP**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **17.01.2001**
(Věstník č. 1/2001)

(86) PCT číslo: **PCT/EP98/08051**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO99/32457**

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. ⁷:

C 07 D 239/16

C 07 C 279/20

A 61 K 31/505

A 61 P 35/00

A 61 P 19/00

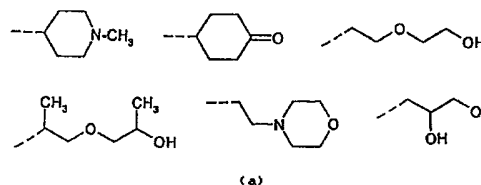
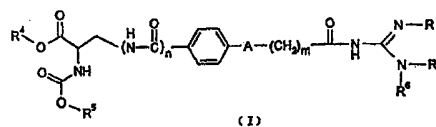
(71) Přihlašovatel:

AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GMBH,
Frankfurt am Main, DE;
GENENTECH, INC., South San Francisco, CA, US;

(72) Původce:

Peyman Anuschirvan, Kelkheim, DE;
Knolle Jochen, Kriftel, DE;
Breipohl Gerhard, Frankfurt, DE;
Scheunemann Karl-Heinz, Liederbach, DE;
Carniato Denis, Cagnes Sur Mer, FR;
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;

protizánětlivé činidlo pro výrobu farmaceutických prostředků k terapii nebo profylaxi kardiiovaskulárních poruch, restenózy, arteriosklerózy, nefropatie, retinopatie a osteoporózy.



(74) Zástupce:

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

(54) Název přihlášky vynálezu:

**Derivát acylguanidinu jako inhibitor resorpce
kostí jako antagonist vitronektinového receptoru**

(57) Anotace:

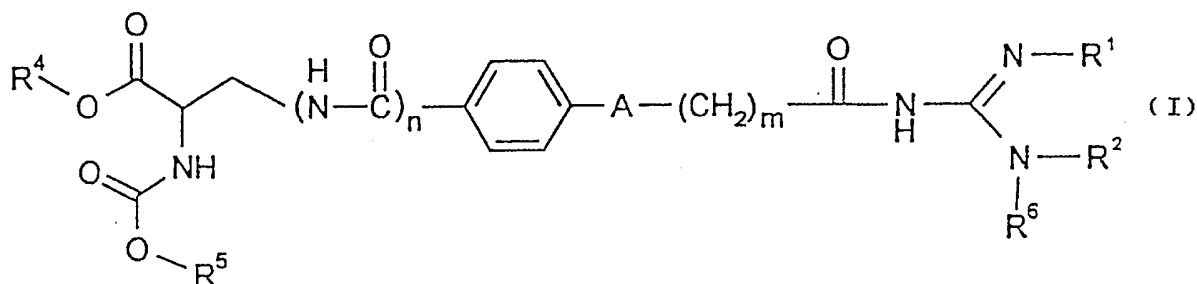
Derivát acylguanidinu obecného vzorce I, kde znamená R¹ a R² H, C₁₋₆alkyl popřípadě substituovaný, nebo R¹ a R² spolu dohromady nasycenou, nebo nenasycenou bivalentní skupinu C₂₋₉alkylen, popřípadě substituovaný; R⁴ H, C₁₋₆alkyl-CO-O-C₁₋₄alkyl, který je popřípadě substituovaný nebo znamená R⁴ skupiny (a), kde jsou vazby, kterými jsou podíly spojeny, naznačeny čárkovanou čárou; R⁵ C₁₋₈alkyl, C₆₋₁₄arylC₁₋₆alkyl nebo heteroC₅₋₁₄aryl-C₁₋₆alkyl, přičemž aryl nebo heteroaryl je popřípadě substituován 1, 2 nebo 3 R³; R⁶ H, C₁₋₅alkyl-O-Co-, OH, C₁₋₆alkyl-O-CO-O- nebo NO₂; a CH₂, O, S nebo NH; m 1, 2 nebo 3; n 0 nebo 1 a všechny stereoisomerní formy a jejich směsi v jakémkoliv poměru a jeho fyziologicky přijatelné soli a jeho prodrogy jsou vhodné jakožto vitronektinový receptorový antagonist, inhibitor resorpce kostí, inhibitor nádorového růstu nebo nádorových metastáz a

01-1612-00-Ma

Derivát acylguanidinu jako inhibitor resorpce kostí jako antagonist vitronektinového receptoru

Oblast techniky

Vynález se týká derivátů acylguanidinu obecného vzorce I



kde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , A , m a n mají dále uvedený význam jejich fyziologicky přijatelných solí a jejich prodrog. Sloučeniny obecného vzorce I jsou hodnotnými farmaceuticky aktivními sloučeninami. Jsou antagonisty vitronektinového receptoru a inhibitory resorpce kostí osteoklasty a hodí se například k léčení a profylaxi nemocí, které jsou způsobovány alespoň zčásti nežádoucím rozsahem vstřebávání kostní tkáně, například osteoporózy. Vynález se dále týká způsobů přípravy sloučenin obecného vzorce I, jejich použití, zejména jako farmaceuticky účinných složek a farmaceutických prostředků, které je obsahují.

Dosavadní stav techniky

Lidské kosti prodělávají trvalý dynamický renovační proces zahrnující vstřebávání a tvoření kostí. Tyto procesy jsou řízeny typem buněk specializovaných k tomuto účelu. Vstřebávání neboli resorpce kostí spočívá na destrukci kostní matrice osteoklasty. Většina kostních onemocnění spočívá v narušení

rovnováhy mezi tvořením a vstřebáváním kostí. Osteoporóza je nemoc charakterizovaná nízkou kostní hmotou a snadnou lámavostí kostí jejímž výsledkem je zvýšené riziko lomů. Pochází z nedostatku tvoření nových kostí versus střebávání kostí v pokračujícím procesu přestavby kostí.

K léčení osteoporózy běžně patří například podávání bisfosfonátů, estrogenů, kombinace estrogen/progesteronu (terapie náhrady hormonů neboli HRT), estrogenních agonistů/antagonistů (selektivních modulátorů receptorů estrogenu SERM), kalcitoninu, analogů vitamínu D, parathyroidního hormonu, sekretagogů růstového hormonu nebo fluoridu sodného (Jardin a kol., Annual Reports in Medicinal Chemistry 31, str. 211, 1996).

Aktivované osteoklasty jsou polynukleové buňky mající průměr až 400 μm , které odstraňují kostní matrici. Aktivované osteoklasty přilnou k povrchu kostní matrice a vylučují proteolytické enzymy a kyseliny do tak zvané "sealing zone", což je oblast mezi jejich buněčnou membránou a kostní matricí. Kyselé prostředí a proteázy způsobují odbourávání kosti. Sloučeniny obecného vzorce I inhibují vstřebávání kostí osteoklasty.

Studie ukázaly, že přilnutí osteoklastů ke kostem je ovládáno receptory integrinu na buněčném povrchu osteoklastů. Integriny jsou nadřazenou rodinou receptorů, které obsahují například receptor fibrinogenu HIIPIIPII na krevních destičkách a receptor vitronektinu HVIPII . Receptor vitronektinu HVIPII je membránový glykoprotein, který je expresován na buněčném povrchu řady buněk, jako jsou endothelové buňky, buňky cévního hladkého svalstva, osteoklasty a nádorové buňky. Receptor vitronektinu HVIPII , který je expresován na membráně osteoklastu, řídí proces přilnutí ke kostem a kostního vstřebávání a přispívá tak k osteoporóze. V tomto případě HVIPII váže ke kostní matrici proteiny, jako je osteopontin, kostní sialoprotein a thrombospondin, které obsahují tripeptidový motiv Arg-Gly-Asp (nebo



RGD).

Horton se svými spolupracovníky popisuje peptidy RGD a protilátku receptoru anti-vitronektinu (23C6), které inhibují destrukci zubů osteoklasty a migraci osteoklastů (Horton a kol., *Exp. Cell. Res.* 195, str. 368, 1991). Sato a kol. (*J. Cell. Biol.* 111, str. 1713, 1990) popisuje echistatin a peptid RGD z hadího jedu, jako mocné inhibitory vstřebávání kostí v tkáňové kultuře a jako inhibitora přilnutí osteoklastů ke kostem. Fischer a kol. (*Endocrinology* 132, str. 1411, 1993) předvedl u krysy, že echistatin inhibuje také vstřebávání kostí *in vivo*.

Dále se ukázalo, že receptor vitronektinu $\alpha_v\beta_3$ na lidských buňkách cévního hladkého svalstva aorty stimuje migraci těchto buněk do neointima (nové vnitřní stěny cév), což nakonec vede k arterioskleróze a restenóze po angioplastice (Brown a kol., *Cardiovascular Res.* 28, str. 1815, 1994). Yue a kol. (*Pharmacology Reviews and Communications* 10, str. 9 až 18, 1998) předvedl inhibici vytváření neointima pomocí antagonistu $\alpha_v\beta_3$.

Brooks a kol. (*Cell* 79, str. 1157, 1994) předvedl, že protilátky proti $\alpha_v\beta_3$ nebo antagonistům $\alpha_v\beta_3$, mohou způsobovat smršťování nádorů vyvoláním zániku (apoptosy) buněk krevních cév během angiogeneze. Receptor vitronektinu $\alpha_v\beta_3$ se podílí také na progresi řady jiných typů rakoviny a je nadměrně expresován v maligních melanomových buňkách (Engleman a kol. *Annual Reports in Medicinal Chemistry* 31, str. 191, 1996). Invazivita melanomu souvisí s touto nadměrnou expresí (Stracke a kol., *Encyclopedia of Cancer*, sv. III, 1955, Academic Press, 1997; Hillis a kol., *Clinical Science* 91, str. 639, 1996). Carron a kol. (*Cancer Res.* 58, str. 1930, 1998) popisuje inhibici růstu nádoru a inhibici zhoubnosti hyperkalcemie (nadměrného výskytu vápníku v krvi) použitím antagonistu $\alpha_v\beta_3$.

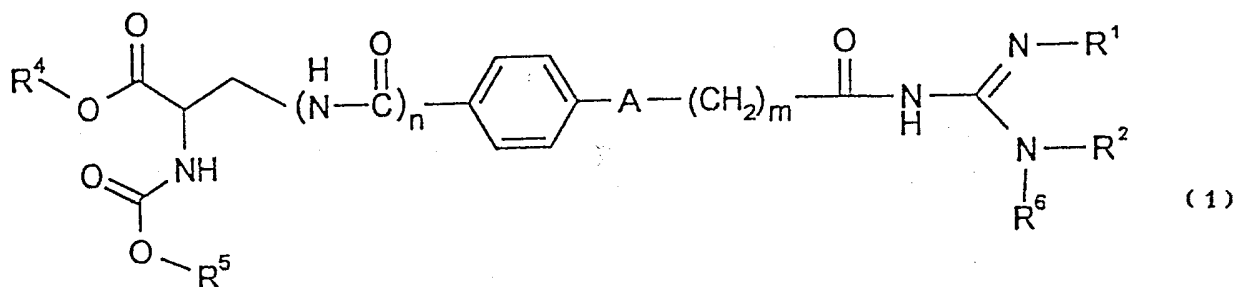
Cheresh a kol. (Science 270, str. 1500, 1995) popisuje protilátky proti $\text{Hv}\pi\text{z}$ nebo antagonistům $\text{Hv}\pi\text{z}$, které inhibují angiogenezní procesy vyvolané bFGF v krysím oku, což je vlastnost, které lze využít terapeuticky při léčení retinopatie (onemocnění sítnice).

Ovlivňování receptoru vitronektinu nebo interakcí, kterých se účastní, poskytuje možnost ovlivňovat různé chorobné stavy, pro jejichž léčení a profylaxi existuje stálá potřeba vhodných farmaceuticky účinných látek.

Patentový spis číslo W0-A-94/12181 popisuje systémy substituovaného aromatického kruhu a číslo W0-A 94/09577 popisuje substituované heterocykly jako antagonisty receptoru fibrinogenu a inhibitory shlukování destiček. Patentové spisy číslo EP-A-528 586 a EP-A-528 587 se týkají fenylalaninových derivátů substituovaných aminoalkylem nebo heterocyklylem. Patentový spis W0-A-95/32710 se týká arylových derivátů jako inhibitorů vstřebávání kostí osteoklasty. V patentovém spise číslo W0-A-96/00574 se popisují benzodiazepiny a v patentovém spise číslo W0-A-96/00730 jsou popsány fibrinogenové receptorové antaagonistové matrice, zejména benzodiazepiny, které jsou vázány na pětičlenný kruh obsahující dusík, jako antagonist receptoru vitronektinu. Patentový spis číslo W0-A-97/21726 popisuje činidla podporující vytváření kostí, která patří do různých tříd sloučenin, mezi nimi deriváty tyrosinu obsahující nesubstituovanou guanidinovou skupinu. Další badatelé ukázali, že acylguanidiny obecného vzorce I jsou obzvláště silnými inhibitory receptoru vitronektinu a vstřebávání kostí osteoklasty.

Podstata vynálezu

Podstatou vynálezu je derivát acylguanidinu obecného vzorce I



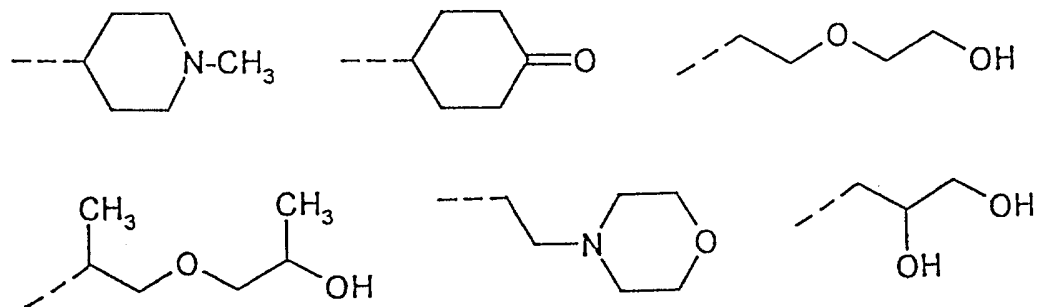
kde znamená

R^1 a R^2 na sobě nezávisle atom vodíku, skupinu alkylovou s 1 až 6 atomy uhlíku popřípadě substituovanou skupinou R^3 za podmínky, že R^1 a R^2 neznamení oba zároveň atom vodíku nebo

R^1 a R^2 spolu dohromady nasycenou nebo nenasycenou bivalentní skupinu alkylenovou se 2 až 9 atomy uhlíku, například skupinu $-(CH_2)_p-$, kde znamená p číslo 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 nebo 9, která je popřípadě substituována jednou nebo několika skupinami ze souboru zahrnujícího atom halogenu, skupinu alkylovou s 1 až 6 atomy uhlíku, alkokyskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, skupinu arylovou se 6 až 14 atomy uhlíku, arylalkylovou se 6 až 14 atomy uhlíku v arylovém podílu a s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylovém podílu, heteroarylovou s 5 až 14 atomy uhlíku, heteroarylalkylovou s 5 až 14 atomy uhlíku v arylovém podílu a s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylovém podílu, cykloalkylovou s 3 až 12 atomy uhlíku, cykloalkylalkyl a oxoskupinu s 3 až 12 atomy uhlíku v cykloalkylovém podílu a s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylovém podílu, přičemž pětičlenný až sedmičlenný kruh je nasycený nebo nenasycený a je popřípadě substituován skupinou R^3 , zvláště jednou nebo dvěma skupinami R^3 a karbocyklický nebo heterocyklický kruh obsahuje jeden nebo dva atomy dusíku v kruhu a je popřípadě kondenzován na vazbu uhlík-uhlík v alkylenové skupině se 2 až 9 atomy uhlíku,

R³ skupinu alkylovou s 1 až 8 atomy uhlíku, alkoxykupinu s 1 až 8 atomy uhlíku, skupinu arylovou se 5 až 14 atomy uhlíku, arylalkylovou se 5 až 14 atomy uhlíku v arylovém podílu a s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylovém podílu, atom halogenu, skupinu trifluormethylovou, hydroxylovou, nitroskupinu nebo aminoskupinu,

R⁴ atom vodíku, skupinu (C₁-C₆)-alkyl-CO-O-(C₁-C₄)alkylovou nebo alkylovou s 1 až 6 atomy uhlíku, která je popřípadě substituovaná skupinou ze souboru zahrnujícího skupinu hydroxylovou, alkoxykupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkyl-S(O)₂-skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, NRR' a N⁺R⁷R^{7'}R^{7''}Q⁻, kde znamená R⁷, R^{7'} a R^{7''} na sobě nezávisle atom vodíku, skupinu alkylovou s 1 až 6 atomy uhlíku, arylovou se 5 až 14 atomy uhlíku, arylalkylovou se 5 až 14 atomy uhlíku v arylovém podílu a s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylovém podílu a Q⁻ fyziologicky přijatelný anion, nebo znamená R⁴ skupinu vzorce



ve kterém jsou vazby, kterým jsou podíly spojeny, naznačeny čárkovanou čarou,

R⁵ skupinu alkylovou s 1 až 8 atomy uhlíku, arylalkylovou se 6 až 14 atomy uhlíku v arylovém podílu a s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylovém podílu nebo heteroarylalkylovou s 5 až 14 atomy uhlíku v arylovém podílu a s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylovém podílu, přičemž a-

rylový nebo heteroarylový podíl je popřípadě substituován jednou, dvěma nebo třemi skupinami R^3 ,

R^6 atom vodíku, skupinu alkyl-O-CO- s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylovém podílu, skupinu hydroxylovou, skupinu alkyl-O-CO-O- s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylovém podílu nebo nitroskupinu,

A skupinu CH_2 , O, S nebo NH,

m 1, 2 nebo 3,

n 0 nebo 1

a všechny jeho stereoizomerní formy a jejich směsi v jakémkoliv poměru a jeho fyziologicky přijatelné soli a jeho pro-drogy.

