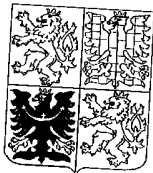


PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

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

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: 16.01.1999

(32) Datum podání prioritní přihlášky: 23.01.1998

(31) Číslo prioritní přihlášky: 1998/012489

(33) Země priority: US

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: 13.12.2000
(Věstník č. 12/2000)

(86) PCT číslo: PCT/EP99/00242

(87) PCT číslo zveřejnění: WO99/37621

(21) Číslo dokumentu:

2000 -2672

(13) Druh dokumentu: A3

(51) Int. Cl. 7:

C 07 D 239/16

C 07 C 311/19

A 61 K 31/505

A 61 P 19/10

(71) Přihlašovatel:

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

(72) Původce:

Peyman Anuschirwan, Kelkheim, DE;
Will David, Schwalbach, DE;
Knolle Jochen, San Francisco, CA, US;
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, North Fitzroy, AU;

(74) Zástupce:

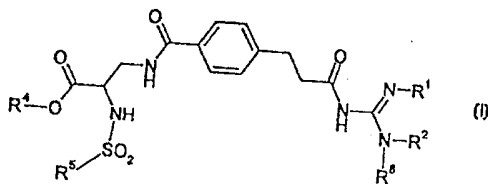
Matějka Jan JUDr., Národní 32, Praha 1, 11000;

(54) Název přihlášky vynálezu:

**Sulfonamidové deriváty jako inhibitory kostní
resorpce a jako inhibitory buněčné adheze**

(57) Anotace:

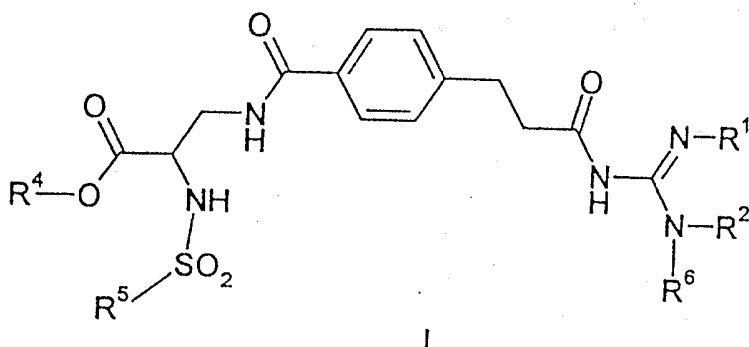
Předkládané řešení se týká sulfonamidových derivátů obecného vzorce I, kde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 a R^6 mají specifický význam, jejich fyziologicky přijatelných solí a jejich prolečiv. Sloučeniny obecného vzorce I jsou cennými farmaceuticky aktivními sloučeninami. Jsou antagonisty vitronektinového receptoru a inhibitory buněčné adheze a inhibují resorpci kostí oklasy. Jsou vhodné například pro terapii a profylaxi nemocí, které jsou způsobeny nežádoucí resorpcí kostí, například osteoporózou. Vynález se dále týká způsobu výroby sloučenin obecného vzorce I, jejich použití, zejména o farmaceuticky aktivních složek a farmaceutických středků, které je obsahují.



Nové sulfonamidové deriváty jako inhibitory resorpce kostí a inhibitory buněčné adheze

Oblast techniky

Předkládaný vynález se týká sulfonamidových derivátů obecného vzorce I



kde R^1 , R^2 , R^4 , R^5 a R^6 mají význam uvedený dále, jejich fyziologicky přijatelných solí a jejich proléčiv. Sloučeniny obecného vzorce I jsou cenné farmaceuticky aktivní sloučeniny. Zejména se jedná o antagonisty vitronektinových receptorů a inhibitory buněčné adheze a ihibují resorpci kosti osteoklasty. Jsou vhodné například pro prevenci a léčbu nemocí, které jsou alespoň částečně podmíněny nežádoucí resorpcí kosti, například osteoporózy. Vynález se dále týká způsobu přípravy sloučenin obecného vzorce I, jejich použití, zejména ve farmaceuticky aktivních složkách a farmaceutických prostředků, které je obsahují.

Lidské kosti procházejí neustálým dynamickým procesem přestavby, který zahrnuje resorpci a vznik kostní tkáně. Tento proces je řízen specializovanými typy buněk. Resorpce kosti je založena na destrukci kostní tkáně osteoklasty. Většina kostních chorob je způsobena porušením rovnováhy mezi výstavbou a resorpcí kosti. Osteoporóza je charakterizována úbytkem kostní tkáně a zvýšenou křehkostí, vedoucí ke zvýšenému nebezpečí zlomenin. To je výsledkem deficitu mezi

výstavbou a resorpcí kosti během vývoje procesu přestavby. Konvenční léčba osteoporózy zahrnuje například podání bisfosfonátů, estrogenů, estrogenprogesteronu (terapie náhrady hormonu nebo HRT), estrogen agonistů/antagonistů (selektivní estrogenové receptorové modulátory nebo SERM), kalcitoninu, analogů vitamínu D, parathyroidního hormonu, sekretagogů růstového hormonu nebo fluoridu sodného (Jardine a kol., Annual Reports in Medicinal Chemistry 1996, 31, 211).

Aktivované osteoklasty jsou vícejaderné buňky o průměru až 400 μm , které odbourávají kostní tkáň. Aktivované osteoklasty se hromadí na povrchu kostní tkáně a pronikají pomocí proteolytických enzymů a kyselin do tzv. "těsnicí zóny", což je oblast mezi jejich buněčnou membránou a kostní tkání. Kyselé prostředí a proteázy způsobují odbourávání kosti. Sloučeniny obecného vzorce I inhibují resorpci kostí osteoklasty.

Řada studií ukázala, že hromadění osteoklastů na kosti je řízeno integrinovými receptory na povrchu buněk osteoklastů. Integriny jsou skupinou receptorů, ke kterým mimo jiné patří i fibrinogenový receptor $\alpha_{\text{IIb}}\beta_3$ krevních destiček a vitronektinový receptor $\alpha_v\beta_3$. Vitronektinový receptor $\alpha_v\beta_3$ je membránový glykoprotein, k jehož expresi dochází na povrchu řady buněk, jako jsou buňky endotelu, buňky hladké cévní svaloviny, osteoklasty a rakovinové buňky. Vitronektinový receptor $\alpha_v\beta_3$ který je exprimován na membráně osteoklastů řídí proces jejich hromadění na kosti a jejich resorpci, a tak přispívá k osteoporóze. $\alpha_v\beta_3$ receptory se váží k proteinům kostní tkáně jako je osteopontin, kostní sialoprotein a trombospontin, které obsahují tripeptidový motiv Arg-gly-Asp (nebo RGD).

Dosavadní stav techniky

Horton a spolupracovníci popsali antagonisty RGD-peptidu a

vitronektinových receptorů (23C6), které inhibují úbytek zubní tkáně a pohyb osteoklastů (Horton a další, *Exp. Cell. Res.* 1991, 195, 368). Sato a spolupracovníci popsali v *J. Cell. Biol.* 1990, 111, 1713 echistatin (RGD-peptid z hadího jedu) jako potencionální inhibitor resorpce kosti v tkáňové kultuře a jako inhibitor adheze osteoklastů na kostech. Fischer a spolupracovníci (*Endocrinology* 1993, 132, 1411) u krysu dokázali, že echistatin zastavuje resorpci tkáně in vivo.

Bylo prokázáno, že vitronektinový receptor $\alpha_v\beta_3$ u lidských buněk hladké cévní svaloviny aorty stimuluje přesun těchto buněk do neointima, což následně vede k arterioskleróze a restenóze po angioplastice (Brown a spolupracovníci, *Cardiovascular Res.* 1994, 28, 1815).

Brooks a spolupracovníci (*Cell* 1994, 79, 1157) dokázali, že protilátky proti $\alpha_v\beta_3$ nebo antagonisté $\alpha_v\beta_3$ způsobují zmenšení nádorů, ve kterých byla vyvolána apoptóza cév při angiogenézi. Vitronektinový receptor $\alpha_v\beta_3$ je také zahrnut v postupu řady ostatních typů rakoviny a je nadměrně exprimován v přebytku v maligních melanomových buňkách (Engleman a kol., *Annual Reports in Medicinal Chemistry* 1996, 31, 191). Invaze melanomu je v souladu s touto přebytečnou expresí (Stracke a kol., *Encyklopedia of Cancer*, díl III, 1855, Academic Press, 1997; Hillis a kol., *Clinical Science* 1996, 91, 639). Carron a kol. (*Cancer Res.* 1998, 58, 1930) popisují inhibici růstu nádoru a inhibici hyperkalcinémie zhoubného bujení za použití antagonistu $\alpha_v\beta_3$.

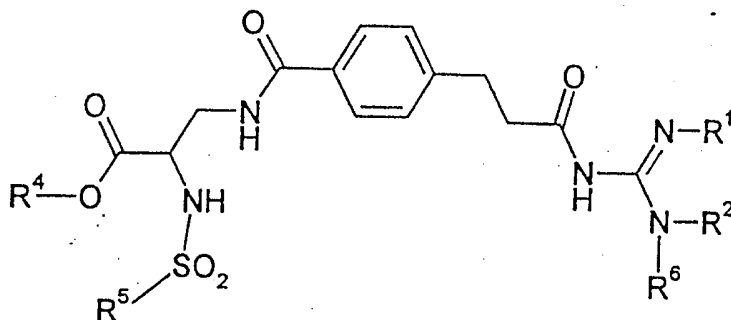
Cheresh a kol. (*Science* 1995, 270, 1500) popsali protilátky proti $\alpha_v\beta_3$ nebo antagonisty $\alpha_v\beta_3$ které inhibují bFGF-vyvolaný proces v očích krysu, což může být využito při léčení retinopatie. Ovlivnění vitronektinového receptoru nebo interakcí ve kterých je zahrnut tak umožňuje ovlivnit různé nemocné stavy, pro jejichž terapii a profylaxi stále existuje

potřeba vhodných farmaceuticky aktivních složek.

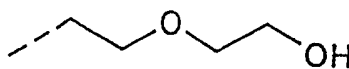
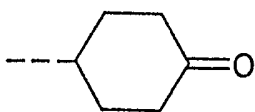
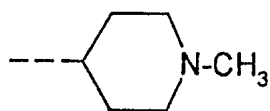
WO-A-94/12181 popisuje substituované aromatické nebo nearomatické kruhové systémy a WO-A-94/08577 popisuje substituované heterocyklické systémy jako antagonisty fibrinogenního receptoru a inhibitory agregace krevních destiček. EP-A-528586 a EP-A-528857 popisuje aminoalkylsubstituované nebo heterocyklem-substituované fenylalaninové deriváty a WO-A-95/32710 popisuje arylderiváty jako inhibitory resorpce kosti osteoplasty. WO-A-96/00574 popisuje benzodiazepiny a WO-A-96/00730 popisuje fragmenty-antagonisty fibrinogenových receptorů, zejména benzodiazepiny, které jsou připojeny k dusíkatému pětičlennému kruhu jako antagonisté vitronektinových receptorů. WO-A-98/00395 (DE-A-19654483) popisuje antagonisty vitronektinového receptoru odvozené od tyrosinového skeletu. EP-A-820991 (patentová přihláška DE 19629816.4) popisuje cykloalkylové deriváty a Evropská patentová přihláška 97122520.6 popisuje esterové deriváty kyseliny karbamové, které jsou antagonisty vitronektinového receptoru. Další zkoumání ukazuje, že sulfonamidové deriváty obecného vzorce I jsou zejména silné inhibitory vitronektinového receptoru a resorpce kostí osteoklasty.

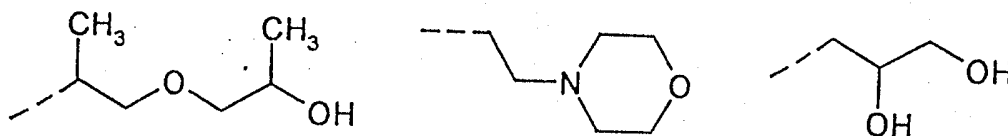
Podsata vynálezu

Předkládaný vynález se týká sloučenin obecného vzorce I,



kde
 R^1 a R^2 jsou nezávisle navzájem vodík nebo (C_1-C_6) -alkyl, který je nesubstituován nebo substituován R^3 , nebo kde skupiny R^1 a R^2 spolu tvoří nasycenou nebo nenasycenou dvojmocnou (C_2-C_9) -alkylenovou skupinu, například skupinu $-(CH_2)_p-$, kde p je 2, 3, 4, 4, 5, 6, 7, 8 nebo 9, která je nesubstituovaná nebo je substituovaná jednou nebo více skupinami vybranými ze skupiny zahrnující halogen, (C_1-C_6) -alkyl, (C_1-C_6) -alkoxy, (C_6-C_{14}) -aryl, (C_6-C_{14}) -aryl- (C_1-C_6) -alkyl, (C_5-C_{14}) -heteroaryl, (C_5-C_{14}) -heteroaryl- (C_1-C_6) -alkyl, (C_3-C_{12}) -cykloalkyl, (C_3-C_{12}) -cykloalkyl- (C_1-C_6) -alkyl- a oxo, kde 5-členný až 7-členný kruh, který je nasycený nebo nenasycený a který je nesubstituovaný nebo je substituovaný R^3 , zejména jedním nebo dvěma R^3 , a který je karbocyklický kruh nebo heterocyklický kruh obsahující jeden nebo dva atomy dusíku, může být kondenzovaný k vazbě uhlík-uhlík (C_2-C_9) -alkylenové skupiny; R^3 je (C_1-C_{10}) -alkyl, (C_3-C_{20}) -monocykloalkyl, (C_5-C_{20}) -bicykloalkyl, (C_5-C_{20}) -tricykloalkyl, (C_1-C_8) -alkoxy, (C_6-C_{14}) -aryl, (C_6-C_{14}) -aryl- (C_1-C_4) -alkyl, (C_5-C_{14}) -heteroaryl, (C_5-C_{14}) -heteroaryl- (C_1-C_4) alkyl, halogen, trifluormethyl, kyano, hydroxyl, oxo, nitro, amino, $-NH-(C_1-C_4)$ -alkyl, $-N((C_1-C_4)-alkyl)_2$, $-NH-CO-(C_1-C_4)$ -alkyl, $-CO-(C_1-C_4)$ -alkyl;
 R^4 je vodík, (C_1-C_6) -alkyl- $CO-O-(C_1-C_4)$ -alkyl nebo (C_1-C_6) -alkyl, který je nesubstituovaný nebo je substituovaný skupinou vybranou ze souboru, který zahrnuje hydroxyl, (C_1-C_4) -alkoxy, (C_1-C_4) -alkyl- $S(O)_2-$, $-NR^7R^{7'}$ a $-N^+R^7R^{7'}R^{7''}Q^-$, kde R^7 , $R^{7'}$ a $R^{7''}$ jsou nezávisle navzájem (C_1-C_6) -alkyl, (C_5-C_{14}) -aryl nebo (C_5-C_{14}) -aryl- (C_1-C_6) -alkyl a Q^- je fyziologicky přijatelný anion nebo kde R^4 je skupina





kde vazby, přes které jsou skupiny vázány jsou označeny přerušovanou čarou.

R^5 je (C_1-C_{20}) -alkyl, (C_3-C_{20}) -monocykloalkyl, (C_5-C_{20}) -bicykloalkyl, (C_5-C_{20}) -tricykloalkyl, (C_6-C_{14}) -aryl, (C_5-C_{14}) -heteroaryl, (C_6-C_{14}) -aryl- (C_1-C_6) -alkyl- nebo (C_5-C_{14}) -heteroaryl- (C_1-C_6) -alkyl-, kde arylová skupina, heteroarylová skupina, alkylová skupina, monocykloalkylová skupina, bicykloalkylová skupina a tricykloalkylová skupina je nesubstituována nebo je substituována jedním, dvěma nebo třemi skupinami R^3 a kde v alkylové, monocykloalkylové, bicykloalkylové a tricykloalkylové skupině může být jeden nebo více atomů uhlíku, zejména jeden, dva nebo tři atomy uhlíku nahrazeno stejnými nebo různými atomy vybranými z dusíku, kyslíku a síry.

R^6 je vodík, (C_1-C_6) -alkyl-O-CO-, hydroxyl, (C_1-C_6) -alkyl-O-CO-O- nebo nitro; všech jejich stereoizomerních forem a jejich směsí ve všech poměrech a jejich fyziologicky přijatelných solí a jejich proléčiv.

Všechny skupiny se mohou ve sloučeninách obecného vzorce I vyskytovat několikrát, například skupina R^3 a každá může mít nezávisle určený význam a mohou být stejné nebo různé.

Alkylové skupiny mohou být s přímým nebo rozvětveným řetězcem a mohou být nasycené, mononenasycené nebo polynenasycené. To rovněž platí pokud nesou substituenty nebo se vyskytují jako substituenty nebo jiné skupiny, například alkoxy skupiny, alkoxykarbonylové skupiny nebo arylalkylové skupiny. Stejně platí u alkylenových skupin (= dvojmocné alkylové skupiny = nasycené nebo nenasycené alkandiylové skupiny). Příklady

vhodných alkylových skupin obsahující 1 až 20 atomů uhlíku jsou methyl, ethyl, propyl, butyl, pentyl, hexyl, heptyl, oktyl, nonyl, decyl, undecyl, dodecyl, tetradecyl, hexadecyl, oktadecyl a eikosyl, n-izomery všech těchto skupin, isopropyl, isobutyl, isopentyl, neopentyl, isohexyl, isodecyl, 3-methylpentyl, 2,3,4-trimethylhexyl, sek.butyl, terc.butyl, terc.pentyl. Výhodné alkylové skupiny jsou methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl, sek.butyl a terc.butyl. Dvojmocné skupiny odpovídající shora uvedeným monovalentním skupinám jsou například methylen, 1,1-ethylen (= methylmethylen), 1,2-ethylen, 1,3-propylen, 1,2-propylen (= 1-methylethylen a 2-methylethylen), 2,3-butylen (= 1,2-dimethyl-1,2-ethylen), 1,4-butylen, 1,6-hexylen.

Nenasycené alkylové skupiny jsou například alkenylové skupiny jako vinyl, 1-propenyl, allyl, butenyl, 3-methyl-2-butenyl nebo alkinylové skupiny, jako ethinyl, 1-propinyl nebo propargyl. Nenasycené alkylenové skupiny, tj. alkenylenové a alkinylenové skupiny (= alkendiylové a alkindiylové skupiny) mohou podobně být s přímým nebo rozvětveným řetězcem. Příklady alkenylenových skupin jsou vinylen nebo propylen a příklady alkinylenových skupin jsou ethinylen nebo propinylen. Alkylové skupiny mohou být také nenasycené, jestliže jsou substituované. Například aralkylová skupina nenasycená v alkylové části je styryl (= 2-fenylethyl).

Pokud není uvedeno jinak, cykloalkylové skupiny mohou být monocyklické, bicyklické nebo tricyklické, tj. mohou být monocykloalkylové skupiny, bicykloalkylové skupiny a tricykloalkylové skupiny, s tím, že mají vhodný počet atomů uhlíku. Monocykloalkylové skupiny jsou například cyklopropyl, cyklobutyl, cyklopentyl, cykloheptyl, cyklooktyl, cyklononyl, cyklodecyl, cykloundecyl, cyklododecyl, cyklotetradecyl nebo cyklooktadecyl, které mohou být substituované například (C₁-C₄)-alkylem. Příklady substituovaných cykloalkylových

skupin, které se mohou uvést jsou 4-methylcyklohexyl a 2,3-dimethylcyklopentyl.

Bicykloalkylové skupiny a tricykloalkylové skupiny mohou být nesubstituované nebo substituované v žádané vhodné poloze, například jednou nebo více oxoskupinami a/nebo jednou nebo více stejnými nebo různými (C_1-C_4)-alkylovými skupinami, například methyl nebo isopropylovými skupinami, výhodně methylovými skupinami. Volná vazba, přes kterou jsou bicyklické nebo tricyklické skupiny vázány se může v kterékoli žádané poloze v molekule; skupiny mohou být vázány přes koncový atom můstku nebo atom můstku. Volná vazba také může být umístěna v kterékoli žádané stereochemické poloze, například v exo-poloze nebo endo-poloze. Příklady bicykloalkylových skupin a tricykloalkylových skupin jsou kamfanyl, bornyl, adamantyl, jako 1-adamantyl a 2-adamantyl, karanyl, epibornyl, epibornyl, norbornyl a norpinanyl.

Halogen je například fluor, chlor, brom nebo jod.

(C_5-C_{14})-Aryl zahrnuje heterocyklické (C_5-C_{14})-arylové skupiny (= (C_5-C_{14})-heteroarylové skupiny), kde jeden nebo více z 5 až 14 atomů uhlíku je nahrazeno heteroatomy, jako je dusík, kyslík nebo síra a karbocyklické (C_6-C_{14})-arylové skupiny. Příklady karbocyklických (C_6-C_{14})-arylových skupin zahrnují fenyl, naftyl, bifenylyl, antranyl nebo fluorenyl, kde 1-naftyl, 2-naftyl a fenyl jsou výhodné. Pokud není uvedeno jinak, mohou být arylové skupiny, zejména fenylové skupiny nesubstituované nebo substituované jednou nebo více skupinami, výhodně jednou, dvěma nebo třemi stejnými nebo různými skupinami. Zejména mohou být arylové skupiny substituovány stejnými nebo různými skupinami vybranými ze souboru zahrnujícího (C_1-C_8)-alkyl, zejména (C_1-C_4)-alkyl, (C_1-C_8)-alkoxy, zejména (C_1-C_4)-alkoxy, halogen, jako je fluor, chlor, brom, nitro, amino, trifluormethyl, hydroxyl, methyldioxy, kyano, hydroxykarbonyl, aminokarbonyl,

(C₁-C₄)-alkoxykarbonyl, fenyl, fenoxi, benzyl a benzyloxy. Obecně se mohou ve sloučeninách obecného vzorce I vyskytovat maximálně dvě nitroskupiny.

V monosubstituovaných fenylových skupinách se substituent může nacházet ve 2-poloze, 3-poloze nebo 4-poloze, přičemž 3- a 4- poloha jsou výhodné. Jestliže je fenyl disubstituovaný, substituenty mohou být v poloze 2,3, v poloze 2,4, v poloze 2,5, v poloze 2,6, v poloze 3,4 nebo v poloze 3,5. Výhodně se nacházejí substituenty v disubstituovaných fenylových skupinách v poloze 3,4 vzhledem k vazebnému místu. V trisubstituovaných fenylových skupinách se mohou substituenty nacházet v poloze 2,3,4, v poloze 2,3,5, v poloze 2,3,6, v poloze 2,4,5, v poloze 2,4,6 nebo v poloze 3,4,5. Podobně mohou být naftylové skupiny substituovány v kterékoliv žádané poloze, například 1-naftylová skupina může být substituována v polohách 2,4,4,5,6,7 a 8 a 2-naftylová skupina v polohách 1,3,4,5,6,7 a 8.

