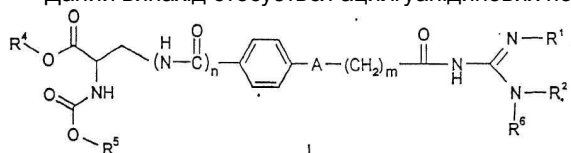


Даний винахід стосується ацилгуанідинових похідних формули I,



де R^1 , R^2 , R^4 , R^5 , R^6 , A, m і n мають значення, вказані нижче, їх солей і проліків, які фізіологічно переносяться. Сполуки формули I є цінними фармацевтично активними сполуками. Дані сполуки є антагоністами вітронектинових рецепторів і інгібіторами резорбції кісткової тканини остеокластами, і застосовні, наприклад, для терапії і профілактики захворювань, викликаних, принаймні частково, небажаною активністю резорбції кісткової тканини, наприклад, остеопорозу. Даний винахід також стосується способів отримання сполук формули I, їх застосування, зокрема, як фармацевтично активних, і фармацевтичних препаратів, що містять дані сполуки.

Кісткова тканина людини схильна до постійного процесу динамічного оновлення, що складається з резорбції і утворення кісткової тканини. Дані процеси контролюються спеціалізованими для даних цілей типами клітин. Резорбція кісткової тканини заснована на руйнуванні кісткового матриксу остеокластами. У основі більшості захворювань кісткової системи лежить порушення рівноваги між утворенням і резорбцією кісткової тканини.

Остеопороз є захворюванням, що характеризується зменшенням кісткової маси і збільшенням крихкості кістки, що виражається в підвищенні ризику виникнення переломів. Остеопороз є результатом недостатності утворення нової кісткової тканини відносно резорбції кісткової тканини в ході процесу оновлення кістки.

Традиційні способи лікування остеопорозу включають, наприклад, введення бісфосфонатів, естрогенів, естрогену/прогестерону (гормональна замісна терапія, або HRT), агоністів/антагоністів естрогену (селективних модуляторів естрогенових рецепторів, або SERM), кальцитоніну, аналогів вітаміну D, паратгормону, стимуляторів секреції гормону росту або фториду натрію (Jardine et al., Annual Reports in Medicinal Chemistry 1996, 31,211).

Активні остеокласти являють собою поліядерні клітини діаметром до 400мкм, які видаляють кістковий матрикс. Активні остеокласти прикріплюються до поверхні кісткового матриксу і секретують протеолітичні ферменти і кислоти в так звану «зону контакту», ділянка між їх клітинною мембраною і матриксом кістки. Кислота середовища і протеази викликають деструкцію кісткової тканини. Сполуки формули I інгібують резорбцію кістки остеокластами.

Дослідження показали, що прикріплення остеокластів в кістковій тканині контролюється інтегриновими рецепторами, розташованими на клітинній поверхні остеокластів. Інтегрини являють собою надродину рецепторів, крім того, що включає рецептор фібриногена $\alpha_v\beta_3$ тромбоцитів і рецептор вітронектину $\alpha_v\beta_3$. Вітронектиновий рецептор $\alpha_v\beta_3$, який експресується на мембрані остеокласту, контролює процес прикріплення в кістковій тканині і резорбцію кістки, таким чином сприяючи розвитку остеопорозу. Рецептор $\alpha_v\beta_3$ в цьому випадку зв'язується з білками кісткового матриксу, такими як остеопротейн, кістковий сіалопротейн і тромбоспонтин, які містять трипептидний мотив Arg-Gly-Asp (або RGD).

Horton і співробітники описали RGD-білки і антитіла до вітронектинового рецептора (23C6), які інгібують руйнування зуба остеокластами і міграцію остеокластів (Horton et al., Exp. cell. Res. 1991, 195, 368). В J. cell Biol. 1990, 111, 1713, Sato і інш. описали ехістатин, білок отрути змії, як білковий інгібітор резорбції кістки в клітинній культурі і інгібітор адгезії остеокластів в кістковій тканині. Fisher і інш. (Endocrinology 1993, 132, 1411) вдалося показати на пацюках, що ехістатин також інгібує резорбцію кісткової тканини in vivo.

Далі було встановлено, що вітронектиновий рецептор $\alpha_v\beta_3$ клітин гладких м'язів судин людини в аорті стимулює міграцію даних клітин в неоінтиму, що в кінцевому результаті веде до атеросклерозу і рестенозу після ангіопластики (Brown et al., Cardiovascular Res. 1994, 28, 1815). Yue і інш. (Pharmacology Reviews and Communications 1998, 10, 9-18) показали інгібування утворення в неоінтимі за допомогою антагоністів рецепторів $\alpha_v\beta_3$.

Brooks і інш. (Cell 1994, 79, 1157) встановили, що антитіла проти рецепторів $\alpha_v\beta_3$ або антагоністи рецепторів $\alpha_v\beta_3$ можуть сприяти зменшенню розмірів пухлин, індукуючи апоптоз в клітинах судин в ході ангіогенезу. Вітронектиновий рецептор $\alpha_v\beta_3$ також залучений до розвитку безлічі інших типів злоякісних пухлин, і експресується в малігнізованих клітинах меланоми (Englemen et al. Annual Reports in Medicinal Chemistry 1996, 31, 191). Інвазивність меланоми корелює з даною надмірною експресією (Stracke et al., Encyclopedia of Cancer, volume III, 1855, Academic Press, 1997; Hillis et al., Clinical Science 1996, 91, 639). Carron і інш. (Cancer Res. 1998, 58, 1930) описали інгібування росту пухлини і інгібування кальцинозу пухлинної тканини за допомогою антагоніста рецептора $\alpha_v\beta_3$.

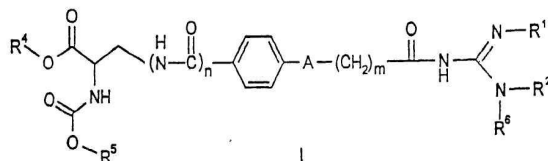
Cheresh і інш. (Science 1995, 270, 1500) описали антитіла до рецепторів $\alpha_v\beta_3$ або антагоністи рецепторів $\alpha_v\beta_3$, які інгібують bFGF-індукований процес ангіогенезу в оці пацюка, тобто властивість, яка може мати терапевтичне застосування при лікуванні ретинопатій.