Všechny symboly, které se v obecném vzorec I vyskytují více než jednou, například R^3 mají na sobě nezávisle stejný nebo různý význam. Podobně všechny skupiny, o kterých se uvádí, že jsou na sobě nezávislé, jsou navzájem stejné nebo různé.

Alkylové skupiny mají přímý nebo rozvětvený řetězec a jsou nasycené nebo mononenasycené nebo polynenasycené. To platí také pokud mají substituenty nebo jsou substituenty jiných skupin například v případě alkoxy skupin, alkoxykarbonylových skupin nebo arylalkylových skupin. Totéž platí pro alkylenové (alkandiylové) skupiny. Jakožto příklady vhodných alkylových skupin s 1 až 9 atomy uhlíku se uvádějí skupina methylová, ethylová, propylová, butylová, pentylová, hexylová, heptylová, oktylová, nonylová a n-izomery těchto skupin, skupina isopropylová, isobutylová, isopentylová, neopentylová, isohexylová, 3-methylpentylová, 2,3,4-trimethylhexylová, sek.butylová,

terc.butylová, terc.pentylová skupina. Výhodnými alkylovými skupinami jsou skupina methylová, ethylová, n-propylová, isopropylová, n-butylová, isobutylová, sek.butylová a terc.butylová skupina. Bivalentní skupiny odpovídají shora uvedeným monovalentním skupinám a příkladně se uvádějí skupina methylenová, ethylenová, 1,3-propylenová, 1,2-propylenová, (=1-methylethylenová), 2,3-butylenová (=1,2-dimethylethylenová), 1,4-butylenová, 1,6-hexylenová.

Jakožto nenasycené alkylové skupiny se příkladně uvádějí skupiny alkenylové jako skupina vinylová, 1-propenylová, allylová, butenylová, 3-methyl-2-butenylová nebo alkinylové jako skupina ethinylová, 1-propinylová nebo propargylová skupina. Nenasycené alkylénové skupiny, to znamená alkenylenové skupiny (=alkendiylové skupiny) a alkinylenové skupiny (=alkindiylové skupiny) mají přímý nebo rozvětvený řetězec. Jakožto příklady alkenylenových skupin se uvádějí skupina vinylenová, propenylenová a jakožto příklady alkinylenových skupin se uvádějí skupina ethinylenová nebo propinylenová skupina.

Cykloalkylové skupiny jsou například monocyklické, bicyklické nebo tricyklické. Jakožto monocyklické skupiny se uvádějí zvláště skupina cyklopropylová, cyklobutylová, cyklopentylová, cyklohexylová, cykloheptylová, cyklooktylová, cyklononylová, cyklodecylová, cykloundecylová a cyklododecylová skupina, které jsou popřípadě substituovány například alkylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku. Jakožto příklady substituovaných cykloalkylových skupin se uvádějí skupina 4-methylcyklohexylová a 2,3-dimethylcyklopentylová skupina.

Jakožto amotný halogenu se uvádějí atom fluoru, chloru, bromu a jodu.

Aryl s 5 až 14 atomy uhlíku zahrnuje heterocyklické aryllové skupiny s 5 až 14 atomy uhlíku (=C₅-C₁₄-heteroarylové

skupiny), ve kterých je jeden nebo několik z 5 až 14 atomů v kruhu nahrazen heteroatomy, jako jsou dusík, kyslík nebo síra a karbocyklické arylové skupiny se 6 až 14 atomy uhlíku. Jakožto příklady karbocyklické arylové skupiny se 6 až 14 atomy uhlíku se uvádějí skupina fenylová, naftylová, bifenylylová, antrylová nebo fluorenylová, přičemž se jako obzvláště výhodné uvádějí skupina 1-naftylová, 2-naftylová a především fenylová skupina. Pokud není uvedeno jinak, arylová skupina zvláště fenylová skupina je popřípadě substituována jednou nebo několika skupinami, s výhodou jednou, dvěma nebo třemi skupinami. Arylové skupiny jsou zvláště substituovány stejnými nebo různými skupinami ze souboru zahrnujícího skupinu alkylovou s 1 až 8 atomy uhlíku, zvláště alkylovou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxy skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku, zvláště alkoxy skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, atom halogenu jako fluoru, chloru nebo bromu, nitroskupinu, aminoskupinu, skupinu trifluormethylovou, hydroxylovou, methylen-dioxy skupinu, kyanoskupinu, skupinu hydroxykarbonylovou, aminokarbonylovou alkoxykarbonylovou s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxy podílu, fenylovou, fenoxyskupinu, benzylovou skupinu a benzyloxyskupinu. Obecně pouze až dvě nitroskupiny mohou být substituenty sloučeniny obecného vzorce I podle vynálezu.

V případě monosubstituované fenylové skupiny je substituent ve 2-, 3- nebo 4-poloze, přičemž jsou výhodnými 3- a 4-poloza. V případě disubstituované fenylové skupiny jsou substituenty ve 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- nebo 3,5-poloze. S výhodou v případě disubstituované fenylové skupiny jsou dva substituenty ve 3,4-poloze se zřetelem na místo vazby. V případě trisubstituované fenylové skupiny je substituent v 2,3,4-, 2,3,5-, 2,3,6-, 2,4,5-, 2,4,6- nebo 3,4,5-poloze.

Vedle karbocyklických systémů, arylových skupin s 5 až 14 atomy uhlíku přicházejí v úvahu také monocyklické nebo polycyklické aromatické kruhové systémy, ve kterých 1, 2, 3, 4 ne-

bo 5 z 5 až 14 atomů uhlíku v kruhu jsou nahrazeny heteroatomy, zvláště stejnými nebo různými heteroatomy ze souboru zahrnujícího atom dusíku, kyslíku a síry. Jakožto příklady heterocyklických arylových skupin se 5 až 14 atomy uhlíku a heteroarylových skupin se 5 až 14 atomy uhlíku se uvádějí skupiny 2-pyridylová, 3-pyridylová, 4-pyridylová, pyrrolylová, furylová, thienylová, imidazolylová, pyrazolylová, oxazolylová, isooxazolylová, thiazolylová, isothiazolylová, tetrazolylová, pyridylová, pyrazinylová, pyrimidinylová, indolylová, isoindolylová, indazolylová, ftalazinylová, chinolylová, isochinolylová, chinoxalinylová, chinazolinyllová, cinnolinylová, n-karbolinylová nebo benzokondenzované, cyklopentakondenzované, cyklohexakondenzované nebo cykloheptakondenzované deriváty těchto skupin. Heterocyklické systémy mají popřípadě stejné substituenty, jako jsou shora uvedeny pro karbocyklické arylové systémy.

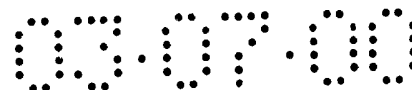
Tyto heteroarylové skupiny, monocyklické nebo bicyklické aromatické kruhové systémy s jedním, se dvěma nebo s třemi heteroatomy, zvláště s jedním nebo se dvěma heteroatomy ze souboru zahrnujícího atom dusíku, kyslíku a síry jsou popřípadě substituovány jedním, dvěma nebo třemi substituenty ze souboru zahrnujícího s výhodou skupinu alkylovou s 1 až 6 atomy uhlíku, alkoxy skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, atom fluoru a chloru, nitroskupinu, aminoskupinu, skupinu trifluormethylovou, hydroxylovou, alkoxykarbonylovou s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxy podílu, fenylovou, fenoxyskupinu, benzyloxyskupinu a benzylovou skupinu. Obzvláště výhodnými jsou monocyklické nebo bicyklické aromatické pětičlenné až desetičlenné kruhové systémy s jedním až se třemi heteroatomy, zvláště s jedním nebo se dvěma heteroatomy ze souboru zahrnujícího atom dusíku, kyslíku a síry, které jsou popřípadě substituovány jedním až dvěma substituenty ze souboru zahrnujícího skupinu alkylovou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxy skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, fenylovou skupinu, fenoxyskupinu, benzylovou skupinu a benzyloxyskupinu.

V případě, kdy dvě skupiny R^1 a R^2 spolu dohromady znamenají bivalentní nasycenou nebo nenasycenou alkylenovou skupinu se 2 až 9 atomy uhlíku, tyto dvě skupiny, spolu se dvěma atomy dusíku, ke kterým jsou vázány a s centrálním atomem uhlíku guanidinové skupiny, ke kterému jsou tyto dva atomy dusíku vázány, vytvářejí monocyklickou 1,3-diazaheterocyklickou skupinu, která je vázána na atom dusíku ve skupině $(CH_2)_m-CO-NH$ prostřednictvím své polohy 2. Jakožto příklady skupin takových 1,3-diazaheterocyklických skupin, které jsou popřípadě substituovány, jak naznačeno v případě alkylenové skupiny se 2 až 9 atomy uhlíku, a také na guanidinovém atomu dusíku, se uvádějí 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. Jestliže je pětičlenný až sedmičlenný kruh kondenzován na vazbu uhlík-uhlík v alkylenovém podílu se 2 až 9 atomy uhlíku, pak dvě skupiny R^1 a R^2 spolu dohromady se dvěma atomy dusíku, ke kterým jsou vázány a s centrálním atomem uhlíku guanidinové skupiny, ke kterému jsou tyto dva atomy dusíku vázány, vytvářejí bicyklickou heterocyklickou skupinu, která je vázána na atom dusíku ve skupině $(CH_2)_m-CO-NH$ a která je popřípadě substituována shora uvedeným způsobem. Kondenzovaný pětičlenný až sedmičlenný kruh je popřípadě nasycený, mononenasycený nebo dinenasycený nebo aromatický. Například kruh cyklopentanový, cyklohexanový, cyklohexenový, cyklohexadienový, cykloheptanový nebo benzenový může být kondenzován. Jakožto příklady skupin takových bicyklických heterocyklů, které se mohou vázat na atom dusíku skupiny $(CH_2)_m-CO-NH$ se uvádějí 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 případě, že je kondenzovaný kruh substituován a/nebo v případě, že je substituována alkylenová skupina se 2 až 9 atomy uhlíku, jsou s výhodou monosubstituovány nebo disubstituovány na sobě nezávisle stejnou

nebo odlišnou skupinou symbolu R^3 . Pokud jsou skupiny symbolu R^1 a/nebo R^2 substituovány, jsou s výhodou monosubstituovány nebo disubstituovány na sobě nezávisle, zvláště monosubstituovány stejnou nebo odlišnou skupinou symbolu R^3 .

Opticky aktivní atomy uhlíku ve sloučenině obecného vzorce I mají na sobě nezávisle konfiguraci R nebo S. Konfigurace na různých centrech může být stejná nebo odlišná. Sloučeniny obecného vzorce I mohou být ve formě čistých enantiomerů nebo čistých diastereomerů nebo ve formě směsí enantiomerů, například ve formě racemátů nebo diastereomerních směsí. Vynález zahrnuje čisté enantiomery a enantiomerní směsi například racemáty, diastereomery a diastereomerní směsi. Vynález zahrnuje směsi dvou nebo více než dvou stereoizomerů obecného vzorce I a všechny poměry stereoizomerů ve směsi. Sloučeniny obecného vzorce I mohou existovat jako E izomery a Z izomery. Vynález zahrnuje jak čisté E izomery, tak čisté Z izomery a E/Z směsi ve všech poměrech. Vynález také zahrnuje tautomerní formy sloučenin obecného vzorce I. Například kromě obecného vzorce I je zahrnuta také forma, ve které jsou acylguanidinové jednotky obsaženy jako skupina $-CO-N=C(NHR^1)-NR^2R^6$ a všechny jiné formy, které se liší různými polohami mobilních atomů vodíku. Diastereomery včetně E/Z isomerů se mohou dělit na jednotlivé isomery například chromatografií. Racemáty se mohou dělit na dva enantiomery o sobě známými způsoby například chromatografií na chirální fázi nebo štěpením. Stereochemicky jednotné sloučeniny se také mohou získat použitím stereochemicky jednotných výchozích sloučenin nebo použitím stereoselektivních reakcí.

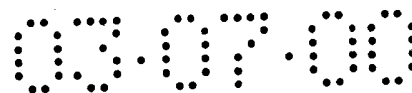
Fyziologicky přijatelnými solemi sloučenin obecného vzorce I jsou netoxické, fyziologicky vhodné a zvláště farmaceuticky použitelné soli. Takové soli sloučenin obecného vzorce I, které obsahují kyselé skupiny, například skupiny karboxylové kyseliny, jsou například soli s alkalickými kovy nebo



s kovy alkalických zemin, jako jsou například soli sodné, draselné, hořečnaté a vápenaté a také soli s fyziologicky vhodnými kvarterními amoniiovými ionty a kyselé adiční soli s amoniakem a s fyziologicky vhodnými organickými aminy, jako jsou například triethylamin, ethanolamin nebo tris-(2-hydroxyethyl)-amin. Sloučeniny obecného vzorce I, které obsahují zásadité skupiny, vytvářejí adiční soli s kyselinami, například s anorganickými kyselinami, jako je kyselina chlorovodíková, sírová nebo fosforečná, nebo s organickými karboxylovými a sulfonovými kyselinami, jako je kyselina octová, citronová, benzoová, maleinová, fumarová, vinná, methansulfonová a p-toluensulfonová kyselina. Sloučeniny obecného vzorce I, které obsahují zásadité i kyselé skupiny, například guanidinoskupinu a karboxylovou skupinu, mohou být jako obojetné ionty (betainy), které vynález rovněž zahrnuje.

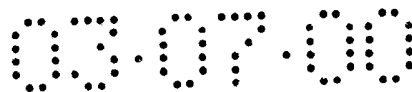
Jakožto fyziologicky přijatelný anion Q^- , který je obsažen ve sloučenině obecného vzorce I, když znamená R^4 alkylovou skupinu substituovanou amoniiovou skupinou s kladným nábojem, se zvláště uvádí monovalentní anion nebo ekvivalent polyvalentního anionu netoxické, fyziologicky přijatelné a zvláště také farmaceuticky použitelné anorganické nebo organické kyseliny, například anion nebo aniontový ekvivalent některé ze shora uvedených kyselin vhodných pro vytváření adiční soli s kyselinou. Tak může Q^- například znamenat jako anion (nebo aniontový ekvivalent) chlorid, sulfát, fosfát, acetát, citrát, benzoát, meleát, fumarát, tartrát, methansulfonát nebo p-toluensulfonát.

Soli sloučenin obecného vzorce I se mohou připravovat o sobě známými způsoby pro pracovníky v oboru, například kombinací sloučeniny obecného vzorce I s anorganickou nebo s organickou kyselinou nebo zásadou v rozpouštědle nebo v dispergačním činidle nebo z jiných solí kationtovou nebo aniontovou výměnou. Vynález zahrnuje také všechny soli sloučenin obecného



vzorce I, které v důsledku malé fyziologické vhodnosti nejsou přímo vhodné pro použití ve farmaceutických prostředcích, jsou však vhodné jakožto meziprodukty pro další chemické modifikace sloučenin obecného vzorce I nebo jako výchozí látky pro přípravu fyziologicky přijatelných solí.

Vynález kromě toho zahrnuje solváty sloučenin obecného vzorce I například hydráty nebo adukty s alkoholy a také deriváty sloučenin obecného vzorce I například estery a jiné prodrogy a jiné fyziologicky přijatelné deriváty, jakož také aktivní metabolity sloučenin obecného vzorce I. Vynález se zvláště týká prodrog sloučenin obecného vzorce I, to znamená chemicky modifikovaných derivátů sloučenin obecného vzorce I, které mají vlastnosti zlepšené žádoucím způsobem, jak je pracovníkům v oboru známo. Podrobně jsou prodrogy popsány v literatuře (například 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 sloučenin obecného vzorce I jsou zvláště esterové prodrogy například skupiny alkyloesterů s 1 až 4 atomy uhlíku, karboxylových kyselin zvláště skupiny COOH, která je obsažena, jestliže R^4 ve skupině COOR⁴ znamená atom vodíku a také acylové prodrogy a karbamátové prodrogy acylovatelných dusík obsahujících skupin, jako jsou aminoskupiny a zvláště guanidinoskupina. V acylových prodrogách nebo v karbamátových prodrogách je jeden nebo dva, například dva atomy vodíku na atomu dusíku v těchto skupinách nahrazeny acylovou nebo karbamátovou skupinou. Jakožto vhodné acylové a karbamátové skupiny pro acylové a karbamátové prodrogy se příkladně uvádějí skupiny R¹⁰-CO- a R¹¹⁰-CO- kde znamená R¹⁰ atom vodíku, skupinu alkylovou s 1 až 18 atomy uhlíku, cykloalkylovou s 3 až 14 atomy uhlíku, cykloalkylalkylovou se 3 až 14 atomy uhlíku v cykloalkylovém podílu a s 1 až 8 atomy uhlíku



v alkylovém podílu, arylovou se 5 až 14 atomy uhlíku, ve které jeden až 5 atomů uhlíku může být nahrazeno heteroatomy ze souboru zahrnujícího atom dusíku, kyslíku a síry, nebo arylalkylovou skupinu se 5 až 14 atomy uhlíku v arylovém podílu a s 1 až 8 atomy uhlíku v alkylovém podílu, ve které jeden až 5 atomů uhlíku může být nahrazeno heteroatomy ze souboru zahrnujícího atom dusíku, kyslíku a síry a R^{11} má význam uvedený pro R^{10} s výjimkou atomu vodíku.

