

# PATENTOVÝ SPIS

(11) Číslo dokumentu:

## 293 099

(19)  
ČESKÁ  
REPUBLIKA



ÚŘAD  
PRŮMYSLOVÉHO  
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: 1999 - 2483

(22) Přihlášeno: 09.01.1998

(30) Právo přednosti:  
13.01.1997 US 1997/783402

(40) Zveřejněno: 15.12.1999

(Věstník č. 12/1999)

(47) Uděleno: 04.12.2003

(24) Oznámeno udělení ve Věstníku: 18.02.2004  
(Věstník č. 2/2004)

(86) PCT číslo: PCT/EP1998/000096

(87) PCT číslo zveřejnění: WO 1998/030537

(13) Druh dokumentu: B6

(51) Int. Cl.<sup>7</sup>:

C 07 C 323/58

C 07 C 323/59

A 61 K 31/195

A 61 P 29/00

A 61 P 37/00

A 61 P 1/04

(73) Majitel patentu:

GLAXO GROUP LIMITED, Greenford, GB;

(72) Původce vynálezu:

Beams Richard Mansfield, Shirley, GB;  
Drysdale Martin James, Cambridge, GB;  
Franzman Karl Witold, London, GB;  
Frend Anthony Joseph, Stevenage, GB;  
Hodson Harold Francis, Beckenham, GB;  
Knowles Richard Graham, Stevenage, GB;  
Rees Daryl David, Keston, GB;  
Sawyer David Alan, Beckenham, GB;

(74) Zástupce:

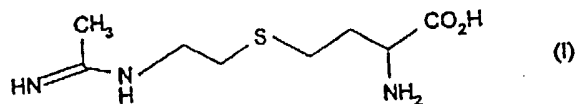
Korejzová Zdenka JUDr., Spálená 29, Praha 1, 11000;

(54) Název vynálezu:

**Amidinová sloučenina s inhibičním účinkem na syntázu oxidu dusnatého, způsob výroby a farmaceutický prostředek**

(57) Anotace:

Sloučeniny vzorce I, způsob jejich výroby, farmaceutické prostředky s jejich obsahem a jejich použití v lékařství jako selektivních inhibitorů indukovatelné syntázy oxidu dusnatého (iNOS).



CZ 293099 B6

## Amidinová sloučenina s inhibičním účinkem na syntázu oxidu dusnatého, způsob výroby a farmaceutický prostředek

### 5 Oblast techniky

Předkládaný vynález se týká nových amidinových sloučenin, způsobu jejich výroby, farmaceutických prostředků s jejich obsahem a jejich použití v lékařství, zvláště jako selektivních inhibitorů indukovatelné syntázy oxidu dusnatého.

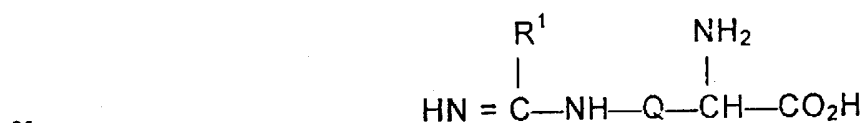
10

### Dosavadní stav techniky

15 Oxid dusnatý endogenní stimulator rozpustné guanylátcyklázy a účastní se řady biologických dějů. Nadprodukce oxidu dusnatého se pravděpodobně účastní v řadě stavů včetně septického šoku a mnoha zánětlivých onemocnění. Biochemická syntéza oxidu dusnatého z L-argininu je katalyzována enzymem syntázou oxidu dusnatého. Mnoho inhibitorů NO syntázy již bylo popsáno a navrženo pro terapeutické použití.

20 V tomto oboru byly v poslední době prováděny výzkumy pro získání inhibitorů NO syntázy, které by měly selektivitu na buď indukovatelnou NO syntázu (iNOS) nebo neuronální NO syntázu (NOS) nebo endoteliální NO syntázu (eNOS).

Tak například WO 93/13055 popisuje selektivní inhibitory NO syntázy vzorce



a jejich soli a farmaceuticky přijatelné estery a amidy, ve kterých:

30  $\text{R}_1$  je  $\text{C}_{1-6}$  přímá nebo rozvětvená alkylová skupiny, skupina nebo  $\text{C}_{3-6}$ cykloalkyl/ $\text{C}_{1-6}$ alkylová skupina;

30  $\text{Q}$  je alkylenová, alkenylová nebo alkinylenová skupina s 3 až 6 atomy uhlíku, která může být popřípadě substituována jednou nebo více  $\text{C}_{1-3}$ alkylovými skupinami;

35 skupina vzorce  $-(\text{CH}_2)_p\text{X}(\text{CH}_2)_q-$  kde  $p$  je 2 nebo 3,  $q$  1 nebo 2 a  $\text{X}$  je  $\text{S}(\text{O})_x$ , kde  $x$  je 0, 1 nebo 2,  $\text{O}$  nebo  $\text{NR}^2$ , kde  $\text{R}^2$  je  $\text{H}$  nebo  $\text{C}_{1-6}$ alkyl; nebo

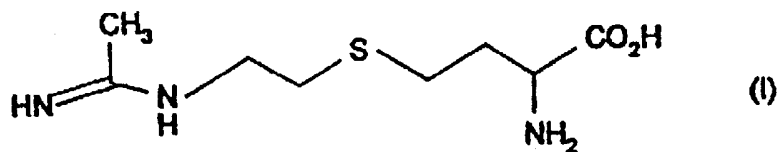
40 skupina vzorce  $-(\text{CH}_2)_r\text{A}(\text{CH}_2)_s$ , kde  $r$  je 0, 1 nebo 2,  $s$  je 0, 1 nebo 2 a  $\text{A}$  je 3- až 6-členný karbocyklický nebo heterocyklický kruh, který může být popřípadě substituován jedním nebo více vhodnými substituenty jako je  $\text{C}_{1-6}$ alkyl,  $\text{C}_{1-6}$ alkoxy, hydroxy, halo, nitro, kyano, trifluoro- $\text{C}_{1-6}$ alkyl, amino,  $\text{C}_{1-6}$ alkylamino nebo di $\text{C}_{1-6}$ alkylamino.

Autoři vynálezu nyní našli sloučeniny spadající do rámce WO 93/13055, které jsou také selektivní inhibitory iNOS, jsou výhodné v tom, že mají dlouhý poločas a jsou *in vivo* dostupné při orálním podávání.

45

Podstata vynálezu

Podle předkládaného vynálezu se tedy poskytuje sloučenina vzorce I



5 nebo její sůl, solvát nebo fyziologicky funkční derivát.

Vzorec I obsahuje ve skupině aminokyseliny asymetrické centrum a ačkoliv je výhodná přírodní konfigurace L nebo (*S*) argininu, předpokládá se, že sloučenina I bude zahrnovat oba enantiomery (*S*) a (*R*) buď ve v podstatě čisté formě nebo smíšené v jakýchkoliv poměrech.