Kromě karbocyklických systémů mohou být (C₅-C₁₄)-arylové skupiny také monocyklické nebo polycyklické, například bicyklické nebo tricyklické aromatické kruhové systémy, kde 1, 2, 3, 4 nebo 5 uhlíkových atomů kruhu je nahrazeno heteroatomy, zejména stejnými nebo různými heteroatomy vybranými z dusíku, kyslíku a síry. Příklady heterocyklických (C₅-C₁₄)-arylových skupin a (C₅-C₁₄)-heteroarylových skupin jsou pyridyl, jako 2-pyridyl, 3-pyridyl a 4-pyridyl, pyrrolyl, jako 2-pyrrolyl a 3-pyrrolyl, furyl, jako 2-furyl a 3-furyl, thienyl, jako 2-thienyl a 3-thienyl, imidazolyl, pyrazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, thiazolyl, isothiazolyl, tetrazolyl, pyridazinyl, pyrazinyl, pyrimidinyl, indolyl, isoindolyl, indazolyl, ftalazinyl, chinolyl, isochinolyl, chinoxaliny, chinazolinyl, cinnolinyl, β-karbolinyl nebo benzokondenzované, cyklopentakondenzované, cyklohexakondenzované nebo cykloheptakondenzované deriváty těchto skupin. Heterocyklické systémy mohou být substituovány

ve všech vhodných polohách stejnými substituenty jako shora uvedené karbocyklické arylové systémy.

Z řady těchto heteroarylových skupin jsou vhodné monocyklické aromatické kruhové systémy obsahující 1, 2 nebo 3 heteroatomy, zejména 1 nebo 2 heteroatomy vybrané ze skupiny zahrnující N, O a S, které mohou být nesubstituované nebo jsou substituované 1, 2 nebo 3 substituenty vybrané ze skupiny zahrnující (C₁-C₆)-alkyl, (C₁-C₆)-alkoxy, fluor, chlor, nitro, amino, trifluormethyl, hydroxyl, (C₁-C₄)-alkoxykarbonyl, fenyl, fenoxi, benzyloxy a benzyl. Zejména jsou výhodné monocyklické nebo bicyklické aromatické 5-členné až 10-členné kruhové systémy mající 1 až 3 heteroatomy, zejména mající 1 nebo 2 heteroatomy vybrané ze skupiny zahrnující N, O a S, které mohou být substituovány 1 nebo 2 substituenty vybranými ze skupiny zahrnující (C₁-C₄)-alkyl, (C₁-C₄)-alkoxy, fenyl, fenoxi, benzyl a benzyloxy. Zvláště výhodné jsou 5-členné nebo 6-členné monocyklické heteroarylové skupiny a 9- nebo 10-členné bicyklické heteroarylové skupiny obsahující 1 nebo 2, zejména 1 heteroatom vybraný ze skupiny zahrnující N, O a S, které jsou nesubstituované nebo jsou substituované jak bylo popsáno shora.

Pokud dvě skupiny R¹ a R² společně představují dvojmocnou nasycenou nebo nenasycenou (C₂-C₉)-alkylenovou skupinu, pak tyto dvě skupiny tvoří společně se dvěma atomy dusíku ke kterým jsou vázány a centrální atom guanidinové skupiny, ke kterému jsou tyto dva atomy dusíku vázány, monocyklický 1,3-diazaheterocykl, který je vázán k atomu dusíku ve skupině (CH₂)₂-CO-NH ve své poloze 2. Příklady skupin takových 1,3-diazaheterocyklů, které mohou být jak je uvedeno u (C₂-C₉)-alkylenové skupiny a také na guanidinovém atomu uhlíku jsou 2-imidazolylová skupina, 4,5-dihydro-2-imidazolylová skupina, 1,4,5,6-tetrahydro-2-pyrimidinylová skupina nebo

4,5,6,7-tetrahydro-1H-1,3-diazepin-2-ylová skupina. Jestliže je 5-členný až 7-členný kruh kondenzován k vazbě uhlík-uhlík v (C₂-C₉)-alkylenové skupině, potom tvoří dvě skupiny R¹ a R², společně s atomy dusíku ke kterým jsou vázány a centrální atom guanidinové skupiny, ke kterému jsou tyto dva atomy dusíku vázány, bicyklický heterocykl, který je vázán k atomu dusíku ve skupině (CH₂)₂-CO-NH a který může být substituován jak je indikováno. Kondenzované 5-členné až 7-členné kruhy mohou být nasycené, mononenasycené nebo dinenasycené nebo aromatické. Tak například cyklopentanový kruh, cyklohexanový kruh, cyklohexenový kruh, cyklohexadienový kruh, cykloheptanový kruh nebo benzenový kruh mohou být kondenzované. Příklady skupin takových heterocyklů, které mohou být vázány k atomu dusíku ve skupině (CH₂)₂-CO-NH jsou 1,3a,4,5,6,6a-hexahydro-1,3-diazapentalen-2-ylová skupina, 1H-benzimidazol-2-ylová skupina, 3a,4,5,6,7,7a-hexahydro-1H-benzimidazol-2-ylová skupina, 4,5,6,7-tetrahydro-1H-benzimidazol-2-ylová skupina, 4,7-dihydro-1H-benzimidazol-2-ylová skupina nebo 1H-imidazo[4,5-b]pyridin-2-ylová skupina. Pokud je kondenzovaný kruh substituován a/nebo je-li (C₂-C₉)-alkylenová skupina substituována, pak jsou nezávisle navzájem monosubstituované nebo disubstituované stejnými nebo různými skupinami R³. Pokud alkylové skupiny představující R¹ a/nebo R² jsou substituované, pak jsou výhodně nezávisle monosubstituované nebo disubstituované, zejména monosubstituované stejnými nebo různými skupinami R³.

Sloučeniny obecného vzorce I mohou obsahovat opticky aktivní atomy uhlíku, jejichž konfigurace je nezávisle R nebo S. Sloučeniny obecného vzorce I mohou být ve formě čistých enantiomerů nebo čistých diastereomerů nebo ve formě jejich enantiomerních směsí, například ve formě racemátů nebo ve formě směsí diastereomerů. Předkládaný vynález zahrnuje jak čisté enantiomery i směsi enantiomerů a rovněž čisté diastereomery a směsi diastereomerů. Vynález zahrnuje směsi

dvou nebo více stereoizomerů obecného vzorce I a všechny poměry stereoizomerů ve směsi. Sloučeniny obecného vzorce I mohou být případně přítomné jako E izomery nebo Z izomery. vynález se týká jak čistých E izomerů a čistých Z izomerů a směsí E a Z izomerů ve všech poměrech. Vynález také zahrnuje všechny tautomerní formy sloučenin obecného vzorce I, například kromě formy uvedené v obecném vzorci I, také formu, ve které je acylguanidinová jednotka přítomná jako skupina $-CO-N=C(NHR^1)-NR^2R^6$ a všechny ostatní formy, které se liší různými polohami pohyblivých atomů uhlíku. Diastereomery, zahrnující E/Z izomery mohou být rozděleny na jednotlivé izomery například chromatografií. Racemáty lze rozdělit na jednotlivé enantiomery známými způsoby, například chromatografií na chirální fázi nebo jejich štěpením. Stereochemicky jednotné sloučeniny obecného vzorce I mohou také být získány použitím stereochemicky jednotných výchozích materiálů nebo použitím stereoselektivních reakcí.

Fyziologicky snášitelné soli sloučenin obecného vzorce I jsou netoxické soli, které jsou fyziologicky přijatelné, zejména farmaceuticky využitelné soli. Takové soli sloučenin obecného vzorce I obsahující kyselé skupiny, například karboxyl, jsou například soli alkalického kovu nebo soli kovů alkalických zemin, jako například sodné soli, draselné soli, hořečnaté soli a vápenaté soli a rovněž soli s fyziologicky snášitelnými kvarterními amonnými ionty a kyselé adiční soli s amoniakem a fyziologicky snášitelnými organickými aminy, jako je například triethylamin, ethanolamin nebo tris-(2-hydroxyethyl)amin. Sloučeniny obecného vzorce I obsahující báze skupiny tvoří adiční soli, například s anorganickými kyselinami, jako je kyselina chlorovodíková, kyselina sírová nebo kyselina fosforečná, nebo s organickými karboxylovými kyselinami a sulfonovými kyselinami, jako je kyselina octová, kyselina citronová, kyselina benzoová, kyselina maleinová, kyselina fumarová, kyselina vinná, kyselina methansulfonová nebo kyselina p-toluensulfonová.

Sloučeniny obecného vzorce I, které obsahují bázičnou skupinu a kyselou skupinu, například guanidinovou skupinu a karboxylovou skupinu, mohou být přítomné jako obojetné iony (betainy), které jsou rovněž zahrnuty do předkládaného vynálezu.

Fyziologicky snášitelný anion Q^- , který je obsažen ve sloučeninách obecného vzorce I, kde R^4 je alkylová skupina, která je substituována pozitivně nabitou amoniiovou skupinou je zejména jednomocný anion nebo ekvivalent vícemocného anionu netoxické, fyziologicky upotřebitelné, zejména také farmaceuticky upotřebitelné, anorganické nebo organické kyseliny, například výše jmenovaný anion nebo ekvivalent anionu, pro tvorbu kyselých adičních solí. Q^- může také být například anion (resp. ekvivalent anionu) ze skupiny, kterou tvoří chlorid, sulfát, fosfát, acetát, citrát, benzoát, maleát, fumarát, tartrát, methansulfonát a p-toluensulfonát.

Soli mohou být ze sloučenin obecného vzorce I získány obvyklým, odborníkům známým způsobem, například reakcí sloučeniny obecného vzorce I s organickou nebo anorganickou kyselinou nebo bází v rozpouštědle nebo dispergátoru nebo výměnou kationu nebo anionu z jiné soli. Předkládaný vynález také zahrnuje všechny soli sloučenin obecného vzorce I, které v důsledku nízké fyziologické snášitelnosti se nehodí pro použití jako léčivo, ale přichází v úvahu např. jako meziprodukty pro provedení dalších chemických modifikací sloučenin obecného vzorce I nebo jako výchozí materiály pro přípravu fyziologicky snášitelných solí.

Předkládaný vynález dále zahrnuje všechny solváty sloučenin obecného vzorce I, například hydráty nebo adukty s alkoholy a také deriváty sloučenin obecného vzorce I, například estery, proléčiva a ostatní fyziologicky snášitelné deriváty a rovněž aktivní metabolity sloučenin obecného vzorce I. Předmětem vynálezu jsou zejména proléčiva sloučenin obecného vzorce I,

které mohou být převedeny při fyziologických podmínkách na sloučeniny obecného vzorce I. Vhodná proléčiva sloučenin obecného vzorce I, tj. chemicky modifikované deriváty sloučenin obecného vzorce I mající vlastnosti, které jsou zlepšené žádoucím způsobem, jsou odborníkům zřejmé. Podrobnější údaje o léčivech jsou například v Fleisher a další, *Advanced Drug Delivery Reviews* 19 (1996) 115-130; *Design of Products*, H. Bundgaard, Ed., Elsevier, 1985; H. Bundgaard, *Drugs of the Future* 16 (1991) 443; Sauliner a kol., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 4 (1994) 1985; Safadi a další, *Pharmaceutical Res.* 10 (1983) 1350, které jsou zde uváděny jako odkaz. Vhodná proléčiva sloučenin obecného vzorce I jsou zejména esterová proléčiva skupin karboxylových kyselin, zejména skupiny COOH, která je přítomna když je R⁴ ve skupině COOR⁴ vodík, například alkylestery této skupiny jako (C₁-C₆)-alkylestery nebo (C₁-C₄)-alkylestery a rovněž acylátová proléčiva a karbamátová proléčiva acylovatelných dusíkatých skupin, jako jsou aminoskupiny a zejména guanidinové skupiny. Acylová proléčiva nebo karbamátová proléčiva mají jeden nebo několik (například 2) atomů vodíku vázaných v těchto skupinách na atom dusíku nahrazený acylovou nebo karbamátovou skupinou. Vhodné acylové skupiny a karbamátové skupiny pro acylová proléčiva a karbamátová proléčiva jsou například skupiny R¹⁰-CO a R¹¹O-CO, kde R¹⁰ je vodík, (C₁-C₁₈)-alkyl, (C₃-C₁₄)-cykloalkyl, (C₃-C₁₄)-cykloalkyl-(C₁-C₈)-alkyl, (C₅-C₁₄)-aryl, kde 1 až 5 atomů uhlíku může být nahrazeno heteroatomy, jako jsou N, O nebo S nebo (C₅-C₁₄)-aryl-(C₁-C₈)-alkyl-, kde 1 až 5 atomů uhlíku v arylové části může být nahrazeno heteroatomy, jako N, O nebo S a kde R¹¹ má významy uvedené pro R¹⁰ s výjimkou vodíku.

Ve sloučeninách obecného vzorce I jsou skupiny R¹ a R² výhodně vodík nebo společně jsou nasycená nebo nenasycená, zejména nasycená dvojmocná (C₂-C₅)-alkylenová skupina, zejména (C₂-C₄)-alkylenová skupina, zejména (C₂-C₃)-alkylenová skupina,

která je nesubstituovaná nebo je substituovaná jednou nebo více skupinami vybranými ze skupiny zahrnující halogen, (C₁-C₆)-alkyl, (C₁-C₆)-alkoxy, (C₆-C₁₄)-aryl, (C₆-C₁₄)-aryl-(C₁-C₆)-alkyl-, (C₅-C₁₄)-heteroaryl, (C₅-C₁₄)-heteroaryl-(C₁-C₆)-alkyl, (C₃-C₁₂)-cykloalkyl, (C₃-C₁₂)-cykloalkyl-(C₁-C₆)-alkyl- a oxo, kde 5-členný až 7-členný kruh je nasycený nebo nenasycený a je nesubstituovaný nebo je substituovaný R³, zejména jednou nebo více skupinami R³ a který je karbocyklický nebo heterocyklický obsahující jeden nebo dva atomy dusíku a může být kondenzovaný k vazbě uhlík-uhlík v alkylenové skupině. Ve sloučeninách obecného vzorce I jsou skupiny R¹ a R² zejména výhodně vodík nebo -(CH₂)_p-, kde p je číslo 2, 3, 4 nebo 5, výhodně číslo 2, 3 nebo 4, zvláště výhodně 2 nebo 3 a která je nesubstituovaná nebo je substituovaná jednou nebo více skupinami vybranými ze skupiny zahrnující halogen, (C₁-C₆)-alkyl, (C₁-C₆)-alkoxy, (C₆-C₁₄)-aryl, (C₆-C₁₄)-aryl-(C₁-C₆)-alkyl-, (C₅-C₁₄)-heteroaryl, (C₅-C₁₄)-heteroaryl-(C₁-C₆)-alkyl, (C₃-C₁₂)-cykloalkyl, (C₃-C₁₂)-cykloalkyl-(C₁-C₆)-alkyl- a oxo, kde 5-členný až 7-členný nasycený nebo nenasycený kruh je nesubstituovaný nebo je substituovaný R³, zejména jednou nebo dvěma skupinami R³ a který je karbocyklický nebo heterocyklický obsahující jeden nebo dva atomy dusíku a může být kondenzovaný k vazbě uhlík-uhlík ve skupině -(CH₂)_p-. Zvláště výhodně jsou skupiny R¹ a R² spolu skupina -(CH₂)_p-, kde p je číslo 2, 3, nebo 5, výhodně číslo 2, 3 nebo 4, zejména 2 nebo 3, která je nesubstituovaná. Zejména výhodně spolu R¹ a R² tvoří dvojmocnou skupinu -CH₂-CH₂-CH₂-, tj. R¹ a R² tvoří spolu s atomem dusíku ke kterému jsou vázány a s centrálním atomem uhlíku guanidinové skupiny, ke kterému jsou vázány 1,4,5,6-tetrahydro-2-pyrimidinylovou skupinu;

R³ je výhodně (C₁-C₁₀)-alkyl, (C₃-C₂₀)-monocykloalkyl, (C₅-C₂₀)-bicykloalkyl, (C₅-C₂₀)-tricykloalkyl, (C₁-C₈)-alkoxy, (C₆-C₁₄)-aryl, (C₆-C₁₄)-aryl-(C₁-C₄)-alkyl, (C₅-C₁₄)-heteroaryl, (C₅-C₁₄)-heteroaryl-(C₁-C₁₄)-alkyl,

halogen, trifluormethyl, kyano, oxo, $-N((C_1-C_4)\text{-alkyl})_2$ nebo $-NH-CO-(C_1-C_4)\text{-alkyl}$. R^3 je výhodněji $(C_1-C_4)\text{-alkyl}$, $(C_3-C_{10})\text{-monocykloalkyl}$, $(C_5-C_{12})\text{-bicykloalkyl}$, $(C_5-C_{12})\text{-tricykloalkyl}$, $(C_1-C_4)\text{-alkoxy}$, $(C_6-C_{14})\text{-aryl}$, $(C_6-C_{14})\text{-aryl-(C}_1\text{-C}_4\text{-alkyl)}$, halogen, trifluormethyl, kyano, oxo, $-N((C_1-C_4)\text{-alkyl})_2$ nebo $-NH-CO-(C_1-C_4)\text{-alkyl}$. Zejména výhodně R^3 je $(C_1-C_4)\text{-alkyl}$, $(C_3-C_{10})\text{-monocykloalkyl}$, $(C_5-C_{12})\text{-bicykloalkyl}$, $(C_5-C_{12})\text{-tricykloalkyl}$, $(C_1-C_4)\text{-alkoxy}$, $(C_6-C_{14})\text{-aryl}$, halogen, trifluormethyl, kyano, oxo, $-N((C_1-C_4)\text{-alkyl})_2$ nebo $-NH-CO-(C_1-C_4)\text{-alkyl}$;

R^4 je výhodně vodík nebo nesubstituovaný nebo substituovaný $(C_1-C_6)\text{-alkyl}$, zvláště výhodně vodík nebo $(C_1-C_6)\text{-alkyl}$, který je nesubstituovaný nebo je substituovaný skupinou vybranou ze souboru, který zahrnuje $(C_1-C_4)\text{-alkoxy}$, $(C_1-C_4)\text{-alkyl-S(O)}_2\text{-}$ a $-NR^7R^{7'}$, kde R^7 a $R^{7'}$ jsou nezávisle navzájem vodík nebo $(C_1-C_4)\text{-alkyl}$. R^4 je obzvláště výhodně vodík nebo nesubstituovaný nebo substituovaný $(C_1-C_4)\text{-alkyl}$, ještě výhodněji vodík nebo $(C_1-C_4)\text{-alkyl}$, který je nesubstituovaný nebo je substituovaný jak je uvedeno shora;

R^5 je výhodně $(C_1-C_{20})\text{-alkyl}$, $(C_3-C_{20})\text{-monocykloalkyl}$, $(C_5-C_{20})\text{-bicykloalkyl}$, $(C_5-C_{20})\text{-tricykloalkyl}$, $(C_6-C_{14})\text{-aryl}$, $(C_5-C_{14})\text{-heteroaryl}$, $(C_6-C_{14})\text{-aryl-(C}_1\text{-C}_6\text{-alkyl-}$ nebo $(C_5-C_{14})\text{-heteroaryl-(C}_1\text{-C}_6\text{-alkyl-}$, kde arylová skupina, heteroarylová skupina, alkylová skupina, monocykloalkylová skupina, bicykloalkylová skupina a tricykloalkylová skupina je nesubstituována nebo je substituována jedním, dvěma nebo třemi stejnými nebo různými skupinami R^3 . Výhodněji je R^5 $(C_1-C_{10})\text{-alkyl}$, $(C_3-C_{15})\text{-monocykloalkyl}$, $(C_5-C_{15})\text{-bicykloalkyl}$, $(C_5-C_{15})\text{-tricykloalkyl}$, $(C_6-C_{14})\text{-aryl}$, $(C_5-C_{14})\text{-heteroaryl}$, $(C_6-C_{14})\text{-aryl-(C}_1\text{-C}_6\text{-alkyl-}$ nebo $(C_5-C_{14})\text{-heteroaryl-(C}_1\text{-C}_6\text{-alkyl-}$, kde arylová skupina, heteroarylová skupina, alkylová skupina, monocykloalkylová skupina, bicykloalkylová skupina a tricykloalkylová skupina

je nesubstituována nebo je substituována jedním, dvěma nebo třemi stejnými nebo různými skupinami R^3 . Další výhodné skupiny R^5 jsou tvořeny skupinami (C_3-C_{20}) -monocykloalkyl, (C_5-C_{20}) -bicykloalkyl a (C_5-C_{20}) -tricykloalkyl, které mohou být substituované nebo jinak modifikované jak je uvedeno shora a z nich jsou navíc výhodné (C_5-C_{15}) -monocykloalkyl, (C_5-C_{15}) -bicykloalkyl, (C_5-C_{15}) -tricykloalkyl. Další výhodná skupina skupin R^5 je tvořena skupinami (C_1-C_{20}) -alkyl, (C_6-C_{14}) -aryl, (C_5-C_{14}) -heteroaryl, (C_6-C_{14}) aryl- (C_1-C_6) -alkyl- nebo (C_5-C_{14}) -heteroaryl- (C_1-C_6) -alkyl, ze kterých jsou výhodné (C_6-C_{14}) -aryl a (C_5-C_{14}) -heteroaryl, které mohou být substituované nebo jinak modifikované, jak je uvedeno shora. Zvláště výhodné skupiny R^5 jsou tvořeny skupinami fenyl a naftyl, tj. fenyl, 1-naftyl a 2-naftyl, které mohou být nesubstituované nebo jsou substituované jak je uvedeno shora;

R^6 je výhodně vodík nebo (C_1-C_6) -alkyl-O-CO, zejména vodík nebo (C_1-C_6) -alkyl-O-CO, zvláště vodík.

Výhodné sloučeniny obecného vzorce I jsou ty sloučeniny, kde jedna nebo více skupin mají výhodné významy nebo jeden nebo několik příslušných označení a všechny kombinace takových výhodných významů nebo specifických označení jsou předmětem předkládaného vynálezu.