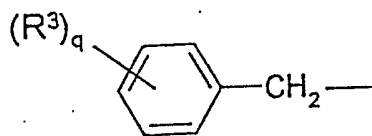
Ve sloučenině obecného vzorce I znamenají R^1 a R^2 s výhodou spolu dohromady nasycenou nebo nenasycenou, s výhodou nasycenou bivalentní alkylenovou skupinu se 2 až 5 atomy uhlíku, zvláště alkylenovou skupinu se 2 až 4 atomy uhlíku, především alkylenovou skupinu se 2 až 3 atomy uhlíku, která je nesubstituována nebo je substituována jednou nebo dvěma stejnými nebo různými skupinami ze souboru zahrnujícího atom halogenu, alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, alkoxyskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, skupinu arylovou se 6 až 14 atomy uhlíku, arylalkylovou se 6 až 14 atomy uhlíku v arylovém podílu a s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylovém podílu, heteroarylovou s 5 až 14 atomy uhlíku, heteroarylalkylovou s 5 až 14 atomy uhlíku v arylovém podílu a s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylovém podílu, cykloalkylovou se 3 až 12 atomy uhlíku, cykloalkylalkyl a oxoskupinu se 3 až 12 atomy uhlíku v cykloalkylovém podílu a s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylovém podílu, přičemž pětičlenný až sedmičlenný kruh je nasycený nebo nenasycený a je popřípadě substituován skupinou R^3 , zvláště jednou nebo dvěma skupinami R^3 a karbocyklický nebo heterocyklický kruh obsahuje jeden nebo dva atomy dusíku v kruhu a je popřípadě kondenzován na vazbu uhlík-uhlík v alkylenové skupině. Ve sloučenině obecného vzorce I znamená R^1 a R^2 zvláště s výhodou skupinu $-(CH_2)_p-$, kde znamená p číslo 2, 3, 4 nebo 5, zvláště 2, 3 nebo 4, především 2 nebo 3, která je nesubstituována nebo substituována jednou nebo dvěma stejnými nebo různými skupinami ze souboru zahrnujícího atom halogenu, skupinu alkylovou s 1 až 6 atomy uhlíku,

alkoxyskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, skupinu arylovou se 6 až 14 atomy uhlíku, arylalkylovou se 6 až 14 atomy uhlíku v arylovém podílu a s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylovém podílu, heteroarylovou s 5 až 14 atomy uhlíku, heteroarylalkylovou s 5 až 14 atomy uhlíku v arylovém podílu a s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylovém podílu, cykloalkylalkylovou s 3 až 12 atomy uhlíku, cykloalkylalkyl a oxoskupinu s 3 až 12 atomy uhlíku v cykloalkylovém podílu a s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylovém podílu, přičemž pětičlenný až sedmičlenný kruh je nasycený nebo nenasycený a je popřípadě substituován skupinou R^3 , zvláště jednou nebo dvěma skupinami R^3 a karbocyklický nebo heterocyklický kruh obsahuje jeden nebo dva atomy dusíku v kruhu a je popřípadě kondenzován na vazbu uhlík-uhlík ve skupině $-(CH_2)_p-$.

S výhodou znamená R^3 alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo alkokyskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku.

S výhodou znamená R^4 atom vodíku, skupinu alkylovou s 1 až 6 atomy uhlíku, která je nesubstituována nebo je substituována skupinou ze souboru zahrnujícího alkokyskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkyl-S(O)₂-skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku a skupinu $NR^7R^{7'}$, kde znamená R^7 , $R^{7'}$ na sobě nezávisle atom vodíku nebo skupinu alkylovou s 1 až 4 atomy uhlíku. Obzvláště výhodně znamená R^4 atom vodíku nebo skupinu alkylovou s 1 až 4 atomy uhlíku, která je nesubstituována nebo je substituována, především znamená atom vodíku nebo skupinu alkylovou s 1 až 4 atomy uhlíku, která je nesubstituována nebo je substituována skupinou ze souboru zahrnujícího alkokyskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkyl-S(O)₂-skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku a skupinu $NR^7R^{7'}$, kde znamená R^7 , $R^{7'}$ na sobě nezávisle atom vodíku nebo skupinu alkylovou s 1 až 4 atomy uhlíku.

S výhodou znamená R^5 skupinu alkylovou s 1 až 8 atomy uhlíku nebo skupinu obecného vzorce II



kde znamená R^3 na sobě nezávisle stejnou nebo různou skupinu v kterékoliv žádoucí poloze fenylové skupiny, q číslo 0, 1 nebo 2, s výhodou 0 nebo 1, zvláště s výhodou znamená R^5 skupinu alkylovou s 1 až 4 atomy uhlíku nebo skupinu obecného vzorce II, kde znamená q 0 nebo 1 a především znamená R^5 skupinu obecného vzorce II, kde znamená q 0 nebo 1, to znamená nesubstituovanou benzylovou skupinu nebo benzylovou skupinu monosubstituovanou v poloze orto, meta nebo para skupinou R^3 .

S výhodou znamená R^6 atom vodíku, skupinu alkyl-O-CO- s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylovém podílu, zvláště atom vodíku, skupinu alkyl-O-CO- s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylovém podílu a především atom vodíku.

S výhodou znamená A skupinu CH_2 nebo atom kyslíku.

Výhodnými jsou sloučeniny obecného vzorce I, kde jeden nebo několik symbolů mají shora uvedený významný význam nebo obzvláště výhodný význam, přičemž vynález zahrnuje všechny takové kombinace výhodných významů. Obzvláště výhodnými jsou sloučeniny obecného vzorce I kde znamenají

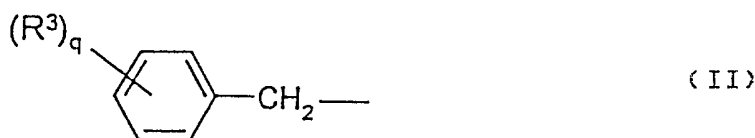
R^1 a R^2 spolu dohromady nasycenou nebo nenasycenou, bivalentní alkylenovou skupinu se 2 až 5 atomy uhlíku, zvláště skupinu $-(CH_2)_p-$, kde znamená p číslo 2, 3, 4 nebo 5, přičemž alkylénová skupina se 2 až 5 atomy uhlíku a skupina $-(CH_2)_p-$ jsou nesubstituovány nebo substituovány skupinami ze souboru zahrnujícího atom halogenu, skupinu alkylovou s 1 až 6 atomy uhlíku, alkoxy skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, skupinu arylovou se 6 až 14 atomy uhlíku, arylalkylovou se 6 až 14 atomy uhlíku v arylovém podílu a s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylovém podílu, heteroarylovou s 5 až 14 atomy uhlíku, heteroarylalkylovou s 5

až 14 atomy uhlíku v arylovém podílu a s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylovém podílu, cykloalkylovou s 3 až 12 atomy uhlíku, cykloalkylalkyl a oxoskupinu s 3 až 12 atomy uhlíku v cykloalkylovém podílu a s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylovém podílu, přičemž pětičlenný až sedmičlenný kruh je nasycený nebo nenasycený a je popřípadě substituován skupinou R^3 , zvláště jednou nebo dvěma skupinami R^3 a karbocyklický nebo heterocyklický kruh obsahuje jeden nebo dva atomy dusíku v kruhu a je popřípadě kondenzován na vazbu uhlík-uhlík v alkylenové skupině se 2 až 5 atomy uhlíku nebo ve skupině $-(CH_2)_p-$;

R^3 alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo alkoxy skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku;

R^4 atom vodíku, skupinu alkylovou s 1 až 6 atomy uhlíku, která je nesubstituována nebo je substituována skupinou ze souboru zahrnujícího alkoxy skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkyl-S(O)₂-skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku a skupinu $NR^7R^{7'}$, kde znamená R^7 a $R^{7'}$ na sobě nezávisle atom vodíku nebo skupinu alkylovou s 1 až 4 atomy uhlíku;

R^5 skupinu alkylovou s 1 až 8 atomy uhlíku nebo skupinu obecného vzorce II



kde znamená q číslo 0 nebo 1 a R^3 může být v kterékoliv poloze fenylové skupiny;

R^6 atom vodíku, skupinu alkyl-O-CO- s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylovém podílu;

A skupinu CH_2 nebo atom kyslíku;

m číslo 1, 2 nebo 3;

n číslo 0 nebo 1

a jejich všechny stereoizomerní formy a jejich směsi v jakémkoliv poměru a jejich fyziologicky přijatelné soli a prodrogy.

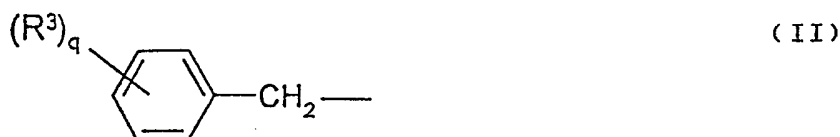
Velmi výhodnými jsou sloučeniny obecného vzorce I, kde znamenají

R^1 a R^2 spolu dohromady nasycenou nebo nenasycenou, bivalentní alkylenovou skupinu se 2 až 4 atomy uhlíku, zvláště skupinu $-(CH_2)_p-$, kde znamená p číslo 2, 3 nebo 4, přičemž alkylenová skupina se 2 až 4 atomy uhlíku a skupina $-(CH_2)_p-$ jsou nesubstituovány nebo substituovány skupinami ze souboru zahrnujícího atom halogenu, skupinu alkylovou s 1 až 6 atomy uhlíku, alkoxy skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, skupinu arylovou se 6 až 14 atomy uhlíku, arylalkylovou se 6 až 14 atomy uhlíku v arylovém podílu a s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylovém podílu, heteroarylovou s 5 až 14 atomy uhlíku, heteroarylalkylovou s 5 až 14 atomy uhlíku v arylovém podílu a s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylovém podílu, cykloalkylovou s 3 až 12 atomy uhlíku, cykloalkylalkyl a oxoskupinu s 3 až 12 atomy uhlíku v cykloalkylovém podílu a s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylovém podílu, přičemž pětičlenný až sedmičlenný kruh je nasycený nebo nenasycený a je popřípadě substituován skupinou R^3 , zvláště jednou nebo dvěma skupinami R^3 a karbocyklický nebo heterocyklický kruh obsahuje jeden nebo dva atomy dusíku v kruhu a je popřípadě kondenzován na vazbu uhlík-uhlík v alkylenové skupině se 2 až 4 atomy uhlíku nebo ve skupině $-(CH_2)_p-$;

R^3 alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo alkoxy skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku;

R^4 atom vodíku nebo skupinu alkylovou s 1 až 6 atomy uhlíku;

R^5 skupinu alkylovou s 1 až 4 atomy uhlíku nebo skupinu obecného vzorce II



kde znamená q číslo 0 nebo 1 a R^3 může být v kterékoliv poloze fenylové skupiny;

R^6 atom vodíku, skupinu alkyl-O-CO- s 1 až 4 atomy uhlíku

v alkylovém podílu;

A skupinu CH_2 nebo atom kyslíku;

m číslo 1, 2 nebo 3;

n číslo 0 nebo 1

a jejich všechny stereoizomerní formy a jejich směsi v jakémkoliv poměru a jejich fyziologicky přijatelné soli a prodrogy.

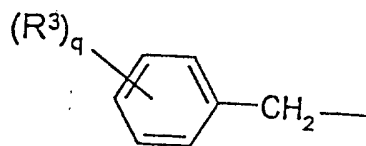
Především výhodnými jsou sloučeniny obecného vzorce I, kde znamenají

R^1 a R^2 spolu dohromady nasycenou nebo nenasycenou, bivalentní alkylenovou skupinu se 2 až 3 atomy uhlíku, zvláště skupinu $-(\text{CH}_2)_p-$, kde znamená p číslo 2 nebo 3, přičemž alkylenová skupina se 2 až 3 atomy uhlíku a skupina $-(\text{CH}_2)_p-$ jsou nesubstituovány nebo substituovány skupinami ze souboru zahrnujícího atom halogenu, skupinu alkylovou s 1 až 6 atomy uhlíku, alkoxy skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, skupinu arylovou se 6 až 14 atomy uhlíku, arylalkylovou se 6 až 14 atomy uhlíku v arylovém podílu a s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylovém podílu, heteroarylovou s 5 až 14 atomy uhlíku, heteroarylalkylovou s 5 až 14 atomy uhlíku v arylovém podílu a s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylovém podílu, cykloalkylovou s 3 až 12 atomy uhlíku, cykloalkylalkyl a oxoskupinu s 3 až 12 atomy uhlíku v cykloalkylovém podílu a s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylovém podílu, přičemž pětičlenný až sedmičlenný kruh je nasycený nebo nenasycený a je popřípadě substituován skupinou R^3 , zvláště jednou nebo dvěma skupinami R^3 a karbocyklický nebo heterocyklický kruh obsahuje jeden nebo dva atomy dusíku v kruhu a je popřípadě kondenzován na vazbu uhlík-uhlík v alkylenové skupině se 2 až 3 atomy uhlíku nebo ve skupině $-(\text{CH}_2)_p-$;

R^3 alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo alkoxy skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku;

R^4 atom vodíku nebo skupinu alkylovou s 1 až 4 atomy uhlíku;

R^5 skupinu alkylovou s 1 až 4 atomy uhlíku nebo skupinu obecného vzorce II



kde znamená q číslo 0 nebo 1 a R^3 může být v kterékoliv poloze fenylové skupiny;

R^6 atom vodíku, skupinu alkyl-O-CO- s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylovém podílu;

A skupinu CH_2 ;

m číslo 1;

n číslo 1

a jejich všechny stereoizomerní formy a jejich směsi v jakémkoliv poměru a jejich fyziologicky přijatelné soli a prodrogy.

Především výhodnými jsou také sloučeniny obecného vzorce I, kde znamenají

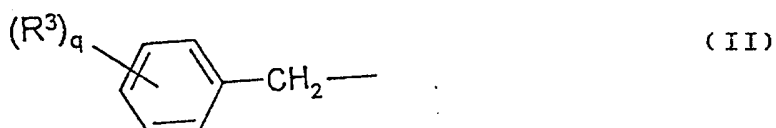
R^1 a R^2 spolu dohromady nasycenou nebo nenasycenou, bivalentní alkylenovou skupinu se 2 až 3 atomy uhlíku, zvláště skupinu $-(CH_2)_p-$, kde znamená p číslo 2 nebo 3, přičemž alkylenová skupina se 2 až 3 atomy uhlíku a skupinu $-(CH_2)_p-$ jsou nesubstituovány nebo substituovány skupinami ze souboru zahrnujícího atom halogenu, skupinu alkylovou s 1 až 6 atomy uhlíku, alkoxy skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, skupinu arylovou se 6 až 14 atomy uhlíku, arylalkylovou se 6 až 14 atomy uhlíku v arylovém podílu a s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylovém podílu, heteroarylovou s 5 až 14 atomy uhlíku, heteroarylalkylovou s 5 až 14 atomy uhlíku v arylovém podílu a s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylovém podílu, cykloalkylovou s 3 až 12 atomy uhlíku, cykloalkylalkyl a oxoskupinu s 3 až 12 atomy uhlíku v cykloalkylovém podílu a s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylovém podílu, přičemž pětičlenný až sedmičlenný kruh je nasycený nebo nenasycený a je popřípadě substituován skupinou R^3 , zvláště jednou nebo dvěma skupinami R^3 a karbocyklický nebo heterocyklický kruh obsahuje jeden nebo dva atomy dusíku v kruhu a je popřípadě kondenzován na vazbu uhlík-uhlík v alkylenové skupině se

2 až 3 atomy uhlíku nebo ve skupině $-(CH_2)_p-$;

R^3 alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo alkoxy skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku;

R^4 atom vodíku nebo skupinu alkylovou s 1 až 4 atomy uhlíku;

R^5 skupinu alkylovou s 1 až 4 atomy uhlíku nebo skupinu obecného vzorce II



kde znamená q číslo 0 nebo 1 a R^3 může být v kterékoliv poloze fenylové skupiny;

R^6 atom vodíku, skupinu alkyl-O-CO- s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylovém podílu;

A atom kyslíku;

m číslo 1;

n číslo 1

a jejich všechny stereoizomerní formy a jejich směsi v jakémkoliv poměru a jejich fyziologicky přijatelné soli a prodrogy.