Впливаючи на вітронектиновий рецептор або взаємодії, в яких він бере участь, можна впливати на різні стадії захворювання, для лікування і профілактики яких є необхідність у відповідних фармацевтично активних інгредієнтах.

У патентній заявці WO-A-94/12181 описуються заміщені ароматичні системи, і в WO-A-94/08577 описуються заміщені гетероцикли, які застосовували в якості антагоністів фібриногенових рецепторів і інгібіторів агрегації тромбоцитів. У заявках EP-A-528586 і EP-A-528587 описані аміноалкілзамісні і гетероциклізамісні похідні фенілаланіну. У заявці WO-A-95/32710 описані похідні арилу як інгібіторів резорбції кісткової тканини остеокластами. У заявці WO-A-96/00574 описані бензодіазепіни, і в заявці WO-A-96/00730 описані матриці антагоністів фібриногенових рецепторів, зокрема, бензодіазепіни, які приєднані до

п'ятичленного кільця, яке містить азот, в якості антагоніста вітронектинових рецепторів. У заявці WO-A-97/21726 описані речовини, сприяючі утворенню кісткової тканини, які стосуються різних класів сполук, серед яких є похідні тирозину, що містять незаміщену гуанідинову групу. Далі дослідники показали, що ацилгуанідини формули I є, зокрема, сильними інгібіторами вітронектинового рецептора і резорбції кісткової тканини остеокластами.

Даний винахід стосується сполук формули I'

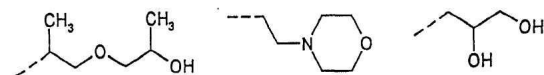
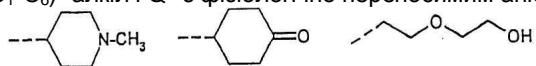


в якій радикалами R^1 і R^2 незалежно один від одного є водень або (C_1-C_6) -алкіл, який незаміщений або заміщений R^3 , при умові, що R^1 і R^2 не є одночасно воднем,

або в якій радикали R^1 і R^2 разом означають насичені або ненасичені двовалентні (C_2-C_9) -алкіленові радикали, наприклад, група $-(CH_2)_p-$, в якій p дорівнює 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 або 9, який є незаміщеним або заміщеним однією або декількома групами з групи, що включає галоген, (C_1-C_6) -алкіл, (C_1-C_6) -алкокси, (C_6-C_{14}) -арил, (C_6-C_{14}) -арил- (C_1-C_6) -алкіл-, (C_5-C_{14}) -гетероарил, (C_5-C_{14}) -гетероарил- (C_1-C_6) -алкіл-, (C_3-C_{12}) -циклоалкіл, (C_3-C_{12}) -циклоалкіл- (C_1-C_6) -алкіл- і оксо, де 5-7-членне насичене або ненасичене кільце, яке є незаміщеним або заміщене R^3 , зокрема одним або двома радикалами R^3 , і яке є карбоциклічним кільцем або гетероциклічним кільцем, що містить в кільці один або два атоми азоту, може бути конденсоване за вуглець-вуглецевим зв'язком з (C_2-C_9) -алкіленовим радикалом;

R^3 являє собою (C_1-C_6) -алкіл, (C_1-C_6) -алкокси, (C_5-C_{14}) -арил, (C_5-C_{14}) -арил- (C_1-C_4) - алкіл-, галоген, 3-фторметил, гідроксил, нітро або аміно;

R^4 являє собою водень, (C_1-C_6) -алкіл- $C-O-$ (C_1-C_4) -алкіл- або (C_1-C_6) -алкіл-, який незаміщений або заміщений радикалом з групи, що включає гідроксил, (C_1-C_4) -алкокси, (C_1-C_4) -алкіл- $C(O)_2-$, NR^7 і $N+R^7R^7R^7Q^-$, де R^7 , R^7 , і R^7 незалежно один від одного представляють водень, (C_1-C_6) -алкіл, (C_5-C_{14}) -арил або (C_5-C_{14}) -арил- (C_1-C_6) - алкіл і Q^- є фізіологічно переносимим аніоном, або в якій R являє собою один з радикалів



в яких зв'язки, через які приєднані радикали зображені переривистими лініями;

R^5 являє собою (C_1-C_6) -алкіл, (C_6-C_{14}) -арил- (C_1-C_6) -алкіл або (C_5-C_{14}) -гетероарил- (C_1-C_6) - алкіл, де арильний радикал або гетероарильний радикал є незаміщеним або заміщений одним, двома або трьома радикалами R^3 ;

R^6 являє собою водень, (C_1-C_6) -алкіл- $O-CO-$, гідроксил, (C_1-C_6) -алкіл- $O-CO-O-$ або нітро;

A являє собою CH_2 , O, S або NH;

m дорівнює 1, 2 або 3;

n дорівнює 0 або 1;

у всіх їх стереоізомерних формах і сумішах в будь-яких співвідношеннях, і їх солей і проліків, які фізіологічно переносяться.

Всі радикали, які можуть зустрічатися більш ніж один раз в сполуках формули I, наприклад, радикали R^3 , можуть в кожному випадку незалежно один від одного приймати вказані значення, і в кожному випадку бути однаковими або різними. Подібним чином, всі радикали, відносно яких сказано, що вони незалежно один від одного можуть мати вказані значення, можуть в кожному випадку бути однаковими або різними.

Алкільні радикали, що є в складі заступників, можуть бути нерозгалуженими або розгалуженими і можуть бути насиченими, мононенасиченими або поліненасиченими. Це також справедливо, якщо вони заміщені або представлені як заступники інших радикалів, наприклад в алкоксильних радикалах, алкоксикарбонільних радикалах або арилалкільних рідинах. Те ж саме застосоване і для алкіленових радикалів (=алкандіільних радикалів). Прикладами відповідних (C_1-C_9) -алкільних радикалів є метил, етил, пропіл, бутіл, пентил, гексил, гептил, октил, ноніл, н-ізомери даних радикалів, ізопропіл, ізобутил, ізопентил, неопентил, ізогексил, 3-метилпентил, 2,3,4-триметилгексил, втор-бутил, трет-бутил, трет-пентил. Переважними алкільними радикалами є метил, етил, н-пропіл, ізопропіл, н-бутил, ізобутил, втор-бутил і трет-бутил. Двовалентні радикали, які відповідають вищезгаданим моновалентним радикалам, наприклад метилен, етилен, 1,3-пропілен, 1,2-пропілен (=1-метилетилен), 2,3-бутилен (=1,2-диметилетилен), 1,4-бутилен, 1,6-гексilen, є прикладами алкіленових радикалів.