10

Jako alternativa tedy předkládaný vynález poskytuje sloučeninu zvolenou ze skupiny:

(*R/S*)-[2-(1-iminoethylamino)ethyl]-DL-homocystein,

(*S*)-[2-(1-iminoethylamino)ethyl]-L-homocystein a

(*R*)-[2-(1-iminoethylamino)ethyl]-D-homocystein

15

a její soli, solváty a fyziologicky funkční deriváty.

Ve výhodném provedení poskytuje předkládaný vynález (*S*)-[2-(1-iminoethylamino)ethyl]-L-homocystein nebo jeho sůl, solvát nebo fyziologicky účinný derivát. Ve zvláště výhodném provedení poskytuje předkládaný vynález (*S*)-[2-(1-iminoethylamino)ethyl]-L-homocystein nebo jeho sůl.

20

Soli a solváty sloučenin vzorce I, které jsou vhodné pro použití v lékařství, jsou takové sloučeniny, jejichž protiont nebo s nimi spojené rozpouštědlo je farmaceuticky přijatelné. Do rámce předkládaného vynálezu však spadají i soli a solváty s farmaceuticky nepřijatelnými protionty nebo acosiovanými rozpouštědly, například pro použití jako meziproducty při výrobě jiných sloučenin I a jejich farmaceuticky přijatelných solí, solvátů a fyziologicky funkčních derivátů.

25

Termínem „fyziologicky funkční derivát“ se míní chemický derivát sloučeniny vzorce I, se stejnou fyziologickou funkcí jako volná sloučenina vzorce I, například tak, že se na ni v těle přeměňuje. Podle předkládaného vynálezu patří mezi příklady fyziologicky funkčních derivátů estery, amidy a karbamáty; s výhodou estery a amidy.

30

Mezi vhodné soli podle vynálezu patří soli vytvořené jak s organickými, tak i anorganickými kyselinami nebo bázemi. Mezi farmaceuticky přijatelné adiční soli s kyselinami patří soli s kyselinou chlorovodíkovou, bromovodíkovou, sírovou, citronovou, vinnou, fosforečnou, mléčnou, pyrohroznovou, octovou, trifluoroctovou, jantarovou, šřavelovou, fumarovou, maleinovou, oxaoctovou, methansulfonovou, ethansulfonovou, *p*-toluensulfonovou, benzensulfonovou a isethionovou. Mezi farmaceuticky přijatelné soli s bázemi patří soli amonné, soli s alkalickými kovy jako je sodík nebo draslík, soli s kovy alkalických zemin jako jsou soli vápenaté a hořečnaté a soli s organickými bázemi jako dicyklohexylamin a *N*-methyl-D-glukamin.

40

Farmaceuticky přijatelné estery a amidy sloučenin vzorce I mohou mít svou skupinu kyseliny přeměněnou na C<sub>1-6</sub>alkyl-, aryl-, arylC<sub>1-6</sub>alkyl- ester nebo amid, nebo ester nebo amid aminokyseliny. Farmaceuticky přijatelné amidy a karbamáty sloučenin vzorce I mohou mít aminovou

45

skupinu přeměněnou na C<sub>1-6</sub>alkyl-, aryl-, arylC<sub>1-6</sub>alkyl- amid nebo karbamát, nebo amid nebo karbamát aminokyseliny.

5 Jak je uvedeno výše, sloučeniny vzorce I a jejich farmaceuticky přijatelné soli, solváty a fyziologicky funkční deriváty se používají při prevenci a léčení klinických stavů, u kterých je indikováno použití inhibitoru NO syntázy, zvláště inhibitoru iNOS. Mezi tyto stavy patří zánětlivé stavy, šokové stavy, imunitní poruchy a poruchy gastrointestinální pohyblivosti. Sloučeniny vzorce I a jejich farmaceuticky přijatelné soli, solváty a fyziologicky funkční deriváty mohou být také použity při prevenci a léčení onemocnění centrálního nervového systému včetně migrény.

15 Šokovými stavy se míní stavy vytvořené v důsledku nadprodukce NO, jako je septický šok, hemoragický šok, traumatický šok nebo šok způsobený prudkým selháním jater nebo terapií cytokiny jako je TNF, IL-1 a IL-2 nebo terapií prostředky indukujícími cytokiny jako je například kyselina 5,6-dimethylxanthenoctová.

20 Mezi příklady zánětlivých stavů a imunitních poruch patří onemocnění kloubů, zvláště artritida (například revmatoidní artritida, osteoartritida, selhání kloubní protézy) nebo gastrointestinálního traktu (například ulcerativní kolitida, Crohnova nemoc a jiná zánětlivá onemocnění střeva, gastritida a zánět sliznice v důsledku infekce, enteropatie provokovaná nesteroidními protizánětlivými léčivými nebo plic (například syndrom dechové nedostatečnosti dospělých, astma, cystická fibróza nebo chronické obstruktivní plicní onemocnění), srdce (například myokarditida) nebo nervové tkáň (například roztroušená skleróza) nebo slinivky (například diabetes mellitus a jejich komplikace), ledvin (například glomerulonefritida), kůže (například dermatitida, lupénka, ekzém, kopřivka) nebo oka (například glaukom), stejně jako transplantovaných orgánů (například odmítnutí) a víceorgánových onemocnění (například systémový lupus erythematosus) a zánětlivé následky virových nebo bakteriálních infekcí.

30 Existuje navíc důkaz pro nadprodukcí NO působením iNOS při ateroskleróze a po hypoxických nebo ischemických záchvatech (s nebo bez reperfuze), například v mozku nebo u ischemického onemocnění srdce.

Mezi poruchy střevní pohyblivosti patří neprůchodnost střev, například po operaci a při sepsi.

35 Pod onemocnění centrálního nervového systému patří onemocnění, při kterých je prokázána účast nadprodukce NO, například migréna, psychóza, úzkost, schizofrenie, poruchy spánku, cerebrální ischemie, úrazy CNS, epilepsie, roztroušená skleróza, demence v důsledku AIDS, chronická neurodegenerativní onemocnění (například demence Lewy Body, Huntingtonova choroba, Parkinsonova choroba nebo Alzheimerova choroba) a akutní a chronická bolest a stavy, kterých se účastní neadrenergní a necholinergní nervy, jako je proepismus, obezita a hyperfagie.

45 Příklady akutní bolesti je kosterně svalová bolest, pooperační bolest a bolest při chirurgických výkonech. Mezi příklady chronické bolesti patří chronická zánětlivá bolest (například revmatoidní artritida a osteoartritida), neuropatická bolest (například postherpetická neuralgie, diabetické neuropatie spojené s diabetem, neuralgie trigeminu, bolest spojené s funkčními poruchami střeva, například syndrom dráždivého střeva, bolest na hrudníku, která není srdečního původu a sympaticky udržovaná bolest) a bolest spojená s nádorovým onemocněním a fibromyalgií.

50 Navíc může být inhibice NO syntázy výhodná při prevenci úbytku lymfocytů spojeného s infekcí HIV, pro zvyšování citlivosti nádorů na radioaktivní záření při radioterapii a při snižování růstu tumorů, progresu tumorů, angiogeneze a metastáz.