Především výhodnými jsou také sloučeniny obecného vzorce I, kde znamenají

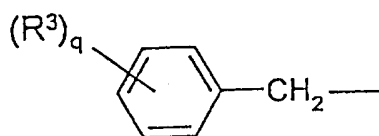
R^1 a R^2 spolu dohromady nasycenou nebo nenasycenou, bivalentní alkylenovou skupinu se 2 až 3 atomy uhlíku, zvláště skupinu $-(CH_2)_p-$, kde znamená p číslo 2 nebo 3, přičemž alkylenová skupina se 2 až 3 atomy uhlíku a skupina $-(CH_2)_p-$ jsou nesubstituovány nebo substituovány skupinami ze souboru zahrnujícího atom halogenu, skupinu alkylovou s 1 až 6 atomy uhlíku, alkoxy skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, skupinu arylovou se 6 až 14 atomy uhlíku, arylalkylovou se 6 až 14 atomy uhlíku v arylovém podílu a s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylovém podílu, heteroarylovou s 5 až 14 atomy uhlíku, heteroarylalkylovou s 5 až 14 atomy uhlíku v arylovém podílu a s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylovém podílu, cykloalkylovou s 3 až 12 atomy uhlíku,

cykloalkylalkyl a oxoskupinu s 3 až 12 atomy uhlíku v cykloalkylovém podílu a s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylovém podílu, přičemž pětičlenný až sedmičlenný kruh je nasycený nebo nenasycený a je popřípadě substituován skupinou R^3 , zvláště jednou nebo dvěma skupinami R^3 a karbocyklický nebo heterocyklický kruh obsahuje jeden nebo dva atomy dusíku v kruhu a je popřípadě kondenzován na vazbu uhlík-uhlík v alkylenové skupině se 2 až 3 atomy uhlíku nebo ve skupině $-(CH_2)_p-$;

R^3 alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo alkoxykupinu s 1 až 4 atomy uhlíku;

R^4 atom vodíku, skupinu alkylovou s 1 až 4 atomy uhlíku;

R^5 skupinu alkylovou s 1 až 4 atomy uhlíku nebo skupinu obecného vzorce II



(II)

kde znamená q číslo 0 nebo 1 a R^3 může být v kterékoliv poloze fenylové skupiny;

R^6 atom vodíku nebo skupinu alkyl-O-CO- s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylovém podílu;

A atom kyslíku;

m číslo 3;

n číslo 0

a jejich všechny stereoizomerní formy a jejich směsi v jakémkoliv poměru a jejich fyziologicky přijatelné soli a prodrogy.

Nejvýhodnějšími jsou sloučeniny obecného vzorce I, kde znamenají

R^1 a R^2 spolu dohromady nasycenou nebo nenasycenou, bivalentní alkylenovou skupinu se 2 až 3 atomy uhlíku, která je nesubstituována zvláště nesubstituovanou skupinou $-(CH_2)_2-$ nebo $-(CH_2)_3-$;

R^4 atom vodíku nebo skupinu alkylovou s 1 až 4 atomy uhlíku;

R⁵ nesubstituovanou skupinu benzylovou;

R⁶ atom vodíku;

A atom kyslíku;

m číslo 3;

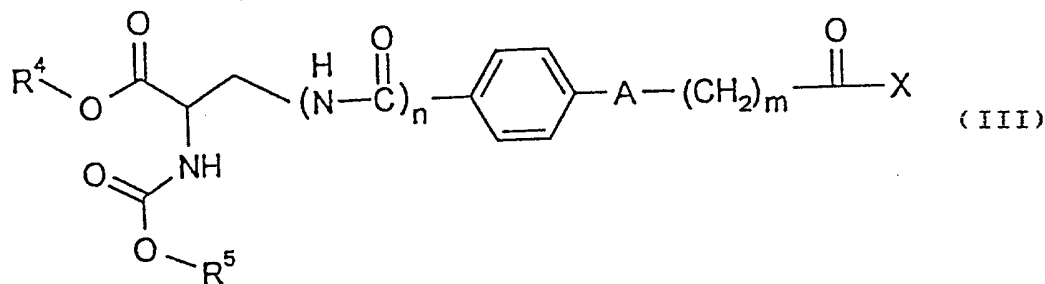
n číslo 0

a jejich všechny stereoizomerní formy a jejich směsi v jakémkoliv poměru a jejich fyziologicky přijatelné soli a prodrogy.

Výhodnými jsou dále sloučeniny obecného vzorce I, ve kterých má atom uhlíku, na který jsou vázány skupiny R⁴O-CO a R⁵OCO-NH- konfiguraci S.

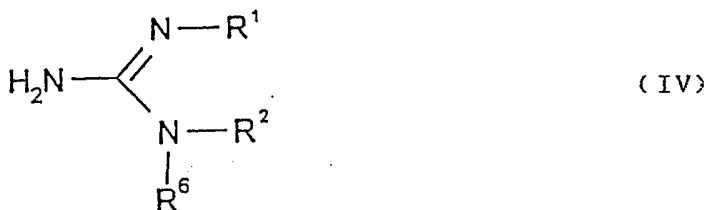
Vynález se týká také způsobů přípravy sloučenin obecného vzorce I. Sloučeniny se obvykle připravují například během konvergentní syntézy vazbou dvou nebo několika fragmentů, které mohou být retrosynteticky odvozeny z obecného vzorce I. Při přípravě sloučenin obecného vzorce I může být obvykle výhodné nebo nutné zavádět během syntézy funkční skupiny, které mohou vést k nežádoucím reakcím nebo vedlejším reakcím v příslušném stupni syntézy, ve formě jejich prekurzorů, které jsou později přeměněny na žádané funkční skupiny, nebo funkční skupiny dočasně blokovat zavedením chránicích skupin vhodných pro způsob přípravy, jak je pracovníkům v oboru známo (Greene a Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, Wiley, 1991).

Sloučeniny obecného vzorce I se mohou připravovat například o sobě známou vazbou karboxylové kyseliny nebo derivátu karboxylové kyseliny obecného vzorce III



kde R⁴, R⁵, A, n a m mají shora uvedený význam, nebo alterna-

tivně mohou být funkční skupiny obsaženy ve formě svých precursorů, které se později převádějí na skupiny sloučenin obecného vzorce I, nebo mohou být funkční skupiny v chráněné formě a X znamená nukleofilně substituovatelnou uvolňovanou skupinou, s guanidinem nebo s derivátem guanidinu vzorce IV



kde R^1 , R^2 a R^5 mají shora uvedený význam, nebo alternativně mohou být funkční skupiny obsaženy ve formě precursorů, které se později převádějí na skupiny ve sloučenině obecného vzorce I, nebo mohou být funkční skupiny obsaženy v chráněné formě.

Skupinou COX obecného vzorce III je s výhodou skupina karboxylové kyseliny COOH nebo skupina aktivovaného derivátu karboxylové kyseliny. Symbol X znamená například hydroxylovou skupinu nebo atom halogenu, zvláště chloru nebo bromu, alkoxy-skupinu, s výhodou methoxyskupinu, nebo ethoxyskupinu, aryloxy skupinu, například fenoxyskupinu, pentafluorfenoxyskupinu, fenylothioskupinu, methylthioskupinu, 2-pyridylthioskupinu nebo zbytek dusíkového heterocyklu vázaného přes atom dusíku, zejména azolu, jako je například 1-imidazolylová skupina. Symbol X může dále znamenat například skupinu alkyl-O-CO-O- s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylovém podílu nebo tolylsulfonyloxyskupinu a aktivovaným derivátem kyseliny může tudíž být smíšený anhydrid.

Jestliže X znamená hydroxylovou skupinu, tedy jestliže se guanidin vzorce IV nechává reagovat s karboxylovou kyselinou, je výhodné karboxylovou kyselinu předem vhodně aktivovat. Aktivace se může provést například dicyklohexylkarbodiimidem (DCCl) nebo O-((kyano(ethoxykarbonyl)methylen)amino-1,1,3,3-tetramethyluroniumtetrafluoroborátem (TOTU; König a kol.,

Proc. 21st Europ. Peptide Symp. 1990 (vydavatelé Giralt, Andreu), Escom, Leiden str. 143, 1991) nebo jinými aktivačními činidly běžnými v chemii peptidů.

Vedle volného guanidinu obecného vzorce IV, je možno použít i guanidinových solí pro reakci se sloučeninami obecného vzorce III, ze kterých se pak volné guanidiny připraví in situ nebo v odděleném stupni pomocí zásady. Reakce aktivovaných derivátů karboxylové kyseliny obecného vzorce III s guanidinem (nebo s jeho derivátem) obecného vzorce IV se provádí s výhodou o sobě známým způsobem v protickém nebo aprotickém polárním, avšak inertním organickém rozpouštědle. V tomto případě se osvědčily methanol, isopropanol, terc.butanol, dimethylformamid nebo tetrahydrofuran při teplotě 0 °C až teplotě varu těchto rozpouštědel, například při reakci methylesterů (X=met-hoxyskupina) nebo ethylesterů (X=ethoxyskupina) s guanidiny. Reakce sloučenin obecného vzorce COX se soli prostými guanidiny se s výhodou provádějí v aprotických inertních rozpouštědlech, jako je dimethylformamid, tetrahydrofuran, dimethoxyet-han nebo dioxan, popřípadě s přísadou zásady, jako je například terc.butoxid draselný nebo methoxid sodný. Jako rozpouš-tědla v reakci sloučenin obecného vzorce III s guanidiny, je však možno použít i vody, například při použití hydroxidu sod-ného jako zásady. Znamená-li X atom chloru, provádí se reakce s výhodou za použití činidla vážícího kyselinu, například při-dané zásady nebo v přítomnosti nadbytku guanidinu (nebo jeho derivátu) k vázání výsledné genovodíkové kyseliny. Reakční směs se zpracuje a produkt reakce se případně čistí způsobem dobře známým pracovníkům v oboru.

Chránicí skupina, případně ještě obsažená v produktech získaných reakcí sloučenin obecného vzorce III a sloučenin o-becného vzorce IV, se odstraní o sobě známým způsobem, napřík-lad se terc.butylové skupiny převedou na skupiny karboxylové kyseliny zpracováním trifluoroctovou kyselinou, benzylové sku-

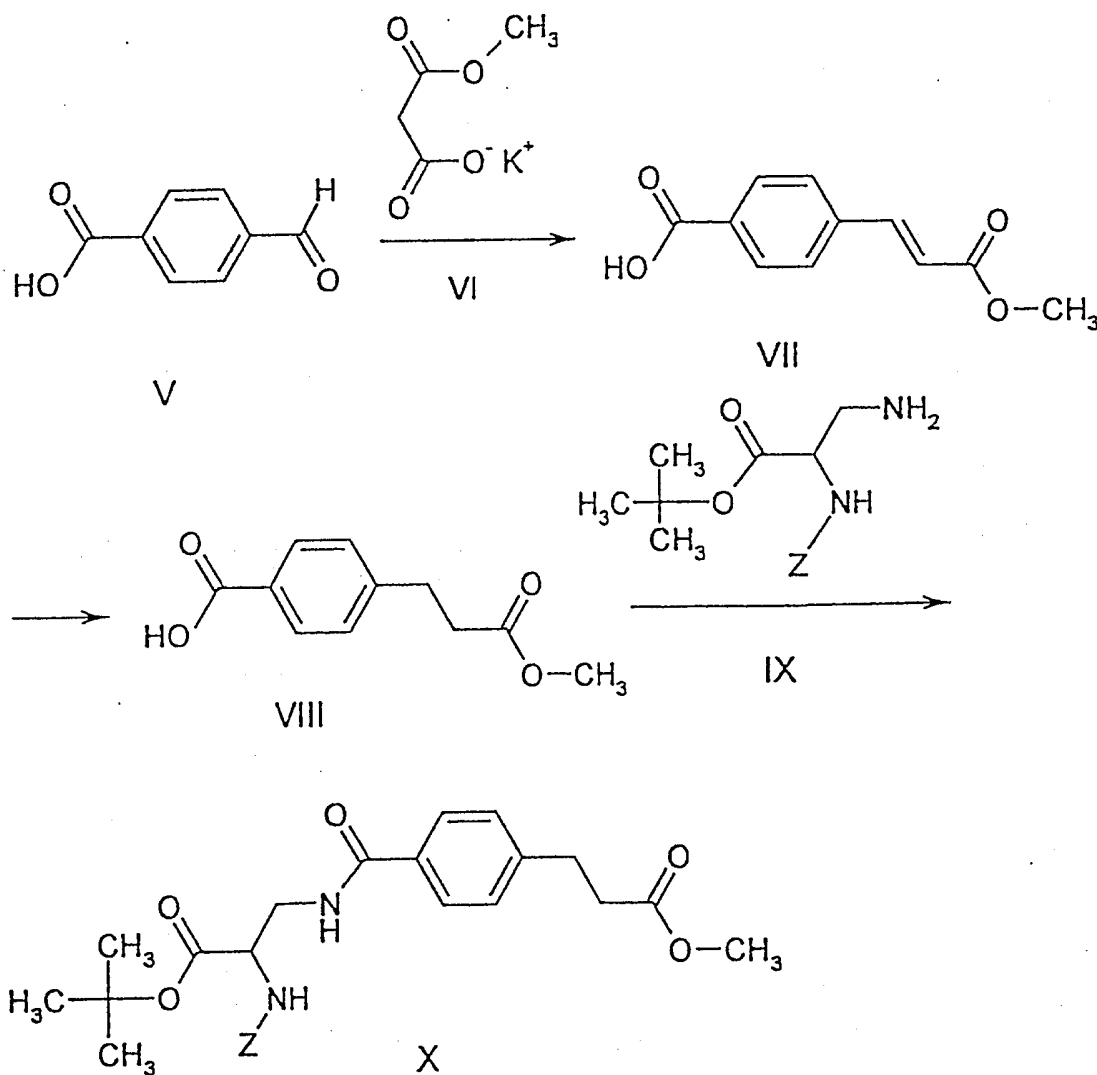
piny se odstraní hydrogenací nebo se fluorfenylmethoxykarbonylové skupiny odstraní sekundárními aminy a další reakce se provádějí o sobě způsoby například acylací. Případně se produkt převádí na fyziologicky přijatelné soli nebo prodrogy o sobě známými způsoby.

Výchozí sloučeniny obecného vzorce III a IV, které se nechávají reagovat k získání derivátů acylguanidinu obecného vzorce I, jsou obchodně dostupné nebo se mohou připravit obdobnými způsoby jako jsou způsoby popsané v literatuře. Přípravu výchozích sloučenin obecného vzorce III objasňují příkladně následující schemata, která však vynález nijak neomezuje ani se zřetelem na způsob ani se zřetelem na výchozí látky. Pracovníkům v oboru nečiní potíže modifikovat uvedené způsoby pro přípravu sloučenin podle vynálezu.

Karboxybenzaldehyd vzorce V se může nechávat reagovat v přítomnosti pyridinu nebo piperidinu s esterovou solí malonové kyseliny vzorce VI k získání derivátu cinamové kyseliny vzorce VII, který po hydrogenaci například v přítomnosti palladia na uhlí poskytuje sloučeninu vzorce VIII a po aktivaci skupiny karboxylové kyseliny se může kondenzovat s derivátem 2,3-diaminopropionové kyseliny obecného vzorce IX za získání sloučeniny obecného vzorce X (schema 1). Kondenzace se může provádět například v přítomnosti TOTU nebo jiného aktivačního činidla pro karboxylovou kyselinu. V obecném vzorci X znamená Z benzyloxykarbonylovou skupinu, avšak místo Z mohou být obsaženy i jiné skupiny na atomu dusíku, které buď chrání dočasně aminoskupinu v poloze 2 nebo které mohou být obsaženy ve sloučeninách obecného vzorce I podle vynálezu a mohou tedy zůstat v molekule. Podobně místo terc.butylesterové skupiny mohou i jiné esterové skupiny buď dočasně chránit kyselinovou skupinu nebo mohou být obsaženy ve sloučeninách obecného vzorce I podle vynálezu a mohou tedy zůstat v molekule. Sloučeniny obdobné sloučenině obecného vzorce VII lze získat také jinými

způsoby pro konverzi karbonylové skupiny na alkenovou například Wittigovou reakcí.