Ненасиченими алкільними радикалами є, наприклад, алкенільні радикали, такі як вініл, 1-пропеніл, аліл, бутеніл, 3-метил-2-бутеніл або алкінільні радикали, такі як етиніл, 1-пропініл або пропаргіл. Ненасичені алкенільні радикали, які є алкеніленовими радикалами (=алкандіільні радикали) і алкініленовими радикалами (=алкіндіільні радикали), також можуть бути нерозгалуженими або розгалуженими. Прикладами алкеніленових радикалів є вініл ен або пропенілен, прикладами алкініленових радикалів є етинілен або пропінілен.

Циклоалкільні радикали можуть бути, наприклад, моноциклічними, біциклічними або трициклічними. Моноциклічними циклоалкільними радикалами є, зокрема, циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, циклооктил, циклононіл, циклодецил, циклоундецил або циклододецил, які, однак,

можуть бути заміщеними, наприклад, (C₁-C₄)-алкілом. Прикладами заміщених циклоалкільних радикалів, які можуть згадуватися, є 4-метилциклогексил і 2,3-диметилциклопентил.

Галоген являє собою, наприклад, фтор, хлор, бром або йод.

(C₅-C₁₄)-арильні радикали включають гетероциклічні (C₅-C₁₄)-арильні радикали (= (C₅-C₁₄)-гетероарильні радикали), в яких один або декілька з 5 до 14 атомів вуглецю в кільці заміщені гетероатомами, такими як азот, кисень або сірка, і карбоциклічні (C₅-C₁₄)-арильні радикали.

Прикладами карбоциклічних (C₆-C₁₄)-арильних радикалів є феніл, нафтил, біфеніліл, антріл або флуореніл, де переважні 1-нафтил, 2-нафтил і, зокрема, феніл. Якщо не вказано інше, арильні радикали, зокрема, фенільні радикали, можуть бути незаміщеними або заміщеними одним або декількома радикалами, переважно, одним, двома або трьома радикалами. Зокрема, арильні радикали можуть бути заміщені однаковими або різними радикалами з групи, що включає (C₁-C₈)-алкіл, зокрема, (C₁-C₄)-алкіл, (C₁-C₈)-алкокси, зокрема, (C₁-C₄)-алкокси, галоген, зокрема, фтор, хлор і бром, нітро, аміно, трифторметил, гідроксил, метилendioкси, ціано, гідроксикарбоніл, амінокарбоніл, (C₁-C₄)-алкоксикарбоніл, феніл, фенокси, бензил і бензилокси. Звичайно не більш двох нітрогруп можуть бути заступники в сполуках формули I відповідно даного винаходу.

У монозамісних фенільних радикалах заступник може знаходитися у 2-ому положенні, 3-му положенні або 4-ому положенні, більш переважними є 3-є і 4-е положення. Якщо феніл є дизамісним, заступники можуть знаходитися у 2,3-положеннях, 2,4-положеннях, 2,5-положеннях, 2,6-положеннях, 3,4-положеннях або 3,5-положеннях. Переважно, в дизамісних фенільних радикалах два заступники знаходяться в 3,4-положеннях відносно місця скріплення. У тризамісних фенільних радикалах заступники можуть розташовуватися в 2,3,4-положеннях, 2,3,5-положеннях, 2,3,6-положеннях, 2,4,5-положеннях, 2,4,6-положеннях або 3,4,5-положеннях.

Крім карбоциклічних систем (C₅-C₁₄)-арильні групи також можуть бути моноциклічними або поліциклічними ароматичними системами, в яких 1, 2, 3, 4 або 5 з 5 до 14 атомів вуглецю в кільці заміщені гетероатомами, зокрема, однаковими або різними гетероатомами з групи, що включає азот, кисень або сірку. Прикладами гетероциклічних (C₅-C₁₄)-арильних груп і (C₅-C₁₄)-гетероарильних груп є 2-піридил, 3-піридил, 4-піридил, піроліл, фурил, тієніл, імідазоліл, піразоліл, оксазоліл, ізоксазоліл, тіазоліл, ізотіазоліл, тетразоліл, піридил, піразиніл, піримідиніл, індолил, ізоіндолил, індазоліл, фталазиніл, хіноліл, ізохіноліл, хіноксалініл, хіназолініл, цинолініл, β-карболініл або бензоконденсовані, циклопенто-, циклогексо- або циклогептоконденсовані похідні даних радикалів. Гетероциклічні системи можуть бути заміщеними тими ж заступниками, що вказані вище для карбоциклічних арильних систем.

Серед даних гетероарильних груп моноциклічні або біциклічні ароматичні системи, що містять 1, 2 або 3 гетероатоми, зокрема, 1 або 2 гетероатоми з групи, що містить N, O, S, які можуть бути незаміщеними або заміщеними 1, 2, або 3 заступниками з групи, що містить (C₁-C₆)-алкіл, (C₁-C₆)-алкокси, фтор, хлор, нітро, аміно, трифторметил, гідроксил, (C₁-C₄)-алкоксикарбоніл, феніл, фенокси, бензилокси і бензил, є переважними. Особливо переважними є моноциклічні або біциклічні ароматичні 5-10-членні системи, що містять від 1 до 3 гетероатомів, зокрема, 1 або 2 гетероатоми з групи, що включає N, O, S, які можуть бути заміщеними 1 або 2 заступниками з групи, що включає (C₁-C₄)-алкіл, (C₁-C₄)-алкокси, феніл, фенокси, бензил і бензилокси.