Zvláště výhodné sloučeniny obecného vzorce I jsou ty sloučeniny, ve kterých je R^1 a R^2 vodík nebo spolu tvoří nasycenou nebo nenasycenou dvojmocnou (C_2-C_5) -alkylenovou skupinu, zejména atom vodíku nebo skupinu $-(CH_2)_p^-$, kde p je číslo 2, 3, 4 nebo 5, kde (C_2-C_5) -alkylenová skupina a skupina $-(CH_2)_p^-$ je nesubstituovaná nebo je substituovaná skupinou vybranou ze souboru zahrnující halogen, (C_1-C_6) -alkyl, (C_1-C_6) -alkoxy, (C_6-C_{14}) -aryl, (C_6-C_{14}) -aryl- (C_1-C_6) -alkyl-, (C_5-C_{14}) -heteroaryl, (C_5-C_{14}) -heteroaryl- (C_1-C_6) -alkyl, (C_3-C_{12}) -cykloalkyl, (C_3-C_{12}) -cykloalkyl- (C_1-C_6) -alkyl- a oxo, kde 5-členný až

7-členný nasycený nebo nenasycený kruh je nesubstituovaný nebo je substituovaný R^3 , zejména jednou nebo dvěma skupinami R^3 a který je karbocyklický nebo heterocyklický obsahující jeden nebo dva atomy dusíku a může být kondenzovaný k vazbě uhlík-uhlík ve skupině (C_2-C_5) -alkylen a ve skupině $-(CH_2)_p-$;

R^3 je (C_1-C_{10}) -alkyl, (C_3-C_{20}) -monocykloalkyl, (C_5-C_{20}) -bicykloalkyl, (C_5-C_{20}) -tricykloalkyl, (C_1-C_8) -alkoxy, (C_6-C_{14}) -aryl, (C_5-C_{14}) -heteroaryl, (C_6-C_{14}) -aryl- (C_1-C_4) -alkyl, (C_5-C_{14}) -heteroaryl- (C_1-C_4) alkyl, halogen, trifluormethyl, kyano, oxo, $-N((C_1-C_4)$ -alkyl) $_2$ nebo $-NH-CO-(C_1-C_4)$ -alkyl;

R^4 je vodík nebo (C_1-C_6) -alkyl, který je nesubstituovaný nebo je substituovaný skupinou vybranou ze souboru, který zahrnuje (C_1-C_4) -alkoxy, (C_1-C_4) -alkyl- $S(O)_2-$ a $-NR^7R^7-$, kde R^7 a R^7- jsou nezávisle navzájem vodík nebo (C_1-C_4) -alkyl;

R^5 je (C_1-C_{20}) -alkyl, (C_3-C_{20}) -monocykloalkyl, (C_5-C_{20}) -bicykloalkyl, (C_5-C_{20}) -tricykloalkyl, (C_6-C_{14}) -aryl, (C_5-C_{14}) -heteroaryl, (C_6-C_{14}) -aryl- (C_1-C_6) -alkyl- nebo (C_5-C_{14}) -heteroaryl- (C_1-C_6) -alkyl-, kde arylová skupina, heteroarylová skupina, alkylová skupina, monocykloalkylová skupina, bicykloalkylová skupina a tricykloalkylová skupina je nesubstituována nebo je substituována jedním, dvěma nebo třemi stejnými nebo různými skupinami R^3 ;

R^6 je vodík nebo (C_1-C_6) -alkyl-O-CO-;

ve všech svých stereoizomerních formách a jejich směsi ve všech poměrech a jejich fyziologicky snášitelné soli a proléčiva.

Velmi výhodné sloučeniny obecného vzorce I jsou ty sloučeniny, ve kterých je R^1 a R^2 vodík nebo spolu tvoří nasycenou nebo nenasycenou dvojmocnou (C_2-C_4) -alkylenovou

skupinu, zejména atom vodíku nebo skupinu $-(CH_2)_p-$, kde p je číslo 2, 3 nebo 4, kde (C_2-C_4) -alkylenová skupina a skupina $-(CH_2)_p-$ je nesubstituovaná nebo je substituovaná skupinou vybranou ze souboru zahrnující halogen, (C_1-C_6) -alkyl, (C_1-C_6) -alkoxy, (C_6-C_{14}) -aryl, (C_6-C_{14}) -aryl- (C_1-C_6) -alkyl-, (C_5-C_{14}) -heteroaryl, (C_5-C_{14}) -heteroaryl- (C_1-C_6) -alkyl-, (C_3-C_{12}) -cykloalkyl, (C_3-C_{12}) -cykloalkyl- (C_1-C_6) -alkyl- a oxo, kde 5-členný až 7-členný nasycený nebo nenasycený kruh je nesubstituovaný nebo je substituovaný R^3 , zejména jednou nebo dvěma skupinami R^3 a který je karbocyklický nebo heterocyklický obsahující jeden nebo dva atomy dusíku a může být kondenzovaný k vazbě uhlík-uhlík ve skupině (C_2-C_4) -alkylen a ve skupině $-(CH_2)_p-$;

R^3 je (C_1-C_4) -alkyl, (C_3-C_{10}) -monocykloalkyl, (C_5-C_{12}) -bicykloalkyl, (C_5-C_{12}) -tricykloalkyl, (C_1-C_4) -alkoxy, (C_6-C_{14}) -aryl, halogen, trifluormethyl, kyano, oxo, $-N((C_1-C_4)\text{-alkyl})_2$ nebo $-NH-CO-(C_1-C_4)\text{-alkyl}$;

R^4 je vodík nebo (C_1-C_6) -alkyl;

R^5 je (C_1-C_{10}) -alkyl, (C_3-C_{15}) -monocykloalkyl, (C_5-C_{15}) -bicykloalkyl, (C_5-C_{15}) -tricykloalkyl, (C_6-C_{14}) -aryl, (C_5-C_{14}) -heteroaryl, (C_6-C_{14}) -aryl- (C_1-C_6) -alkyl- nebo (C_5-C_{14}) -heteroaryl- (C_1-C_6) -alkyl-, kde arylová skupina, heteroarylová skupina, alkylová skupina, monocykloalkylová skupina, bicykloalkylová skupina a tricykloalkylová skupina je nesubstituována nebo je substituována jedním, dvěma nebo třemi stejnými nebo různými skupinami R^3 ;

R^6 je vodík nebo (C_1-C_4) -alkyl-O-CO-;

ve všech svých stereoizomerních formách a jejich směsi ve všech poměrech a jejich fyziologicky snášitelné soli a jejich proléčiva.

Zvláště výhodné sloučeniny obecného vzorce I jsou ty sloučeniny, ve kterých je R^1 a R^2 vodík nebo spolu tvoří nasycenou nebo nenasycenou dvojmocnou (C_2-C_3)-alkylenovou skupinu, zejména atom vodíku nebo skupinu $-(CH_2)_p^-$, kde p je číslo 2 nebo 3, kde (C_2-C_3)-alkylenová skupina a skupina $-(CH_2)_p^-$ je nesubstituovaná nebo je substituovaná skupinou vybranou ze souboru zahrnující halogen, (C_1-C_6)-alkyl, (C_1-C_6)-alkoxy, (C_6-C_{14})-aryl, (C_6-C_{14})-aryl- (C_1-C_6)-alkyl-, (C_5-C_{14})-heteroaryl, (C_5-C_{14})-heteroaryl- (C_1-C_6)-alkyl-, (C_3-C_{12})-cykloalkyl, (C_3-C_{12})-cykloalkyl- (C_1-C_6)-alkyl- a oxo, kde 5-členný až 7-členný nasycený nebo nenasycený kruh je nesubstituovaný nebo je substituovaný R^3 , zejména jednou nebo dvěma skupinami R^3 a který je karbocyklický nebo heterocyklický obsahující jeden nebo dva atomy dusíku a může být kondenzovaný k vazbě uhlík-uhlík ve skupině (C_2-C_3)-alkylen a ve skupině $-(CH_2)_p^-$;

R^3 je (C_1-C_4)-alkyl, (C_3-C_{10})-monocykloalkyl, (C_5-C_{12})-bicykloalkyl, (C_5-C_{12})-tricykloalkyl, (C_1-C_4)-alkoxy, (C_6-C_{14})-aryl, halogen, trifluormethyl, kyano, oxo, $-N((C_1-C_4)\text{-alkyl})_2$ nebo $-NH-CO-(C_1-C_4)\text{-alkyl}$.

R^4 je vodík nebo (C_1-C_6)-alkyl;

R^5 je (C_1-C_{10})-alkyl, (C_3-C_{15})-monocykloalkyl, (C_5-C_{15})-bicykloalkyl, (C_5-C_{15})-tricykloalkyl, (C_6-C_{14})-aryl, (C_5-C_{14})-heteroaryl, (C_6-C_{14})-aryl- (C_1-C_6)-alkyl- nebo (C_5-C_{14})-heteroaryl- (C_1-C_6)-alkyl-, kde arylová skupina, heteroarylová skupina, alkylová skupina, monocykloalkylová skupina, bicykloalkylová skupina a tricykloalkylová skupina je nesubstituována nebo je substituována jedním, dvěma nebo třemi stejnými nebo různými skupinami R^3 .

R^6 je vodík nebo (C_1-C_4)-alkyl-O-CO-;

ve všech svých stereoizomerních formách a jejich směsi ve všech poměrech a jejich fyziologicky snášitelné soli a jejich proléčiva.

Dále jsou výhodné sloučeniny ty sloučeniny obecného vzorce I, kde R^5 je (C_6-C_{14}) -aryl nebo (C_5-C_{14}) -heteroaryl, výhodně (C_6-C_{14}) -aryl, kde arylová a heteroarylová skupina je nesubstituována nebo je substituována jednou, dvěma nebo třemi stejnými nebo různými skupinami R^3 a výhodně je nesubstituována nebo je substituována jednou nebo dvěma stejnými nebo různými skupinami R^3 , ve všech svých stereoizomerních formách a jejich směsích ve všech poměrech a jejich fyziologicky snášitelné soli a jejich proléčiva. Ještě výhodnější sloučeniny obecného vzorce I jsou ty sloučeniny, kde R^5 je naftylová skupina, jako 1-naftylová skupina nebo 2-naftylová skupina, která je nesubstituovaná nebo je substituovaná jednou, dvěma nebo třemi skupinami R^3 a která je výhodně nesubstituovaná, jako je nesubstituovaná 1-naftylová skupina nebo nesubstituovaná 2-naftylová skupina, ve všech svých stereoizomerních formách a jejich směsích ve všech poměrech a jejich fyziologicky snášitelné soli a jejich proléčiva.

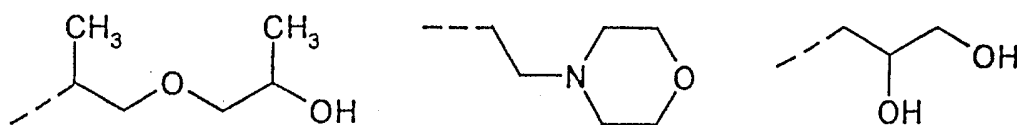
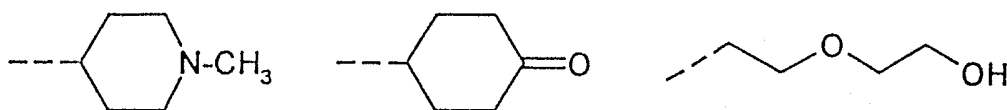
Výhodné sloučeniny obecného vzorce I jsou dále ty sloučeniny, kde atom uhlíku, ke kterému jsou vázány dvě skupiny R^4O-CO- a R^5-SO_2-NH- má konfiguraci S ve všech svých stereoizomerních formách a jejich směsích ve všech poměrech a jejich fyziologicky snášitelné soli a jejich proléčiva.

Specifická skupina sloučenin obecného vzorce I je tvořena sloučeninami, kde R^1 a R^2 jsou nezávisle navzájem vodík nebo (C_1-C_6) -alkyl, který je nesubstituován nebo substituován R^3 , nebo kde skupiny R^1 a R^2 spolu tvoří nasycenou nebo nenasyčenou dvojmocnou (C_2-C_9) -alkylenovou skupinu, například

skupinu $-(\text{CH}_2)_p-$, kde p je 2, 3, 4, 4, 5, 6, 7, 8 nebo 9, která je nesubstituovaná nebo je substituovaná jednou nebo více skupinami vybranými ze skupiny zahrnující halogen, (C_1-C_6) -alkyl, (C_1-C_6) -alkoxy, $(\text{C}_6-\text{C}_{14})$ -aryl, $(\text{C}_6-\text{C}_{14})$ -aryl- (C_1-C_6) -alkyl, $(\text{C}_5-\text{C}_{14})$ -heteroaryl, (C_5-C_4) -heteroaryl- (C_1-C_6) -alkyl, $(\text{C}_3-\text{C}_{12})$ -cykloalkyl, $(\text{C}_3-\text{C}_{12})$ -cykloalkyl- (C_1-C_6) -alkyl- a oxo, kde 5-členný až 7-členný nasycený kruh, který je nesubstituovaný nebo je substituovaný R^3 , zejména jedním nebo dvěma R^3 , a který je karbocyklický kruh nebo heterocyklický kruh obsahující jeden nebo dva atomy dusíku, může být kondenzovaný k vazbě uhlík-uhlík (C_2-C_9) -alkylenové skupiny;

R^3 je (C_1-C_8) -alkyl, (C_1-C_8) -alkoxy, $(\text{C}_5-\text{C}_{14})$ -aryl, $(\text{C}_5-\text{C}_{14})$ -aryl- (C_1-C_4) -alkyl, $(\text{C}_5-\text{C}_{14})$ -heteroaryl, $(\text{C}_5-\text{C}_{14})$ -heteroaryl- (C_1-C_4) alkyl, halogen, trifluormethyl, hydroxyl, oxo, nitro, amino, $-\text{NH}-(\text{C}_1-\text{C}_4)$ -alkyl, $-\text{N}((\text{C}_1-\text{C}_4)\text{-alkyl})_2$, $-\text{NH}-\text{CO}-(\text{C}_1-\text{C}_4)\text{-alkyl}$, $-\text{CO}-(\text{C}_1-\text{C}_4)\text{-alkyl}$;

R^4 je vodík, (C_1-C_6) -alkyl- $\text{CO}-\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_4)$ -alkyl nebo (C_1-C_6) -alkyl, který je nesubstituovaný nebo je substituovaný skupinou vybranou ze souboru, který zahrnuje hydroxyl, (C_1-C_4) -alkoxy, (C_1-C_4) -alkyl- $\text{S}(\text{O})_2-$, $-\text{NR}^7\text{R}^7-$ a $-\text{N}^+\text{R}^7\text{R}^7-\text{R}^7--\text{Q}^-$, kde R^7 , R^7- a R^7-- jsou nezávisle navzájem vodík, (C_1-C_6) -alkyl, $(\text{C}_5-\text{C}_{14})$ -aryl nebo $(\text{C}_5-\text{C}_{14})$ -aryl- (C_1-C_6) -alkyl a Q^- je fyziologicky přijatelný anion nebo kde R^4 je skupina



kde volné vazby, přes které jsou skupiny vázány jsou označeny přerušovanou čarou.

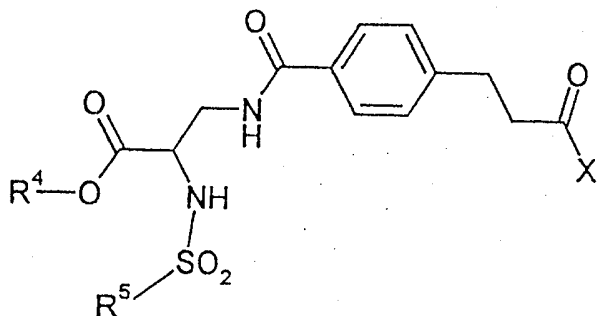
R^5 je (C_1 - C_{20})-alkyl, (C_5 - C_{20})-monocykloalkyl, (C_5 - C_{20})-bicykloalkyl, (C_5 - C_{20})-tricykloalkyl, (C_6 - C_{14})-aryl, (C_5 - C_{14})-heteroaryl, (C_6 - C_{14})-aryl-(C_1 - C_6)-alkyl- nebo (C_5 - C_{14})-heteroaryl-(C_1 - C_6)-alkyl-, kde arylová skupina, heteroarylová skupina, alkylová skupina, monocykloalkylová skupina, bicykloalkylová skupina a tricykloalkylová skupina je nesubstituována nebo je substituována jedním, dvěma nebo třemi skupinami R^3 a kde v alkylové, monocykloalkylové, bicykloalkylové a tricykloalkylové skupině může být jeden nebo více atomů uhlíku, zejména jeden, dva nebo tři atomy uhlíku nahrazeno stejnými nebo různými atomy vybranými z dusíku, kyslíku a síry.

R^6 je vodík, (C_1 - C_6)-alkyl-O-CO-, hydroxyl, (C_1 - C_6)-alkyl-O-CO-O- nebo nitro; všechny jejich stereoizomerní formy a jejich směsi ve všech poměrech a jejich fyziologicky přijatelné soli a jejich proléčiva.

Předkládaný vynález se také týká způsobu přípravy sloučenin obecného vzorce I. Sloučeniny se mohou obecně připravit například v průběhu konvergentní syntézy, vazbou dvou nebo více fragmentů, které mohou být odvozeny z obecného vzorce I. Při přípravě sloučenin obecného vzorce I může být obecně výhodné nebo nezbytné zavést v průběhu syntézy funkční skupiny které zabrání v příslušném stupni syntézy nežádoucím reakcím nebo vedlejšími reakcím ve formě prekurzorů, které jsou potom převedeny na žádané funkční skupiny nebo na přechodné blokové funkční skupiny strategií pro chránění skupin. Takové strategie jsou dobře známé odborníkům (viz. například Greene a Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, Wiley, 1991). Jako příklady prekurzorových skupin se uvádějí nitroskupiny a kyanoskupiny, které mohou být

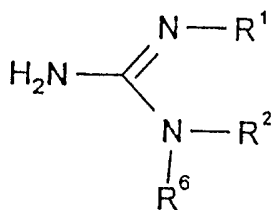
později převedeny redukcí, například katalytickou hydrogenací na aminoskupiny a aminomethylové skupiny.

Sloučeniny obecného vzorce I se mohou připravit například známým způsobem spojením karboxylové kyseliny nebo derivátu karboxylové kyseliny obecného vzorce II



II

kde R^4 a R^5 mají význam definovaný pro vzorec I, nebo kde jsou alternativně funkční skupiny přítomné ve formě prekurzorů, které jsou později převedeny na skupiny přítomné ve sloučenině obecného vzorce I nebo kde jsou funkční skupiny přítomné v chráněné formě, a ve kterých je X nukleofilně substituovatelná odštěpující se skupina, s guanidinem nebo guanidinovým derivátem obecného vzorce III



III

kde R^1 , R^2 a R^6 mají význam definovaný pro vzorec I nebo jsou alternativně funkční skupiny přítomné ve formě prekurzorů, které jsou později převedeny na skupiny přítomné ve sloučeninách obecného vzorce I nebo jsou funkční skupiny přítomné v chráněné formě.

Skupina COX v obecném vzorci II je výhodně skupina

karboxylové kyseliny COOH nebo derivát aktivované karboxylové skupiny. X je například hydroxyl nebo halogen, zejména chlor nebo brom, alkoxy, výhodně methoxy nebo ethoxy, aryloxy, například fenoxi nebo pentafluorfenoxi, fenylthio, methylthio, 2-pyridylthio nebo skupina dusíkatého heterocyklu vázaného přes atom dusíku, zejména azolu, jako je například 1-imidazol. X může dále být například ((C₁-C₄)-alkyl)-O-CO-O- nebo tolylsulfonyloxy a aktivovaný derivát kyseliny může být směsný anhydrid.

Jestliže je X hydroxyl, tj. jestli guanidin obecného vzorce III reaguje s karboxylovou kyselinou, potom je karboxylová kyselina nejprve výhodně aktivována. Aktivace se může provést například s dicyklohexylkarbodiimidem (DCCI) nebo s O-((kyano(ethoxykarbonyl)-metylen)amino)-1,1,3,3-tetramethyluronium tetrafluorborátem (TOTU; König a spolupracovníci, Proc. 21st Europ. Peptide Symp. 1990 (Eds. Giralt, Andreu), Escom, Leiden 1991, str. 143) nebo ostatními aktivačními činidly známými v chemii peptidů.

Vedle volných guanidinů obecného vzorce III se mohou také použít při reakci se sloučeninami obecného vzorce II také guanidiniové soli, ze kterých se volné guanidiny připraví in situ nebo v odděleném stupni bází. Reakce derivátu aktivované karboxylové kyseliny obecného vzorce II s guanidinem (derivátem) obecného vzorce III se výhodně provede známým způsobem v protickém nebo aprotickém polárním, ale inertním organickém rozpouštědle. V těchto případech jsou výhodná rozpouštědla jako methanol, isopropanol, terc.butanol, dimethylformamid nebo tetrahydrofuran, při teplotách od 0 °C do teploty varu těchto rozpouštědel, například při reakci methylesteru (X = methoxy) nebo ethylesteru (X = ethoxy) s guanidiny. Reakce sloučenin typu COX s guanidiny se výhodně provádějí v aprotickém rozpouštědle, jako je dimethylformamid, tetrahydrofuran, dimethoxyethan nebo dioxan, a je-li to výhodné, za přidání báze, jako je

například terc.butoxid draselný nebo methoxid sodný. Nicméně často se může použít také při reakci sloučenin obecného vzorce II s guanidiny jako rozpouštědlo voda, například když se použije báze jako je hydroxid sodný. Jestliže je X například chlor, reakce se výhodně provede za přidání zachycovače kyseliny, například přidáním báze nebo v přítomnosti přebytku guanidinu (nebo derivátu) pro vázání vznikající hydrohalogenové kyseliny. Reakční směs se zpracuje a je-li to žádoucí, reakční produkt se potom čistí odborníkům známými způsoby.

Ochranné skupiny, případně ještě přítomné v produktech získaných ze sloučenin obecného vzorce II a III se potom odstraní standardními způsoby. Například terc.butylesterové skupiny se převedou na skupiny karboxylové kyseliny zpracováním s kyselinou trifluoroctovou, benzylové skupiny se odstraní hydrogenací nebo fluorenylmethoxykarbonylové skupiny se odstraní sekundárními aminy. Je-li to žádoucí, další reakce se provedou standardními způsoby, například acylační reakce nebo esterifikační reakce. Dále se mohou provést známými postupy konverze na fyziologicky snášitelné soli nebo proléčiva.