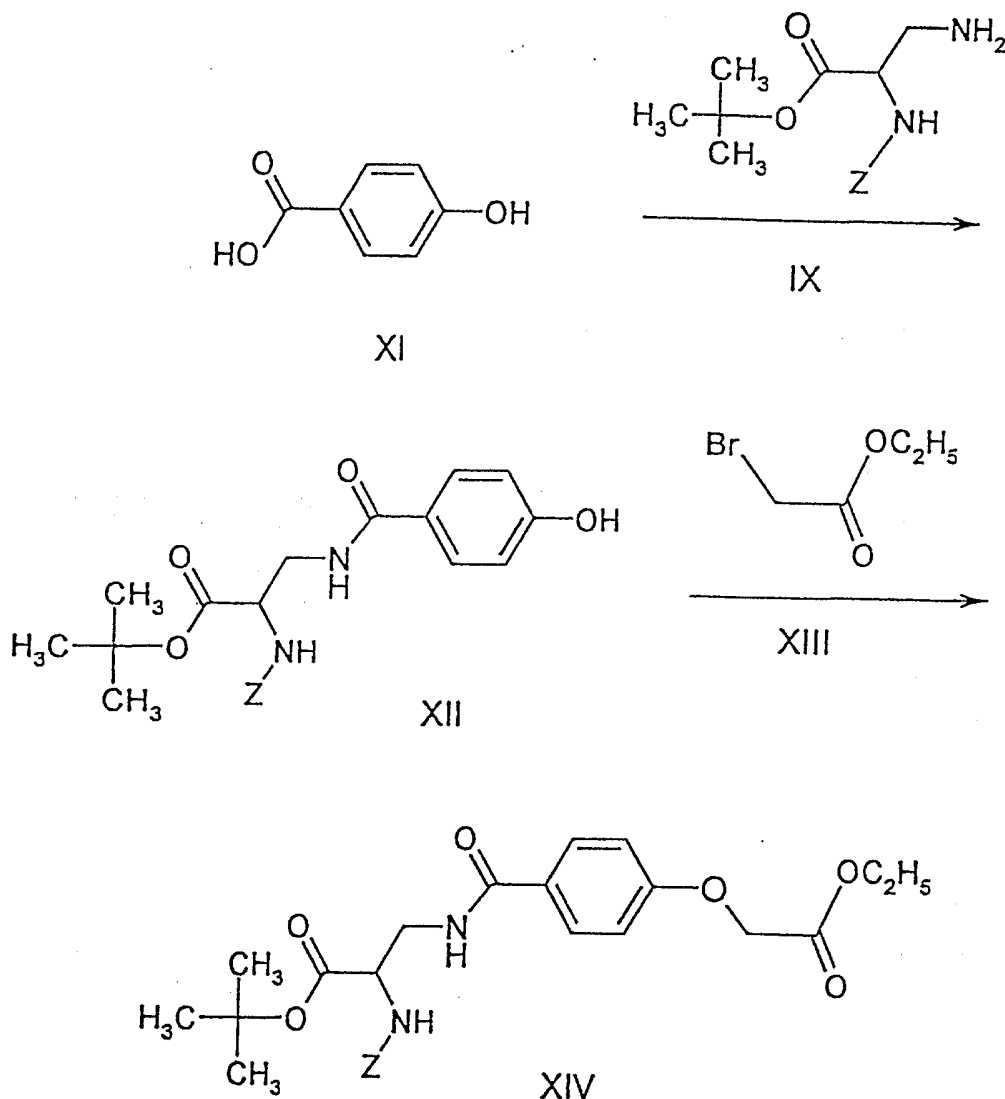
Schema 1



Kyselina p-hydroxybenzoová vzorce XI se může kondenzovat s derivátem 2,3-diaminopropionové kyseliny obecného vzorce IX za získání sloučeniny obecného vzorce XII, jak shora uvedeno. Sloučenina obecného vzorce XII se může alkylovat derivátem halogenkarboxylové kyseliny za o sobě známých podmínek, například za použití esteru bromoctové kyseliny vzorce XIII za zís-

kání sloučeniny obecného vzorce XIV (schéma 2). Odpovídajícím způsobem se mohou nechávat reagovat p-aminobenzoová kyselina a p-merkaptobenzoová kyselina.

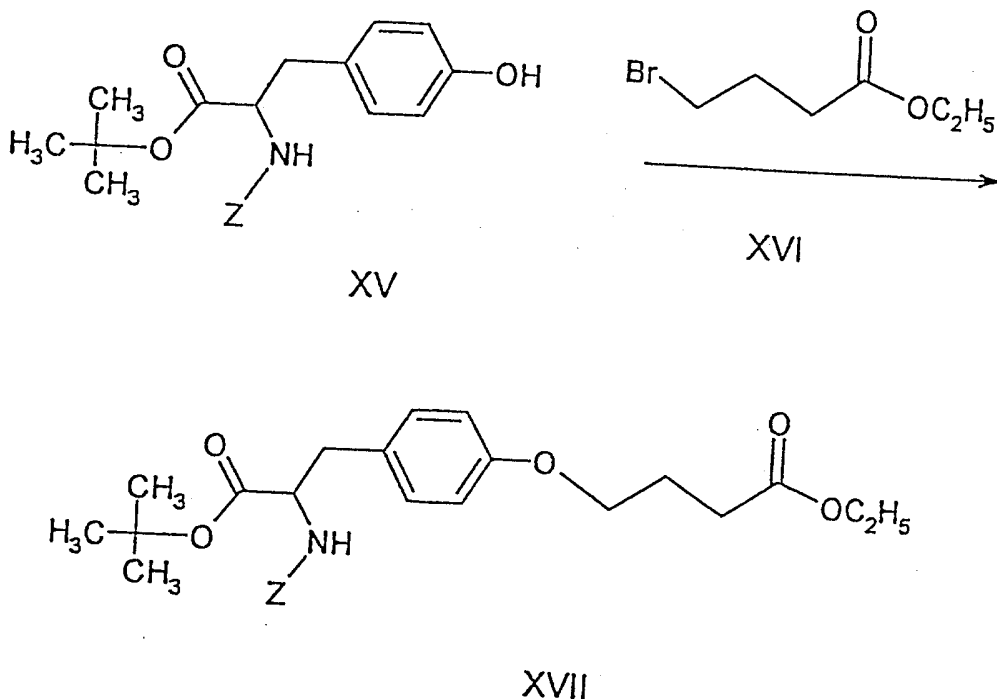
Schéma 2



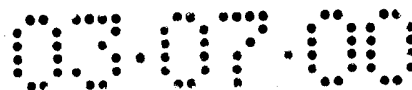
Deriváty tyrosinu obecného vzorce XV se mohou alkylovat za o sobě známých podmínek deriváty halogenkarboxylových kyselin například za použití esteru bromomáselné kyseliny vzorce XVI za získání sloučeniny obecného vzorce XVII (schéma 3).

V obecném vzorci XV znamená Z benzyloxykarbonylovou skupinu avšak místo skupiny Z mohou být jiné skupiny vázány na atomu dusíku, které buď dočasně chrání aminoskupinu nebo mohou být obsaženy i ve sloučenině obecného vzorce I a mohou tedy v molekule zůstat. Podobně místo terc.butylesteru mohou jiné esterové skupiny chránit buď pouze dočasně kyselou skupinu nebo mohou být obsaženy i ve sloučenině obecného vzorce I a mohou tedy v molekule zůstat. Stejným nebo analogickým způsobem se také mohou získat analogy sloučenin obecného vzorce XVII.

Schéma 3



Jakožto příklady sloučenin obecného vzorce III, kde znamená X methoxyskupinu nebo ethoxyskupinu se uvádějí sloučeniny obecného vzorce X, XIV a XVII. Tyto sloučeniny a analogické sloučeniny, které se získají shora popsaným způsobem, obsahující skupinu, kterou je skupina aktivovaného derivátu kyseliny karboxylové, se mohou nechávat reagovat přímo se sloučeninami obecného vzorce IV. Sloučeniny získané shora uvedeným způsobem



se však také mohou mejdříve převádět za o sobě známých podmínek odštěpením methylesterové nebo ethylesterové skupiny nebo jiné esterové skupiny v uvažované poloze ve sloučenině obecného vzorce X, XIV a XVII na odpovídající karboxylové kyseliny, které se pak nechávají reagovat s guanidiny obecného vzorce II po aktivaci in situ například reakcí s TOTU nebo s DCCl nebo po konverzi na derivát aktivované karboxylové kyseliny. Pokud je záměrem připravit aktivované deriváty kyselin například chloridů karboxylové kyseliny (sloučenina obecného vzorce III, kde znamená X atom chloru), je možné používat thionylchloridu. Pokud je záměrem připravit například methylestery karboxylové kyseliny (sloučenina obecného vzorce III, kde znamená X methoxykupinu), mohou se karboxylové kyseliny nechávat reagovat s plynným chlorovodíkem v methanolu. Jiné aktivované deriváty kyseliny se mohou připravovat o sobě známým způsobem z chloridů karboxylové kyseliny nebo přímo z karboxylových kyselin (X = hydroxylová skupina), například imidazolidy (X = 1-imidazolyllová skupina) se mohou připravovat reakcí kyseliny s karbonyldiimidazolem (Staab, Angew. Chem. Int. Ed. Engl.1, str. 351 až 367, 1962) nebo směsné anhydridy se mohou připravovat reakcí esterů chlormravenčí kyseliny, například ethylchlorformátu s tosylchloridem v přítomnosti aminů, jako je triethylamin, v inertním rozpouštědle. Četné vhodné způsoby přípravy aktivovaných derivátů karboxylové kyseliny je podrobně popsán v literatuře (J. March, Advanced Organic Chemistry, 3. vydání, str. 350, John Wiley & Sons, 1985).

Sloučeniny obecného vzorce I jsou cennými farmaceuticky účinnými látkami, které se hodí například k léčení a k profylaxi kostních chorob, kardiovaskulárních poruch nebo nádorových onemocnění. Sloučeniny obecného vzorce I a jejich fyziologicky přijatelné soli a prodrogy se mohou podávat zvířatům, obzvláště savcům a zejména lidem jako léčina k terapii i k profylaxi. Mohou se podávat jako takové, ve směsích s jinými účinnými látkami nebo ve formě farmaceutických prostředků, které umož-

ňují enterální nebo parenterální podávání a které obsahují spolu s obvyklými farmaceutickými vhodnými nosičia/nebo přísadami účinnou dávku alespoň jedné sloučeniny obecného vzorce I a/nebo jejich fyziologicky přijatelných solí a/nebo jejich prodrug jako účinnou látku.

Vynález se proto týká sloučenin obecného vzorce I a/nebo jejich fyziologicky přijatelných solí a/nebo jejich prodrug k použití jako léčiva, použití sloučenin obecného vzorce I a/nebo jejich fyziologicky přijatelných solí a/nebo jejich prodrug k výrobě léčiv k terapii a k profylaxi nemocí zmíněných shora, například k terapii a k profylaxi kostních nebo nádorových onemocnění a také použití sloučenin obecného vzorce I a/nebo jejich fyziologicky přijatelných solí a/nebo jejich prodrug k terapii a profylaxi takových nemocí. Vynález se dále týká farmaceutických prostředků, které obsahují účinné množství alespoň jedné sloučeniny obecného vzorce I a/nebo jejich fyziologicky přijatelných solí a/nebo jejich prodrug spolu s obvyklými farmaceuticky vhodnými nosiči.

Farmaceutické prostředky se mohou podávat orálně, například ve formě pilulek, tablet, lakovaných tablet, povlečených tablet, granulí, tvrdých nebo měkkých želatinových kapslí, roztoků, sirupů, emulzí, suspenzí nebo aerosolových směsí. Podání může být i rektální, například ve formě čípků, nebo parenterální, například intravenosní, intramuskulární nebo subkutánní ve formě injekčních roztoků nebo infuzních roztoků, mikrokapslí, implantátů nebo tyčinek nebo perkutánní, nebo topické například ve formě mastí, roztoků nebo tinktur nebo jinými cestami, například ve formě aerosolů nebo nosních sprejů.

Farmaceutické prostředky podle vynálezu se připravují o sobě známým způsobem za použití jednoho nebo několika farmaceuticky inertních anorganických a/nebo organických nosičů použitých spolu se sloučeninami obecného vzorce I a/nebo s je-

jich fyziologicky přijatelnými solemi a/nebo s jejich prodrogami. K výrobě pilulek, tablet, povlečených tablet a tvrdých želatinových kapslí je možno používat například laktózy, kukuřičného škrobu a jeho derivátů, mastku, kyseliny stearové nebo jejích solí. Nosiči pro měkké želatinové kapsle a čípky jsou například tuky, vosky, polotekuté a tekuté polyoly, přírodní nebo ztužené oleje. Vhodnými nosiči k výrobě roztoků, například injekčních roztoků, nebo emulzí nebo sirupů jsou například voda, alkoholy, glycerol, polyoly, sacharóza, invertní cukr, glukóza a rostlinné oleje. Vhodnými nosiči pro mikrokapsle, implantáty nebo tyčinky jsou například kopolymery glykolové a mléčné kyseliny. Farmaceutické prostředky obsahují zpravidla přibližně hmotnostně 0,5 až 90 % sloučenin obecného vzorce I a/nebo jejich fyziologicky přijatelných solí a/nebo jejich prodrog. Množství účinné sloučeniny obecného vzorce I a/nebo jejich fyziologicky přijatelných solí a/nebo jejich prodrog ve farmaceutických prostředcích je zpravidla 0,2 až 500 mg, s výhodou 1 až 200 mg.

Vedle účinných složek a nosičů mohou farmaceutické prostředky obsahovat přídatně jednu nebo několik přísad, jako jsou například plnidla, desintegranty, pojiva, mazadla, navlhčovací činidla, stabilizátory, emulgátory, konzervační činidla, sladidla, barviva, ochucovací nebo aromatická činidla, zahušťovadla, ředidla, pufry a také rozpouštědla nebo solubilizující činidla nebo depotní činidla, dále soli k úpravě osmotického tlaku, pvlékací činidla nebo antioxidanty. Mohou obsahovat také dvě nebo několik sloučenin obecného vzorce I a/nebo jejich fyziologicky přijatelných solí a/nebo jejich prodrog. Kromě toho, vedle alespoň jedné sloučeniny obecného vzorce I nebo jejich fyziologicky přijatelných solí a/nebo jejich prodrog, mohou obsahovat také jiné terapeuticky nebo profylakticky účinné látky.

Sloučeniny obecného vzorce I jsou antagonisty vitronekti-

nového receptoru a mají například schopnost inhibovat vazbu osteoklastů na povrch kostí a tím vstřebávání kostí osteoklasty. Účinek sloučenin obecného vzorce I lze doložit například testem, při kterém se zjišťuje inhibice vazby vitronektinu na buňky, které obsahují receptor vitronektinu. Tento test je dále podrobně popsán. Jako antagonisty receptoru vitronektinu se obecně hodí sloučeniny obecného vzorce I nebo jejich fyziologicky přijatelné soli a/nebo jejich prodrogy pro terapii a profylaxi chorob, které závisejí na interakci mezi receptory vitronektinu a jejich ligandy v procesu interakce mezi buňkami nebo v procesu interakce mezi buňkou a matricí, nebo která může být ovlivněna inhibicí interakcí tohoto typu, nebo jejich prevencí, úlevou nebo léčením, kdy je inhibice interakcí tohoto typu žádoucí. Jak bylo shora vysvětleno, mají takové interakce úlohu například ve vstřebávání kostí, v angiogenezi nebo v proliferaci buněk hladkého svalstva cév. Sloučeniny obecného vzorce I a jejich fyziologicky přijatelné soli a jejich prodrogy se proto hodí například ke zmírnění a léčení nemocí, které jsou způsobeny alespoň zčásti nežádoucím rozsahem vstřebávání kostí, angiogeneze nebo proliferace buněk hladkého svalstva cév.

Nemocemi kostí, pro jejichž léčení a prevenci je možno použít sloučenin obecného vzorce I podle vynálezu, jsou zejména osteoporóza, hyperkalcemie, osteopenie, způsobovaná například metastázami, zubní poruchy, hyperparathyroidismus, periartikulární eroze v reumatoidní arthritidě a Pagetova nemoc. Kromě toho je možno sloučenin obecného vzorce I použít ke zmírnění, zabránění nebo léčení kostních chorob, které jsou způsobeny léčením glukokortikoidy, steroidy nebo kortikosteroidy nebo při nedostatku sexuálních hormonů. Všechny tyto nemoci jsou charakterizovány ztrátou kostní hmoty, která spočívá v nerovnováze mezi tvorbou a destrukcí kostí, a která může být příznivě ovlivněna inhibicí vstřebávání kostí osteoklasty. Sloučenin obecného vzorce I a/nebo jejich fyziologicky příja-

telných solí a/nebo jejich prodrog lze také s úspěchem použít jako inhibitorů vstřebávání kostí, například při terapii a profylaxi osteoporózy v kombinaci s běžným léčením osteoporózy, například v kombinaci s bisfosfonáty, estrogeny, estrogen/progesteronem, agonisty/antagonisty estrogenu, s kalcitoninem, analogy D-vitaminu, parathyroidním hormonem, se sekretagogy růstového hormonu, nebo s fluoridem sodným. Podávání sloučenin obecného vzorce I a/nebo jejich fyziologicky přijatelných solí a/nebo jejich prodrog a ostatních shora uvedených sloučenin účinných při léčení nebo profylaxi osteoporózy, může probíhat souběžně nebo následně, v jakémkoliv sledu a společně nebo odděleně. K použití v takové kombinované léčbě nebo profylaxi mohou být sloučeniny obecného vzorce I a/nebo jejich fyziologicky přijatelné soli a/nebo jejich prodrogy a jedna nebo několik jiných shora uvedených účinných složek, obsaženy společně v jediném farmaceutickém prostředku, například v tabletách nebo granulích, nebo mohou být obsaženy ve dvou nebo v několika samostatných farmaceutických prostředcích, které mohou být obsaženy ve společném balení nebo ve dvou nebo v několika samostatných baleních. Vynález se týká také použití sloučenin obecného vzorce I a/nebo jejich fyziologicky přijatelných solí a/nebo jejich prodrog v takové kombinované léčbě nebo profylaxi a jejich použití ve výrobě léčiv pro takovou kombinovanou terapii nebo profylaxi. Vynález se kromě toho týká farmaceutických prostředků, které obsahují účinná množství alespoň jedné sloučeniny obecného vzorce I a/nebo jejich fyziologicky přijatelných solí a/nebo jejich prodrog s alespoň jednou shora uvedenou aktivní látkou účinnou v léčení nebo v profylaxi osteoporózy nebo v inhibici vstřebávání kostí, spolu s obvyklým neškodným nosičem. Shora uvedené pojednání o farmaceutických prostředcích platí odpovídajícím způsobem pro takové farmaceutické kombinované prostředky.