Якщо обидва радикали R¹ і R² разом являють собою двовалентний насичений або ненасичений (C₂-C₉)-алкіленовий радикал, дані два радикали разом з двома атомами азоту, до яких вони приєднані, і центральний атом вуглецю в гуанідиновій групі, до якої приєднані обидва даних атома азоту, утворить моноциклічний 1,3-діазагетероцикл, який приєднаний до атома азоту в групі (CH₂)_m-CO-NM у 2-му положенні. Прикладами радикалів подібних 1,3-діазагетероциклів, які можуть, бути заміщеними, як вказано, в (C₂-C₉)-алкіленовому радикалі або за атомом азоту гуанідинової групи, є 1H-імідазол-2-іл радикал, 4,5-дигідро-1H-імідазол-2-іл радикал, 1,4,5,6-тетрагідропіридин-2-іл радикал або 4,5,6,7-тетрагідро-1H-1,3-діазепін-2-іл радикал. Якщо 5-7-членне кільце конденсоване за вуглець-вуглецевим зв'язком з (C₂-C₉)-алкіленовим радикалом, то обидва радикали R¹ і R² разом з двома атомами азоту, до яких вони приєднані, і центральний атом вуглецю в гуанідиновій групі, до якого приєднані обидва даних атома азоту, утворить біциклічний гетероцикл, який приєднаний до атома азоту в групі (CH₂)_m-CO-NH і може бути заміщений, як вказано. Конденсоване 5-7-членне кільце може бути насиченим, мононенасиченим, диненасиченим або ароматичним. Таким чином, наприклад, циклопентанове кільце, циклогексанове кільце, циклогексенове кільце, циклогексадієнове кільце, циклогептанове кільце або бензольне кільце можуть бути конденсовані. Прикладами радикалів подібних біциклічних гетероциклів, які приєднані до атома азоту в групі (CH₂)_m-CO-NH, є 1,3а, 4,5,6,6а-гексагідро-1,3-діазепентален-2-іловий радикал, 1H-бензімідазол-2-іловий радикал. За, 4,5,6,7,7а-гексагідро-1H-бензімідазол-2-іловий радикал, 4, 5, 6, 7-тетрагідро-3H-бензімідазол-2-іловий радикал, 4,7-дигідро-1H-бензімідазол-2-іл або радикал 1H-імідазол(4,5-в)піридин-2-іловий радикал. Якщо конденсоване кільце є заміщеним і/або якщо заміщений (C₂-C₉)-алкіленовий радикал, то переважно, незалежно один від одного вони монозаміщені або дизаміщені однаковими або різними радикалами R³. Якщо алкільні групи, що представляють R¹ і/або R², є заміщеними, то переважно, незалежно один від одного, вони монозаміщені або дизаміщені, зокрема монозаміщені, однаковими або різними радикалами R.

Оптично активні атоми вуглецю, що містяться в сполуках формули I, можуть незалежно один від одного мати R-конфігурацію або S-конфігурацію. Конфігурації різних центрів можуть бути однаковими або різними. Сполуки формули I можуть існувати у вигляді чистих енантіомерів або чистих діастереомерів, або у вигляді сумішей енантіомерів, наприклад, у вигляді рацематів, або у вигляді сумішей діастереомерів. Даний винахід стосується як чистих енантіомерів і сумішей енантіомерів, наприклад, як рацематів, так і діастереомерів і сумішей діастереомерів. Винахід охоплює суміші двох або більше стереоізомерів формули I і всі співвідношення стереоізомерів в сумішах. Сполуки формули I можуть необов'язково існувати у вигляді E-ізомерів або Z-ізомерів. Винахід охоплює як чисті E-ізомери і чисті Z-ізомери, так і суміші E/Z-ізомерів у всіх співвідношеннях. Винахід також включає в себе всі таутомерні форми сполук формули I. Наприклад, крім форми, зображеної у вигляді формули I, розглядається форма, в якій ацилгуанідинова частина має вигляд -

CO-N=C(NHR¹)-NR²R⁶ групи, і всі форми, які відрізняються різними положеннями жвавих атомів водню. Діастереомери, що включають E/Z-ізомери, можуть бути розділені на окремі ізомери, наприклад, з допомогою хроматографії. Рацемати можуть бути розділені на два енантиомери за допомогою стандартних методів, наприклад, хроматографії на хіральних фазах або розділення. Стереохімічно ідентичні сполуки також можна отримати, використовуючи стереохімічно ідентичні початкові сполуки або за допомогою стереоселективних реакцій.

Солі сполук формули I, які фізіологічно переносяться є нетоксичними фізіологічно прийнятними, зокрема, фармацевтично застосовними солями. Такі солі сполук формули I, які містять кислотні групи, наприклад, карбоксильні групи, являють собою солі лужних металів або солі лужноземельних металів, такі як, наприклад, солі натрію, солі калію, солі магнію і солі кальцію, і також солі з фізіологічно переносимими четвертинними іонами азоту, кислотно-адитивні солі амонію і солі фізіологічно переносимими органічними амінами, такими як, наприклад, триетиламін, етаноламін або трис-(2-гідроксиетил) амін. Сполуки формули I, що містять основні групи, утворюють кислотно-адитивні солі, наприклад, з неорганічними кислотами, такими як соляна кислота, сірчана кислота або фосфорна кислота або з органічними карбоновими кислотами і сульфоновими кислотами, такими як оцтова кислота, лимонна кислота, бензойна кислота, малеїнова кислота, фумарова кислота, винна кислота, метансульфонова кислота або п-толуолсульфонова кислота. Сполуки формули I, що містять основну групу м кислотну групу, наприклад, гуанідинову групу і карбоксильну групу, можуть існувати у вигляді цвітеріонів (бетаіонів), які також охоплюються даним винаходом.

Фізіологічно переносимим аніоном Q⁻, який міститься в сполуках формули I, коли R⁴ представлений алкільним радикалом, який заміщений позитивно зарядженою амонієвою групою, зокрема є моновалентний аніон або еквівалентний полівалентний аніон нетоксичної фізіологічно прийнятної, і також, зокрема фармацевтично застосовної неорганічної або органічної кислоти, наприклад, аніон або еквівалент аніона однієї з вищезгаданих кислот, відповідних для утворення кислотно-адитивних солей. Таким чином, аніоном Q⁻ може бути, наприклад, один з аніонів (або еквівалент аніона) хлорид, сульфат, фосфат, ацетат, цитрат, бензоат, малеат, фумарат, тартрат, метансульфонат або п-толуолсульфонат.

Солі сполук формули I можуть бути отримані за допомогою звичайних способів, відомих фахівцям в даній області, наприклад, за допомогою взаємодії сполуки формули I з неорганічною або органічною кислотою або основою в розчині або диспергуючій фазі, або з іншими солями за допомогою заміни катіона або заміни аніона. Даний винахід також включає в себе всі солі сполук формули I, які через низьку фізіологічну переносимість не можуть безпосередньо бути застосовні фармацевтично, але придатні для проведення інших хімічних модифікацій сполук формули I або як початкові продукти для отримання фізіологічно переносимих солей.