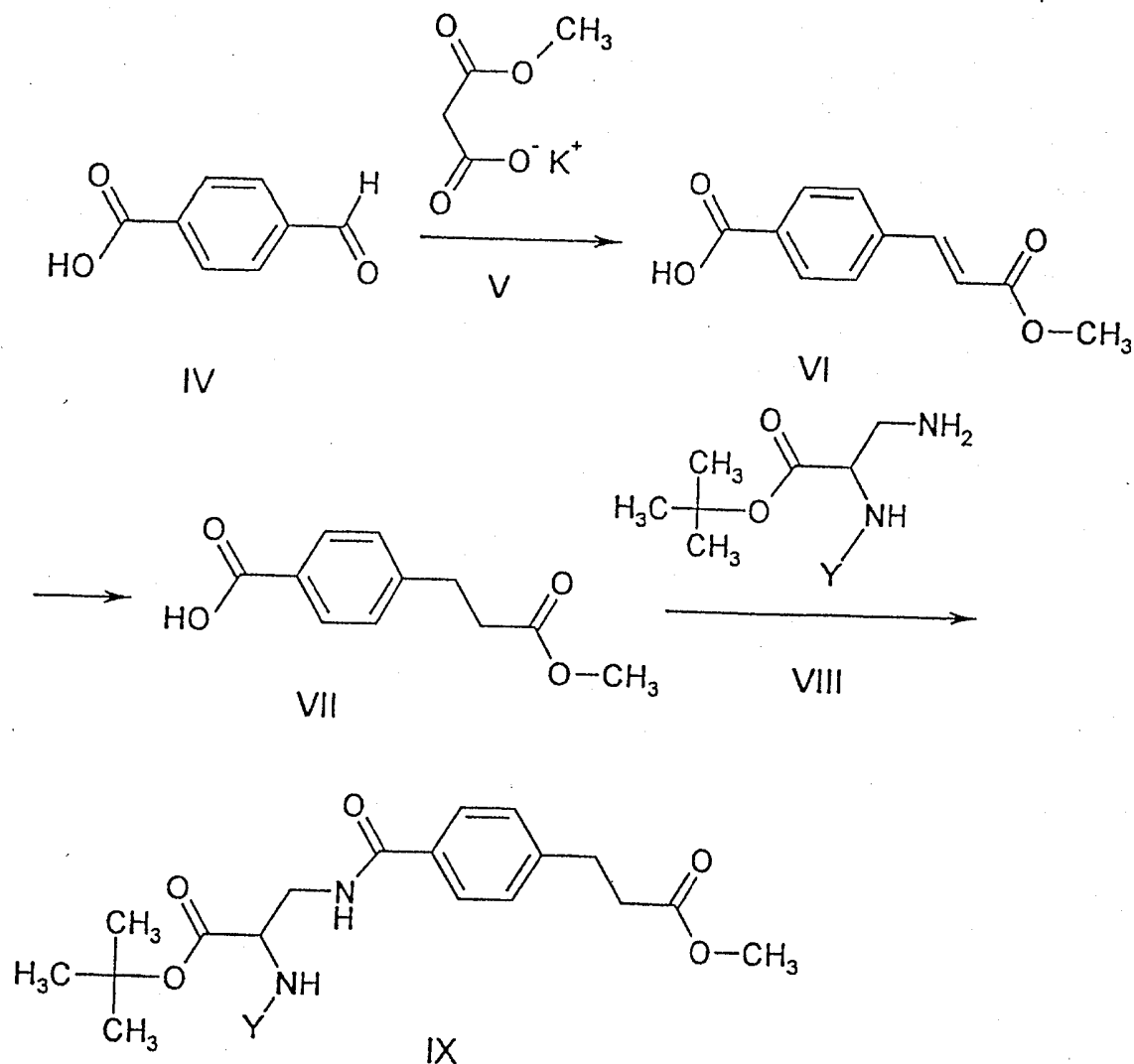
Výchozí složky obecného vzorce II nebo III, které jsou vázány za vzniku sloučenin obecného vzorce I jsou komerčně dostupné nebo se mohou připravit analogicky postupy popsány v literatuře. Příprava výchozích složek obecného vzorce II je ilustrována v následujícím schématu 1, přičemž předkládaný vynález není omezen na přípravu těchto výchozích složek. Odborníkům nepůsobí problém provést modifikaci uvedených syntéz, které jsou nezbytné pro přípravu dalších sloučenin podle vynálezu.

Tak, karboxaldehyd vzorce IV může reagovat například v přítomnosti pyridinu a piperidinu, se solí esteru malonové kyseliny vzorce V za získání derivátu kyseliny skořicové

vzorci VI, který poskytuje po hydrogenaci, například v přítomnosti palladia na uhlíku sloučeninu vzorce VII. Po aktivaci skupiny karboxylové kyseliny může být sloučenina vzorce VII kondenzována s derivátem 2,3-diaminopropionové kyseliny vzorce VIII za získání sloučeniny vzorce IX (schéma 1). Kondenzace se může provést například v přítomnosti TOTU nebo dalšího obvyklého činidla pro aktivaci karboxylových kyselin.

Ve vzorci VIII může být Y skupina R^5-SO_2- , která je přítomná ve finálních sloučeninách obecného vzorce I podle vynálezu a která může zůstat v molekule nebo Y může být skupina která dočasně chrání aminoskupinu ve 2-poloze a která je v dalším stupni odstraněna za získání volné aminoskupiny, která může potom být konvertována na skupinu R^5SO_2-NH standardními postupy pro přípravu sulfonamidů, například reakcí volné aminoskupiny se sulfonylchloridem obecného vzorce R^5-SO_2-Cl . Příklad chránící skupiny představující Y je benzyloxykarbonylová skupina (skupina Z), která může být odstraněna katalytickou hydrogenací. Sulfonylchloridy obecného vzorce R^5-SO_2-Cl a ostatní deriváty sulfonové kyseliny vhodné pro zavedení skupiny R^5-SO_2 jsou komerčně dostupné nebo se mohou připravit analogickými postupy popsány v literatuře. Vedle terc.butylesteru přítomného ve sloučeninách vzorců VIII a IX mohou být přítomné další estery, které buď pouze dočasně pouze chrání kyselou skupinu nebo které mohou být přítomné ve finálních sloučeninách obecného vzorce I podle vynálezu a mohou zůstat v molekule. Sloučeniny analogické sloučenině vzorce VI se mohou také získat jinými postupy pro konverzi karboxylové skupiny na alken nebo například Wittigovou reakcí.

Schéma 1



Sloučeniny vzorce IX jsou příklady sloučenin obecného vzorce II, kde X je methoxy. Tyto sloučeniny a analogické sloučeniny, které se získají ze syntézy popsané shora a které obsahují skupinu, která je derivátem aktivované karboxylové kyseliny, mohou reagovat přímo se sloučeninami obecného vzorce III. Sloučeniny získané ve shora uvedené syntéze mohou být nicméně nejprve konvertovány za standardních podmínek štěpením methylesterové skupiny nebo jiné esterové skupiny přítomné v příslušné poloze jako ve sloučeninách vzorce IX na

odpovídající karboxylové kyseliny, které potom reagují s guanidiny obecného vzorce III po in situ aktivaci, například s TOTU nebo DCCL nebo po konverzi na deriváty aktivované karboxylové kyseliny. Jestliže, jako deriváty aktivované kyseliny se mají připravit například chloridy karboxylové kyseliny (vzorec II, X = Cl), tato konverze se může provést například thionylchloridem. Jestliže se mají připravit například methylestery (vzorec II, X = methoxy) z karboxylových kyselin, toto se může provést zpracováním plynným chlorovodíkem v methanolu. Další aktivované deriváty kyselin se mohou připravit známým způsobem z chloridů karboxylových kyselin nebo přímo z karboxylových kyselin na kterých jsou založeny (vzorec II, X = OH). Jako příklad se uvádějí imidazolidy (vzorec II, X = 1-imidazolyl), které se získají zpracováním kyselin s karbonylimidazolem (Staab, Angew. Chem. Int. Ed. Engl., 1, 351-367 (1962)) nebo směsné anhydridy, které se získají například reakcí s esterem kyseliny chlormravenčí nebo s tosylchloridem v přítomnosti aminů, jako je triethylamin v inertním rozpouštědle. Řada vhodných metod pro přípravu derivátů aktivované kyseliny karboxylové je podrobně popsána v J. March, Advanced Organic Chemistry, 3. vydání, John Wiley & Sons, 1985, str. 350.

Sloučeniny obecného vzorce I jsou cennými farmaceuticky aktivními složkami, které jsou vhodné například pro terapii a profylaxi chorob kosti, nádorových nemocí nebo kardiovaskulárních nemocí. Sloučeniny obecného vzorce I a jejich fyziologicky snášitelné soli a jejich proléčiva mohou být podávána zvířatům, výhodně savcům a zejména lidem jako farmaceutika pro terapii nebo profylaxi. Mohou být podávány samotné nebo ve směsi s jinými nebo ve formě farmaceutických prostředků které dovolují enterální nebo parenterální podání a které jako aktivní složku obsahují účinnou dávku alespoň jedné sloučeniny obecného vzorce I a/nebo její fyziologicky snášitelných solí a/nebo jejich proléčiv, vedle obvyklých farmaceuticky přijatelných nosičů a/nebo aditiv.

Předkládaný vynález se také týká sloučenin obecného vzorce I a/nebo jejich fyziologicky snášitelných solí a nebo jejich proléčiv pro použití jako farmaceutik, pro použití sloučenin obecného vzorce I a/nebo jejich fyziologicky snášitelných solí a/nebo jejich proléčiv pro přípravu léčiv pro terapii a profylaxi nemocí uvedených shora, například pro terapii a profylaxi chorob kostí a také k použití sloučenin obecného vzorce I a/nebo jejich fyziologicky snášitelných solí a/nebo jejich proléčiv pro terapii a profylaxi těchto nemocí.

Předkládaný vynález se dále týká preparátů nebo farmaceutických prostředků, které obsahují účinnou dávku alespoň jedné sloučeniny obecného vzorce I a/nebo její fyziologicky snášitelné soli a/nebo jejího proléčiva vedle obvyklého farmaceuticky přijatelného nosiče.

Léky mohou být podány orálně, například ve formě pilulek, tablet, potahovaných tablet, granulí, kapslí z tuhé nebo měkké želatiny, roztoků, sirupů, emulzí, suspenzí nebo aerosolových směsí. Podání může být nicméně i rektální, například ve formě čípků nebo parenterální, například intravenózní, intramuskulární nebo subkutánní, ve formě injekčních roztoků nebo infúzních roztoků, mikrokapslí implantátů nebo tyčinek, nebo perkutánní nebo topické, například ve formě mastí, roztoků nebo tinktur, nebo jinými způsoby, například ve formě aerosolů nebo nasálních sprejů.

Příprava farmaceutických prostředků se provádí známými způsoby, přičemž se používají vedle sloučenin obecného vzorce I a/nebo jejich fyziologicky snášitelných solí a/nebo jejich prekurzorů, farmaceuticky upotřebitelné anorganické nebo organické nosiče. Pro přípravu pilulek, tablet, dražé a kapslí z tuhé želatiny se používá laktóza, kukuřičný škrob nebo jejich deriváty, mastek, kyselina stearová nebo její soli apod. Nosiče pro kapsle z měkké želatiny a čípky jsou tuky, vosky, polotuhé a tekuté polyalkoholy, přírodní nebo

ztužené oleje apod. Jako nosiče pro roztoky, například injekční roztoky nebo emulze nebo sirupy se používá například voda, alkoholy, glyceroly, polyoly, sacharóza, invertní cukr, glukóza, rostlinné oleje apod. Jako nosiče pro mikrokapsle, implantáty a tyčinky se používají například kopolymery kyseliny glykolové a mléčné. Farmaceutické preparáty obvykle obsahují přibližně 0,5 až 90 % hmotn. sloučenin obecného vzorce I a/nebo jejich fyziologicky snášitelných solí a/nebo jejich proléčiv. Množství aktivní složky obecného vzorce I a/nebo její fyziologicky snášitelné soli a/nebo jejího proléčiva ve farmaceutických preparátech je obvykle 0,2 až 500 mg, výhodně 1 až 200 mg.

Farmaceutické prostředky kromě účinné látky a nosiče obsahují i přísady, například plnidla, látky usnadňující vstřebávání, pojiva, mazadla smáčedla, satbilizátory, emulgátory, konzervační látky, sladidla, barviva, příchuti, aroma, zahušťovadla, ředidla, pufry, další rozpouštědla nebo solubilizéry nebo činidla pro dosažení depotního účinku, soli pro úpravu osmotického tlaku, povlaková činidla nebo antioxidanty. Farmaceutické prostředky mohou obsahovat dvě nebo více sloučenin obecného vzorce I a/nebo jejich fyziologicky snášitelných solí a/nebo jejich proléčiv. Dále, vedle alespoň jedné sloučeniny obecného vzorce I a/nebo její fyziologicky snášitelných solí a/nebo jejich proléčiv, mohou také obsahovat jedno nebo více dalších terapeuticky nebo profylakticky aktivních složek.

Sloučeniny obecného vzorce I jsou antagonisty vitronektinových receptorů a inhibitory buněčné adheze. Mají například schopnost inhibovat vazbu osteoklastů k povrchu kosti a tím inhibovat resorpci kosti osteoklasty. Působení sloučenin obecného vzorce I může být demonstrováno například zkouškou, při které se stanoví inhibice vazby vitronektinu na buňky, které obsahují vitronektinový receptor. Podrobnosti takové zkoušky jsou uvedeny dále. Jako antagonisty

vitronektinových receptorů, sloučeniny obecného vzorce I a jejich fyziologicky snášitelné soli a jejich proléčiva jsou obecně vhodné pro terapii a profylaxi nemocí, které jsou založeny na interakci mezi vitronektinovými receptory a jejich ligandami v interakčních procesech buňka-buňka nebo buňka-matrice nebo které mohou být ovlivněny inhibicí interakce tohoto typu nebo kde je žádána jejich ochrana, zmírnění nebo léčba inhibice interakcí tohoto typu. Jak bylo uvedeno shora, takové interakce hrají například roli u resorpce kostí, angiogenézi nebo proliferaci buněk hladkého cévního svalstva. Sloučeniny obecného vzorce I a jejich fyziologicky snášitelné soli a jejich proléčiva jsou proto vhodné pro zmírnění nebo léčbu nemocí, které jsou alespoň částečně podmíněny nežádoucí resorpcí kosti, angiogenézí nebo proliferací buněk hladkého svalstva.

Kostní choroby, proti kterým jsou určeny sloučeniny obecného vzorce I podle vynálezu zahrnují zejména osteoporózu, hyperkalcémii, osteopenii vyvolanou například metastázami, onemocnění zubů, hyperparatyroidismus, periartikulární erozi při revmatické artritidě a Pagetovu chorobu. Dále lze sloučeniny obecného vzorce I použít pro zmírnění nebo léčení kostních chorob způsobených glukokortikoidy, steroidy a kortikosteroidy nebo nedostatkem pohlavních hormonů. Všechny tyto choroby se projevují ztrátou kostní tkáně způsobenou porušením rovnováhy mezi výstavbou a odbouráváním kosti a které mohou být příznivě ovlivněny inhibicí resorpce kosti osteoklasty. Sloučeniny obecného vzorce I a/nebo jejich fyziologicky snášitelné soli a/nebo jejich proléčiva mohou být výhodně použity jako inhibitory resorpce kosti například při terapii nebo profylaxi osteoporózy, v kombinaci s konvenční léčbou osteoporózy, například v kombinaci s bifosfonáty, estrogeny, estrogen/progesterony, agonisty/antagonisty estrogenu, kalcitoninem, analogy vitamínu D, parathyroidním hormonem, růstovým hormonem nebo fluoridem sodným. Podání sloučenin obecného vzorce I a/nebo

jejich fyziologicky snášenlivých solí a/nebo jejich proléčiv a ostatních složek účinných při léčbě nebo profylaxi osteoporózy a nemocí uvedených shora může být současné nebo postupné, v jakémkoliv pořadí a spolu nebo odděleně. Pro použití v takovéto kombinační léčbě nebo profylaxi mohou být sloučeniny obecného vzorce I a/nebo jejich fyziologicky snášenlivé soli a/nebo jejich proléčiva a jedna nebo více ostatních aktivních složek podobné těm, které jsou uvedeny shora v jednoduchém farmaceutickém preparátu, například jako tablety nebo granule nebo může být ve formě dvou nebo více oddělených farmaceutických preparátů, které mohou být obsaženy v jednom balení nebo ve dvou nebo více oddělených balení. Použití sloučenin obecného vzorce I a/nebo jejich fyziologicky snášenlivých solí a/nebo jejich proléčiv v takové kombinační terapii nebo profylaxi a jejich použití při přípravě léčiv pro takovou kombinační terapii nebo profylaxi je také předmětem předkládaného vynálezu. Vynález se dále týká farmaceutických prostředků, které zahrnují účinné množství alespoň jedné sloučeniny obecného vzorce I a/nebo její fyziologicky snášenlivých solí a/nebo jejich proléčiv společně s alespoň jednou aktivní složkou účinnou při léčbě nebo profylaxi osteoporózy nebo při inhibici resorpce kosti podobně těm jak jsou uvedeny shora, s obvyklým farmaceuticky nezávadným nosičem. Shora uvedená diskuze o farmaceutických preparátech se u takových kombinovaných preparátů aplikuje.

Nehledě na použití sloučenin podle vynálezu jako inhibitory resorpce kostí osteoklasty, sloučeniny podle vynálezu a jejich fyziologicky snášenlivé soli a jejich proléčiva mohou být použity jako inhibitory růstu nádorů a nádorových metastáz, jako protizánětlivá činidla, činidla pro terapii nebo profylaxi kardiovaskulárních chorob, jako je ateroskleróza nebo restenóza nebo pro terapii nebo léčbu nefropatie nebo retinopatie jako je například diabetická retinopatie. Jako inhibitory růstu nádorů nebo nádorových metastáz se sloučeniny obecného vzorce I a/nebo jejich

fyziologicky snášenlivé soli a/nebo jejich proléčiva se výhodně používají v kombinaci s konvenční rakovinovou terapií.

Příklady konvenční rakovinové terapie jsou uvedeny v Bertino (vydavatel), Encyclopedia of Cancer, Academic Press, 1997, uváděné zde jako odkaz. Všechny shora uvedené údaje týkající se použití sloučenin obecného vzorce I v kombinaci s konvenční osteoporózovou terapií, podobně jako možné způsoby podání a farmaceutické kombinační preparáty se aplikují na použití sloučenin obecného vzorce I v kombinaci s konvenční rakovinovou terapií.

Pokud se sloučeniny obecného vzorce I používají, dávkování se liší v širokém rozmezí, přičemž se v jednotlivých případech liší podle individuálního stavu. Je závislé například na použité sloučenině nebo na povaze a vážnosti nemoci, která se má léčit a zda se má léčit akutní nebo chronický stav nebo zda se provádí profylaxe. Při orálním podání je obvyklá denní dávka 0,01 až 100 mg/kg, výhodně 0,1 až 50 mg/kg, výhodněji 0,1 až 5 mg/kg, například 0,3 až 0,5 mg/kg, aby se dosáhlo účinných výsledků u dospělého pacienta o hmotnosti okolo 75 kg (v každém případě v mg na kg tělesné hmotnosti). V případě intravenózního podání je denní dávka přibližně 0,01 až 100 mg/kg, výhodně 0,05 až 10 mg/kg (v každém případě na kg tělesné hmotnosti). Denní dávka může být rozdělena, zejména v případě relativně velkého množství do několika, například 2, 3 nebo 4 podání, případně může být podle konkrétní situace snížena nebo zvýšena.

Nehledě na použití farmaceuticky aktivních složek, sloučeniny obecného vzorce I mohou být použity jako vehikula nebo nosiče aktivních složek ke specifickému přenosu aktivní složky na místo působení (cíl léčiva; viz například Treated Drug Delivery, R. C. Juliano, Handbook of the experimental Pharmacology, díl 100, vyd. Ed. Born, G. V. R. a kol., Spring Verlag, uváděný zde jako odkaz). Aktivní složky, které se mají přenášet jsou zejména ty, které se mají použít pro léčbu

shora uvedených nemocí.

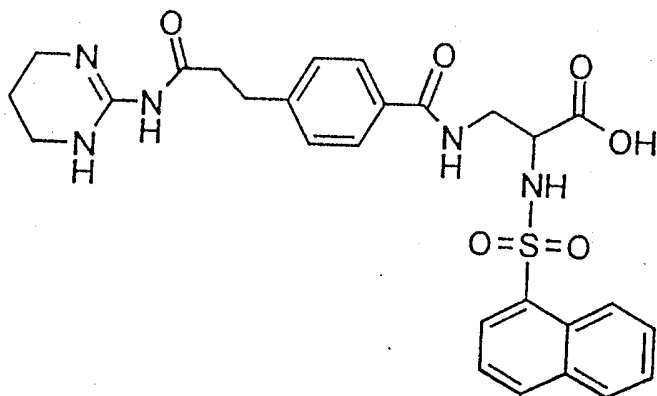
Sloučeniny obecného vzorce I a jejich soli lze kromě léčení použít pro diagnostické účely, například při in vitro diagnózách a jako pomocné látky v biochemickém výzkumu, kde blokují vitronektinové receptory nebo interakce buňka-matrice. Dále mohou sloužit jako meziprodukty syntézy pro přípravu jiných sloučenin, zejména jiných farmaceuticky aktivních složek, které lze získat ze sloučenin obecného vzorce I, například modifikací nebo zavedením radikálů nebo funkčních skupin.

Příklady provedení vynálezu

Produkty byly identifikovány hmotnostními spektry (MS) nebo NMR spektry. V závislosti na posledním stupni syntézy, například při sušení vymrazováním, byly v některých případech získány sloučeniny částečně nebo úplně ve formě soli, například ve formě soli kyseliny octové, kyseliny trifluorooctové nebo soli kyseliny chlorovodíkové.

Příklad 1

(2S) - (2-Naftalen-1-sulfonamino) - 3 - (4 - (2 - (1,4,5,6-tetrahydro-pyrimidin-2-ylkarbamoyl) ethyl) benzoylamino) propionová kyselina



a) 4-(2-Methoxykarbonylvinyl)benzoová kyselina

18,74 g (0,12 mol) monomethylmalonátu draselného se suspenduje v 18 ml pyridinu. Při teplotě a za míchání se přidá 15,01 g (0,1 mol) 4-karboxybenzaldehydu a 0,85 g (0,01 mol) piperidinu. Směs se zahřívá při zpětném toku dokud nedojde k úplnému vývoji CO₂ (okolo 2 hodin) a potom se přidá dalších 60 ml pyridinu a směs se míchá při zpětném toku další 1 hodinu. Reakční směs se zpracuje za míchání s 500 ml ledu a 110 ml koncentrované kyseliny chlorovodíkové. Po skončení přidávání se směs míchá dalších 20 minut a produkt se filtruje odsátím, promyje se vodou a rekrystalizuje se z isopropanolu. Výtěžek 12,85 g

¹H-NMR (200 MHz, d₆-DMSO): δ = 3,75 (s, 3H, OCH₃); 6,76 (d, J = 15 Hz, 1H, CHCOOCH₃); 7,73 (d, J = 15 Hz, 1H, Ar-CH); 7,84 (d, J = 9 Hz, 2H, Ar-H); 7,98 (d, J = 9 Hz, 2H, Ar-H); 13,11 (s, široký, 1H, COOH).

MS (Cl⁺): m/e = 207,2 (M+H)⁺.