Vedle použití jako inhibitorů vstřebávání kostí osteoklasty, se používá sloučenin obecného vzorce I a/nebo jejich

fyziologicky přijatelných solí a/nebo jejich prodrog jako inhibitorů růstu nádorových metastáz, jako protizánětlivých prostředků k léčení nebo k profylaxi kardiovaskulárních chorob, jako je arterioskleróza nebo restenóza, nebo k léčení nebo k profylaxi nefropatií, nebo retinopatií, jako je například diabetická retinopatie. Jako inhibitorů růstu nádorů nebo nádorových metastáz může být sloučenin obecného vzorce I a/nebo jejich fyziologicky přijatelných solí a/nebo jejich prodrog s úspěchem použito v kombinaci s obvyklou terapií rakoviny. Příklady obvyklé terapie rakoviny jsou v publikaci *Encyclopedia of Cancer*, Academic Press, vydavatel Bertino, 1997. Všechny shora uvedené údaje, týkající se použití sloučenin obecného vzorce I v kombinaci s obvyklou terapií osteoporózy, jako jsou například možné způsoby podávání a farmaceutické kombinované prostředky, platí odpovídajícím způsobem pro použití sloučenin obecného vzorce I v kombinaci s obvyklou terapií rakoviny.

Při použití sloučenin obecného vzorce I může dávka kolísat v širokých mezích podle individuálních podmínek každého jednotlivého případu. Závisí například na použité sloučenině, která může být fyziologicky aktivní sama o sobě, nebo může být prodrogou, která se napřed metabolicky aktivuje, nebo na povaze a závažnosti léčené choroby nebo na tom, zda se léčí akutní nebo chronické onemocnění nebo zda jde o profylaxi. V případě orálního podání je denní dávka obecně 0,01 až 100 mg/kg, s výhodou 0,1 až 50 mg/kg, zejména 0,1 až 5 mg/kg, například 0,3 až 0,5 mg/kg, k dosažení účinných výsledků u dospělých o hmotnosti přibližně 75 kg (v každém případě v mg na kg tělesné hmotnosti). Také v případě intravenozního podání je obecně denní dávka přibližně 0,01 až 100 mg/kg, s výhodou 0,05 až 10 mg/kg (v každém případě v mg na kg tělesné hmotnosti). Denní dávka může být rozdělena, zejména v případech podávání poměrně velkých množství, například na 2, 3 nebo 4 podání. V případě potřeby může být nutno, v závislosti na individuálním chování, indikovanou denní dávku zvýšit nebo snížit.

Vedle použití jako farmaceuticky účinných látek, může být sloučenin obecného vzorce I použito jako nosičů účinných látek k přenesení účinné látky specificky do místa působení (= drug targeting, například Targeted Drug Delivery, R.C. Juliano, Handbook of Experimental Pharmacology, sv. 100, vydavatel Ed. Born, G.V.R. a kol., Springer Verlag). Aktivními přenášecími složkami jsou zejména složky, kterých může být použito k léčení shora uvedených chorob.

Sloučenin obecného vzorce I a jejich solí může být dále použito k diagnostickým účelům, například u diagnóz buněčných nebo tkáňových vzorků in vitro, nebo jako pomocných prostředků v biochemickém bádání, při kterém je žádoucí blokování receptoru vitronektinu nebo ovlivnění interakcí mezi buňkami nebo mezi buňkami a matricí. Dále je možno jich použít jako polotovarů při přípravě jiných sloučenin, zejména jiných farmaceuticky aktivních látek, které lze získat ze sloučenin obecného vzorce I, například modifikací nebo začleněním substituentů nebo funkčních skupin.

Vynález objasňují, nijak však neomezují následující příklady praktického provedení. Procenta jsou míněna hmotnostně, pokud není uvedeno jinak.

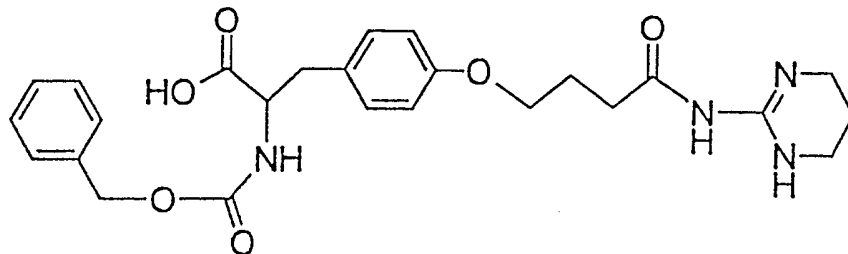
Příklady provedení vynálezu

Produkty se identifikují pomocí hmotového spektra (MS) nebo NMR spektra. Sloučeniny, čištěné chromatografií za použití elučního činidla obsahujícího například octovou nebo trifluoroctovou kyselinu a vysušené vymrazováním, nebo při jejichž přípravě se v posledním stupni používá například trifluoroctová kyselina k odstranění terc.butylové chránicí skupiny, obsahují stále ještě, v závislosti na tom, jak bylo vy-

mrazovací sušení provedeno, kyselinu pocházející z elučního činidla nebo z posledního stupně syntesy, když se získají částečně nebo úplně ve formě soli použité kyseliny, například ve formě soli octové nebo trifluoroctové kyseliny.

Příklad 1

(2S)-2-Benzoyloxykarbonylamino-3-(4-(3-(1,4,5,6-tetrahydro-pyrimidin-2-ylkarbamoyl)propyloxy)fenyl)propionová kyselina



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

Pod zpětným chladičem se nechává reagovat po dobu šesti hodin 7,42 g (0,02 mol) N-benzyloxykarbonyl-L-tyrosinterc.butylesteru s 9,77 g (0,03 mol) uhličitany cesného a 3,9 g (0,02 mol) ethyl-4-brombutyrátu v přibližně 60 ml acetonu. Po vychladnutí reakční směsi se rozpouštědlo odstraní ve vakuu. Zbytek se rozdělí mezi ethylacetát a vodu (1/1). Po oddělení fází se organická fáze promyje dvakrát pokaždé vodou a nasyceným roztokem chloridu sodného, vysuší se síranem sodným a zkoncentruje se ve vakuu. Olejovitý surový produkt se čistí bleskovou chromatografií na silikagelu (dichlormethan/acetonitril 25/1). Výtěžek 9,4 g (97 % teorie) viskosního oleje. $R_f = 0,36$ (silikagel, dichlormethan/methanol 99/1).

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

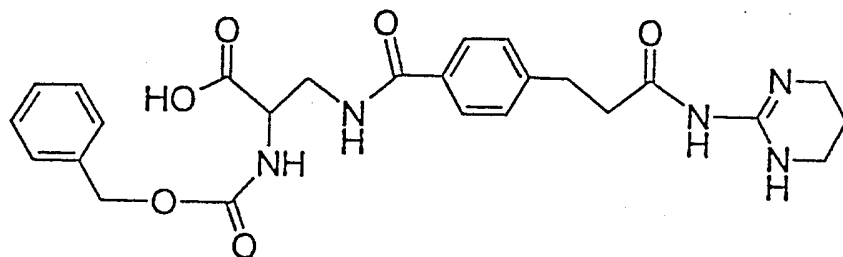
Do roztoku 6,72 g (0,06 mol) terc.butoxidu draselného se přidá roztok 8,13 g (0,06 mol) 1-amino-(1,4,5,6-tetrahydropyrimidinhydrochloridu ve 100 ml absolutního dimethylformamidu. Míchá se po dobu 30 minut při teplotě místnosti, do roztoku se přidá 7,2 g (0,015 mol) terc.butyl(2S)-2-benzyloxykarbonylamino-3-(4-(3-ethoxykarbonylpropyloxy)fenyl)propionátu a směs se míchá po dobu 12 hodin při teplotě místnosti. Po odstranění rozpouštědla ve vakuu, se zbytek zpracuje 300 ml ethylacetátu a 100 ml vody a organická fáze se oddělí, promyje se dvakrát nasyceným roztokem chloridu sodného, vysuší se síranem sodným a zkoncentruje se. Takto získaný surový produkt se okamžitě čistí chromatografií na silikagelu (dichlormethan/methanol/ledová kyselina octová 100/5/1). Získá se 5,4 g (60,6 % teorie) amorfního produktu.

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

Ve 20 ml roztoku triflorooctové kyseliny ve vodě (95/5) se rozpustí 5,4 g (0,009 mol) soli terc.butyl(2S)-2-benzyloxykarbonylamino-3-(4-(3-(1,4,5,6-tetrahydropyrimidin-2-ylkarbamoyl)propyloxy)fenyl)propionátu ve formě soli s octovou kyselinou. Reakční směs se míchá při teplotě místnosti po dobu 30 minut a zkoncentruje se ve vakuu. Zbytek se rozpustí ve vodě a roztok se vysuší vymrazováním. Výtěžek 5,2 g (98 % teorie) produktu. MS (ES⁺): m/e = 483,3 (M+H⁺, 100%).

Příklad 2

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



03.07.00

a) 4-(2-Methoxykarbonylvinyl)benzoová kyselina

V 18 ml pyrimidinu se suspenduje 18,74 g (0,12 mol) draselné soli monomethylmalonátu. Při teplotě místnosti se za míchání přidá 15,01 g (0,1 mol) 4-karboxybenzaldehydu a 0,85 g (0,01 mol) piperidinu. Směs se udržuje pod zpětném chladiči do ukončení vývoje oxidu uhličitého (přibližně 2 hodiny), načež se přidá dalších 60 ml pyridinu a směs se míchá pod zpětným chladičem po dobu další jedné hodiny. Reakční směs se zpracuje za míchání 500 ml ledu a 110 ml koncentrované kyseliny chlorovodíkové. Po ukončení přísady se směs míchá ještě 20 minut a produkt se odfiltruje na odsávacím filtru, promyje se vodou a nechá se vykristalovat z isopropanolu. Výtěžek je 12,85 g (62 % teorie) produktu.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, d_6 -DMSO): δ =3,75 (s, 3H, OCH₃), 6,76 (d, J=15Hz, 1H, CHCOOCH₃), 7,73 (d, J=15Hz, 1H, Ar-CH), 7,84 (d, J=9Hz, 2H, Ar-H), 7,98 (d, J=9Hz, 2H, Ar-H), 13,11 (s, široké 1H, COOH).

MS (CI)⁺: m/e = 207,2 (M+H⁺, 100%).

HPLC : RP18, Nukleosil 300-5-C18, 250x4 mm; pufr A: H₂O, 0,1 % trifluoroctové kyseliny (TFA), pufr B: acetonitril objemově 80 %)/voda (objemově 20%), 0,1 % TFA; gradient: nejdříve 5 min 90 % pufru A/10 % pufru B, pak po dobu 20 minut do 90% pufru B, pak 5 minut 90 % pufr B; průtočná rychlost 1 ml/min;

R_t = 18,05 min.

b) 4-(2-Methoxykarbonylethyl)benzoová kyselina

Ve 250 ml dioxanu se suspenduje 8 g (38,8 mmol) 4-(2-methoxykarbonylvinyl)benzoové kyseliny a hydrogenuje se po dobu sedmi hodin při teplotě místnosti na 10% palladiu na uhlí za tlaku 0,1 MPa vodíku. Směs se zfiltruje a rozpouštědlo se odstraní ve vakuu. Výtěžek je 8,05 g (100 % teorie) produktu.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, d_6 -DMSO): δ =2,67 (t, J=8Hz, 2H, CH₂COOCH₃), 2,93 (t, J=8Hz, 2H, Ar-CH₂), 3,59 (s, 3H, OCH₃), 7,35 (d, 2H, Ar-H), 7,86 (d, J=9Hz, 2H, Ar-H), 12,80 (s, široké 1H, COOH).

03.07.00

MS (CI)⁺:m/e = 209,2 (M+H⁺, 100%).

HPLC:RP18, Nukleosil 300-5-C18, 250x4 mm; pufr A: voda, 0,1 % trifluoroctové kyseliny (TFA); pufr B: acetonitril (objemově 80 %)/voda (objemově 20 %) 0,1 % TFA; gradient: nejdříve 5 min 90 % pufru A, 10 % pufru B, pak po dobu 20 min do 90% pufru B, pak 5 min 90 % pufru B; průtočná rychlost 1 ml/min; Rt = 17,03 min.

c) *tert.*-Butyl(2S)-2-benzyloxykarbonylamino-3-(4-(2-methoxykarbonylethyl)benzoylamino)propionát

Ve 3 ml dimethylformamidu se rozpustí 354 mg (1,7 mmol) 4-(2-methoxykarbonylethyl)benzoové kyseliny a 500 mg (1,7 mmol) *tert.*-butyl(2S)-3-amino-2-benzyloxykarbonylamino-propionátu a roztok se zpracuje 557 mg (1,7 mmol) O-((kyano(ethoxykarbonyl)methyliden)amino-1,1,3,3-tetramethyluroniumtetrafluorborátu (TOTU) a 204 mg (1,7 mmol) diisopropylethylaminu a směs se míchá po dobu sedmi hodin při teplotě místnosti při hodnotě pH 7 až 8. Rozpouštědlo se odstraní ve vakuu, zbytek se rozpustí v ethylacetátu a roztok se promyje třikrát vždy roztokem hydrogensíranu draselného a roztokem hydrogenuhličitanu sodného až do neutrální reakce. Organická fáze se oddělí, vysuší se a rozpouštědlo se odstraní destilací ve vakuu. Výtěžek je 770 mg (93 % teorie) produktu.

MS (ES)⁺:m/e = 435,2 (M+H⁺, 100%).

d) *tert.*-Butyl(2S)-2-benzyloxykarbonylamino-3-(4-(2-(1,4,5,6-tetrahydropyrimidin-2-ylkarbamoyl)ethyl)benzoylamino)propionát

Ve 3 ml absolutního dimethylformamidu se rozpustí 1,25 g (9,2 mmol) hydrochloridu 2-amino-(1,4,5,6-tetrahydropyrimidinu a 1,03 g (9,2 mmol) *tert.*-butoxidu draselného a směs se míchá po dobu 30 minut při teplotě místnosti. Přidá se 740 mg (1,53 mmol) *tert.*-butyl(2S)-2-benzyloxykarbonylamino-3-(4-(2-methoxykarbonylethyl)benzoylamino)propionátu v 1 ml dimethylformamidu

a směs se míchá po dobu čtyř hodin při teplotě místnosti. Hodnota pH se nastaví na 4 pomocí ledové kyseliny octové, rozpouštědlo se odstraní ve vakuu a zbytek se podrobí chromatografii na silikagelu za použití jako elučního činidla systému dichlormethan/methanol/ledová kyselina octová/voda (9:1:0,1:0,1). Výtěžek je 190 mg (38 % teorie) produktu.

MS (ES)⁺:m/e = 552,3 (M+H⁺, 100%).

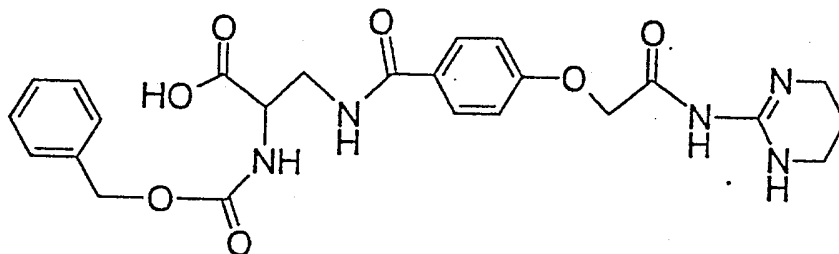
e) (2S)-2-Benzyloxykarbonylamino-3-(4-(2-(1,4,5,6-tetrahydropyrimidin-2-ylkarbamoyl)ethyl)benzoylamino)propiová kyselina

V 5 ml 95% trifluoroctové kyselině se rozpustí 190 mg (0,34 mmol) terc.butyl(2S)-2-benzyloxykarbonylamino-3-(4-(2-(1,4,5,6-tetrahydropyrimidin-2-ylkarbamoyl)ethyl)benzoylamino)propionátu a míchá se po dobu jedné hodiny při teplotě místnosti. Trifluoroctová kyselina se odstraní destilací ve vakuu a odpaří se společně s toluenem a zbytek se rozpustí v ledové kyselině octové, zředí se vodou a vysuší se vymrazováním. Výtěžek je 170 mg (100 % teorie).

MS (ES)⁺:m/e = 496,3 (M+H⁺, 100%).