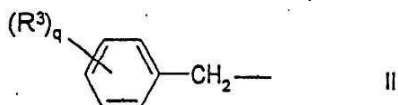
Даний винахід, крім того, охоплює всі сольвати сполук формули I, наприклад, гідрати або продукти приєднання спиртів, а також похідні сполук формули I, наприклад, складний ефір і інші проліки і інші фізіологічно переносимі похідні, також як і активні метаболіти сполук формули I. Винахід стосується зокрема проліків сполук формули I, які можуть бути перетворені в сполуки формули I в фізіологічних умовах. Відповідні проліки сполук формули I, тобто хімічно модифіковані похідні сполук формули I, що мають вдосконалені бажаним чином властивості, добре відомі фахівцям в даній області. Більш докладна інформація відносно даних проліків міститься, наприклад, в Fleisher et al., Advanced Drug Delivery Reviews 19 (1996) 115-130; Design of Prodrugs, H. Bundgaard, Ed., Elsevier, 1985; H. Bundgaard, Drugs of the Future 16 (1991) 443; Sauler et al., Bioorg. Med. Chem. Lett. 4(1994) 1985; Safadi et al., Pharmaceutical Res. 10(1993) 1350. Особливо відповідними проліками для сполук формули I є складноефірні проліки, наприклад, (C₁-C₄)-алкільні ефіри карбонових кислот, зокрема з COOH-групою, яка присутня у випадку, якщо радикалом R⁴ в групі COOR⁴ є водень, а також ацильні проліки і карбаматні проліки з ацильованими групами, які містять азот, такими як аміногрупи і особливо гуанідинова група. В ацильних проліках або карбаматних проліках один або більше наприклад двічі, атом водню, розташований біля атома азоту в даних групах, заміщений ацильною групою або карбаматною групою. Відповідними ацильними групами і карбаматними групами для ацильних проліків або карбаматних проліків є, наприклад, групи R¹₀-CO- і R¹₀O-CO-, де R¹₀ може бути воднем, (C₁-C₁₈)-алкілом, (C₃-C₁₄)-циклоалкілом, (C₃-C₁₄)-циклоалкіл-(C₁-C₈)- алкілом, (C₅-C₁₄)-арилом, в яких від 1 до 5 вуглецевих атомів можуть бути заміщені гетероатомами, такими як N, O, S, або (C₅-C₁₄)-арил-(C₁-C₆)- алкілом, в якому від 1 до 5 вуглецевих атомів в арильній послідовності можуть бути заміщені гетероатомами, такими як N, O, S, а R має значення, вказані для R⁰, крім водню.

У сполуках формули I R¹ і R² переважно разом являють собою насичений або ненасичений, зокрема, насичений, двовалентний (C₂-C₅)-алкіленовий радикал, особливо (C₂-C₄)-алкіленовий радикал, особливо (C₂-C₃)-алкіленовий радикал, який є незаміщеним або заміщеним одним або двома однаковими або різними радикалами з групи, що включає галоген, (C₁-C₆)-алкіл, (C₁-C₆)-алкокси, (C₆-C₁₄)-арил, (C₆-C₁₄)-арил- (C₁-C₆)-алкіл-, (C₅-C₁₄)-гетероарил, (C₅-C₁₄)-гетероарил- (C₁-C₆)-алкіл-, (C₃-C₁₂)-циклоалкіл, (C₃-C₁₂)-циклоалкіл- (C₁-C₆)-алкіл- і оксо, де 5-7-членне насичене або ненасичене кільце, яке є незаміщеним або заміщене R⁸, зокрема одним або двома радикалами R³, і яке є карбоциклічним кільцем або гетероциклічним кільцем, що містить в кільці один або два атоми азоту, може бути конденсоване за вуглець-вуглецевим зв'язком в (C₂-C₅)-алкіленовому радикалі. В сполуках формули I радикали R¹ і R² особливо переважними являють собою групу - (CH₂)_p-, в якій індекс p приймає значення 2, 3, 4 або 5, переважно 2, 3 або 4, особливо переважно значення 2 або 3, і яка може бути незаміщеною або заміщеною одним або двома однаковими або різними радикалами з групи, що включає галоген, (C₁-C₆)-алкіл, (C₁-C₆)-алкокси, (C₆-C₁₄)-арил, (C₆-C₁₄)-арил- (C₁-C₆)-алкіл-, (C₅-C₁₄)-гетероарил, (C₅-C₁₄)-гетероарил - (C₁-C₆)-алкіл-, (C₃-C₁₂)-циклоалкіл, (C₃-C₁₂)-циклоалкіл- (C₁-C₆)-алкіл- і оксо, де 5-7-членне насичене або ненасичене кільце, яке є незаміщеним або заміщене R³, зокрема одним або двома радикалами R³, і яке є карбоциклічним кільцем або гетероциклічним кільцем, що містить в кільці один або два атоми азоту, може бути конденсоване за вуглець-вуглецевим зв'язком в групі -(CH₂)_p-.

R³ переважно являє собою (C₁-C₄)-алкіл або (C₁-C₄)-алкокси.

R переважно являє собою водень або незаміщений або заміщений (C₁-C₆)-алкіл, особливо переважно

водень або (C₁-C₆)-алкіл, який незаміщений або заміщений радикалом з групи, що включає (C₁-C₆)-алкокси, (C₁-C₄)-алкіл-S(O)₂- і NR⁷R^{7'}, де R⁷ і R^{7'} незалежно один від одного є воднем або (C₁-C₄)-алкілом. Радикалом R⁴ особливо переважно є водень або незаміщений або заміщений (C₁-C₄)-алкіл, особливо переважно водень або (C₁-C₄)-алкіл, який не заміщений або заміщений радикалом з групи, що включає (C₁-C₄)-алкокси, (C₁-C₄)-алкіл-S(O)₂- і NR⁷R^{7'}, де R⁷ і R^{7'} незалежно один від одного є воднем або (C₁-C₄)-алкілом. Радикал R⁵ являє собою переважно (C₁-C₈)-алкіл або радикал формули II,



де радикали R³ можуть бути однаковими або різними і можуть бути розташованими в будь-яких бажаних положеннях фенільного радикала, де q дорівнює 0, 1 або 2, переважно 0 або 1, особливо переважно 0. Радикал R особливо переважно являє собою (C₁-C₄)-алкіл або радикал, зображений формулою II, в якій q дорівнює 0 або 1, особливо переважний радикал R являє собою радикал, зображений формулою II, в якій q дорівнює 0 або 1, тобто незаміщений бензильний радикал або бензильний радикал, монозаміщений в орто-положенні, мета-положенні або пара-положенні радикалом R³.