HPLC: RP18, Nucleosil 300-5-C18, 250 x 4 mm; pufr A: H₂O, 0,1 % kyselina trifluoroctová (TFA); pufr B: acetonitril (80% objem/objem) H₂O (20% objem/objem), 0,1% TFA; gradient: nejprve 5 min 90% pufr A/10% pufr B, potom během 20 minut do 90% pufru B, potom 5 minut 90% pufr B; průtoková rychlost 1 ml/min; R_t = 18,05 minut.

b) 4-(2-Methoxykarbonylethyl)benzoová kyselina

8 g (38,8 mmol) 4-(2-methoxykarbonylvinyl)benzoové kyseliny se suspenduje v 250 ml dioxanu a hydrogenuje se 7 hodin při teplotě místnosti přes Pd/C (10%) a při tlaku vodíku 0,101 MPa. Směs se filtruje a rozpouštědlo se odstraní ve vakuu. Výtěžek 8,05 g.

¹H-NMR (200 MHz, d₆-DMSO): δ = 2,67 (t, J = 8 Hz, 2H, CH₂-COOCH₃); 2,93 (t, j = 8 Hz, 2H, Ar-CH₂); 3,59 (s, 3H, OCH₃); 7,35 (d, 2H, Ar-H); 7,86 (d, J = 9 Hz, 2H, Ar-H); 12,80 (s, široký, 1H, COOH).

MS (Cl^+): $m/e = 209,2$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

HPLC: RP18, Nucleosil 300-5-C18, 250 x 4 mm; pufr A: H_2O , 0,1 % kyselina trifluoroctová (TFA); pufr B: acetonitril (80% objem/objem) H_2O (20% objem/objem), 0,1% TFA; gradient: nejprve 5 min 90% pufr A/10% pufr B, potom během 20 minut do 90% pufru B, potom 5 minut 90% pufr B; průtoková rychlost 1 ml/min; $R_t = 17,03$ minut.

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

354 mg (1,7 mmol) 4-(2-methoxykarbonylethyl)benzoové kyseliny a 500 mg (1,7 mmol) terc. butyl (2S)-3-amino-2-benzyloxykarbonylamino-propionátu se rozpustí ve 3 ml dimethylformamidu a zpracuje se 557 mg (1,7 mmol) O-((kyano(ethoxykarbonyl)-methyliden)amino)-1,1,3,3-tetramethyluronium tetrafluorborátu (TOTU) a 204 mg (1,7 mmol) diisopropylethylaminu a směs se míchá při teplotě místnosti po dobu 7 hodin při pH 7 až 8. Rozpouštědlo se odstraní ve vakuu, zbytek se rozpustí v etylacetátu a roztok se promyje třikrát pokaždé roztokem KHSO_4 a roztokem NaHCO_3 dokud není neutrální. Organická fáze se oddělí a suší a rozpouštědlo se odstraní destilací ve vakuu. Výtěžek 770 mg. MS (ES^+): $m/e = 485,2$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

d) terc. Butylester (2S)-2-amino-3-(4-(2-methoxykarbonylethyl)benzoylamino)propionové kyseliny

6,88 g (14,2 mmol) terc. butyl (2S)-2-benzyloxykarbonylamino-3-(4-(2-methoxykarbonylethyl)benzoylamino)propionátu se rozpustí ve 200 ml methanolu a přidá se 852 mg (14,2 mmol) kyseliny octové. Směs se hydrogenuje 7 hodin při teplotě místnosti přes Pd/C (5%) a při tlaku vodíku 0,101 MPa. Směs se filtruje a rozpouštědlo se odstraní ve vakuu. Zbytek se promyje n-heptanem a suší se ve vakuu. Výtěžek 6,9 g. MS (ES^+): $m/e = 351,2$ ($\text{M}+\text{H}^+$).

e) terc. Butylester (2S)-3-(4-(2-methoxykarbonylethyl)benzoylamino)-2-(naftalen-1-sulfonylamino)propionové kyseliny

0,123 g (0,35 mmol) ter.butylesteru (2S)-2-amino-3-(4-(2-methoxykarbonylethyl)benzoylamino)propionové kyseliny se rozpustí ve 2 ml dimethylformamidu a zpracuje se 0,196 ml (1,4 mmol) triethylaminu a 0,159 g (0,7 mmol) 1-naftalen-sulfonylchloridu. Roztok se míchá 4 hodiny při teplotě místnosti. Rozpouštědlo se odstraní ve vakuu, zbytek se rozpustí v dichlormethanu a roztok se promyje třikrát vodou. Organická fáze se suší síranem sodným, filtruje se a rozpouštědlo se odstraní ve vakuu. Zbytek se chromatografuje na silikagelu eluováním směsí n-heptan/ethylacetát (1/1). Výtěžek 47 mg. MS (ES⁺): m/e = 541,3 (M+H⁺).

f) terc.butylester (2S)-2-(naftalen-1-sulfonylamino)-3-(4-(2-(1,4,5,6-tetrahydropyrimidin-2-ylkarbamoyl)ethyl)benzoylamino)propionové kyseliny

47 mg (0,087 mmol) terc.butylesteru (2S)-3-(4-(2-methoxykarbonylethyl)benzoylamino)-2-(naftalen-1-sulfonylamino)-propionové kyseliny se rozpustí ve 2 ml dimethylformamidu a přidá se 86 mg (0,87 mmol) 2-amino-1,4,5,6-tetrahydropyrimidinu. Reakční směs se míchá při teplotě místnosti 20 hodin. Rozpouštědlo se odstraní ve vakuu a zbytek se chromatografuje na silikagelu eluováním směsí dichlormethan/methanol (1/1) a poté směsí dichlormethan/methanol/kyselina octová/voda (85/15/1,5/1,5). Výtěžek 46 mg (MS (ES⁺): m/e = 608,3 (M+H⁺)).

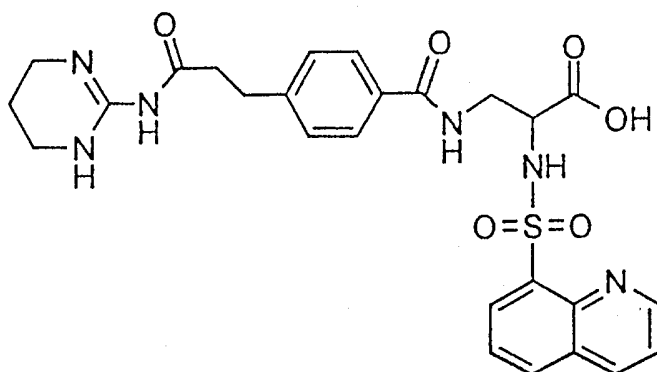
g) (2S)-2-(Naftalen-1-sulfonylamino)-3-(4-(2-(1,4,5,6-tetrahydropyrimidin-2-ylkarbamoyl)ethyl)benzoylamino)-propionová kyselina

45 mg (0,074 mmol) terc.butylester (2S)-2-(naftalen-1-

sulfonylamino)-3-(4-(2-(1,4,5,6-tetrahydropyrimidin-2-yl-karbamoyl)ethyl)benzoylamino)propionové kyseliny se rozpustí ve 2 ml dichlormethanu a přidají se 2 ml kyseliny trifluoroctové. Roztok se míchá při teplotě místnosti 3 hodiny. Rozpouštědlo se odstraní ve vakuu a ke zbytku se přidá toluen a potom se odstraní ve vakuu. Zbytek se rozpustí ve směsi acetonitril/voda (1/1) a lyofilizuje se. Výtěžek 50 mg. MS (ES⁺): m/e = 552 (M+H⁺).

Příklad 2

(2S)-2-(Chinolin-8-sulfonylamino)-3-(4-(2-(1,4,5,6-tetrahydropyrimidin-2-ylkarbamoyl)ethyl)benzoylamino)propionová kyselina



a) terc. Butylester (2S)-3-(4-(2-methoxykarbonylethyl)-benzoylamino)-2-(chinolin-8-sulfonylamino)propionové kyseliny

0,123 g (0,35 mmol) terc.butylesteru (2S)-2-amino-3-(4-(2-methoxykarbonylethyl)benzoylamino)propionové kyseliny se rozpustí ve 2 ml dimethylformamidu a zpracuje se 0,196 ml (1,4 mmol) triethylaminu a 0,159 g (0,7 mmol) 8-chinolinsulfonylchloridu. Roztok se míchá 4 hodiny při teplotě místnosti. Rozpouštědlo se odstraní ve vakuu a zbytek se rozpustí v dichlormethanu a roztok se promyje třikrát s vodou. Organická fáze se suší nad síranem sodným, filtruje se a rozpouštědlo se odstraní ve vakuu. Zbytek se

chromatografuje na silikagelu eluováním směsí
n-heptan/ethylacetát (1/1). Výtěžek 67 mg. MS (ES⁺): m/e =
542,2 (M+H⁺).

b) terc. Butylester (2S)-2-(chinolin-8-sulfonylamino)-3-(4-(2-
-(1,4,5,6-tetrahydropyrimidin-2-ylkarbamoyl)ethyl)benzoyl-
amino)propionové kyseliny

65 mg (0,12 mmol) terc. butylesteru (2S)-3-(4-(2-methoxy-
karbonylethyl)benzoylamino)-2-(chinolin-8-sulfonylamino)-
propionové kyseliny se rozpustí v 1 ml dimethylformamidu a
přidá se 59 mg (0,6 mmol) 2-amino-1,4,5,6-tetrahydro-
pyrimidinu. Reakční směs se míchá při teplotě místnosti 20
hodin. Rozpouštědlo se odstraní ve vakuu a zbytek se
chromatografuje na silikagelu eluováním směsí
dichlormethan/methanol (1/1) a poté směsí
dichlormethan/methanol/kyselina octová/voda (85/15/1,5/1,5).
Výtěžek 72 mg. MS (ES⁺): m/e = 609,3 (M+H⁺)

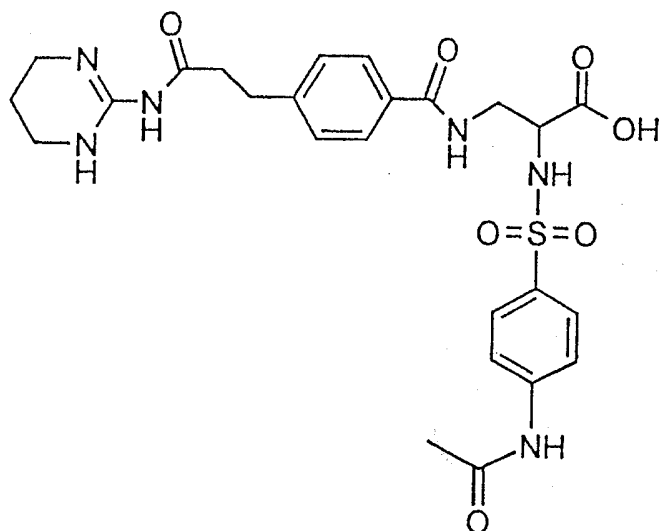
c) (2S)-2-(Chinolin-8-sulfonylamino)-3-(4-(2-(1,4,5,6-
-tetrahydropyrimidin-2-ylkarbamoyl)ethyl)benzoylamino)-
propionová kyselina

72 mg (0,11 mmol) terc. butylesteru (2S)-2-(chinolin-8-
-sulfonylamino)-3-(4-(2-(1,4,5,6-tetrahydropyrimidin-2-yl-
karbamoyl)ethyl)benzoylamino)propionové kyseliny se rozpustí
ve 2 ml dichlormethanu a přidají 2 ml kyseliny
trifluoroctové. Roztok se míchá při teplotě místnosti 3
hodiny. Rozpouštědlo se odstraní ve vakuu a ke zbytku se
přidá toluen a potom se odstraní ve vakuu. Zbytek se
rozpustí ve směs acetonitril/voda (1/1) a lyofilizuje se.
Výtěžek 54 mg. MS (ES⁺): m/e = 553 (M+H⁺).

Příklad 3

(2S)-2-(4-Acetylamino benzensulfonylamino)-3-(4-(2-

-(1,4,5,6-tetrahydropyrimidin-2-ylkarbamoyl)ethyl)benzoyl-amino)propionová kyselina



a) terc. Butylester (2S)-2-(4-acetylamino benzensulfonylamino)-3-(4-(2-methoxykarbonylethyl)benzoylamino)propionové kyseliny

0,123 g (0,35 mmol) terc. butylesteru (2S)-2-amino-3-(4-(2-methoxykarbonylethyl)benzoylamino)propionové kyseliny se rozpustí ve 2 ml dimethylformamidu a zpracuje se 0,196 ml (1,4 mmol) triethylaminu a 0,164 g (0,7 mmol) 4-acetylamino-benzensulfonylchloridu. Roztok se míchá 4 hodiny při teplotě místnosti. Rozpouštědlo se odstraní ve vakuu, zbytek se rozpustí v dichlormethanu a roztok se promyje třikrát vodou. Organická fáze se suší síranem sodným, filtruje a rozpouštědlo se odstraní ve vakuu. Zbytek se chromatografuje na silikagelu eluováním směsí n-heptan/ethylacetát (1/2). Výtěžek 90 mg. MS (ES⁺): m/e = 548 (M+H⁺).

b) terc. Butylester (2S)-2-(4-acetylamino benzensulfonylamino)-3-(4-(2-(1,4,5,6-tetrahydropyrimidin-2-yl)karbamoyl)ethyl)benzoylamino)propionové kyseliny

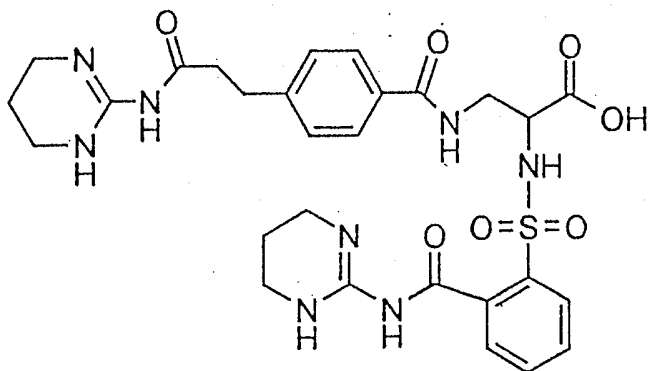
87 mg (0,16 mmol) terc.butylesteru (2S)-2-(4-acetylamino-benzensulfonylamino)-3-(4-(2-methoxykarbonyl)ethyl)benzoylamino)-propionové kyseliny se rozpustí v 1 ml dimethylformamidu a přidá se 79 mg (0,8 mmol) 2-amino-1,4,5,6-tetrahydropyrimidinu. Reakční směs se míchá při teplotě místnosti 20 hodin. Rozpouštědlo se odstraní ve vakuu a zbytek se chromatografuje na silikagelu eluováním směsí dichlormethan/methanol (1/1) a poté směsí dichlormethan/methanol/kyselina octová/voda (85/15/1,5/1,5). Výtěžek 57 mg. MS (ES⁺): m/e = 615,3 (M+H⁺).

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

57 mg (0,09 mmol) terc.butylesteru (2S)-2-(4-acetylamino-benzensulfonylamino)-3-(4-(2-(1,4,5,6-tetrahydropyrimidin-2-yl)karbamoyl)ethyl)benzoylamino)propionové kyseliny se rozpustí ve 2 ml dichlormethanu a přidají se 2 ml kyseliny trifluoroctové. Roztok se míchá při teplotě místnosti 3 hodiny. Rozpouštědlo se odstraní ve vakuu a ke zbytku se přidá toluen a potom se odstraní ve vakuu. Zbytek se rozpustí ve směsi acetonitril/voda (1/1) a lyofilizuje se. Výtěžek 42 mg. MS (ES⁺): m/e = 559,2 (M+H⁺)

Příklad 4

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



a) Methylester 2-((1S)-1-terc.butoxykarbonyl-2-(4-(2-methoxykarbonylethyl)benzoylamino)ethylsulfamoyl)benzoové kyseliny

0,123 g (0,35 mmol) terc.butylesteru (2S)-2-amino-3-(4-(2-methoxykarbonylethyl)benzoylamino)propionové kyseliny se rozpustí ve 2 ml dimethylformamidu a zpracuje se 0,196 ml (1,4 mmol) triethylaminu a 0,164 g (0,7 mmol) 2-(methoxykarbonyl)benzensulfonylchloridu. Roztok se míchá 4 hodiny při teplotě místnosti. Rozpouštědlo se odstraní ve vakuu a zbytek se rozpustí v dichlormethanu a roztok se promyje třikrát vodou. Organická fáze se suší síranem sodným, filtruje a rozpouštědlo se odstraní ve vakuu. Zbytek se chromatografuje na silikagelu eluováním směsí n-heptan/ethylacetát (1/1). Výtěžek 75 mg. MS (ES⁺): m/e = 549 (M+H⁺)

b) terc.Butylester (2S)-2-(2-(1,4,5,6-tetrahydropyrimidin-2-ylkarbamoyl)benzensulfonylamino)-3-(4-(2-(1,4,5,6-tetrahydropyrimidin-2-ylkarbamoyl)ethyl)benzoylamino)propionové kyseliny

75 mg (0,13 mmol) methylesteru 2-((1S)-1-terc.butoxykarbonyl-2-(4-(2-methoxykarbonylethyl)benzoylamino)ethylsulfamoyl)-benzoové kyseliny se rozpustí v 1 ml dimethylformamidu a přidá se 68 mg (0,69 mmol) 2-amino-1,4,5,6-tetrahydro-

pyrimidinu. Reakční směs se míchá při teplotě místnosti přes noc. Rozpouštědlo se odstraní ve vakuu a zbytek se chromatografuje na silikagelu eluováním směsí dichlormethan/methanol (1/1) a poté směsí dichlormethan/methanol/kyselina octová/voda (85/15/1,5/1,5). Výtěžek 54 mg. MS (ES⁺): m/e = 683,3 (M+H⁺).

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

54 mg (0,08 mmol) terc.butylesteru (2S)-2-(2-(1,4,5,6-tetrahydropyrimidin-2-ylkarbamoyl)benzensulfonylamino)-3-(4-(2-(1,4,5,6-tetrahydropyrimidin-2-ylkarbamoyl)ethyl)benzoylamino)-propionové kyseliny se rozpustí ve 2 ml dichlormethanu a přidají se 2 ml kyseliny trifluoroctové. Roztok se míchá při teplotě místnosti 3 hodiny. Rozpouštědlo se odstraní ve vakuu a ke zbytku se přidá toluen a pak se odpaří ve vakuu. Zbytek se rozpustí ve směsi acetonitril/voda (1:1) a lyofilizuje se. MS (ES⁺): m/e = 627 (M+H⁺).

Obecný postup 1 (příprava sloučenin příkladů 5 až 24)

Stupeň a: Reakce se sulfonylchloridem

0,2 g terc.butylesteru (2S)-2-amino-3-(4-(2-methoxykarbonyl-ethyl)benzoylamino)propionové kyseliny se rozpustí ve 2 ml dimethylformamidu a zpracuje se 4 molárními ekvivalenty triethylaminu a 2 molárními ekvivalenty vhodného sulfonylchloridu. Roztok se míchá 4 hodiny při teplotě místnosti. Rozpouštědlo se odstraní ve vakuu, zbytek se rozpustí v dichlormethanu a roztok se promyje třikrát vodou. Organická fáze se suší síranem sodným, filtruje se a rozpouštědlo se odstraní ve vakuu. Zbytek se chromatografuje na silikagelu eluováním směsí n-heptan/ethylacetát (1/1).

Stupeň b: Tvorba acylguanidinu

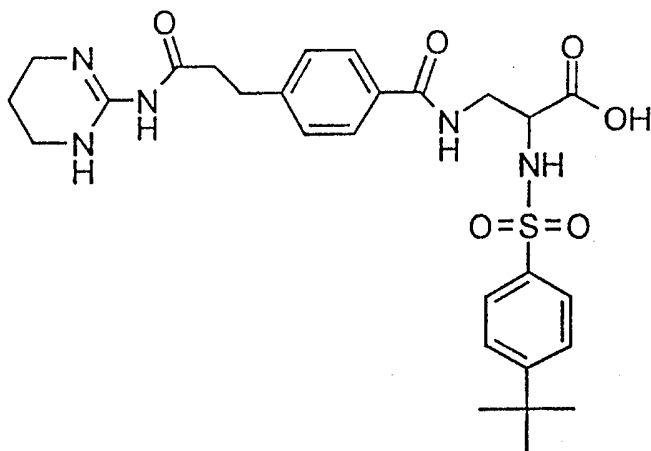
Produkt ze stupně a se rozpustí v 1 ml dimethylformamidu a přidá se 5 molárních ekvivalentů 2-amino-1,4,5,6-tetrahydropyrimidinu. Reakční směs se míchá při teplotě místnosti 20 hodin. Rozpouštědlo se odstraní ve vakuu a zbytek se chromatografuje na silikagelu eluováním směsí směsí dichlormethan/methanol (1/1) a poté směsí dichlormethan/methanol/kyselina octová/voda (85/15/1,5/1,5).

Stupeň C: Štěpení terc.butylesteru

Produkt ze stupně b se rozpustí ve 2 ml dichlormethanu a přidají se 2 ml kyseliny trifluoroctové. Roztok se míchá při teplotě místnosti 3 hodiny. Rozpouštědlo se odstraní ve vakuu, ke zbytku se přidá toluen a pak se odstraní ve vakuu. Zbytek se rozpustí ve směsi acetonitril/voda (1/1) a lyofilizuje se.

Příklad 5

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

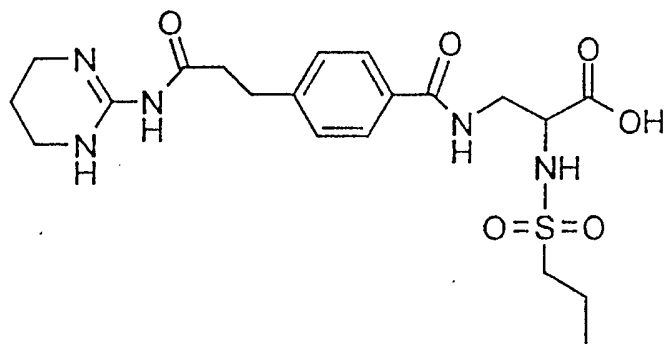


Sloučenina uvedená v názvu se připraví podle obecného postupu 1 za použití 4-terc.butylbenzensulfonylchloridu ve stupni a.