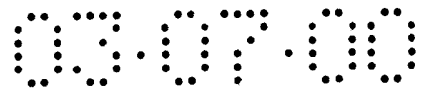
Příklad 3

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



a) Benzyl-4-(methoxykarbonylmethoxy)benzoát

V přibližně 60 ml acetonu se suspenduje 4,5 g (0,02 mol)



benzyl-p-hydroxybenzoátu společně s 9,7 g (0,03 mol) uhličitanu cesného a zpracuje se 2,3 ml (0,025 mol) ethylbromoacetátu. Směs se udržuje na teplotě zpětného toku do ukončení reakce. Ke zpracování se reakční roztok zfiltruje přes čerňovací vrstvu a filtrát se odpaří k suchu. Zbytek se vyjme do ethylacetátu a směs se promyje třikrát vždy 10% roztokem citronové kyseliny a nasyceným roztokem chloridu sodného. Organická fáze se vysuší síranem sodným, zfiltruje se a zkoncentruje se. Zbytek se překrytaluje ze systému diisopropylether/heptan. Výtěžek 5,5 g.

b) 4-(Methoxykarbonylmethyloxy)benzoová kyselina

V systému methanol/ethylacetát se rozpustí 5 g benzyl-4-(methoxykarbonylmethyloxy)benzoátu a hydrogenuje se v přítomnosti 600 mg katalyzátoru (10% palladium na uhlí). Po probublání inertním plynem se katalyzátor odfiltruje a filtrát se zkoncentruje ve vakuu. Zbytek se trituruje se systémem diisopropylether/heptan (9/1) a zfiltruje se za odsávání. Výtěžek je 3,3 g produktu.

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

V 5 ml dimethylformamidu se rozpustí 420 mg (0,002 mol) 4-(methoxykarbonylmethyloxy)benzoové kyseliny, 270 mg (0,002 mol) 1-hydroxybenzotriazolu a 588 mg (0,002 mol) terc. butyl-(2S)-3-amino-2-benzyloxykarbonylaminopropionátu. Roztok se ochladí na teplotu 0 °C a zpracuje se 453 mg (0,0022 mol) N,N'-dicyklohexylkarbodiimidu a míchá se po dobu 10 minut při teplotě 0 °C a po dobu dvou hodin při teplotě místnosti. Ke zpracování se močovina odfiltruje a filtrát se odpaří k suchu. Čistá sloučenina se získá chromatografií surového produktu na silikagelu (dichlormethan/acetonitril 20/1). Výtěžek je 820 mg produktu.

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

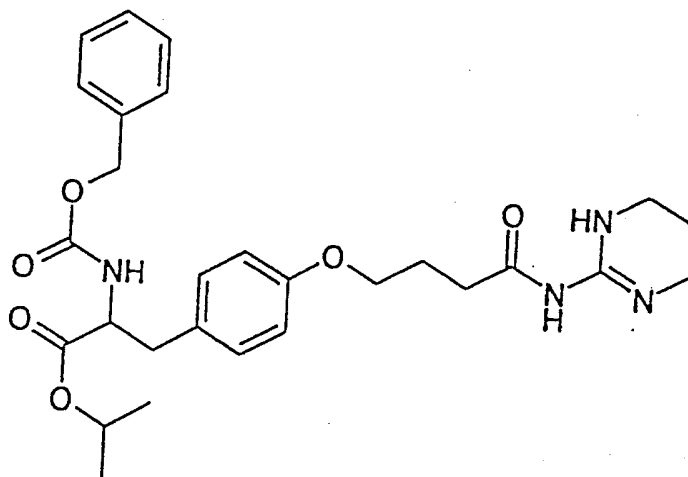
V 10 ml absolutního dimethylformamidu se rozpustí 438 mg terc.butyl-(2S)-2-benzyloxykarbonylamino-3-(4-((1,4,5,6-tetrahydropyrimidin-2-ylkarbamoyl)methyloxy)benzoylamino)-propionátu, 606 mg terc.-butoxidu draselného a 732 mg hydrochloridu 2-amino-1,4,5,6-tetrahydropyrimidinu a roztok se míchá po dobu 14 hodin při teplotě místnosti a odpaří se k suchu ve vakuu. Zbytek se rozpustí v ethylacetátu a roztok se extrahuje vodou. Organická fáze se vysuší a zkoncentruje se ve vakuu a surový produkt se podrobí chromatografii na silikagelu (dichlormethan/methanol 100/7,5). Výtěžek je 370 mg produktu.

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

Michá se 87 mg terc.butylesteru získaného ve stupni d) po dobu 15 minut při teplotě místnosti ve 2 ml 95% trifluoroctové kyseliny. Po zkoncentrování ve vakuu se směs trituruje s etherem a zbytek se odfiltruje a vysuší se. Výtěžek je 79 mg produktu. MS (ES⁺): m/e = 498,2 (M+H)⁺.

Příklad 4

Isopropyl(2S)-2-benzyloxykarbonylamino-3-(4-(3-(1,4,5,6-tetrahydropyrimidin-2-ylkarbamoyl)propyloxy)fenyl)propionát hydrochlorid



Ve 400 ml isopropanolu se suspenduje 23,88 g (0,04 mol) sloučeniny podle příkladu 1 (v podobě soli trifluoroctové kyseliny). Do této suspence se přidá při teplotě -15°C a v prostředí inertního plynu dříve připravený roztok thionylchloridu v isopropanolu (k přípravě tohoto roztoku se přikape 10,4 ml thionylchloridu při teplotě -10 až -15°C a v prostředí inertního plynu během pěti minut do 160 ml isopropanolu a směs se míchá po dobu 20 minut při teplotě -10°C). Po ukončení přísady se teplota během 30 minut zvýší na teplotu místnosti. Vyčerpáný roztok se zahřeje na teplotu 60°C a udržuje se na této teplotě po dobu sedmi hodin za míchání. V míchání se pokračuje bez ohřevu přes noc. Podle chromatografie v tenké vrstvě TLC se pozná, že reakce je ukončena. Rozpouštědla se odstraní destilací na vakuové rotační odparce. Zbytek se suspenduje ve 100 ml isopropanolu a isopropanol se odstraní ve vakuu. Pevný zbytek se trituruje s diethyletherem a oddělí se sací filtrací. Surový produkt se suspenduje ve 120 ml isopropanolu, zahřeje se na teplotu zpětného toku s 2,4 g dřevěného uhlí a zfiltruje se. Po vychladnutí se bezbarvý produkt oddělí filtrací. Výtěžek je 16,2 g špinavě bílé pevné hmoty.

MS (ES⁺): m/e = 525 (M+H⁺, 100%).

Elementární analýsa:

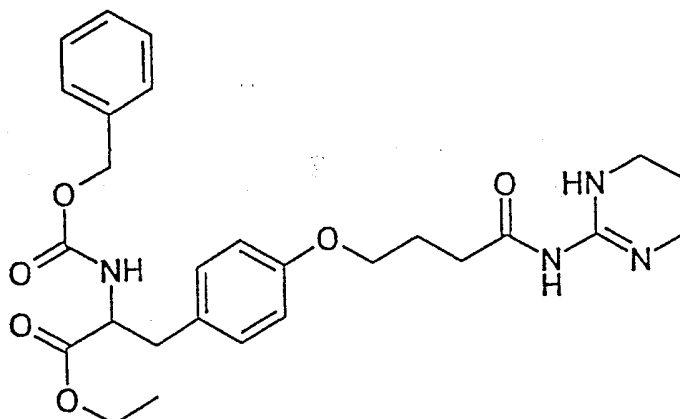
vypočteno % C 59,9 H 6,6 N 10,0 Cl 6,3

nalezeno % 59,3 6,7 10,0 6,6

¹H-NMR (200 MHz, d₆-DMSO): δ = 1,1 (dd, 6H, J=7Hz), 1,8, 1,95 a 2,5 (m, každé 2H), 2,85 (m, 2H), 3,35 (t, 4H, J=3-4 Hz), 3,95 (t, 2H, J=3-4Hz), 4,15 (m, 1H), 4,9 (sep., 1H, J=7Hz), 5,0 (s, 2H), 6,9 a 7,1 (d, každé 2H, J=7Hz), 7,3 (m, 5H), 7,7 (d, 1H, J=7Hz).

Příklad 5

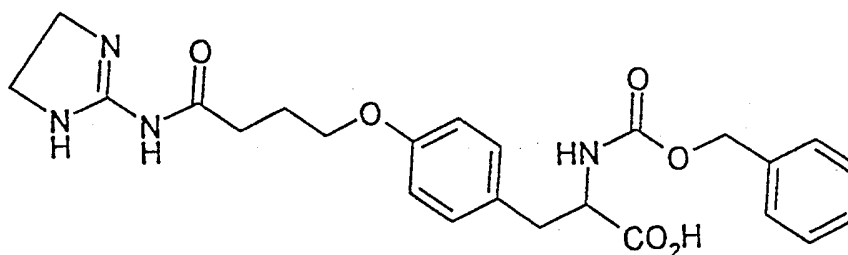
Ethyl(2S)-2-benzyloxykarbonylamino-3-(4-(3-1,4,5,6-tetrahydropyrimidin-2-ylkarbamoyl)propyloxy)fenyl)propionáthydrochlorid



Přidá se 0,14 ml (1,15 ekv.) thionylchloridu při teplotě -10°C do 5 ml ethanolu a reakční směs se míchá po dobu 10 minut při této teplotě. Přidá se 1 g (1,66 mmol) sloučeniny podle příkladu 1 ve formě suspenze v 10 ml ethanolu. Za míchání se směs nechá ohřát na teplotu místnosti a míchá se po dobu dalších pět hodin. Roztok, který se mezitím vyčeří, se odpaří ve vakuu, zbytek se rozpustí ve vodě a po zfiltrování se lyofilizuje. Jako výtěžek se získá 0,85 g bezbarvé, amorfní pevné látky. MS (ES⁺):m/e = 511 (M+H⁺, 100%).

Příklad 6

(2S)-2-Benzyloxykarbonylamino-3-(4-(3-(4,5-dihydro-1H-imidazol-2-yl)karbamoyl)propyloxy)fenyl)propionová kyselina



a) terc. Butyl(2S)-2-benzyloxykarbonylamino-3-(4-(3-(4,5-dihydro-1H-imidazol-2-yl)karbamoyl)propyloxy)fenyl)propionát

Přidá se 340 mg 4,5-dihydro-1H-imidazol-2-ylaminu, 13,6 mg imidazolu a 26,8 mg jodidu lithného do roztoku 970 mg terc.butyl(2S)-2-benzyloxykarbonylamino-3-(4-(3-ethoxykarbo-nylpropyloxy)fenyl)propionátu (příklad 1a) v 5 ml absolutního dimethylformamidu. Roztok se míchá po dobu čtyř hodin při teplotě 40 °C, přidá se dalších 170 mg 4,5-dihydro-1H-imidazol-2-ylaminu a roztok se míchá po dobu dalších tří hodin při teplotě 55 °C. Po odstranění rozpouštědla ve vakuu se zbytek zpracuje ethylacetátem, zfiltruje se, extrahuje 10% vodným roztokem hydrogenuhličitanu draselného, vysuší se síranem hořečnatým, zfiltruje se, zkoncentruje ve vakuu a vysráží se diisopropyletherem. Surový produkt se čistí chromatografií na silikagelu (dichlormethan/methanol/ledová kyselina octová 90/10/1). Získá se 250 mg amorfního 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)propionová kyselina.

Rozpustí se 200 mg terc.-butyl(2S)-2-benzyloxykarbonylamino-3-(4-(3-(4,5-dihydro-1H-imidazol-2-ylkarbamoyl)propoxy)fenyl)propionátu v 5 ml směsi trifluoroctové kyseliny a vody (95/5) a roztok se míchá 15 minut při teplotě místnosti. Reakční roztok se zkoncentruje ve vakuu. Zbytek se rozpustí ve vodě a roztok se vysuší vymrazením. Výtěžek 100 % teorie.
MS (ES⁺): m/e = 469,2 (M+H⁺; 100%).

Farmakologické zkoušky

Inhibice resorpce kostí sloučeninami podle vynálezu se dá zjistit například testem resorpce osteoblastu ("PIT ASSAY"), například podle patentového spisu číslo W0-A-95/32710.

Inhibiční působení sloučenin podle vynálezu na receptor vitronektinu hvn3 je možno zjistit například jak dále popsáno.

Test měření inhibice vazby buněk 293 na lidský vitronektin (Vn/293 buněčný test).

1. Čištění lidského vitronektinu

Lidský vitronektin se izoluje z lidské plasmy a čistí se afinitní chromatografií způsobem, který popsal Yatohyo a kol. (Cell Structure and Function 23, str. 281 až 292, 1988).

2. Buněčný test

Vybere se 293 buněk, buněčná linie lidské embryonální ledviny, které jsou kotransfektovány se sekvencemi DNA pro $Hv\eta 3$ a $\eta 3$ subjednotky vitronektinového receptoru $Hv\eta 3$ pro vysokou míru exprese ($>500\ 000$ $Hv\eta 3$ receptorů/buňku) podle způsobu FACS. Vybrané buňky se kultivují a roztřídí se opět pomocí FACS k získání stabilní buněčné linie (15D) mírou exprese více než 1 000 000 kopií $Hv\eta 3$ na buňku.

Tkáňová 96-důlková destička Linbro s plochým dnem se povlékne přes noc při teplotě $4\ ^\circ\text{C}$ lidským vitronektinem (0,01 mg/ml, 0,05 ml/důlek) ve fosfátem pufovaném solankovém roztoku (PBS) a blokuje se 0,5 % BSA (albuminem hovězího séra). Připraví se roztoky testovaných látek od 10^{-10} mol/l do 2×10^{-3} mol/l v prostředí DMEM obsahujícím glukózu a na destičku se v každém případě přidá 0,05 ml/důlek roztoku. Buňky, expresující vysoká množství $Hv\eta 3$ (například 15D), se suspendují v prostředí DMEM obsahujícím glukózu a suspence se nastaví na obsah 25 000 buněk/0,05 ml prostředí. Do každého důlku se přidá 0,05 ml této suspence a destička se inkubuje 90 minut při teplotě $37\ ^\circ\text{C}$. Destička se promyje třikrát teplým PBS k odstranění nevázaných buněk. Vázané buňky se lyzují v citrátovém pufru (25 mM, pH 5,0), který obsahuje 0,25% Tritonu X-100. Pak se přidá hexozamidázový substrát p-nitrofenyl-N-acetyl-n-D-glukosaminidu a destička se inkubuje 90 minut při teplotě $37\ ^\circ\text{C}$. Reakce se ukončí glycinovým pufrem (50 mM)/EDTA (5 mM, hodnota pH 10,4) a při 405 až 650 nm se změří absorpce každého

důlku. Data se analyzují obvyklým způsobem.

Získané výsledky testu

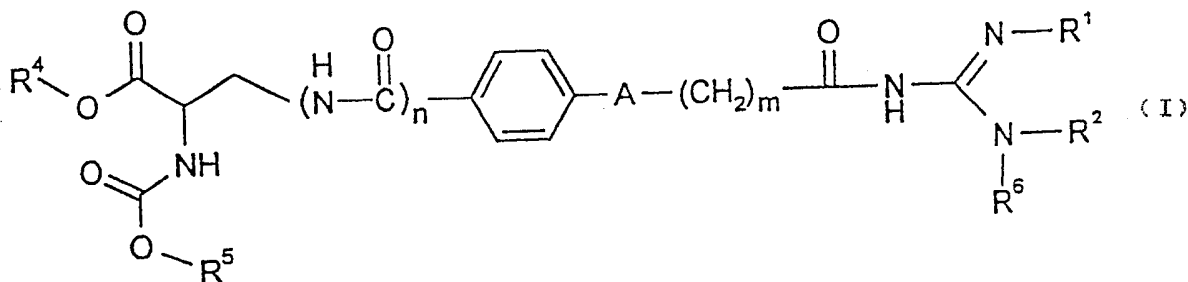
Sloučenina	test Vn/293 buněk IC ₅₀ (μM)
Příklad 1	0,028
Příklad 2	0,017
Příklad 3	1,35
Příklad 6	0,032

Průmyslová využitelnost

Derivát acylguanidinu jakožto vitronektinový receptorový antagonist, inhibitor resorpce kostí, inhibitor nádorového růstu nebo nádorových metastáz a protizánětlivé činidlo pro výrobu farmaceutických prostředků k terapii nebo profylaxi kardiovaskulárních poruch, restenózy, arteriosklerózy, nefropatie, retinopatie a osteoporózy.