55 Předkládaný vynález tedy poskytuje způsob prevence a léčení klinických stavů u savců, jako například u lidí, u kterých je indikován inhibitor syntázy oxidu dusnatého, například inhibitor iNOS, který zahrnuje podávání terapeuticky účinného množství sloučeniny vzorce (I) nebo její

farmaceuticky přijatelné soli, solvátu nebo fyziologicky funkčního derivátu. Předkládaný vynález poskytuje zvláště způsob prevence a léčení zánětlivých a/nebo imunitních poruch, jako je artritida nebo astma. Ve výhodném hledisku poskytuje předkládaný vynález prevence nebo léčení klinických stavů, jako je artritida, astma, ileus a migréna.

5

Alternativně se také poskytuje sloučenina vzorce I nebo její farmaceuticky přijatelná sůl, solvát nebo fyziologicky funkční derivát pro použití v lékařství, zvláště pro použití při prevenci nebo léčení takových klinických stavů u savců, například člověka, u kterých je indikován inhibitor syntázy oxidu dusnatého, například inhibitor iNOS. Poskytuje se zvláště sloučenina vzorce I nebo její farmaceuticky přijatelná sůl, solvát nebo fyziologicky funkční derivát pro prevenci nebo léčení zánětlivých a/nebo imunitních poruch, jako je artritida nebo astma. Ve výhodném hledisku se poskytuje sloučenina vzorce I nebo její farmaceuticky přijatelná sůl, solvát nebo fyziologicky funkční derivát pro prevenci nebo léčení onemocnění jako artritida, astma, ileus a migréna.

10

Množství sloučeniny vzorce I nebo její farmaceuticky přijatelné soli, solvátu nebo fyziologicky funkčního derivátu nutné pro dosažení léčebného účinku bude samozřejmě kolísat podle konkrétní sloučeniny, cesty podání, léčeného subjektu a konkrétního léčeného stavu nebo onemocnění. Sloučeniny podle vynálezu mohou být podávány orálně nebo injekcí v dávce od 0,1 do 1 500 mg/kg za den, s výhodou 0,1 až 500 mg/kg za den. Rozmezí dávek pro dospělého člověka je obecně od 5 mg do 35 g/den a s výhodou 5 mg až 2 g/den. Tablety nebo jiné podávací formy přítomné ve formě diskretních jednotek mohou vhodně obsahovat množství sloučeniny podle vynálezu, která je účinná v této dávce nebo v násobku této dávky, například jednotkové dávky obsahující 5 mg až 500 mg, zvláště přibližně 10 mg až 200 mg.

20

I když je možné, aby sloučenina vzorce I nebo její farmaceuticky přijatelná sůl, solvát nebo fyziologicky funkční derivát byly podávány samostatně, je výhodné podávání ve farmaceutickém prostředku.

25

Předkládaný vynález tedy dále poskytuje farmaceutický prostředek obsahující sloučeninu vzorce I nebo její farmaceuticky přijatelnou sůl, solvát nebo fyziologicky funkční derivát a farmaceuticky přijatelný nosič nebo pomocnou látku a popřípadě jednu nebo více dalších terapeutických složek.

30

Předkládaný vynález také poskytuje použití sloučeniny vzorce I nebo její farmaceuticky přijatelné soli, solvátu nebo fyziologicky funkčního derivátu při výrobě farmaceutického prostředku pro léčení nebo prevenci klinického stavu, u kterého je indikován inhibitor syntázy oxidu dusnatého, například inhibitor iNOS, například zánětlivého nebo imunitního onemocnění jako je artritida nebo astma. Ve výhodném hledisku se poskytuje sloučenina vzorce I nebo její farmaceuticky přijatelná sůl, solvát nebo fyziologicky funkční derivát pro výrobu farmaceutického prostředku pro léčení nebo prevenci klinického stavu jako je artritida, astma, ileus a migréna.

35

40

Jak se používá dále, termín „aktivní složka“ znamená sloučeninu vzorce I nebo její farmaceuticky přijatelnou sůl, solvát nebo fyziologicky funkční derivát.

45

Mezi formulace patří směsi vhodné pro orální, parenterální (včetně subkutánního, intradermálního, intramuskulárního, intravenózního a intrapartikulárního), inhalační (včetně jemných prachů nebo mlh, které mohou být vytvářeny různými typy tlakových aerosolů s měřenou dávkou, nebulizátory nebo insulflátory), rektální a topické (včetně dermálního, bukalního, sublingválního a intraokulárního) podávání, ačkoliv nejvhodnější cesta bude záviset například na stavu příjemce a onemocnění. Formulace mohou být vhodně přítomny v jednotkových dávkových formách a mohou být vyrobeny jakýmkoli v oboru farmacie známým způsobem. Všechny tyto způsoby obsahují krok uvedení aktivní složky do směsi s nosičem, který se skládá z jedné nebo více doplňkových složek. Formulace se obecně vyrábějí stejnsměrným a dokonalým uvedením do styku aktivní složky s kapalnými nosiči nebo jemně práškovými pevnými nosiči nebo oběma, a v případě potřeby tvarováním výrobku do požadované formy.

50

55

Formulace podle předkládaného vynálezu vhodné pro orální podávání mohou být ve formě diskretních jednotek, jako jsou kapsle, sáčky nebo tablety, vždy s obsahem předem určeného množství aktivní složky; ve formě prášku nebo granulí; ve formě roztoku nebo suspenze ve vodné kapalině nebo nevodné kapalině; nebo ve formě tekuté emulze typu olej ve vodě nebo voda v oleji. Aktivní složka může být prezentována jako bolus, lektvar nebo pasta.

Tabletu je možno vyrobit stlačením nebo lisováním do formy, popřípadě s jednou nebo více dalšími složkami. Stlačené tablety mohou být připraveny stlačením aktivní složky ve volně sypké formě jako je prášek nebo granule ve vhodném stroji, popřípadě ve směsi s pojivem, kluznou látkou, inertním ředivem, povrchově aktivní látkou nebo dispergačním činidlem. Lisované tablety mohou být vyrobeny na vhodném stroji lisováním směsi práškové složky navlhčené inertním kapalným ředivem do formy. Tablety mohou být popřípadě potahovány nebo drážkovány a mohou být formulovány tak, aby bylo dosaženo pomalého nebo řízeného uvolňování aktivní složky.

Mezi formulace pro parenterální podávání patří vodné a nevodné sterilní injekční roztoky, které mohou obsahovat antioxidanty, pufrы, bakteriostatické látky a látky pro úpravu izotonicity roztoku s krví zamýšleného příjemce; a vodné a nevodné sterilní suspenze, které mohou obsahovat suspendující činidla a zahušťující látky. Formulace mohou být v zásobnících obsahujících jednu nebo více dávek, například v uzavřených ampulích nebo lahvičkách a mohou být skladovány v lyofilizovaném stavu, což vyžaduje pouze přidavek sterilního kapalného nosiče, například fyziologického roztoku nebo vody pro injekce bezprostředně před použitím. Před použitím připravované injekční roztoky a suspenze mohou být vyrobeny ze sterilních prášků, granulí a tablet výše uvedených druhů.