	Výtěžek	MS (ES ⁺) m/e
Produkt stupně a	83 mg	547,2 (M+H) ⁺
Produkt stupně b	85 mg	614,3 (M+H) ⁺
Produkt stupně c (titulní slouč.)	75 mg	558,3 (M+H) ⁺

Příklad 6

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

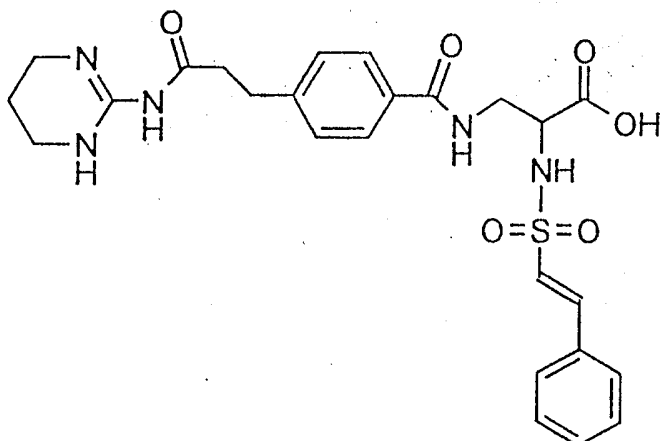


Sloučenina uvedená v názvu se připraví podle obecného postupu 1 za použití propan-1-sulfonylchloridu ve stupni a.

	Výtěžek	MS (ES ⁺) m/e
Produkt stupně a	54 mg	457,3 (M+H) ⁺
Produkt stupně b	55 mg	524,3 (M+H) ⁺
Produkt stupně c (titulní slouč.)	45 mg	468,3 (M+H) ⁺

Příklad 7

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

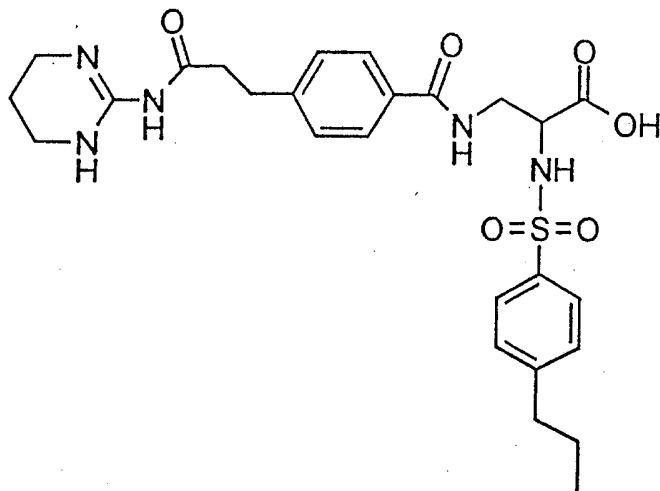


Sloučenina uvedená v názvu se připraví podle obecného postupu 1 za použití trans-beta-styrensulfonylchloridu ve stupni a.

	Výtěžek	MS (ES ⁺) m/e
Produkt stupně a	49 mg	517,1 (M+H) ⁺
Produkt stupně b	45 mg	584,3 (M+H) ⁺
Produkt stupně c (titulní slouč.)	37 mg	528,3 (M+H) ⁺

Příklad 8

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

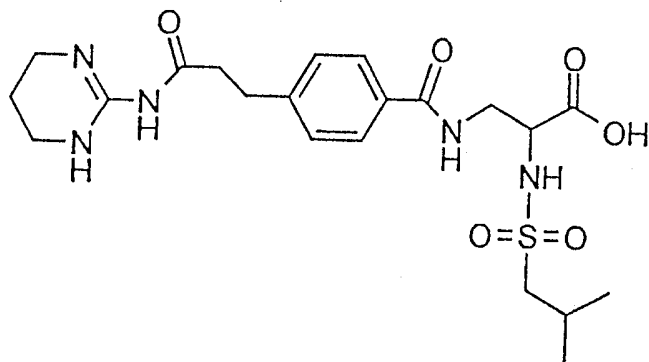


Sloučenina uvedená v názvu se připraví podle obecného postupu 1 za použití 4-(n-propyl)benzensulfonylchloridu ve stupni a.

	Výtěžek	MS (ES ⁺) m/e
Produkt stupně a	78 mg	533,2 (M+H) ⁺
Produkt stupně b	73 mg	600,4 (M+H) ⁺
Produkt stupně c (titulní slouč.)	55 mg	544,3 (M+H) ⁺

Příklad 9

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

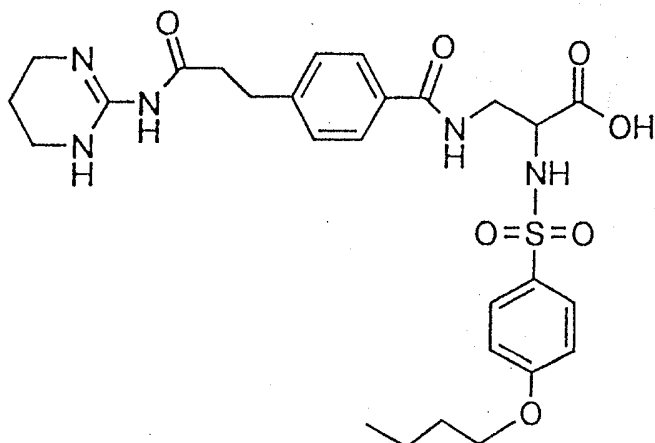


Sloučenina uvedená v názvu se připraví podle obecného postupu 1 za použití 2-methylpropan-1-sulfonylchloridu ve stupni a.

	Výtěžek	MS (ES ⁺) m/e
Produkt stupně a	21 mg	471,3 (M+H) ⁺
Produkt stupně b	10 mg	538,4 (M+H) ⁺
Produkt stupně c (titulní slouč.)	13 mg	482,3 (M+H) ⁺

Příklad 10

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

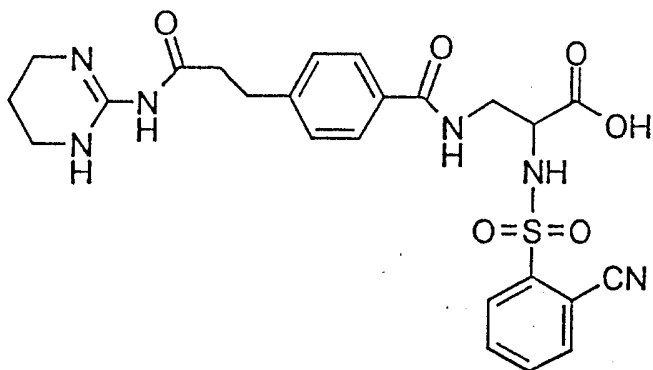


Sloučenina uvedená v názvu se připraví podle obecného postupu 1 za použití 4-(n-butoxy)benzensulfonylchloridu ve stupni a.

	Výtěžek	MS (ES ⁺) m/e
Produkt stupně a	83 mg	563,2 (M+H) ⁺
Produkt stupně b	83 mg	630,4 (M+H) ⁺
Produkt stupně c (titulní slouč.)	63 mg	574,3 (M+H) ⁺

Příklad 11

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



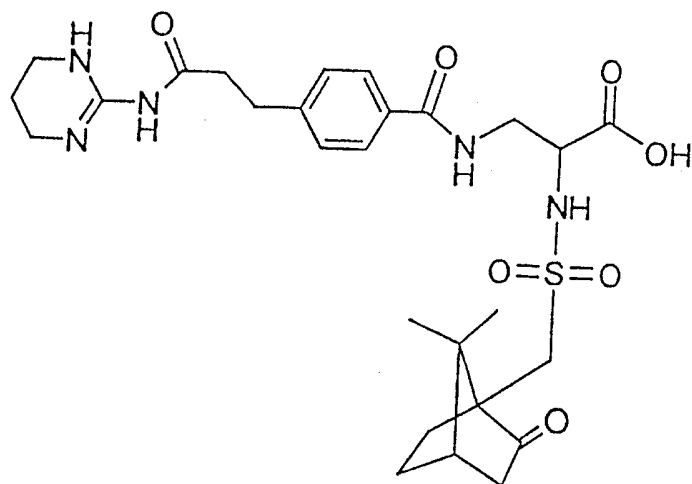
Sloučenina uvedená v názvu se připraví podle obecného postupu

1 za použití 2-kyanobenzensulfonylchloridu ve stupni a.

	Výtěžek	MS (ES ⁺) m/e
Produkt stupně a	91 mg	516,2 (M+H) ⁺
Produkt stupně b	71 mg	683,3 (M+H) ⁺
Produkt stupně c (titulní slouč.)	73 mg	527,3 (M+H) ⁺

Příklad 12

(2S)-2-(7,7-Dimethyl-2-oxo-bicyklo[2.2.1]hept-1-ylmethan-sulfonylamino)-3-(4-(2-(1,4,5,6-tetrahydropyrimidin-2-ylkarbamoyl)ethyl)benzoylamino)propionová kyselina

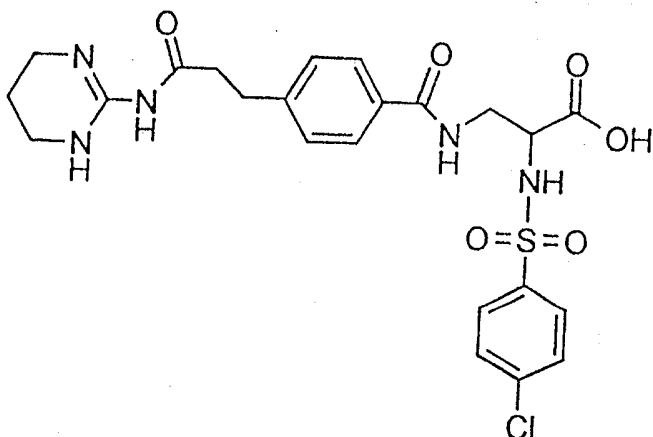


Sloučenina uvedená v názvu se připraví podle obecného postupu 1 za použití kafrsulfonylchloridu ve stupni a.

	Výtěžek	MS (ES ⁺) m/e
Produkt stupně a	85 mg	565,3 (M+H) ⁺
Produkt stupně b	88 mg	632,4 (M+H) ⁺
Produkt stupně c (titulní slouč.)	71 mg	576,4 (M+H) ⁺

Příklad 13

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

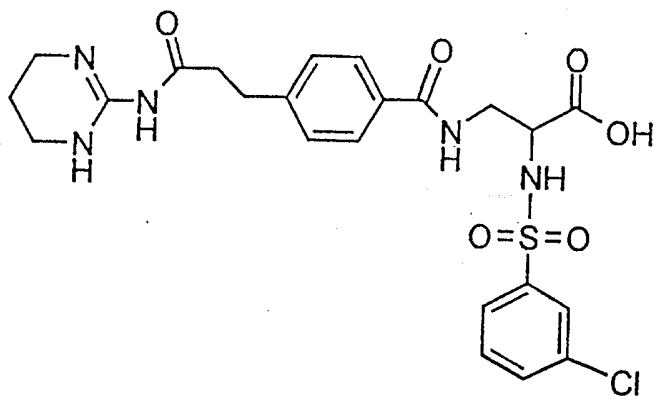


Sloučenina uvedená v názvu se připraví podle obecného postupu 1 za použití 4-chlorbenzensulfonylchloridu ve stupni a.

	Výtěžek	MS (ES ⁺) m/e
Produkt stupně a	91 mg	525,1 (M+H) ⁺
Produkt stupně b	82 mg	592,3 (M+H) ⁺
Produkt stupně c (titulní slouč.)	64 mg	536,3 (M+H) ⁺

Příklad 14

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



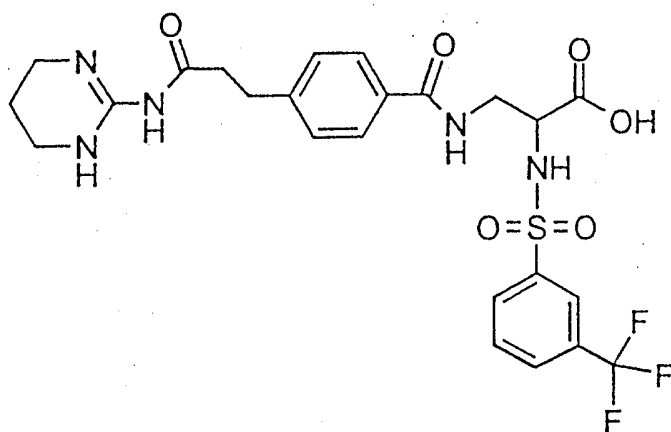
Sloučenina uvedená v názvu se připraví podle obecného postupu

1 za použití 3-chlorbenzensulfonylchloridu ve stupni a.

	Výtěžek	MS (ES ⁺) m/e
Produkt stupně a	65 mg	525,2 (M+H) ⁺
Produkt stupně b	58 mg	592,3 (M+H) ⁺
Produkt stupně c (titulní slouč.)	52 mg	536,3 (M+H) ⁺

Příklad 15

(2S)-3-(4-(2-(1,4,5,6-Tetrahydropyrimidin-2-yl)karbamoyl)-ethyl)benzoylamino)-2-(3-trifluormethylbenzensulfonylamino)-propionová kyselina

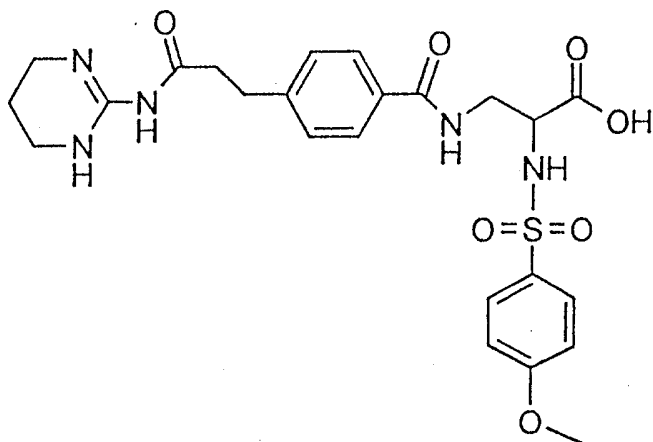


Sloučenina uvedená v názvu se připraví podle obecného postupu 1 za použití 3-trifluorbenzensulfonylchloridu ve stupni a.

	Výtěžek	MS (ES ⁺) m/e
Produkt stupně a	86 mg	559,2 (M+H) ⁺
Produkt stupně b	94 mg	626,3 (M+H) ⁺
Produkt stupně c (titulní slouč.)	84 mg	570,3 (M+H) ⁺

Příklad 16

(2S)-2-(4-Methoxybenzensulfonylamino)-3-(4-(2-(1,4,5,6-tetrahydropyrimidin-2-yl)karbamoyl)ethyl)benzoylamino)propionová kyselina

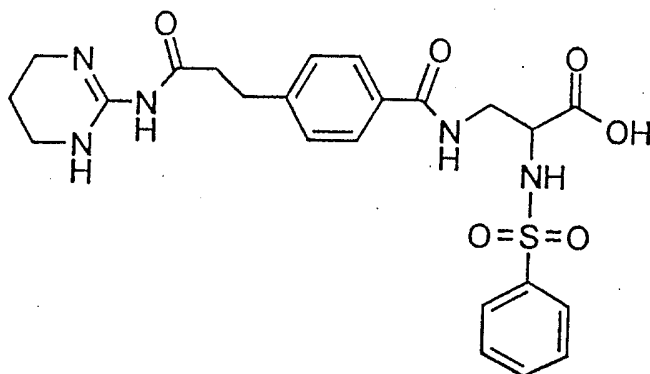


Sloučenina uvedená v názvu se připraví podle obecného postupu 1 za použití 4-methoxybenzensulfonylchloridu ve stupni a.

	Výtěžek	MS (ES ⁺) m/e
Produkt stupně a	66 mg	521,1 (M+H) ⁺
Produkt stupně b	71 mg	588,3 (M+H) ⁺
Produkt stupně c (titulní slouč.)	49 mg	532,3 (M+H) ⁺

Příklad 17

(2S)-2-Benzoylamino)-3-(4-(2-(1,4,5,6-tetrahydro-pyrimidin-2-yl)karbamoyl)ethyl)benzoylamino)propionová kyselina



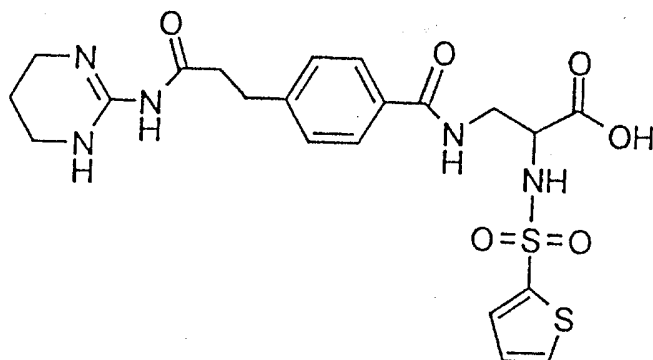
Sloučenina uvedená v názvu se připraví podle obecného postupu

1 za použití benzensulfonylchloridu ve stupni a.

	Výtěžek	MS (ES ⁺) m/e
Produkt stupně a	76 mg	491,2 (M+H) ⁺
Produkt stupně b	77 mg	558,3 (M+H) ⁺
Produkt stupně c (titulní slouč.)	64 mg	502,3 (M+H) ⁺

Příklad 18

(2S)-3-(4-(2-(1,4,5,6-Tetrahydropyrimidin-2-ylkarbamoyl)ethyl)benzoylamino)-2-(thiofen-2-sulfonylamino)propionová kyselina

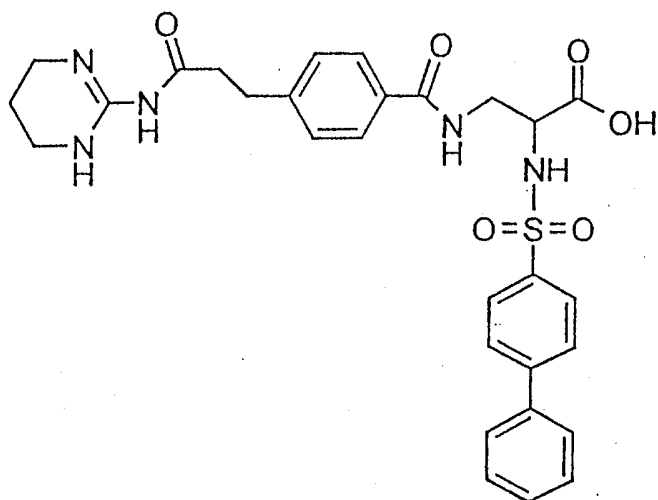


Sloučenina uvedená v názvu se připraví podle obecného postupu 1 za použití 2-thiofensulfonylchloridu ve stupni a.

	Výtěžek	MS (ES ⁺) m/e
Produkt stupně a	87 mg	497,1 (M+H) ⁺
Produkt stupně b	74 mg	564,2 (M+H) ⁺
Produkt stupně c (titulní slouč.)	64 mg	508,2 (M+H) ⁺

Příklad 19

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

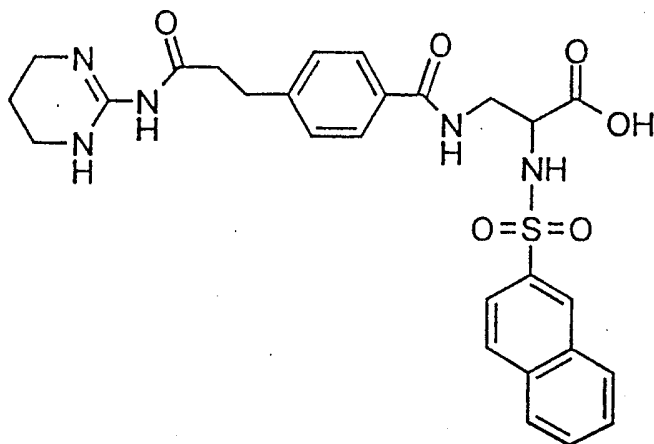


Sloučenina uvedená v názvu se připraví podle obecného postupu 1 za použití 4-bifenylsulfonylchloridu ve stupni a.

	Výtěžek	MS (ES ⁺) m/e
Produkt stupně a	39 mg	567,1 (M+H) ⁺
Produkt stupně b	40 mg	634,4 (M+H) ⁺
Produkt stupně c (titulní slouč.)	33 mg	578,3 (M+H) ⁺

Příklad 20

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

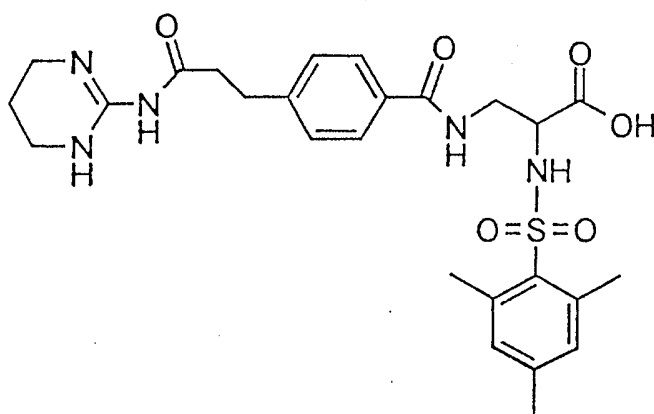


Sloučenina uvedená v názvu se připraví podle obecného postupu 1 za použití 2-naftalensulfonylchloridu ve stupni a.

	Výtěžek	MS (ES ⁺) m/e
Produkt stupně a	76 mg	541,2 (M+H) ⁺
Produkt stupně b	74 mg	608,3 (M+H) ⁺
Produkt stupně c (titulní slouč.)	62 mg	552,3 (M+H) ⁺

Příklad 21

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



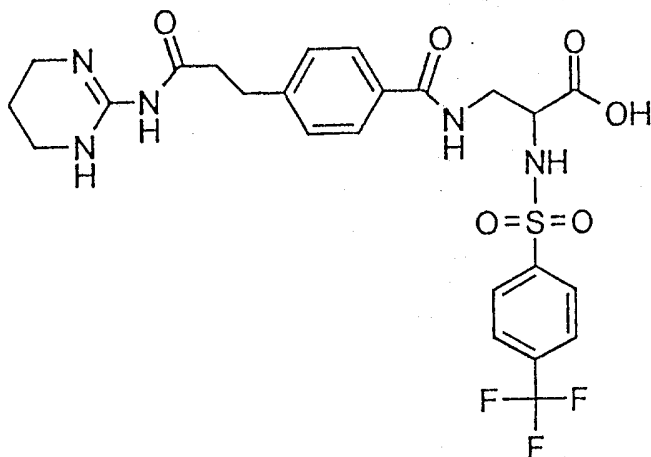
Sloučenina uvedená v názvu se připraví podle obecného postupu 1 za použití (2,4,6-trimethylbenzensulfonylchloridu ve stupni a.