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Derivát acylguanidinu obecného vzorce I



kde znamená

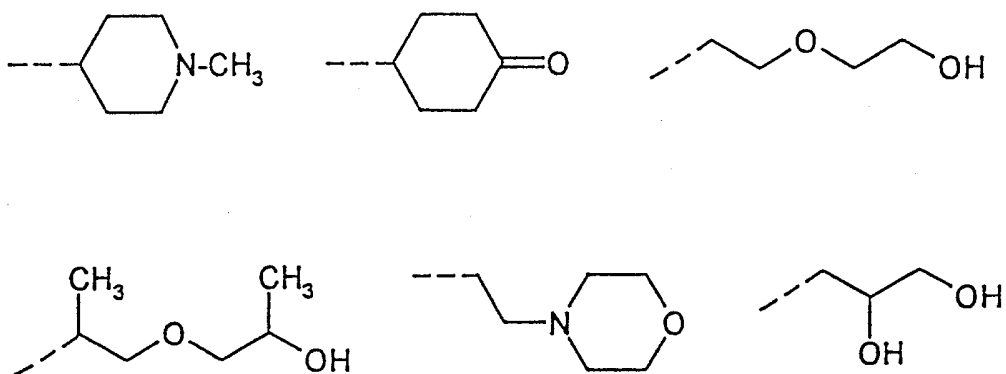
R^1 a R^2 na sobě nezávisle atom vodíku, skupinu alkylovou s 1 až 6 atomy uhlíku popřípadě substituovanou skupinou R^3 za podmínky, že R^1 a R^2 neznamenají oba zároveň atom vodíku nebo

R^1 a R^2 spolu dohromady nasycenou nebo nenasycenou bivalentní skupinu alkylenovou se 2 až 9 atomy uhlíku, která je popřípadě substituována jednou nebo několika skupinami ze souboru zahrnujícího atom halogenu, skupinu alkylovou s 1 až 6 atomy uhlíku, alkoxy-skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, skupinu arylovou se 6 až 14 atomy uhlíku, arylalkylovou se 6 až 14 atomy uhlíku v arylovém podílu a s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylovém podílu, heteroarylovou s 5 až 14 atomy uhlíku, heteroarylalkylovou s 5 až 14 atomy uhlíku v arylovém podílu a s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylovém podílu, cykloalkylovou s 3 až 12 atomy uhlíku, cykloalkylalkyl a oxoskupinu s 3 až 12 atomy uhlíku v cykloalkylovém podílu a s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylovém podílu, přičemž pětičlenný až sedmičlenný kruh je nasycený nebo nenasycený a je popřípadě substituován skupinou R^3 , zvláště jednou nebo dvěma skupinami R^3 a karbocyklický nebo heterocyklický kruh obsahuje jeden

nebo dva atomy dusíku v kruhu a je popřípadě kondenzován na vazbu uhlík-uhlík v alkylenové skupině se 2 až 9 atomy uhlíku,

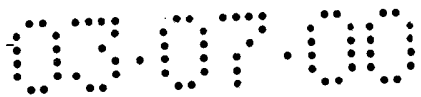
R^3 skupinu alkylovou s 1 až 8 atomy uhlíku, alkoxy skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku, skupinu arylovou se 5 až 14 atomy uhlíku, arylalkylovou se 5 až 14 atomy uhlíku v arylovém podílu a s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylovém podílu, atom halogenu, skupinu trifluormethylovou, hydroxylovou, nitroskupinu nebo aminoskupinu,

R^4 atom vodíku, skupinu (C_1-C_6) -alkyl-CO-O- (C_1-C_4) alkylovou nebo alkylovou s 1 až 6 atomy uhlíku, která je popřípadě substituována skupinou ze souboru zahrnujícího skupinu hydroxylovou, alkoxy skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkyl-S(O)₂-skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, $NR^7R^{7'}$ a $N^+R^7R^{7'}R^{7''}Q^-$, kde znamená R^7 , $R^{7'}$ a $R^{7''}$ na sobě nezávisle atom vodíku, skupinu alkylovou s 1 až 6 atomy uhlíku, arylovou se 5 až 14 atomy uhlíku, arylalkylovou se 5 až 14 atomy uhlíku v arylovém podílu a s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylovém podílu a Q^- fyziologicky přijatelný anion, nebo znamená R^4 skupinu vzorce



ve kterém jsou vazby, kterým jsou podíly spojeny, značeny čárkovanou čarou,

R^5 skupinu alkylovou s 1 až 8 atomy uhlíku, arylalkylo-



vou se 6 až 14 atomy uhlíku v arylovém podílu a s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylovém podílu nebo heteroarylalkylovou s 5 až 14 atomy uhlíku v arylovém podílu a s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylovém podílu, přičemž arylový nebo heteroarylový podíl je popřípadě substituován jednou, dvěma nebo třemi skupinami R^3 ,

R^6 atom vodíku, skupinu alkyl-O-CO- s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylovém podílu, skupinu hydroxylovou, skupinu alkyl-O-CO-O- s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylovém podílu nebo nitroskupinu,

A skupinu CH_2 , O, S nebo NH,

m 1, 2 nebo 3,

n 0 nebo 1

a všechny jeho stereoizomerní formy a jejich směsi v jakémkoliv poměru a jeho fyziologicky přijatelné soli a jeho prodrogy.

2. Derivát acylguanidinu podle nároku 1 obecného vzorce I, kde znamená

R^1 a R^2 spolu dohromady nasycenou nebo nenasycenou, bivalentní alkylenovou skupinu se 2 až 5 atomy uhlíku, nesubstituovanou nebo substituovanou skupinami ze souboru zahrnujícího atom halogenu, skupinu alkylovou s 1 až 6 atomy uhlíku, alkoxykupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, skupinu arylovou se 6 až 14 atomy uhlíku, arylalkylovou se 6 až 14 atomy uhlíku v arylovém podílu a s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylovém podílu, heteroarylovou s 5 až 14 atomy uhlíku, heteroarylalkylovou s 5 až 14 atomy uhlíku v arylovém podílu a s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylovém podílu, cykloalkylovou s 3 až 12 atomy uhlíku, cykloalkylalkyl a oxoskupinu s 3 až 12 atomy uhlíku v cykloalkylovém podílu a s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylovém podílu, přičemž pětičlenný až

sedmičlenný kruh je nasycený nebo nenasycený a je popřípadě substituován skupinou R^3 , zvláště jednou nebo dvěma skupinami R^3 a karbocyklický nebo heterocyklický kruh obsahuje jeden nebo dva atomy dusíku v kruhu a je popřípadě kondenzován na vazbu uhlík-uhlík v alkylenové skupině se 2 až 5 atomy uhlíku, R^3 alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo alkoxy skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku.

R^4 atom vodíku, skupinu alkylovou s 1 až 6 atomy uhlíku, která je nesubstituována nebo je substituována skupinou ze souboru zahrnujícího alkoxy skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkyl- $S(O)_2$ -skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku a skupinu $NR^7R^{7'}$, kde znamená R^7 , $R^{7'}$ na sobě nezávisle atom vodíku nebo skupinu alkylovou s 1 až 4 atomy uhlíku,

R^5 skupinu alkylovou s 1 až 8 atomy uhlíku nebo skupinu obecného vzorce II



kde znamená q číslo 0 nebo 1 a R^3 může být v kterékoliv poloze fenylové skupiny.

R^6 atom vodíku, skupinu alkyl-O-CO- s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylovém podílu,

A skupinu CH_2 nebo atom kyslíku,

m číslo 1, 2 nebo 3,

n číslo 0 nebo 1

a jejich všechny stereoizomerní formy a jejich směsi v jakémkoliv poměru a jejich fyziologicky přijatelné soli a prodrogy.

3. Derivát acylguanidinu podle nároku 1 a/nebo 2 obecného vzorce I, kde znamená

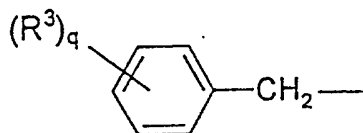
R^1 a R^2 spolu dohromady nasycenou nebo nenasycenou, bivalentní alkylenovou skupinu se 2 až 4 atomy uhlíku, nesubstituovanou nebo substituovanou skupinami ze souboru zahrnujícího atom ha-



logenu, skupinu alkylovou s 1 až 6 atomy uhlíku, alkoxy skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, skupinu arylovou se 6 až 14 atomy uhlíku, arylalkylovou se 6 až 14 atomy uhlíku v arylovém podílu a s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylovém podílu, heteroarylovou s 5 až 14 atomy uhlíku, heteroarylalkylovou s 5 až 14 atomy uhlíku v arylovém podílu a s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylovém podílu, cykloalkylovou s 3 až 12 atomy uhlíku, cykloalkylalkyl a oxoskupinu s 3 až 12 atomy uhlíku v cykloalkylovém podílu a s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylovém podílu, přičemž pětičlenný až sedmičlenný kruh je nasycený nebo nenasycený a je popřípadě substituován skupinou R^3 , zvláště jednou nebo dvěma skupinami R^3 a karbocyklický nebo heterocyklický kruh obsahuje jeden nebo dva atomy dusíku v kruhu a je popřípadě kondenzován na vazbu uhlík-uhlík v alkylenové skupině se 2 až 4 atomy uhlíku, R^3 alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo alkoxy skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku,

R^4 atom vodíku, skupinu alkylovou s 1 až 6 atomy uhlíku,

R^5 skupinu alkylovou s 1 až 4 atomy uhlíku nebo skupinu obecného vzorce II



(II)

kde znamená q číslo 0 nebo 1 a R^3 může být v kterékoliv poloze fenylové skupiny,

R^6 atom vodíku, skupinu alkyl-O-CO- s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylovém podílu,

A skupinu CH_2 nebo atom kyslíku,

m číslo 1, 2 nebo 3,

n číslo 0 nebo 1

a jejich všechny stereoizomerní formy a jejich směsi v jakémkoliv poměru a jejich fyziologicky přijatelné soli a prodrogy.

4. Derivát acylguanidinu podle nároku 1 až 3 obecného

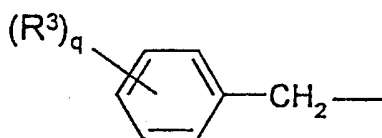
vzorci I, kde znamená

R^1 a R^2 spolu dohromady nasycenou nebo nenasycenou, bivalentní alkylenovou skupinu se 2 až 3 atomy uhlíku, nesubstituovanou nebo substituovanou skupinami ze souboru zahrnujícího atom halogenu, skupinu alkylovou s 1 až 6 atomy uhlíku, alkoxy skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, skupinu arylovou se 6 až 14 atomy uhlíku, arylalkylovou se 6 až 14 atomy uhlíku v arylovém podílu a s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylovém podílu, heteroarylovou s 5 až 14 atomy uhlíku, heteroarylalkylovou s 5 až 14 atomy uhlíku v arylovém podílu a s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylovém podílu, cykloalkylovou s 3 až 12 atomy uhlíku, cykloalkylalkyl a oxoskupinu s 3 až 12 atomy uhlíku v cykloalkylovém podílu a s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylovém podílu, přičemž pětičlenný až sedmičlenný kruh je nasycený nebo nenasycený a je popřípadě substituován skupinou R^3 , zvláště jednou nebo dvěma skupinami R^3 a karbocyklický nebo heterocyklický kruh obsahuje jeden nebo dva atomy dusíku v kruhu a je popřípadě kondenzován na vazbu uhlík-uhlík v alkylenové skupině se 2 až 3 atomy uhlíku.

R^3 alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo alkoxy skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku,

R^4 atom vodíku, skupinu alkylovou s 1 až 4 atomy uhlíku;

R^5 skupinu alkylovou s 1 až 4 atomy uhlíku nebo skupinu obecného vzorce II



(II)

kde znamená q číslo 0 nebo 1 a R^3 může být v kterékoliv poloze fenylové skupiny,

R^6 atom vodíku, skupinu alkyl-O-CO- s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylovém podílu,

A skupinu CH_2 ,

m číslo 1,

n číslo 1

a jejich všechny stereoizomerní formy a jejich směsi v jakémkoliv poměru a jejich fyziologicky přijatelné soli a prodrogy.

5. Derivát acylguanidinu podle nároku 1 až 3 obecného vzorce I, kde znamená

R^1 a R^2 spolu dohromady nasycenou nebo nenasycenou, bivalentní alkylenovou skupinu se 2 až 3 atomy uhlíku, nesubstituovanou nebo substituovanou skupinami ze souboru zahrnujícího atom halogenu, skupinu alkylovou s 1 až 6 atomy uhlíku, alkoxy skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, skupinu arylovou se 6 až 14 atomy uhlíku, arylalkylovou se 6 až 14 atomy uhlíku v arylovém podílu a s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylovém podílu, heteroarylovou s 5 až 14 atomy uhlíku, heteroarylalkylovou s 5 až 14 atomy uhlíku v arylovém podílu a s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylovém podílu, cykloalkylovou s 3 až 12 atomy uhlíku, cykloalkylalkyl a oxoskupinu s 3 až 12 atomy uhlíku v cykloalkylovém podílu a s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylovém podílu, přičemž pětičlenný až sedmičlenný kruh je nasycený nebo nenasycený a je popřípadě substituován skupinou R^3 , zvláště jednou nebo dvěma skupinami R^3 a karbocyklický nebo heterocyklický kruh obsahuje jeden nebo dva atomy dusíku v kruhu a je popřípadě kondenzován na vazbu uhlík-uhlík v alkylenové skupině se 2 až 3 atomy uhlíku, R^3 alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo alkoxy skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku,

R^4 atom vodíku, skupinu alkylovou s 1 až 4 atomy uhlíku,

R^5 skupinu alkylovou s 1 až 4 atomy uhlíku nebo skupinu obecného vzorce II



kde znamená q číslo 0 nebo 1 a R^3 může být v kterékoliv poloze fenylové skupiny,

R^6 atom vodíku, skupinu alkyl-O-CO- s 1 až 4 atomy uhlíku

v alkylovém podílu,

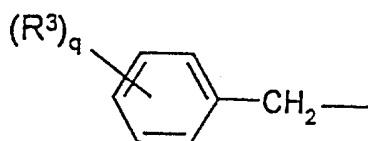
A atom kyslíku,

m číslo 1,

n číslo 1

a jejich všechny stereoizomerní formy a jejich směsi v jakémkoliv poměru a jejich fyziologicky přijatelné soli a prodrogy.

6. Derivát acylguanidinu podle nároku 1 až 3 obecného vzorce I, kde znamená R^1 a R^2 spolu dohromady nasycenou nebo nenasycenou, bivalentní alkylenovou skupinu se 2 až 3 atomy uhlíku, nesubstituovanou nebo substituovanou skupinami ze souboru zahrnujícího atom halogenu, skupinu alkylovou s 1 až 6 atomy uhlíku, alkoxy skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, skupinu arylovou se 6 až 14 atomy uhlíku, arylalkylovou se 6 až 14 atomy uhlíku v arylovém podílu a s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylovém podílu, heteroarylovou s 5 až 14 atomy uhlíku, heteroarylalkylovou s 5 až 14 atomy uhlíku v arylovém podílu a s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylovém podílu, cykloalkylovou s 3 až 12 atomy uhlíku, cykloalkylalkyl a oxoskupinu s 3 až 12 atomy uhlíku v cykloalkylovém podílu a s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylovém podílu, přičemž pětičlenný až sedmičlenný kruh je nasycený nebo nenasycený a je popřípadě substituován skupinou R^3 , zvláště jednou nebo dvěma skupinami R^3 a karbocyklický nebo heterocyklický kruh obsahuje jeden nebo dva atomy dusíku v kruhu a je popřípadě kondenzován na vazbu uhlík-uhlík v alkylenové skupině se 2 až 3 atomy uhlíku, R^3 alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo alkoxy skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, R^4 atom vodíku, skupinu alkylovou s 1 až 4 atomy uhlíku, R^5 skupinu alkylovou s 1 až 4 atomy uhlíku nebo skupinu obecného vzorce II



(II)

kde znamená q číslo 0 nebo 1 a R^3 může být v kterékoliv poloze fenylové skupiny,

R^6 atom vodíku, skupinu alkyl-0-CO- s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylovém podílu,

A atom kyslíku,

m číslo 3,

n číslo 0

a jejich všechny stereoizomerní formy a jejich směsi v jakémkoliv poměru a jejich fyziologicky přijatelné soli a prodrogy.

7. Derivát acylguanidinu podle nároku 1 až 6 obecného vzorce I, kde znamená R^5 nesubstituovanou skupinu benzylovou a a jeho všechny stereoizomerní formy a jejich směsi v jakémkoliv poměru a jejich fyziologicky přijatelné soli a prodrogy.

8. Derivát acylguanidinu podle nároku 1 až 7 obecného vzorce I, kde znamená

R^1 a R^2 spolu dohromady nasycenou bivalentní nesubstituovanou alkylenovou skupinu se 2 až 3 atomy uhlíku,

R^4 atom vodíku, skupinu alkylovou s 1 až 4 atomy uhlíku;

R^5 nesubstituovanou skupinu benzylovou;

R^6 atom vodíku;

A atom kyslíku;

m číslo 3;

n číslo 0

a jeho všechny stereoizomerní formy a jejich směsi v jakémkoliv poměru a jejich fyziologicky přijatelné soli a prodrogy.

9. Derivát acylguanidinu podle nároku 1 až 7 obecného vzorce I, kterým je (2S)-2-benzyloxykarbonylamino-3-(4-(3-(1-4,5,6-tetrahydropyrimidin-2-ylkarbamoyl)propyloxy)fenyl)propionová kyselina a její fyziologicky přijatelné soli a prodrogy.

10. Derivát acylguanidinu podle nároku 1 až 7 obecného vzorce I, kterým je (2S)-2-benzyloxykarbonylamino-3-(4-(2-(1-