Formulace pro rektální podávání mohou být ve formě čípku s obvyklými nosiči jako je kakaové máslo nebo polyethylenglykol.

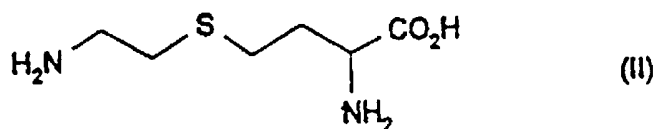
Formulace pro místní podávání v ústech, například bukálně nebo sublingválně, mohou být ve formě pastilek obsahujících aktivní složku v ochuceném základu, jako sacharóza a akácie nebo tragakant, a pastilek obsahujících aktivní složku v bázi jako je želatina a glycerin nebo sacharóza a akácie.

Výhodné jednotkové dávky jsou formulace s obsahem účinné dávky jak bylo uvedeno výše nebo jejího vhodného podílu.

Je samozřejmé, že navíc ke složkám uvedeným výše mohou obsahovat formulace podle vynálezu další složky běžné v oboru s ohledem na typ příslušné formulace, například formulace vhodné pro podávání ústy mohou obsahovat ochucovací látky.

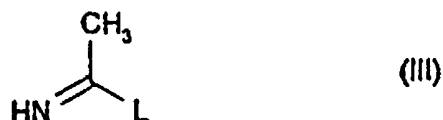
Podle dalšího hlediska vynálezu se poskytuje způsob výroby sloučeniny vzorce I nebo její soli, solvátu nebo fyziologicky funkčního derivátu, který zahrnuje:

(i) reakci sloučeniny vzorce II



45

nebo jejího enantiomeru, soli nebo chráněného derivátu, se sloučeninou vzorce III



nebo její soli, kde L je odštěpitelná skupina, nejvhodnější C<sub>1-6</sub>alkoxylová skupina, například skupina ethoxy nebo alkylthio, arylkylthio nebo arylthio, například benzylthio nebo 1- nebo 2-naftylmethylthio; následovanou dále uvedenými kroky v libovolném pořadí:

5

- (ii) případné odstranění jakýchkoli ochranných skupin;
- (iii) případné oddělení enantiomeru ze směsi enantiomerů;
- (iv) případnou přeměnu produktu na odpovídající sůl, solvát nebo fyziologicky funkční derivát.

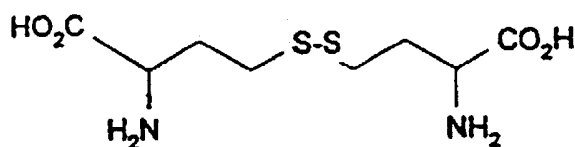
- 10 V příkladech kdy L znamená C<sub>1-6</sub>alkoxy, reakční krok (i) výše může být uskutečněn v roztoku při alkalickém pH, například pH 8 až 11, výhodně při pH 10,5, a při nízké teplotě, například -5 °C až 20 °C, s výhodou při 0 až 5 °C. Kde znamená L skupinu alkylthio, aralkylthio nebo arylthio, reakce může být prováděna v organickém rozpouštědle, například tetrahydrofuranu nebo C<sub>1-4</sub>alkoholu jako je ethanol, při mírných teplotách, například 10 až 40 °C, s výhodou při pokojové teplotě.

15

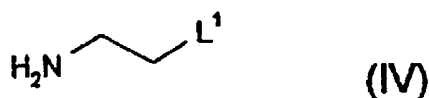
Sloučeniny vzorce III a jejich soli jsou komerčně dostupné nebo mohou být připraveny způsoby známými v organické chemii, například popisovanými v Shearer a další v Tetrahedron Letters, 1997, 38, 179-182.

20

Sloučeniny vzorce II a jejich soli a chráněné deriváty mohou být vyrobeny z homocystinu:



nebo jeho chráněného derivátu odštěpením disulfidické vazby za vytvoření homocysteinu nebo jeho chráněného derivátu, a reakcí se sloučeninou vzorce IV



25

nebo jejím chráněným derivátem, kde L<sup>1</sup> je odštěpitelná skupina, například halo, jako bromo, nebo alkylový, arylový nebo arylkylsulfonátový ester, jako je toluensulfonyl.

- 30 Odštěpení disulfidické vazby z homocystinu nebo jeho chráněného derivátu za vytvoření homocysteinu nebo jeho chráněného derivátu může být uskutečněno odborníkům v oboru známými způsoby, například použitím sodíku v kapalném amoniaku, dithiothreitolu nebo borohydridu sodného.

- 35 Chráněné deriváty homocysteinu, například *t*-butylester, *N-t*-butoxykarbonylhomocysteinu může reagovat se sloučeninami vzorce (IV) ve vhodném organickém rozpouštědle (například toluen) při reakci zprostředkované bázi jako je 1,8-diazabicyklo[5.4.0]undec-7-en nebo podobným činidlem, které bude odborníkům v oboru známé.

Homocytin, sloučeniny vzorce IV a jejich chráněné deriváty jsou komerčně dostupné nebo mohou být vyrobeny způsoby známými odborníkům v oboru organické chemie.

5 Ochranné skupiny použité při výrobě sloučenin I mohou být použity běžným způsobem, například s použitím metod popsaných v „Protective Groups in Organic Synthesis“, Theodora W. Green, 2. vydání (John Wiley a Sons, 1991), kde se také poskytují způsoby odstranění těchto skupin.

10 Při výše uvedených reakcích jsou primární aminy vhodně chráněny pomocí acylových skupin, jako je *t*-butoxykarbonyl nebo benzyloxykarbonyl, které mohou být odstraněny za kyselých podmínek, například působením kyseliny chlorovodíkové nebo bromovodíkové nebo hydrogenezou.

15 Jak bude odborníkům v oboru zřejmé, použití těchto ochranných skupin může zahrnout ortogonální ochranu aminových skupin ve sloučeninách vzorce II pro umožnění selektivního odstranění jedné skupiny v přítomnosti jiné skupiny a tím umožnění selektivní funkcionalizace jednotlivé aminoskupiny. Například skupina benzyloxykarbonyl může být selektivně odstraněna hydrogenezou. Odborníkům v oboru budou také zřejmé další strategie ortogonální ochrany, které jsou uskutečnitelné běžnými způsoby, a které se popisují v Theodora W. Green (viz výše).

20 Enantiomerní sloučeniny podle vynálezu mohou být získány (a) oddělením složek odpovídající racemické směsi, například na chirální chromatografické koloně, metodami enzymatického dělení nebo výrobou a rozdělením vhodných diastereoizomerů, nebo (b) přímou syntézou z vhodných chirálních meziproductů výše uvedenými způsoby.