	Výtěžek	MS (ES ⁺) m/e
Produkt stupně a	68 mg	533,2 (M+H) ⁺
Produkt stupně b	71 mg	600,4 (M+H) ⁺
Produkt stupně c (titulní slouč.)	54 mg	544,3 (M+H) ⁺

Příklad 22

(2S)-3-(4-(2-(1,4,5,6-Tetrahydropyrimidin-2-ylkarbamoyl)-ethyl)benzoylamino)-2-(4-trifluormethylbenzensulfonylamino)-

propionová kyselina

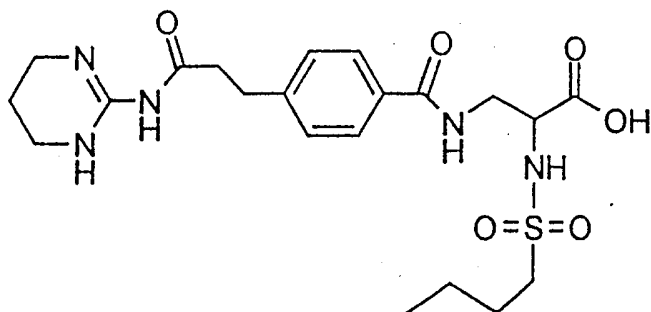


Sloučenina uvedená v názvu se připraví podle obecného postupu 1 za použití 4-trifluormethylbenzensulfonylchloridu ve stupni a.

	Výtěžek	MS (ES ⁺) m/e
Produkt stupně a	105 mg	559,3 (M+H) ⁺
Produkt stupně b	93 mg	626,4 (M+H) ⁺
Produkt stupně c (titulní slouč.)	70 mg	570,3 (M+H) ⁺

Příklad 23

(2S)-2-(Butan-1-sulfonylamino)-3-(4-(2-(1,4,5,6-tetrahydropyrimidin-2-yl)karbamoyl)ethyl)benzoylamino)propionová kyselina



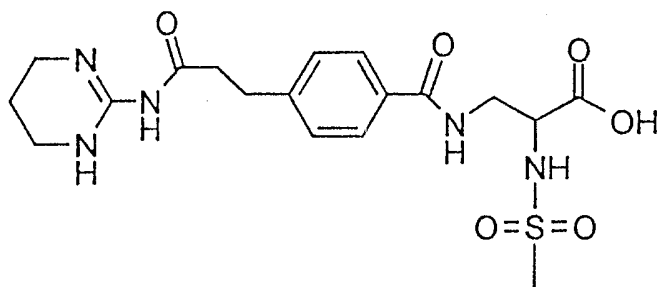
Sloučenina uvedená v názvu se připraví podle obecného postupu

1 za použití butan 1-sulfonylchloridu ve stupni a.

	Výtěžek	MS (ES ⁺) m/e
Produkt stupně a	87 mg	471,4 (M+H) ⁺
Produkt stupně b	60 mg	538,4 (M+H) ⁺
Produkt stupně c (titulní slouč.)	57 mg	482,3 (M+H) ⁺

Příklad 24

(2S)-2-Methansulfonylamino)-3-(4-(2-(1,4,5,6-tetrahydro-pyrimidin-2-ylkarbamoyl)ethyl)benzoylamino)propionová kyselina



Sloučenina uvedená v názvu se připraví podle obecného postupu 1 za použití methansulfonylchloridu ve stupni a.

	Výtěžek	MS (ES ⁺) m/e
Produkt stupně a	87,8 mg	429,3 (M+H) ⁺
Produkt stupně b	98 mg	496,4 (M+H) ⁺
Produkt stupně c (titulní slouč.)	74 mg	440,3 (M+H) ⁺

Obecný postup 2 (příprava sloučenin příkladů 25 až 27)

Stupeň a: Reakce se sulfonylchloridem

0,1 g hydrochloridu terc.butylesteru (2S)-2-amino-3-(4-(2-karboxyethyl)benzoylamino)propionové kyseliny se rozpustí ve 3 ml dimethylformamidu a zpracuje se 3 molárními ekvivalenty diisopropylethylaminu a 2 molárními ekvivalenty vhodného sulfonylchloridu při 0 °C. Roztok se míchá 3 hodiny při

teplotě 0 °C. Reakční směs se zředí přidáním ethylacetátu a roztok se promyje dvakrát vodným hydrogensíranem draselným a jednou nasyceným vodným roztokem chloridu sodného. Organická fáze se suší síranem hořečnatým, filtruje se a rozpouštědlo se odstraní ve vakuu. Zbytek se chromatografuje na silikagelu eluováním směsí dichlormethan/methanol/kyselina octová/voda (97,5/2,5/0,25/0,25).

Stupeň b: Tvorba acylguanidinu

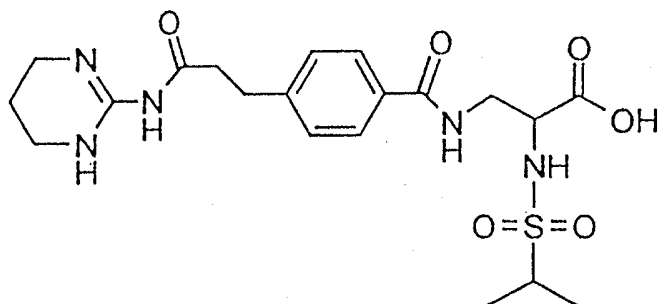
Produkt ze stupně a se rozpustí ve 2 ml tetrahydrofuranu a přidá se 1,2 molárních ekvivalentů 2-amino-1,4,5,6-tetrahydro-pyrimidinu, 4 molární ekvivalenty diisopropylethylaminu a 1,1 molárních ekvivalentů O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium hexafluorofosfátu. Reakční směs se míchá při teplotě místnosti 20 hodin. Rozpouštědlo se odstraní ve vakuu a zbytek se rozpustí v ethylacetátu a roztok se promyje dvakrát nasyceným vodným hydrogenuhličitanem roztokem a jednou s nasyceným vodným roztokem chloridu sodného. Organická fáze se suší síranem hořečnatým, filtruje a rozpouštědlo se odstraní ve vakuu. Zbytek se chromatografuje na silikagelu eluováním směsí dichlormethan/methanol/kyselina octová/voda (85/15/1,5/1,5) a poté směsí dichlormethan/methanol/kyselina octová/voda (9/1/0,1/0,1).

Stupeň C: Štěpení terc.butylesteru

Produkt ze stupně b se rozpustí ve 1,5 ml směsi kyselina trifluorooctová/voda (95/5). Roztok se míchá při teplotě místnosti 1 hodinu. Rozpouštědlo se odstraní ve vakuu, ke zbytku se přidá toluen a pak se odstraní ve vakuu. Zbytek se rozpustí ve směsi acetonitril/voda (1/1) a lyofilizuje se.

Příklad 25

(2S)-2-Propan-2-sulfonylamino)-3-(4-(2-(1,4,5,6-tetrahydro-pyrimidin-2-ylkarbamoyl)ethyl)benzoylamino)propionová kyselina

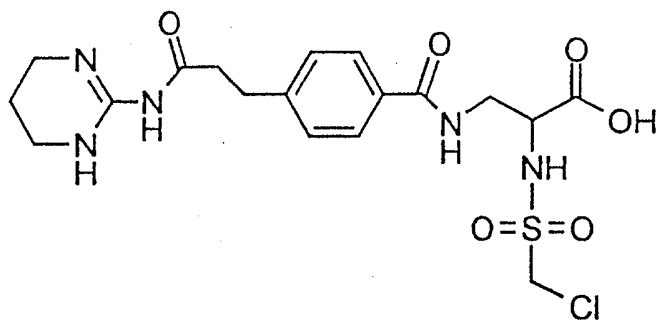


Sloučenina uvedená v názvu se připraví podle obecného postupu 2 za použití propan-2-sulfonylchloridu ve stupni a.

	Výtěžek	MS m/e
Produkt stupně a	17 mg	443,2 (M+H) ⁺ (FAB ⁺)
Produkt stupně b	7 mg	524,2 (M+H) ⁺ (ES ⁺)
Produkt stupně c (titulní slouč.)	7,2 mg	468,2 (M+H) ⁺ (ES ⁺)

Příklad 26

(2S)-2-Chlormethansulfonylamino)-3-(4-(2-(1,4,5,6-tetrahydro-pyrimidin-2-ylkarbamoyl)ethyl)benzoylamino)propionová kyselina



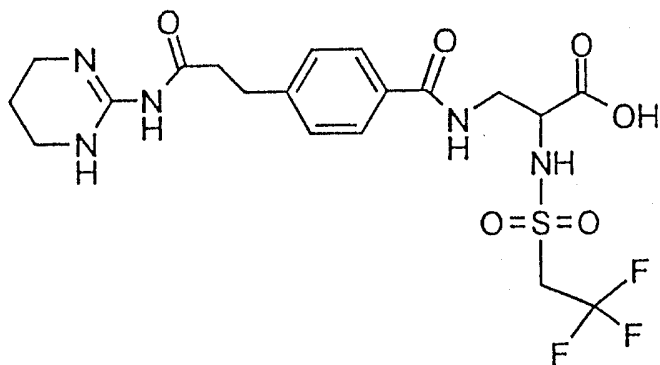
Sloučenina uvedená v názvu se připraví podle obecného postupu

2 za použití chlormethansulfonylchloridu ve stupni a.

	Výtěžek	MS m/e
Produkt stupně a	94 mg	449,1 (M+H) ⁺ (FAB ⁺)
Produkt stupně b	28 mg	530,2 (M) ⁺ (ES ⁺)
Produkt stupně c (titulní slouč.)	34 mg	474,2 (M+H) ⁺ (ES ⁺)

Příklad 27

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

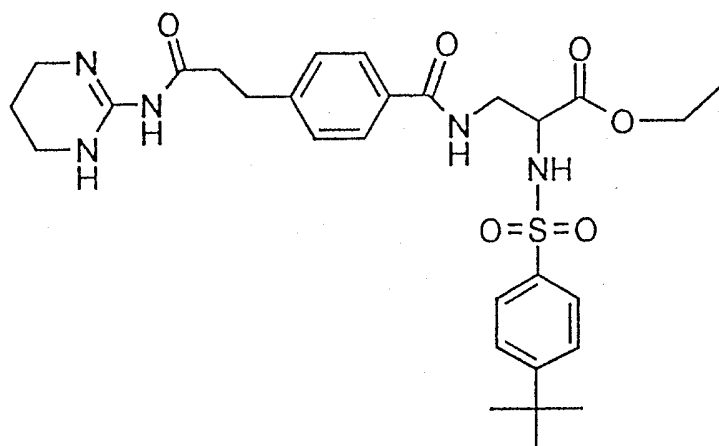


Sloučenina uvedená v názvu se připraví podle obecného postupu 2 za použití 2,2,2-trifluorethansulfonylchloridu ve stupni a.

	Výtěžek	MS m/e
Produkt stupně a	43 mg	483,2 (M+H) ⁺ (FAB ⁺)
Produkt stupně b	24 mg	564,2 (M+H) ⁺ (ES ⁺)
Produkt stupně c (titulní slouč.)	22 mg	508,2 (M+H) ⁺ (ES ⁺)

Příklad 28

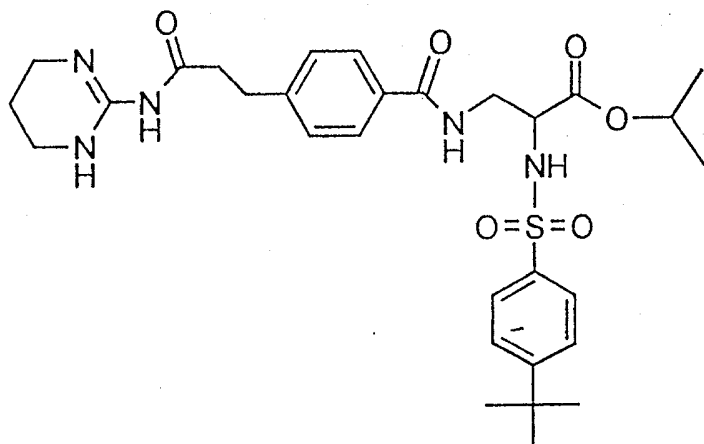
Ethylester (2S)-2-(4-terc.butylbensensulfonylamino)-3-(4-(2-(1,4,5,6-tetrahydropyrimidin-2-ylkarbamoyl)ethyl)benzoylamino)-propionové kyseliny



700 mg (2S)-2-(4-terc.butylbenzensulfonylamino)-3-(4-(2-(1,4,5,6-tetrahydropyrimidin-2-ylkarbamoyl)ethyl)benzoylamino)propionové kyseliny se rozpustí ve 100 ml ethanolu a přidá se 15 kapek koncentrované kyseliny sírové. Reakční směs se zahřívá k varu 3,5 hodin. Rozpouštědlo se odstraní ve vakuu a zbytek se rozpustí v dichlormethanu a promyje se třikrát nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného. Vodná fáze se extrahuje dichlormethanem a spojené organické fáze se promyjí dvakrát nasyceným vodným roztokem chloridu sodného. Organická fáze se suší síranem sodným, filtruje se a rozpouštědlo se odstraní ve vakuu. Zbytek se rozpustí v 2N vodné kyselině chlorovodíkové. Kyselina chlorovodíková se odstraní ve vakuu a zbytek se rozpustí v acetonitrilu a přidá se do vody. Směs se lyofilizuje. Výtěžek 480 mg. MS (ES⁺): m/e = 586,4 (M+H)⁺.

Příklad 29

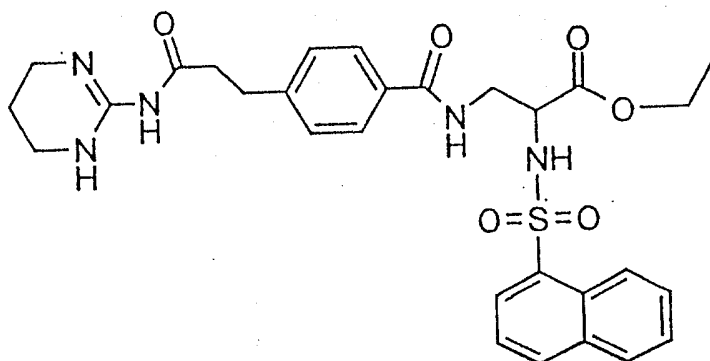
Isopropylester (2S)-2-(4-terc.butylbenzensulfonylamino)-3-(4-(2-(1,4,5,6-tetrahydropyrimidin-2-ylkarbamoyl)ethyl)benzoylamino)propionové kyseliny



700 mg (2S)-2-(4-terc.butylbenzensulfonylamino)-3-(4-(2-(1,4,5,6-tetrahydropyrimidin-2-ylkarbamoyl)ethyl)benzoylamino)-propionové kyseliny se rozpustí ve 100 ml isopropanolu a přidá se 15 kapek koncentrované kyseliny sírové. Reakční směs se zahřívá k varu 2,5 dnů. Rozpouštědlo se odstraní ve vakuu a zbytek se rozpustí v dichlormethanu a promyje se třikrát nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného. Vodná fáze se extrahuje jednou dichlormethanem a spojené organické fáze se promyjí dvakrát nasyceným vodným roztokem chloridu sodného. Organická fáze se suší síranem sodným, filtruje se a rozpouštědlo se odstraní ve vakuu. Zbytek se rozpustí v 2N vodné kyselině chlorovodíkové. Kyselina chlorovodíková se odstarní ve vakuu a zbytek se rozpustí v acetonitrilu a přidá se do vody. Směs se lyofilizuje. Výtěžek 444 mg. MS (ES⁺): m/e = 600,4 (M+H)⁺.

Příklad 30

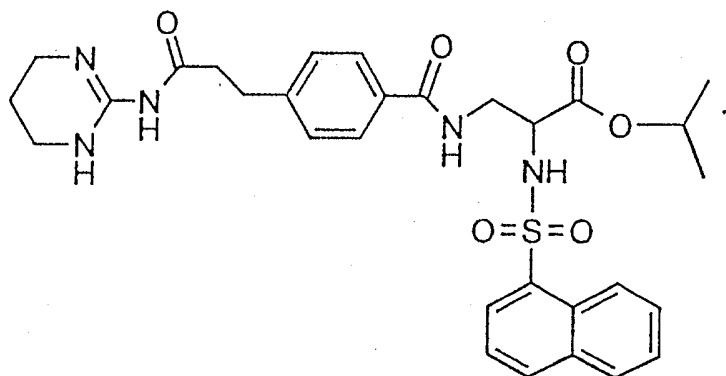
Ethylester (2S)-2-(naftalen-1-sulfonylamino)-3-(4-(2-(1,4,5,6-tetrahydropyrimidin-2-ylkarbamoyl)ethyl)benzoylamino)-propionové kyseliny



590 mg (2S)-2-(naftalen-1-sulfonylamino)-3-(4-(2-(1,4,5,6-tetrahydropyrimidin-2-ylkarbamoyl)ethyl)benzoylamino)propionové kyseliny se rozpustí v 800 ml ethanolu a přidá se 12 kapek koncentrované kyseliny sírové. Reakční směs se zahřívá k varu 3 hodiny. Rozpouštědlo se odstraní ve vakuu a zbytek se rozpustí v dichlormethanu a promyje se třikrát nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného. Vodná fáze se extrahuje jednou dichlormethanem a spojené organické fáze se promyjí dvakrát nasyceným vodným roztokem chloridu sodného. Organická fáze se suší síranem sodným, filtruje se a rozpouštědlo se odstraní ve vakuu. Zbytek se rozpustí v 2N vodné kyselině chlorovodíkové. Kyselina chlorovodíková se odstraní ve vakuu a zbytek se rozpustí v acetonitrilu a přidá se do vody. Směs se lyofilizuje. Výtěžek 381 mg. MS (ES⁺): m/e = 580,3 (M+H)⁺.

Příklad 31

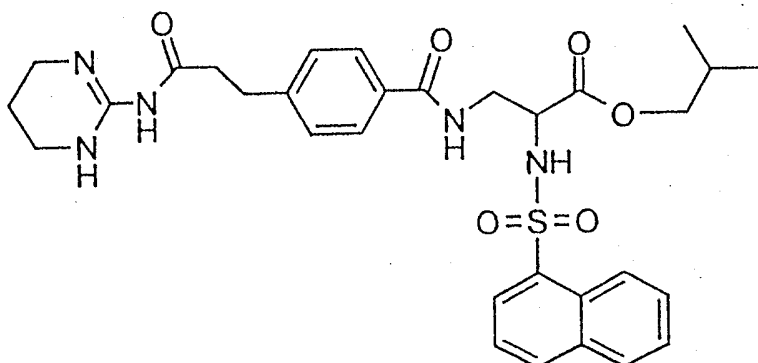
Isopropylester (2S)-2-(naftalen-1-sulfonylamino)-3-(4-(2-(1,4,5,6-tetrahydropyrimidin-2-ylkarbamoyl)ethyl)benzoylamino)propionové kyseliny



1,5 g (2S)-2-(naftalen-1-sulfonylamino)-3-(4-(2-(1,4,5,6-tetrahydropyrimidin-2-ylkarbamoyl)ethyl)benzoylamino)propionové kyseliny se rozpustí v 250 ml isopropanolu a přidá se 1 ml koncentrované kyseliny sírové. Reakční směs se zahřívá k varu 3 dny. Rozpouštědlo se odstraní ve vakuu a zbytek se rozpustí v dichlormethanu a promyje se třikrát nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného. Vodná fáze se extrahuje jednou dichlormethanem a spojené organické fáze se promyjí dvakrát nasyceným vodným roztokem chloridu sodného. Organická fáze se suší síranem sodným, filtruje se a rozpouštědlo se odstraní ve vakuu. Zbytek se rozpustí v 2N vodné kyselině chlorovodíkové. Kyselina chlorovodíková se odstarní ve vakuu a zbytek se rozpustí v acetonitrilu a přidá se do vody. Směs se lyofilizuje. Výtěžek 950 mg. MS (ES⁺): m/e = 594,4 (M+H)⁺.

Příklad 32

Isobutylester (2S)-2-(naftalen-1-sulfonylamino)-3-(4-(2-(1,4,5,6-tetrahydropyrimidin-2-ylkarbamoyl)ethyl)benzoylamino)propionové kyseliny



600 mg (2S)-2-(naftalen-1-sulfonylamino)-3-(4-(2-(1,4,5,6-tetrahydropyrimidin-2-ylkarbamoyl)ethyl)benzoylamino)-propionové kyseliny se rozpustí v 12 ml isobutanolu a přidá se 0,1 ml koncentrované kyseliny sírové. Reakční směs se zahřívá k varu 24 hodin. Rozpouštědlo se odstraní ve vakuu a zbytek se chromatografuje na silikagelu eluováním směsí dichlormethan/methanol/kyselina octová/voda (9/1/0,1/0,1). Produkt se rozpustí ve směsi kyselina octová/voda a lyofilizuje se. Výtěžek 250 mg. MS (ES⁺): m/e = 608,5 (M+H)⁺.

Farmakologické testy

Inhibici resorpce kosti sloučeninami podle předkládaného vynálezu lze stanovit například testem osteoklastové resorpce ("PIT test") podle WO-A-95/32710, uváděné zde jako odkaz.

Inhibiční působení sloučenin podle vynálezu na vitronektinové receptory $\alpha_v\beta_3$ lze stanovit například jak je uvedeno dále.

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

1. Čištění lidského vitronektinu

Lidský vitronektin byl izolován z lidské plazmy a čištěn afinitní chromatografií podle práce Yatoho a kol., Cell Structure and Function, 1988, 23, 281-292.

Buňky 293 z ledvin lidského embrya, kotransformované DNA sekvencemi na podjednotky α_V a β_3 vitronektinového receptoru $\alpha_V\beta_3$ se rozdělí pomocí FACS metody podle stupně exprese ($>500\ 000$ $\alpha_V\beta_3$ receptorů/buňka). Vybrané buňky se kultivují a pomocí FACS rozdělení se získají stabilní buňky (15 D) s expresí $> 1\ 000\ 000$ $\alpha_V\beta_3$ kopií na buňku.

Na desku tkáňové kultury Linbro 96 s plochým dnem se nanese přes noc při 4 °C lidský vitronektin (0,01 mg/ml, 0,05 ml/jamka) v roztoku NaCl pufovaném fosforečnanem (PBS) a potom se přeručí 0,5% BSA. Potom se připraví roztoky testovaných substancí v koncentracích 10^{-10} mol/l až 2×10^{-3} mol/l v glukóze obsahující DMEM médium a 0,5 ml tohoto roztoku se přidá do každé jamky. Potom se buňky s vysokým stupněm exprese (například 15 D) suspendují v DMEM médiu obsahující glukózu a koncentrace suspenze se upraví na 25 000 buněk/0,05 ml média. 0,05 ml této buněčné suspenze se přidá do každé jamky a deska se 90 min. inkubuje při 37 °C. Potom se třikrát promyje teplým PBS, aby se odstranily nenavázané buňky. Navázané buňky se rozruší citrátovým puforem (25 mM, pH 5,0), který obsahuje 0,25% triton X-100. Potom se přidá hexozamidázový substrát p-nitrofenyl-N-acetyl- β -D-glukóзамиду a deska se 90 min. inkubuje při 37 °C. Reakce se zastaví puforem glycin (50 mM)/EDTA (5 mM) (pH 10,4) a měří se absorpce každé jamky při 405-650 nm. Data se analyzují standardními postupy.