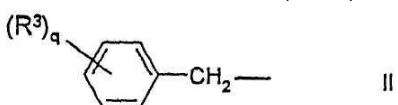
R переважно являє собою водень або (C₁-C₆)-алкіл-O-CO-, особливо переважно водень або (C₁-C₄)-алкіл-O-CO-, особливо водень.

A переважно являє собою CH₂ або O. Переважними сполуками формули I є такі сполуки, в яких один або декілька радикалів приймають переважні значення або одне особливе з переважних значень, всі комбінації подібних переважних значень є предметом даного винаходу. Особливо переважними сполуками формули I є такі сполуки, в яких радикали R і R разом являють собою насичений або ненасичений двовалентний радикал (C₂-C₅)-алкілен, особливо групу -(CH₂)_p-, в якій індекс p дорівнює 2, 3, 4 або 5, де радикал (C₂-C₅)-алкілен радикал і група -(CH₂)_p- є незаміщеними або заміщеними радикалом з групи, що включає галоген, (C₁-C₆)-алкіл, (C₁-C₆)-алкокси, (C₆-C₁₄)-арил, (C₁-C₁₄)-арил- (C₁-C₆)-алкіл-, (C₅-C₁₄)-гетероарил, (C₅-C₁₄)-гетероарил- (C₁-C₆)-алкіл-, (C₃-C₁₂)-циклоалкіл, (C₃-C₁₂)-циклоалкіл- (C₁-C₆)-алкіл- і оксо, де 5-7-членне насичене або ненасичене кільце, яке є незаміщеним або заміщене R, зокрема одним або двома радикалами R³, і яке є карбоциклічним кільцем або гетероциклічним кільцем, що містить в кільці один або два атоми азоту, може бути конденсоване за вуглець-вуглецевим зв'язком в (C₂-C₅)-алкіленовому радикалі і в групі-(CH₂)_p-;

R³ являє собою (C₁-C₄)-алкіл або (C₁-C₄)-алкокси;

R⁴ являє собою водень або (C₁-C₆)-алкіл-, який незаміщений або заміщений радикалом з групи, що включає (C₁-C₄)-алкокси, (C₁-C₄)-алкіл-S(O)₂- і NR⁷R^{7'}, де R⁷ і R^{7'} незалежно один від одного є воднем або (C₁-C₄)-алкілом;

Радикал R⁵ являє собою (C₁-C₈)-алкіл або радикал формули II



де q дорівнює 0 або 1 і радикал R³ може бути розташований в будь-якому бажаному положенні фенільного радикала;

R⁶ являє собою водень або (C₁-C₆)-алкіл-O-CO-;

A являє собою CH₂ або O;

m дорівнює 1, 2 або 3;

n дорівнює 0 або 1;

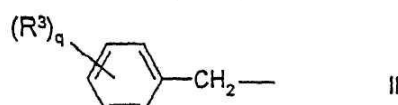
у всіх їх стереоізомерних формах і їх сумішах в будь-яких співвідношеннях, і їх солей і проліків, які фізіологічно переносяться.

Особливо переважними сполуками формули I є такі сполуки, в яких R¹ і R² разом являють собою насичений або ненасичений двовалентний (C₂-C₄)-алкіленовий радикал, особливо групу -(CH₂)_p-, в якій індекс p дорівнює 2, 3, або 4, де (C₂-C₄)-алкіленовий радикал і група -(CH₂)_p- є незаміщеними або заміщеними радикалом з групи, що включає галоген, (C₁-C₆)-алкіл, (C₁-C₆)-алкокси, (C₆-C₁₄)-арил, (C₆-C₁₄)-арил-(C₁-C₆)-алкіл-, (C₅-C₁₄)-гетероарил, (C₅-C₁₄)-гетероарил-(C₁-C₆)-алкіл-, (C₃-C₁₂)-циклоалкіл, (C₃-C₁₂)-циклоалкіл-(C₁-C₆)-алкіл- і оксо, де 5-7-членне насичене або ненасичене кільце, яке є незаміщеним або заміщене R, зокрема, одним або двома радикалами R³, і яке є карбоциклічним кільцем або гетероциклічним кільцем, що містить в кільці один або два атоми азоту, може бути конденсоване за вуглець-вуглецевим зв'язком в (C₂-C₄)-алкіленовому радикалі і в групі -(CH₂)_p-;

R являє собою (C₁-C₄)-алкіл або (C₁-C₄)-алкокси;

R являє собою водень або (C₁-C₆)-алкіл-;

R являє собою (C₁-C₄)-алкіл або радикал формули II



де q дорівнює 0 або 1, і радикал R³ може бути розташований в будь-якому бажаному положенні фенільного радикала;

R⁶ являє собою водень або (C₁-C₄)-алкіл-O-CO-;

A являє собою CH₂ або O;

m дорівнює 1, 2 або 3;

n дорівнює 0 або 1;

у всіх їх стереоізомеричних формах і їх сумішах в будь-яких співвідношеннях, і їх солей і проліків, які фізіологічно преносяться.

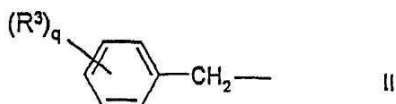
Самими переважними сполуками формули I є такі сполуки, в яких:

R і R разом являють собою насичений або ненасичений двовалентний (C₂-C₃)-алкіленовий радикал, особливо групу -(CH₂)_p-, в якій індекс p дорівнює 2 або 3, де (C₂-C₃)-алкіленовий радикал і група -(CH₂)_p-, є незаміщеними або заміщеними радикалами, вибраними з групи, що включає галоген, (C₁-C₆)-алкіл, (C₁-C₆)-алкокси, (C₆-C₁₄)-арил, (C₆-C₁₄)-арил-(C₁-C₆)-алкіл-, (C₅-C₁₄)-гетероарил, (C₅-C₁₄)-гетероарил-(C₁-C₆)-алкіл-, (C₃-C₁₂)-циклоалкіл, (C₃-C₁₂)-циклоалкіл-(C₁-C₆)-алкіл- і оксо, де 5-7-членне насичене або ненасичене кільце, яке є незаміщеним або заміщене R³, зокрема одним або двома радикалами R³, і яке є карбоциклічним кільцем або гетероциклічним кільцем, що містить в кільці один або два атоми азоту, може бути конденсоване за вуглець-вуглецевим зв'язком в (C₂-C₃)-алкіленовому радикалі і в групі -(CH₂)_p-;