25 Případná přeměna sloučeniny vzorce I na odpovídající sůl může být pohodlně provedena reakcí s vhodnou kyselinou nebo bází. Případná konverze sloučeniny vzorce I na odpovídající sůl může být pohodlně provedena reakcí s příslušnou kyselinou nebo bází. Případná konverze sloučeniny vzorce I na odpovídající solvát nebo fyziologicky funkční derivát může být provedena v oboru známými způsoby.

Podle dalšího hlediska vynálezu se poskytují nové meziproducty pro výrobu sloučenin vzorce I, například: sloučeniny vzorce II jako definováno výše nebo jejího enantiomeru, soli nebo chráněného derivátu, zvláště sloučeniny zvolené ze skupiny

35 kyselina (*S*)-2,7-diamino-5-thioheptanová;  
 kyselina (*S*)-7*N*-benzolyloxykarbonyl-2,7-diamino-5-thioheptanová;  
 kyselina (*R,S*)-2,7-diamino-5-thioheptanová;  
 kyselina (*R,S*)-7*N*-benzyloxykarbonyl-2,7-diamino-5-thioheptanová;  
 40 kyselina (*S*)-2*N*-*t*-butoxykarbonyl-2,7-diamino-5-thioheptanová;  
 kyselina (*S*)-2*N*-*t*-butoxykarbonyl-7*N*-benzyloxykarbonyl-2,7-diamino-5-thioheptanová;  
 (*S*)-*t*-butyl-2*N*-butoxykarbonyl-7*N*-benzyloxykarbonyl-2,7-diamino-5-thioheptanoát;  
 (*S*)-*t*-butyl-2*N*-*t*-butoxykarbonyl-2,7-diamino-5-thioheptanoát;  
 kyselina (*R,S*)-2*N*-*t*-butoxykarbonyl-2,7-diamino-5-thioheptanová;  
 45 kyselina (*R,S*)-2*N*-*t*-butoxykarbonyl-7*N*-benzyloxykarbonyl-2,7-diamino-5-thioheptanová;  
 (*R,S*)-*t*-butyl-2*N*-butoxykarbonyl-7*N*-benzyloxykarbonyl-2,7-diamino-5-thioheptanoát; a  
 (*R,S*)-*t*-butyl-2*N*-*t*-butoxykarbonyl-2,7-diamino-5-thioheptanoát.

50 Některé chráněné deriváty sloučenin vzorce (I) jsou také využitelné jako meziproducty pro výrobu sloučenin vzorce (I); zvláště sloučenin zvolených ze skupiny



kyselina (*S*)-2*N*-*t*-butoxykarbonyl-7*N*-(1-*iminoethyl*)-2,7-diamino-5-thioheptanová;  
 (*S*)-*t*-butyl-2*N*-*t*-butoxykarbonyl-7*N*-(1-*iminoethyl*)-2,7-diamino-5-thioheptanoát;  
 kyselina (*R,S*)-2*N*-*t*-butoxykarbonyl-7*N*-(1-*iminoethyl*)-2,7-diamino-5-thioheptanová;  
 (*R,S*)-*t*-butyl-2*N*-*t*-butoxykarbonyl-7*N*-(1-*iminoethyl*)-2,7-diamino-5-thioheptanoát;

5

a jejich solí a solvátů.

Pro lepší porozumění vynálezu se jako ilustrace uvádějí následující příklady.

10

### Příklady provedení vynálezu

#### Příklady syntéz

15

#### Příklad 1

20

Syntéza (*S*)-[2-(1-*iminoethylaminoethyl*)]-L-homocysteinu nebo kyseliny (*S*)-7*N*-(1-*iminoethyl*)-2,7-diamino-5-thioheptanové

(i) Kyselina (*S*)-7*N*-benzyloxykarbonyl-2,7-diamino-5-thioheptanová

25

Ke kapalnému amoniaku (130 ml), ochlazenému na -80 °C, byl přidáván L-homocystin (3 g), a potom kovový sodík (1,06 g), dokud nepřetrvalo modré zbarvení po dobu 15 min. Potom byl přidán *N*-benzyloxykarbonyl-ethanolamintosylát (8,16 g) a reakční směs byla míchána při pokojové teplotě, až do opatření amoniaku. Zbytek byl rozpuštěn ve vodě (80 ml) a smísen s 0,5 M sodné soli EDTA (2 ml). pH roztoku bylo upraveno na 7,0 2 N kyselinou sírovou a získaná bílá sraženina byla odfiltrována, promyta chladnou vodou a acetonem a sušena ve vakuové sušárně za získání v názvu uvedené sloučeniny jako bílé pevné látky, 5,3 g.

30

Hmotnostní spektrum M+H 313

(ii) Kyselina (*S*)-2,7-diamino-5-thioheptanová

35

Kyselina (*S*)-7*N*-benzyloxykarbonyl-2,7-diamino-5-thioheptanová (5,3 g) byla smísená s 45% HBr v kyselině octové (23 ml) a reakce byla ponechána probíhat 1 hod. Vytvořila se nepoddajná guma a pro dosažení úplného vysrážení produktu byl je směsi přidán ether. Kapalina byla odlita a pevné podíly rozpuštěny v horkém SVM. Horký roztok byl smísen s pyridinem, dokud se tvořila sraženina a směs byla ponechána ochladit na pokojovou teplotu. Získaná sraženina byla zfiltrována a rekrystalizována ze směsi SVM/voda za získání v názvu uvedené sloučeniny jako bílé pevné látky, 2,2 g, teplota tání 222 °C (rozkl.).

40

(iii) (*S*)-[2-(1-*iminoethylaminoethyl*)]-L-homocystein

45

Kyselina (*S*)-2,7-diamino-5-thioheptanová (2,17 g) byla míchána v 1 N NaOH (16,75 ml) do pH 10,5 při 0 až 5 °C. K tomuto roztoku byl po částech přidán hydrochlorid ethylacetimidátu (2,07 g), při udržování pH 10,5 pomocí 1 N NaOH. Po ukončení reakce bylo pH nastaveno na 3 1 N HCl a směs byla nanášena na iontoměničovou kolonu Dowex AGX8 a H<sup>+</sup> cyklu. Kolona byla promyta až do dosažení neutrality, potom 2,5 M pyridinem a opět pro dosažení neutrality vodou. Eluce byla prováděna 0,5 M roztokem amoniaku a byly jímány frakce pozitivní na ninhydrin. Získaný zbytek byl smísen s 1 N HCl pro dosažení pH 4,5 a odpařen do sucha. Zbytek byl potom smíšen s ethanolem a odpařen do sucha a potom s diethyletherem a diethyletherem

50

a odpařen do sucha za získání monohydrochloridu v názvu uvedené sloučeniny jako bílé tvrdé pěny.

Mikroanalýza produktu potvrdila formu 1,75 hydrátu:

5

Nalezeno (vypočteno): C 33,56 (33,45); H 7,11 (7,49); N 13,74 (14,63).

#### Příklad 2

10

(*R,S*)-[2-(1-iminoethylamino)ethyl]-D,L-homocystein byl vyroben způsobem analogickým se způsobem použitým v příkladu 1, výchozí látka D,L-homocystin.

<sup>1</sup>H NMR produktu odpovídala navrhované struktuře.