Byly získány následující výsledky testů (inhbiční koncentrace IC_{50})

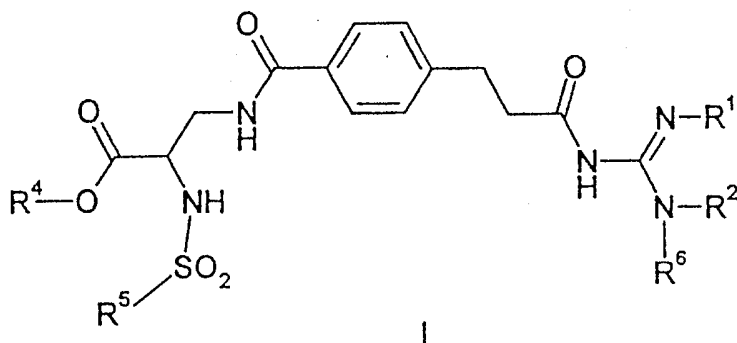
Příklad číslo

IC₅₀ Vn/293 buněčný test

1	6 nM
2	52 nM
3	27 nM
5	18 nM
6	32 nM
7	28 nM
8	20 nM
9	69 nM
10	29 nM
11	24 nM
12	27 nM
13	27 nM
14	10 nM
15	6 nM
16	26 nM
17	9 nM
18	14 nM
19	38 nM
20	5 nM
21	21 nM
22	10 nM
23	30 nM
24	100 nM

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Sulfonamidová sloučenina obecného vzorce I,



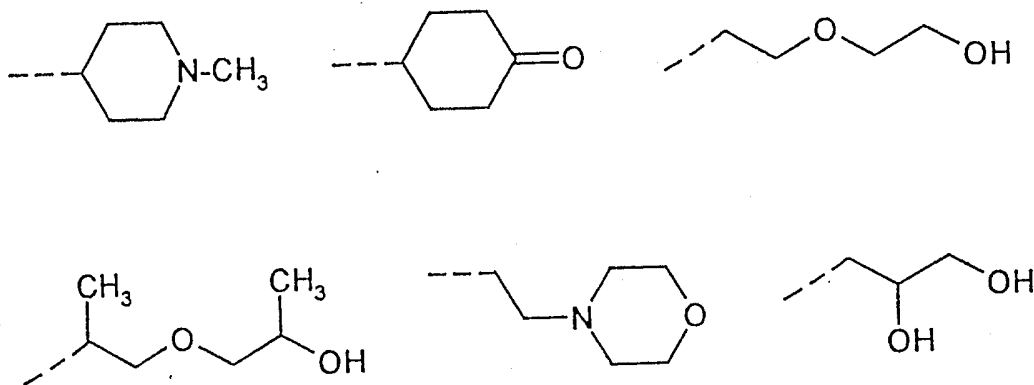
kde

R^1 a R^2 jsou nezávisle navzájem vodík nebo (C_1-C_6) -alkyl, který je nesubstituován nebo substituován R^3 , nebo kde skupiny R^1 a R^2 spolu tvoří nasycenou nebo nenasycenou dvojmocnou (C_2-C_9) -alkylenovou skupinu, například skupinu která je nesubstituovaná nebo je substituovaná jednou nebo více skupinami vybranými ze skupiny zahrnující halogen, (C_1-C_6) -alkyl, (C_1-C_6) -alkoxy, (C_6-C_{14}) -aryl, (C_6-C_{14}) -aryl- (C_1-C_6) -alkyl, (C_5-C_{14}) -heteroaryl, (C_5-C_{14}) -heteroaryl- (C_1-C_6) -alkyl, (C_3-C_{12}) -cykloalkyl, (C_3-C_{12}) -cykloalkyl- (C_1-C_6) -alkyl- a oxo, kde 5-členný až 7-členný nasycený nebo nenasycený kruh, který je nesubstituovaný nebo je substituovaný R^3 a který je karbocyklický kruh nebo heterocyklický kruh obsahující jeden nebo dva atomy dusíku, může být kondenzovaný k vazbě uhlík-uhlík (C_2-C_9) -alkylenové skupiny;

R^3 je (C_1-C_{10}) -alkyl, (C_3-C_{20}) -monocykloalkyl, (C_5-C_{20}) -bicykloalkyl, (C_5-C_{20}) -tricykloalkyl, (C_1-C_8) -alkoxy, (C_6-C_{14}) -aryl, (C_6-C_{14}) -aryl- (C_1-C_4) -alkyl, (C_5-C_{14}) -heteroaryl, (C_5-C_{14}) -heteroaryl- (C_1-C_4) alkyl, halogen, trifluormethyl, kyano, hydroxyl, oxo, nitro, amino,

-NH-(C₁-C₄)-alkyl, -N((C₁-C₄)-alkyl)₂, -NH-CO-(C₁-C₄)-alkyl,
-CO-(C₁-C₄)-alkyl;

R⁴ je vodík, (C₁-C₆)-alkyl-CO-O-(C₁-C₄)-alkyl nebo
(C₁-C₆)-alkyl, který je nesubstituovaný nebo je substituovaný
skupinou vybranou ze souboru, který zahrnuje hydroxyl,
(C₁-C₄)-alkoxy, (C₁-C₄)-alkyl-S(O)₂-, -NR⁷R^{7'} a -N⁺R⁷R^{7'}-R^{7''}-
Q⁻, kde R⁷, R^{7'} a R^{7''} jsou nezávisle navzájem
(C₁-C₆)-alkyl, (C₅-C₁₄)-aryl nebo (C₅-C₁₄)-aryl-(C₁-C₆)-alkyl
a Q⁻ je fyziologicky přijatelný anion nebo kde R⁴ je skupina



kde vazby, přes které jsou skupiny vázány jsou označeny
přerušovanou čarou.

R⁵ je (C₁-C₂₀)-alkyl, (C₃-C₂₀)-monocykloalkyl,
(C₅-C₂₀)-bicykloalkyl, (C₅-C₂₀)-tricykloalkyl,
(C₆-C₁₄)-aryl, (C₅-C₁₄)-heteroaryl, (C₆-C₁₄)-aryl-(C₁-C₆)-alkyl-
nebo (C₅-C₁₄)-heteroaryl-(C₁-C₆)-alkyl-, kde arylová skupina,
heteroarylová skupina, alkylová skupina, monocykloalkylová
skupina, bicykloalkylová skupina a tricykloalkylová skupina
je nesubstituována nebo je substituována jednou, dvěma nebo
třemi skupinami R³ a kde v alkylové, monocykloalkylové,
bicykloalkylové a tricykloalkylové skupině může být jeden
nebo více atomů uhlíku nahrazeno stejnými nebo různými
atomy vybranými z dusíku, kyslíku a síry;

R^6 je vodík, (C_1-C_6) -alkyl-O-CO-, hydroxyl, (C_1-C_6) -alkyl-O-CO-O- nebo nitro; všechny její stereoizomerní formy a její směsi ve všech poměrech a její fyziologicky přijatelné soli a její proléčiva.

2. Sulfonamidová sloučenina obecného vzorce i podle nároku 1, R^1 a R^2 jsou vodík nebo spolu tvoří nasycenou nebo nenasycenou dvojmocnou (C_2-C_5) -alkylenovou skupinu, kde (C_2-C_5) -alkylenová skupina je nesubstituovaná nebo je substituovaná skupinou vybranou ze souboru zahrnující halogen, (C_1-C_6) -alkyl, (C_1-C_6) -alkoxy, (C_6-C_{14}) -aryl, (C_6-C_{14}) -aryl- (C_1-C_6) -alkyl-, (C_5-C_{14}) -heteroaryl, (C_5-C_{14}) -heteroaryl- (C_1-C_6) -alkyl, (C_3-C_{12}) -cykloalkyl, (C_3-C_{12}) -cykloalkyl- (C_1-C_6) -alkyl- a oxo, kde 5-členný až 7-členný nasycený nebo nenasycený kruh je nesubstituovaný nebo je substituovaný R^3 a který je karbocyklický nebo heterocyklický obsahující jeden nebo dva atomy dusíku a může být kondenzovaný k vazbě uhlík-uhlík ve skupině (C_2-C_5) -alkylen;

R^3 je (C_1-C_{10}) -alkyl, (C_3-C_{20}) -monocykloalkyl, (C_5-C_{20}) -bicykloalkyl, (C_5-C_{20}) -tricykloalkyl, (C_1-C_8) -alkoxy, (C_6-C_{14}) -aryl, (C_5-C_{14}) -heteroaryl, (C_6-C_{14}) -aryl- (C_1-C_4) -alkyl, (C_5-C_{14}) -heteroaryl- (C_1-C_4) -alkyl, halogen, trifluormethyl, kyano, oxo, $-N((C_1-C_4)\text{-alkyl})_2$ nebo $-NH-CO-(C_1-C_4)\text{-alkyl}$;

R^4 je vodík nebo (C_1-C_6) -alkyl, který je nesubstituovaný nebo je substituovaný skupinou vybranou ze souboru, který zahrnuje (C_1-C_4) -alkoxy, (C_1-C_4) -alkyl- $S(O)_2$ - a $-NR^7R^7$, kde R^7 a R^7 jsou nezávisle navzájem vodík nebo (C_1-C_4) -alkyl;

R^5 je (C_1-C_{20}) -alkyl, (C_3-C_{20}) -monocykloalkyl, (C_5-C_{20}) -bicykloalkyl, (C_5-C_{20}) -tricykloalkyl, (C_6-C_{14}) -aryl, (C_5-C_{14}) -heteroaryl, (C_6-C_{14}) -aryl- (C_1-C_6) -alkyl-

nebo (C₅-C₁₄)-heteroaryl-(C₁-C₆)-alkyl-, kde arylová skupina, heteroarylová skupina, alkylová skupina, monocykloalkylová skupina, bicykloalkylová skupina a tricykloalkylová skupina je nesubstituována nebo je substituována jednou, dvěma nebo třemi stejnými nebo různými skupinami R³;

R⁶ je vodík nebo (C₁-C₆)-alkyl-O-CO-;

ve všech svých stereoizomerních formách a její směsi ve všech poměrech a její fyziologicky přijatelné soli a její proléčiva.

3. Sulfonamidová sůl obecného vzorce i podle nároku 1 a/nebo 2, kde R¹ a R² jsou vodík nebo spolu tvoří nasycenou nebo nenasycenou dvojmocnou (C₂-C₄)-alkylenovou skupinu, kde (C₂-C₄)-alkylenová skupina je nesubstituovaná nebo je substituovaná skupinou vybranou ze souboru zahrnující halogen, (C₁-C₆)-alkyl, (C₁-C₆)-alkoxy, (C₆-C₁₄)-aryl, (C₆-C₁₄)-aryl-(C₁-C₆)-alkyl-, (C₅-C₁₄)-heteroaryl, (C₅-C₁₄)-heteroaryl-(C₁-C₆)-alkyl-, (C₃-C₁₂)-cykloalkyl, (C₃-C₁₂)-cykloalkyl-(C₁-C₆)-alkyl- a oxo, kde 5-členný až 7-členný nasycený nebo nenasycený kruh je nesubstituovaný nebo je substituovaný R³, a který je karbocyklický nebo heterocyklický obsahující jeden nebo dva atomy dusíku a může být kondenzovaný k vazbě uhlík-uhlík ve skupině (C₂-C₄)-alkylen;

R³ je (C₁-C₄)-alkyl, (C₃-C₁₀)-monocykloalkyl, (C₅-C₁₂)-bicykloalkyl, (C₅-C₁₂)-tricykloalkyl, (C₁-C₄)-alkoxy, (C₆-C₁₄)-aryl, (C₆-C₁₄)-aryl-(C₁-C₄)-alkyl, halogen, trifluormethyl, kyano, oxo, -N((C₁-C₄)-alkyl)₂ nebo -NH-CO-(C₁-C₄)-alkyl;

R⁴ je vodík nebo (C₁-C₆)-alkyl;

R⁵ je (C₁-C₁₀)-alkyl, (C₃-C₁₅)-monocykloalkyl,

(C₅-C₁₅)-bicykloalkyl, (C₅-C₁₅)-tricykloalkyl,
(C₆-C₁₄)-aryl, (C₅-C₁₄)-heteroaryl,
(C₆-C₁₄)-aryl-(C₁-C₆)-alkyl-
nebo (C₅-C₁₄)-heteroaryl-(C₁-C₆)-alkyl-, kde arylová skupina,
heteroarylová skupina, alkylová skupina, monocykloalkylová
skupina, bicykloalkylová skupina a tricykloalkylová skupina
je nesubstituována nebo je substituována jednou, dvěma nebo
třemi skupinami R³;

R⁶ je vodík nebo (C₁-C₄)-alkyl-O-CO-;

ve všech svých stereoizomerních formách a její směsi ve
všech poměrech a její fyziologicky přijatelné soli a
její proléčiva.

4. Sulfonamidová sloučenina obecného vzorce I podle nároků 1
až 3, kde R¹ a R² jsou vodík nebo spolu tvoří nasycenou nebo
nenasycenou dvojmocnou (C₂-C₃)-alkylenovou skupinu,
kde (C₂-C₃)-alkylenová skupina a skupina -(CH₂)_p- je
nesubstituovaná nebo je substituovaná skupinou vybranou ze
souboru zahrnující halogen, (C₁-C₆)-alkyl, (C₁-C₆)-alkoxy,
(C₆-C₁₄)-aryl, (C₆-C₁₄)-aryl-(C₁-C₆)-alkyl-,
(C₅-C₁₄)-heteroaryl, (C₅-C₁₄)-heteroaryl-(C₁-C₆)-alkyl-,
(C₃-C₁₂)-cykloalkyl, (C₃-C₁₂)-cykloalkyl-(C₁-C₆)-alkyl-
a oxo, kde 5-členný až 7-členný nasycený nebo nenasycený kruh
je nesubstituovaný nebo je substituovaný R³ a který je
karbocyklický nebo heterocyklický obsahující jeden nebo dva
atomy dusíku a může být kondenzovaný k vazbě uhlík-uhlík ve
skupině (C₂-C₃)-alkylen;

R³ je (C₁-C₄)-alkyl, (C₃-C₁₀)-monocykloalkyl,
(C₅-C₁₂)-bicykloalkyl, (C₅-C₁₂)-tricykloalkyl,
(C₁-C₄)-alkoxy, (C₆-C₁₄)-aryl, halogen, trifluormethyl,
kyano, oxo, -N((C₁-C₄)-alkyl)₂ nebo -NH-CO-(C₁-C₄)-alkyl.

R⁴ je vodík nebo (C₁-C₆)-alkyl;

R^5 je (C_1-C_{10}) -alkyl, (C_3-C_{15}) -monocykloalkyl, (C_5-C_{15}) -bicykloalkyl, (C_5-C_{15}) -tricykloalkyl, (C_6-C_{14}) -aryl, (C_5-C_{14}) -heteroaryl, (C_6-C_{14}) -aryl- (C_1-C_6) -alkyl- nebo (C_5-C_{14}) -heteroaryl- (C_1-C_6) -alkyl-, kde arylová skupina, heteroarylová skupina, alkylová skupina, monocykloalkylová skupina, bicykloalkylová skupina a tricykloalkylová skupina je nesubstituována nebo je substituována jednou, dvěma nebo třemi skupinami R^3 .

R^6 je vodík nebo (C_1-C_4) -alkyl-O-CO-;

ve všech svých stereoizomerních formách a její směsi ve všech poměrech a její fyziologicky přijatelné soli a její proléčiva.

5. Sulfonamidová sloučenina obecného vzorce I, jak je nárokována v jednom nebo více nárocích 1 až 4, kde R^5 je (C_6-C_{14}) -aryl, (C_5-C_{14}) -heteroaryl, kde arylová skupina a heteroarylová skupina je nesubstituovaná nebo je substituovaná jednou, dvěma nebo třemi stejnými skupinami R^3 , ve všech svých stereoizomerních formách a její směsi ve všech poměrech a její fyziologicky přijatelné soli a její proléčiva.

6. Sulfonamidová sloučenina obecného vzorce I, jak je nárokována v jednom nebo více nárocích 1 až 5, kde R^5 je naftylová skupina, ve všech svých stereoizomerních formách a její směsi ve všech poměrech a její fyziologicky přijatelné soli a její proléčiva.

7. Sulfonamidová sloučenina obecného vzorce I jak je nárokována v jednom nebo více nárocích 1 až 4, kterou je 2-(R^5 -sulfonylamino)-3-(4-(2-(1,4,5,6-tetrahydropyrimidin-2-ylkarbamoyl)-ethyl)benzoylamio)propionová kyselina, kde 2-(R^2 -sulfonylamino) substituent je vybrán ze skupiny

zahrnující benzensulfonylamino,
4-(n-propyl)benzensulfonylamino,
4-terc.butylbenzensulfonylamino,
2,4,6-trimethylbenzensulfonylamino,
4-methoxybenzensulfonylamino,
4-(n-butoxy)benzensulfonylamino, 3-chlorbenzensulfonylamino,
4-chlorbenzenbenzensulfonylamino,
3-trifluormethylbenzensulfonylamino,
4-trifluormethylbenzensulfonylamino,
4-acetylamino benzensulfonylamino, 2-kyanobenzenbenzensulfonylamino,
naftalen-1-sulfonylamino, naftalen-2-sulfonylamino,
bifenyl-4-sulfonylamino, thiofen-2-sulfonylamino,
chinolin-8-sulfonylamino, methansulfonylamino,
propan-1-sulfonylamino, propan-2-sulfonylamino,
butan-1-sulfonylamino, 2-methylpropan-1-sulfonylamino,
chlormethansulfonylamino, 2,2,2-trifluorethansulfonylamino,
7,7-dimethyl-2-oxo-bicyklo[2.2.1]hept-1-ylmethansulfonylamino
a 2-fenylethylsulfonylamino ve všech svých stereoizomerních
formách a její směsi ve všech poměrech a její fyziologicky
přijatelné soli a její proléčiva.

8. Sulfonamidová sloučenina obecného vzorce I jak je
nárokována v jednom nebo více nárocích 1 až 7, kterou je
(2S)-2-(naftalen-1-sulfonylamino)-3-(4-(2-(1,4,5,6-tetra-
hydropyrimidin-2-ylkarbamoyl)ethyl)benzoylamino)propionová
kyselina a její fyziologicky přijatelné soli a její
proléčiva.

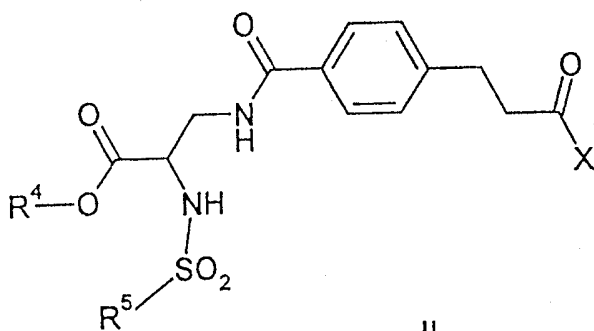
9. Sulfonamidová sloučenina obecného vzorce I jak je
nárokována v jednom nebo více nárocích 1 až 8, kterou je
(2S)-2-(naftalen-1-sulfonylamino)-3-(4-(2-(1,4,5,6-tetra-
hydropyrimidin-2-ylkarbamoyl)ethyl)benzoylamino)propionová
kyselina nebo její (C₁-C₄)-alkylester a její fyziologicky
přijatelné soli.

10. Sulfonamidová sloučenina obecného vzorce I jak je

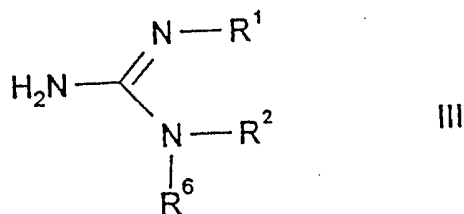
nárokována v jednom nebo více nárocích 1 až 9, kterou je ethylester (2S)-2-(naftalen-1-sulfonylamino)-3-(4-(2-(1,4,5,6-tetrahydropyrimidin-2-ylkarbamoyl)ethyl)benzoylamino)propionové kyseliny a jeho fyziologicky přijatelné soli.

11. Způsob přípravy sulfonamidové sloučeniny obecného vzorce I jak je nárokována v nárocích 1 až 10, v y z n a č u j í c í s e t í m, že zahrnuje spojení dvou nebo více fragmentů, které mohou být odvozeny retrosyntézou z obecného vzorce I.

12. Způsob přípravy jak je nárokován v nároku 11, v y z n a č u j í c í s e t í m, že karboxylová kyselina nebo derivát karboxylové kyseliny obecného vzorce II



kde R^4 a R^5 mají význam definovaný v nárocích 1 až 10, nebo alternativně, funkční skupiny jsou přítomné ve formě prekurzorů nebo v chráněné formě a X je nukleofilně substituovatelná odštěpující se skupina, reaguje s guanidinovým derivátem obecného vzorce III,



kde R^1 , R^2 a R^6 mají význam uvedený v nárocích 1 až 10, nebo

alternativně, funkční skupiny jsou přítomné ve formě prekurzorů nebo v chráněné formě.

13. Sulfonamidová sloučenina obecného vzorce I jak je nárokována v jednom nebo více nárocích 1 až 10 a/nebo její fyziologicky přijatelné soli a/nebo její proléčiva, pro použití jako léčivo.

14. Farmaceutický prostředek, v y z n a č u j í c í s e t í m, že zahrnuje alespoň jednu sulfonamidovou sloučeninu obecného vzorce I jak je nárokována v jednom nebo více nárocích a/nebo její fyziologicky přijatelné soli a/nebo její proléčiva a farmaceuticky přijatelný nosič.

15. Sulfonamidová sloučenina obecného vzorce I, jak je nárokována v jednom nebo více nárocích 1 až 10 a/nebo její fyziologicky přijatelná sůl a/nebo její proléčiva, pro použití jako antagonist vitronektinového receptoru.

16. Sulfonamidová sloučenina obecného vzorce I, jak je nárokována v jednom nebo více nárocích 1 až 10 a/nebo její fyziologicky přijatelná sůl a/nebo její proléčiva, pro použití jako inhibitor resorpce kosti pro terapii nebo profylaxi osteoporózy.

17. Sulfonamidová sloučenina obecného vzorce I, jak je nárokována v jednom nebo více nárocích 1 až 10 a/nebo její fyziologicky přijatelná sůl a/nebo její proléčiva, pro použití jako inhibitor růstu nádoru nebo nádorových metastáz.

18. Sulfonamidová sloučenina obecného vzorce I, jak je nárokována v jednom nebo více nárocích 1 až 10 a/nebo její fyziologicky přijatelná sůl a/nebo její proléčiva, pro použití jako protizánětlivé činidlo nebo pro terapii nebo profylaxi kardiovaskulárních chorob, restenózy, arteriosklerózy, nefropatie nebo retinopatie.