R являє собою (C₁-C₄)-алкіл або (C₁-C₄)-алкокси;

R являє собою водень або (C₁-C₄)-алкіл-;

R являє собою (C₁-C₄)-алкіл або радикал формули II



де q дорівнює 0 або 1, і радикал R³ може бути розташований в будь-якому бажаному положенні фенольного радикала;

Радикал R⁶ є воднем або (C₁-C₄)-алкіл-О-СО-;

A являє собою CH₂;

m дорівнює 1;

n дорівнює 1;

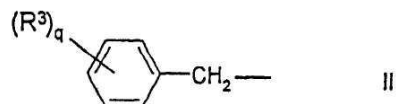
у всіх їх стереоізомерних формах і їх сумішах в будь-яких співвідношеннях, і їх солей і проліків, які фізіологічно преносяться.

Особливо переважними сполуками формули I є також такі сполуки, в яких радикали R¹ і R разом являють собою насичений або ненасичений двовалентний (C₂-C₃)-алкіленовий радикал особливо групу -(CH₂)_p-, в якій індекс p дорівнює 2 або 3, де (C₂-C₃)-алкіленовий радикал і група -(CH₂)_p- є незаміщеними або заміщеними радикалом з групи, що включає галоген, (C₁-C₆)-алкіл, (C₁-C₆)-алкокси, (C₆-C₁₄)-арил, (C₆-C₁₄)-арил-(C₁-C₆)-алкіл-, (C₅-C₁₄)-гетероарил, (C₅-C₁₄)-гетероарил-(C₁-C₆)-алкіл-, (C₃-C₁₂)-циклоалкіл, (C₃-C₁₂)-циклоалкіл-(C₁-C₆)-алкіл- і оксо, де 5-7-членне насичене або ненасичене кільце, яке є незаміщеним або заміщене R³, зокрема одним або двома радикалами R³, і яке є карбоциклічним кільцем або гетероциклічним кільцем, що містить в кільці один або два атоми азоту, може бути конденсоване за вуглець-вуглецевим зв'язком з (C₂-C₃)-алкіленовим радикалом і з групою -(CH₂)_p-;

R являє собою (C₁-C₄)-алкіл або (C₁-C₄)-алкокси;

R являє собою водень або (C₁-C₄)-алкіл-;

R являє собою (C₁-C₄)-алкіл або радикал формули II



де q дорівнює 0 або 1, і радикал R³ може бути розташований в будь-якому бажаному положенні фенольного радикала;

R⁶ являє собою водень або (C₁-C₄)-алкіл-О-СО-;

A являє собою кисень;

m дорівнює 1;

n дорівнює 1;

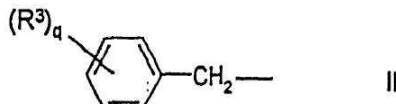
у всіх їх стереоізомерних формах і їх сумішах в будь-яких співвідношеннях, і їх солей і проліків, які фізіологічно преносяться.

Особливо переважними сполуками формули I є такі сполуки, в яких радикали R¹ і R² разом являють собою насичений або ненасичений двовалентний (C₂-C₃)-алкіленовий радикал, зокрема групу -(CH₂)_p-, в якій індекс p дорівнює 2 або 3, де (C₂-C₃)-алкіленовий радикал і група -(CH₂)_p-, є незаміщеними або заміщеними радикалом з групи, що включає галоген, (C₁-C₆)-алкіл, (C₁-C₆)-алкокси, (C₆-C₁₄)-арил, (C₆-C₁₄)-арил-(C₁-C₆)-алкіл-, (C₅-C₁₄)-гетероарил, (C₅-C₁₄)-гетероарил-(C₁-C₆)-алкіл-, (C₃-C₁₂)-циклоалкіл, (C₃-C₁₂)-циклоалкіл-(C₁-C₆)-алкіл- і оксо, де 5-7-членне насичене або ненасичене кільце, яке є незаміщеним або заміщене R³, зокрема одним або двома радикалами R³, і яке є карбоциклічним кільцем або гетероциклічним кільцем, що містить в кільці один або два атоми азоту, може бути конденсоване за вуглець-вуглецевим зв'язком з (C₂-C₃)-алкіленовим радикалом і з групою -(CH₂)_p-;

R³ являє собою (C₁-C₄)-алкіл або (C₁-C₄)-алкокси;

R⁴ являє собою водень або (C₁-C₄)-алкіл-;

R⁵ являє собою (C₁-C₄)-алкіл або радикал формули II



де q дорівнює 0 або 1, і радикал R³ може бути розташований в будь-якому бажаному положенні фенольного радикала;

R являє собою водень або (C₁-C₄)-алкіл-O-CO-;

A являє собою кисень;

m дорівнює 3;

n дорівнює 0;

у всіх їх стереоізомерних формах і їх сумішах в будь-яких співвідношеннях, і їх солей і проліків, які фізіологічно преносяться.

Особливо переважними сполуками формули I є такі сполуки, в яких радикали R¹ і R² разом являють собою насичений двовалентний (C₂-C₃)-алкіленовий радикал, який є незаміщеним, зокрема разом являють собою незаміщену групу -(CH₂)₂-, або незаміщену групу -(CH₂)₃-;

R⁴ являє собою водень або (C₁-C₄)-алкіл-;

R⁵ являє собою незаміщений бензил;

R⁶ являє собою водень;

A - являє собою кисень;

m приймає значення 3;

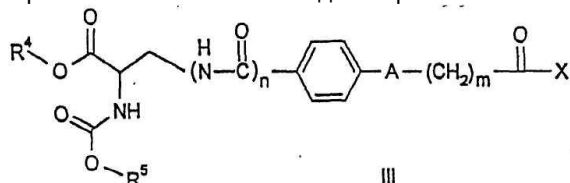
n приймає значення 0;

у всіх їх стереоізомерних формах і їх сумішах в будь-яких співвідношеннях, і їх солей і проліків, які фізіологічно преносяться.