15

#### Příklad 2a

Racemický produkt z příkladu 2 byl v podstatě rozdělen na dva enantiomery [identické s produktem (*S*) v příkladech 1 a 4 a produktem (*R*) v příkladu 3] na chirální koloně HPLC Crownpac(+) a s elucí vodnou kyselinou trifluoroctovou při pH 2.

20

(*S*)-[2-(1-iminoethylamino)ethyl]-L-homocystein

25

Mikroanalýza produktu odpovídala hydrátu ditrifluoracetátové soli  $C_8H_{17}N_3O_2S.(CF_3CO_2H)_2.H_2O$ .

Nalezeno (vypočteno): C 31,06 (30,97); H 4,53 (4,55); N 9,08 (9,03).

30

CD spektrum (0,1 N vodná HCl) 210 (+0,80) nm.

(*R*)-[2-(1-iminoethylamino)ethyl]-D-homocystein

Mikroanalýza produktu odpovídala formě soli:

35

1,67 trifluoroacetát .0,3 HCl. 1,5 hydrát  $C_8H_{17}N_3O_2S.(CF_3CO_2H)_{1,67}.HCl_{0,3}.1,5 H_2O$ .

Nalezeno (vypočteno): C 30,18 (30,40); H 4,92 (4,97), N 9,53 (9,41); S (7,41 (7,18), Cl 1,86 (2,38), F21,36 (21,28).

40

CD spektrum (0,1 N vodná HCl) 210 (-0,64) nm.

#### Příklad 3

45

(*R*)-[2-(1-iminoethylamino)ethyl]-D-homocystein byl vyroben stejným způsobem jako v příkladu 1, přičemž se vycházelo z D-homocystinu.

50

#### Příklad 4

Syntéza (*S*)-[2-(1-iminoethylamino)ethyl]-L-homocysteinu

(i) Kyselina (*S*)-7N-benzyloxykarbonyl-2,7-diamino-5-thioheptanová

Ke kapalnému amoniaku (430 ml) ochlazenému na  $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$  byl přidán L-homocystin (10 g, 37,45 mmol). Chladicí lázeň byla odstraněna a po částech byl v průběhu 25 min přidán kovový sodík (3,18 g, 138,26 mmol) přičemž teplota byla ponechána vzrůst až na teplotu varu pod zpětným chladičem. Míchání pokračovalo pod zpětným chladičem dalších 30 min, a potom byl přidán *N*-benzyloxykarbonylethanolaminsylát (25 g, 74,9 mmol) a reakční směs byla míchána při pokojové teplotě přes noc, dokud se amoniak neopatřil. Zbytek byl míchán s vodou (250 ml) při  $40\text{ }^{\circ}\text{C}$  10 min, ochlazen na pokojovou teplotu a zfiltrován. pH roztoku bylo nastaveno na 7,0 2 M kyselinou sírovou a získaná bílá sraženina byla odfiltrována, promyta chladnou vodou a acetonem a sušena ve vakuové sušárně za získání kyseliny (*S*)-7*N*-benzyloxykarbonyl-2,7-diamino-5-thioheptanové jako bílé pevné látky, teplota tání  $240\text{ }^{\circ}\text{C}$  (rozkl.).

(ii) Kyselina (*S*)-2*N*-*t*-butoxykarbonyl-7*N*-benzyloxykarbonyl-2,7-diamino-5-thioheptanová

Kyselina (*S*)-7*N*-benzyloxykarbonyl-2,7-diamino-5-thioheptanová (15,5 g, 49,67 mmol) byla přidána k hydroxidu sodnému (6,357 g, 159 mmol) ve vodě (110 ml) a potom byl přidán dioxan (55 ml). Ke směsi byl přidán di-*t*-butyldikarbonát (16,26 g, 74,5 mmol) a směs byla míchána přes noc při pokojové teplotě v atmosféře dusíku. Potom byly vysráženy pevné podíly odfiltrovány, byl přidán toluen (300 ml) a vrstvy byly odděleny. Vodná vrstva byla ochlazená a okyselená na pH  $\sim 3$  užitím 1 N HCl. Okyselená frakce byla extrahována toluenem (4 x 100 ml) a ethylacetátem (3 x 100 ml) a spojené organické frakce byly sušeny nad  $\text{MgSO}_4$ . Zakoncentrování spojených organických roztoků za sníženého tlaku poskytlo kyselinu (*S*)-2*N*-*t*-butoxykarbonyl-7*N*-benzyloxykarbonyl-2,7-diamino-5-thioheptanovou jako bílou gumu.

Hmotnostní spektrum M+H 413.

(iii) Formiátová sůl kyseliny (*S*)-2*N*-*t*-butoxykarbonyl-2,7-diamino-5-thioheptanové

K methanolu (50 ml) ochlazenému na  $5\text{ }^{\circ}\text{C}$  v atmosféře dusíku byla přidána palladiová čerň (0,678 g) v jedné dávce. K tomuto chladnému roztoku byla přidána směs methanolu (50 ml) a kyseliny mravenčí (11 ml, 196 mmol) v průběhu 1 min a potom následovalo přidání kyseliny (*S*)-2*N*-*t*-benzyloxykarbonyl-2,7-diamino-5-thioheptanové (2 g, 4,85 mmol) v methanolu (50 ml) v průběhu 2 min. Směs byla ponechána míchat přes noc při pokojové teplotě, byla přidána další palladiová čerň (257 mg) a míchání pokračovalo další 3 hod. Reakční směs byla zfiltrována přes Hyflo a koncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl rozdělen mezi vodu a ethylacetát, vodná vrstva byla promyta dalším ethylacetátem a byla koncentrována za poskytnutí formiátové soli kyseliny (*S*)-2*N*-*t*-butoxykarbonyl-2,7-diamino-5-thioheptanové jako bílé pevné látky.

Hmotnostní spektrum M+H 279 (65 %), 223 (100 %).

(iv) Hydrochlorid kyseliny (*S*)-2*N*-*t*-butoxykarbonyl-7*N*-(1-iminoethyl)-2,7-diamino-5-thioheptanové

K formiátové soli kyseliny (*S*)-2*N*-*t*-butoxykarbonyl-2,7-diamino-5-thioheptanové (2,154 g, 6,59 mmol) v ethanolu (50 ml) při pokojové teplotě v atmosféře dusíku byl přidán hydrochlorid *S*-(1-naftylmethyl)-thioacetimidátu (3,70 g, 14,75 mmol), následovaný ethanol (50 ml). Míchání při pokojové teplotě vedlo k rozpuštění pevných podílů po 2 hod a roztok byl míchán přes noc. Reakční směs byla koncentrována ve vakuu, zbytek smísen s vodou a vodná frakce promyta diethyletherem (4 x 50 ml). Zakoncentrování vodné frakce ve vakuu poskytlo hydrochlorid kyseliny (*S*)-2*N*-*t*-butoxykarbonyl-7*N*-(1-iminoethyl)-2,7-diamino-5-thioheptanové jako bílou hygroskopickou pevnou látku.

Hmotnostní spektrum M+H 320 (75 %), 264 (100 %), 220 (15 %).

(v) (*S*)-[2-(*i*-iminoethylamino)ethyl]-*L*-homocystein

5 K Hydrochloridu kyseliny (*S*)-2*N*-*t*-butoxykarbonyl-7*N*-(1-*i*-iminoethyl)-2,7-diamino-5-thioheptanové (3,086 g, 8,69 mmol) byl pomalu přidán 4 N HCl/dioxan (20 ml) a reakční směs byla při pokojové teplotě míchána přes noc. Reakční směs byla koncentrována ve vakuu, zbytek rozpuštěn ve vodě a promyt diethyletherem (3 x 20 ml). Vodná vrstva byla koncentrována ve vakuu za získání v názvu uvedené sloučeniny jako hydrochloridu ve formě hygroskopické pevné látky.

10

Hmotnostní spektrum M+H 220;

<sup>1</sup>H NMR(D<sub>2</sub>O)δ: 2,1-2,35 (5H, m), 2,76 (2H, t), 2,87 (2H, t), 3,51 (2H, t), 4,12 (1H, t).

15

## Příklad 5

Syntéza (*S*)-[2-(1-*i*-iminoethylamino)ethyl]-*L*-homocysteinu

20

(i) (*S*)-*t*-butyl-2*N*-*t*-butoxykarbonyl-7*N*-benzyloxykarbonyl-2,7-diamino-5-thioheptanoát

25

K roztoku *t*-butylester *N*-*t*-butoxykarbonylcystinu (vyrobeného redukcí *t*-butylesteru *N*-*t*-butoxykarbonylcystinu dithiothreitolém) (291 mg, 1 mmol) v suchém toluenu (20 ml) se přidá tosylát *N*-benzyloxykarbonylethanolaminu (349 mg, 1 mmol) a 1,8-diazabicyklo[5.4.0]-undec-7-en (150 μl, 1 mmol) a směs se důkladně míchá v atmosféře dusíku při pokojové teplotě přes noc. Směs byla rozdělena mezi 50 ml ethylacetátu a 50 ml 1 N vodné HCl. Další organický extrakt se dále spojí a extrakty se promyjí vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného, vodou a roztokem soli, potom se suší a odpaří. Čištění chromatografií na koloně poskytlo v názvu uvedenou sloučeninu.

30

Hmotnostní spektrum M+H 469 (25 %), 369 (100 %).

35

Při postupu alternativním způsobem poskytla konverze produktu z příkladu 4, krok (ii) na *t*-butylester použitím di-*O*-*t*-butylacetátu *N,N*-dimethylformamidu nebo *O*-*t*-butyl-1,1,1-trichloracetimidátu v názvu uvedenou sloučeninu jako bílou krystalickou látku.

(ii) Formiátová sůl (*S*)-*t*-butyl-2*N*-*t*-butyloxykarbonyl-2,7-diamino-5-thioheptanoátu

40

K roztoku (*S*)-*t*-butyl-2*N*-*t*-butoxykarbonyl-7*N*-benzyloxykarbonyl-2,7-diamino-5-thioheptanoátu (1 g, 2,1 mmol) v ethanolu (50 ml) byl přidán hydroxid palladnatý na uhlí (20 %, 0,5 g) a mravenčan amonný (1,34 g). Suspenze byla vařena pod zpětným chladičem 2,5 hod, ochlazená a zfiltrována přes lože oxidu křemičitého, který byl dobře promyt směsí 1:1 ethanol-voda a roztok byl odpařen za poskytnutí v názvu uvedené sloučeniny jako formiátové soli.

45

Hmotnostní spektrum M+H 335.

(iii) Hydrochlorid (*S*)-*t*-butyl-2*N*-*t*-butoxykarbonyl-7*N*-(1-*i*-iminoethyl)-2,7-diamino-5-thioheptanoátu

50

Surová formiátová sůl (*S*)-*t*-butyl-2*N*-*t*-butoxykarbonyl-2,7-diamino-5-thioheptanoátu z kroku (ii) byla rozmíchána na kaši s 50 ml tetrahydrofuranu, kapalina byla slita a smíšena s hydrochloridem *S*-(1-naftylmethyl)thioacetimidátu (0,5 g, 2 mmol) a roztok byl míchán 24 hod při pokojové teplotě. Rozpuštědlo bylo odpařeno a zbytek rozdělen mezi vždy 25 ml etheru a vody, s následným dvojnásobným promytím etherem; zpětné vodné extrakty byly spojeny

55

a odpařeny za získání bílé pasty. Ta byla dvakrát lyofilizována za poskytnutí v názvu uvedené sloučeniny jako bílé hygroskopické pevné látky.

Hmotnostní spektrum M+H 376 (100 %), 320 (15 %), 276 (12 %).

5

(iv) (S)-S-[2-(1-iminoethylamino)ethyl]-L-homocystein

Odstraněním ochranných skupin z hydrochloridu (S)-*t*-butyl-2*N*-*t*-butoxykarbonyl-7*N*-(1-iminoethyl)-2,7-diamino-5-thioheptanoátu použitím 4 N HCl v dioxanu, byl způsob analogickými s příkladem 4 krokem (v), získán (S)-S-[2-(1-iminoethylamino)ethyl]-L-homocystein.

10

Charakteristické údaje pro sloučeninu uvedenou v názvu byly v souladu s hodnotami pro produkt z příkladu 4.

15 Biologická účinnost

### 1. Inhibice eNOS a iNOS na kroužcích krysí aorty

Inhibice eNOS a iNOS *in situ* na kroužcích z krysí aorty byla testována měřením přírůstku napětí kroužku způsobeného inhibicí NO syntázy. Pro studia bazálního napětí (odrážejícího eNOS) byly připraveny kroužky hrudní s intaktním endoteliem jak bylo dříve popsáno (Rees a další (1989) Br. J. Pharmacol. **96**, 418–424) a byly získány kumulativní koncentrační křivky pro inhibitory v přítomnosti prahové koncentrace fenylefrinu ( $ED_{10} \approx 10$  nM). Pro studie indukovaného napětí hladkého svalstva (odrážejícího iNOS), byly vystaveny kroužky zbavené endotelia LPS (0,1  $\mu$ g/ml z *S. typhosa* v přítomnosti fenylefrinu při koncentraci přibližně  $ED_{90}$  po dobu 6 hod jak bylo popsáno dříve (Rees a další (1990) Biochem. Biophys. Res. Commun., **173**, 541–547). V průběhu této doby došlo k postupné ztrátě napětí v důsledku indukce iNOS. Potom byly pro inhibitory získány kumulativní koncentrační křivky.

25

30 Výsledky jsou uvedeny v následující tabulce:

	iNOS $IC_{50}$ ( $\mu$ M)	eNOS % inhib. při 300 $\mu$ M	selektivita iNOS vs. eNOS
Příklad 1	0,73	43	> 500 krát
Příklad 2	0,45	53	> 500 krát
Příklad 3	6,6	20	> 150 krát

Naopak hydrochlorid 2-(1-iminoethylamino)ethylcysteinu (příklad 4 WO 93/13055) je ve stejném testu pouze 33 krát selektivnější pro iNOS versus eNOS.

35

### 2. Inhibice nNOS v korových řezech křisky

Vlivy sloučenin na nNOS v řezech krysího mozku byly určovány podle popisu v Furfine a další (1994) J. Biol. Chem. **269**, 26677–26683 a Lizasoain a další (1995) J. Neurochem. **64**, 636–642.

40

Byla měřena KCl (54 mM) – stimulovaná syntéza NO pomocí konverze  $^{14}C$ -argininu na  $^{14}C$ -citrulin v průběhu 2 hod při 37 °C v podle McIlwaina nasekaných (0,2 mm x 0,2 mm) řezech mozkové kůry krys po 1 hod periodě předinkubace v nepřítomnosti sloučeniny nebo vysoké koncentrace KCl.

45

Bylo zjištěno, že sloučenina z příkladu 1 má hodnotu  $IC_{50}$  220  $\mu$ M, což ukazuje na přibližně 300 násobnou selektivitu pro iNOS proti nNOS.

## 3. Způsob určení biologické dostupnosti při orálním podání sloučenin inhibujících iNOS

Práce se zvířaty:

- 5 Myši (tři zvířata najednou) dostaly intravenózně (10 mg/kg) a orálně (50 mg/kg) testovanou sloučeninu ve vodném roztoku. V určitých časových intervalech po podání byly odebírány vzorky krve a centrifugací byla připravena plazma. Vzorky byly skladovány při  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$  do analýzy.

Analýza sloučenin v plazmě:

10

Plazma (50  $\mu\text{l}$ ) byla zbavena proteinů a sloučeniny byly derivatizovány reagentii s obsahem kvartérní amoniové sloučeniny. Vzorky byly potom nastříknuty na systému HPLC a koncentrace sloučeniny byla stanovena detekcí hmotnostní spektrometrií.

- 15 Farmakokinetická analýza:

Koncentrace plazmy získané výše uvedeným způsobem byly vloženy do souboru farmakokinetických programů (PKCAL v 1.2 s) a údaje byly proloženy nerozdělovací metodou. Orální biologická dostupnost sloučenin byla určena porovnáním hodnot plochy pod křivkou (AUC) vypočtených pomocí programu pro orální profil s hodnotami AUC pro intravenózní profil. Poločasy byly získány proložení jednotlivých časových bodů koncové fáze intravenózního profilu.

20

Bylo zjištěno, že (*S*)-[2-(1-iminoethylamino)ethyl]-L-homocystein má orální biologickou dostupnost 55 % a poločas 5,7 hod.

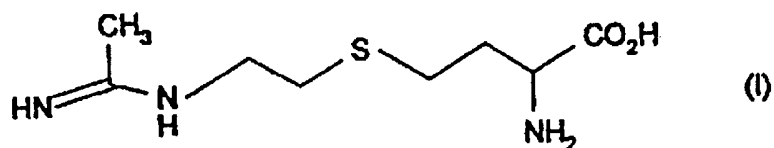
25

Při opakování intravenózních a orálních dávek 10 mg/kg u krys měl (*S*)-[2-(1-iminoethylamino)ethyl]-L-homocystein biologickou dostupnost 92 %.

30

### PATENTOVÉ NÁROKY

1. Amidinová sloučenina vzorce I



35

nebo její sůl, solvát nebo fyziologicky funkční derivát.

2. Sloučenina vzorce I, kterou je

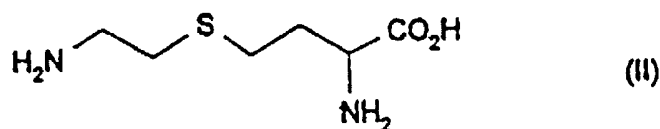
40 (*R/S*)-[2-(1-iminoethylamino)ethyl]-DL-homocystein  
 (*S*)-[2-(1-iminoethylamino)ethyl]-L-homocystein; a  
 (*R*)-[2-(1-iminoethylamino)ethyl]-D-homocystein

nebo její sůl, solvát nebo fyziologicky funkční derivát.

45

3. Sloučenina vzorce I, kterou je (*S*)-[2-(1-iminoethylamino)ethyl]-L-homocystein nebo jeho sůl, solvát nebo fyziologicky funkční derivát.

4. Sloučenina vzorce I podle některého z nároků 1 až 3 nebo její farmaceuticky přijatelná sůl, solvát nebo fyziologicky funkční derivát pro použití v lékařství.
5. Farmaceutický prostředek, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že obsahuje sloučeninu vzorce I podle některého z nároků 1 až 3 nebo její farmaceuticky přijatelnou sůl, solvát nebo fyziologicky funkční derivát a farmaceuticky přijatelný nosič nebo pomocnou látku a popřípadě jednu nebo více dalších terapeutických složek.
6. Použití sloučeniny vzorce I podle některého z nároků 1 až 3 nebo její farmaceuticky přijatelné soli, solvátu nebo fyziologicky funkčního derivátu pro výrobu farmaceutického prostředku pro prevenci nebo léčení klinického stavu, u kterého je indikován inhibitor syntázy oxidu dusnatého.
7. Použití podle nároku 6, kde klinický stav je zvolen ze skupiny artritida, astma, ileus a migréna.
8. Způsob výroby sloučeniny vzorce I podle některého z nároků 1 až 3 nebo její soli, solvátu nebo fyziologicky funkčního derivátu, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že
- 20 (i) sloučenina vzorce II



nebo její enantiomer, sůl nebo chráněný derivát, se ponechá reagovat se sloučeninou vzorce III



25 nebo její soli, kde L je odštěpitelná skupina, a dále se v libovolném pořadí provedou následující kroky:

- (ii) popřípadě se odstraní jakékoli ochranné skupiny;
- (iii) popřípadě se oddělí enantiomer ze směsi enantiomerů;
- (iv) popřípadě se produkt převede na odpovídající sůl, solvát nebo fyziologicky funkční derivát.

30

9. Sloučenina, kterou je

- kyselina (*R,S*)-7*N*-benzyloxykarbonyl-2,7-diamino-5-thioheptanová;
- kyselina (*S*)-2*N*-*t*-butoxykarbonyl-2,7-diamino-5-thioheptanoát;
- 35 (*S*)-*t*-butyl-2*N*-*t*-butyloxykarbonyl-7*N*-benzyloxykarbonyl-2,7-diamino-5-thioheptanoát;
- (*S*)-*t*-butyl-2*N*-*t*-butoxykarbonyl-2,7-diamino-5-thioheptanoát;
- (*R,S*)-*t*-butyl-2*N*-*t*-butoxykarbonyl-7*N*-benzyloxykarbonyl-2,7-diamino-5-thioheptanoát; a
- (*R,S*)-*t*-butyl-2*N*-*t*-butoxykarbonyl-2,7-diamino-5-thioheptanoát.

40

---

Konec dokumentu

---