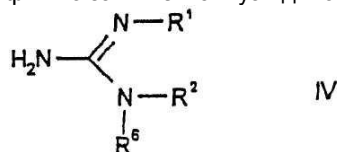
Переважними сполуками формули I крім того є такі, в яких вуглецевий атом, з яким пов'язані дві групи R⁴-CO- і R⁵OCO-NH-, знаходяться в S-конфігурації.

Даний винахід також стосується способів отримання сполук, зображених формулою I. Сполуки можуть бути отримані, наприклад, в ході конвергентного синтезу за допомогою скріплення двох або більше фрагментів, які можуть бути отримані при зворотному синтезі із сполуки формули I. При отриманні сполук формули I звичайно може бути зручним або необхідним в ході синтезу ввести функціональні групи, які можуть привести до небажаних реакцій або побічних реакцій на відповідній стадії синтезу у вигляді попередників, які пізніше переводяться в бажані функціональні групи, або тимчасово блокувати функціональні групи за допомогою стратегії захисних груп, відповідною для цілей синтезу, яка добре відома фахівцям в даній області (Green and Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, Wiley, 1991).

Таким чином, сполуки формули I можуть бути отримані, наприклад, приєднанням відомим per se способом карбонової кислоти або похідної карбонової кислоти формули III.



в якій R⁴, R⁵, A, n і m мають значення, вказані для формули I, або, навпаки, функціональні групи можуть бути присутнім у вигляді попередників, які потім перетворюють в групи, присутні в сполуках формули I, або функціональні групи знаходяться в захищеній формі, і в якій X представляє собою групу, що видаляється, що нуклеофільно замінюється гуанідином, або похідною гуанідину формули IV



в якій R¹, R² і R⁶ мають значення, вказані для формули I, або, навпаки, функціональні групи можуть бути присутніми у вигляді попередників, які потім переводять в групи, присутні в сполуках формули I, або функціональні групи знаходяться в захищеній формі.

Група COX в формулі III, переважно, є карбоксильною групою COOH або активованою похідною карбонової кислоти. X, наприклад, являє собою гідрокси або галоген, зокрема хлор або бром, алкокси, переважно метокси або етокси, арилокси, наприклад, фенокси, пентафторфенокси, фенілтію, метилтію, 2-піридилтію або радикал азотного гетероциклу, пов'язаного через атом азоту, зокрема азол, такий як, наприклад, 1-імідазоліл. X, крім того, може являти собою, наприклад, ((C₁-C₄)- алкіл)-O-CO-O- або толуюлсульфонілокси і активовану похідну кислоти, таким чином, може бути змішаним ангідридом.

Якщо X є гідроксильом, тобто, якщо гуанідин формули IV піддають взаємодії з карбоновою кислотою, то карбонову кислоту доцільно спочатку активувати. Активація може бути проведена, наприклад, з допомогою дициклогексилкарбодіміду (DCC1) або з допомогою тетрафторборату O-((ціано(етоксикарбоніл)метил)аміно)-1,1,3,3-тетраметилуронію або інших активуючих агентів, звичайних в білковій хімії (TOTU; König et al., Proc. 21st Europ. Peptide Symp. 1990 (Eds. Giralt, andreu), Escom, Leiden 1991, p. 143).

Крім вільних гуанідинів формули IV солі гуанідину також можуть використовуватися в реакції із сполуками формули III, з яких вільні гуанідини потім отримують in situ або в окремій стадії за допомогою основи. Взаємодія активованої похідної карбонової кислоти формули III гуанідином (похідною) формули IV, переважно, проводять по суті відомим способом в протонному або апротонному полярному, але інертному, органічному розчиннику. У цьому випадку метанол, ізопропанол, трет-бутанол диметилформамід або тетрагідрофуран при температурі від 0°C до температури кипіння даних розчинників є достовірно відповідними, наприклад, при взаємодії метилових складних ефіру (X=метокси) або етилових складних ефіру (X=етокси) з гуанідинами.

Взаємодія сполук типу COX з вільними гуанідинами, переважно, проводять в апротонних інертних розчинниках, таких як диметилформамід, тетрагідрофуран, диметоксиетан або діоксан, якщо підходить

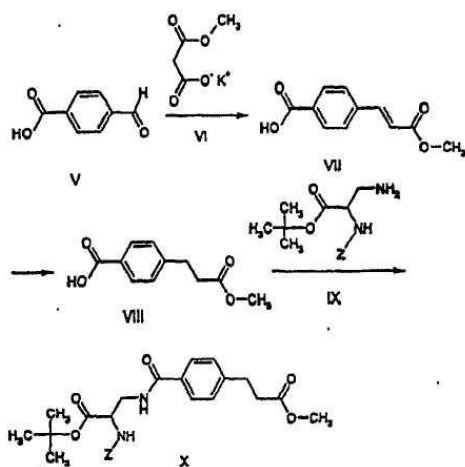
додання основи, такої як, наприклад, трет-бутоксид калію або метоксид натрію. Однак, як розчинник також може застосовуватися вода при взаємодії сполук формули III з гуанідинами, наприклад, при використанні основи, такої як, гідроксид натрію. Якщо X є хлором, реакцію зручно провести з доданням акцептора кислоти, наприклад, доданої основи або в присутності надлишку гуанідину (похідної) для скріплення галогенводневої кислоти, що утворюється. Реакційну суміш обробляють, і, якщо потрібно продукт реакції далі очищують за допомогою звичайних методів, добре відомих фахівцям в даній області.

Захисні групи, необов'язково присутні в продуктах, отримані із сполук формули III і IV, потім видаляють звичайними способами, наприклад трет-бутилефірні групи переводять в карбоксильні групи за допомогою трифтороцтової кислоти, бензильні групи видаляють за допомогою гідрування або флуоренілметоксикарбонільні групи видаляють за допомогою повторних амінів, і подальші реакції проводяться звичайними способами, наприклад, реакціями ацилювання. Якщо необхідно, далі перетворення в фізіологічно переносимі солі або проліки може проводитися за допомогою відомих способів.

Початкові сполуки формули III і IV, які, піддають скріпленню з отриманням ацилгуанідинових похідних формули I, є комерційно доступними або можуть бути отримані способами, аналогічними описаним в літературі. Отримання початкових сполук формули III проілюстроване за допомогою прикладу в наступних схемах, Даний винахід не обмежений даними синтезами і даними початковими сполуками. Для фахівців в даній області не може виникнути будь-яких проблем при проведенні модифікацій описаних синтезів, які необхідні для отримання інших сполук, згідно з даним винаходом.

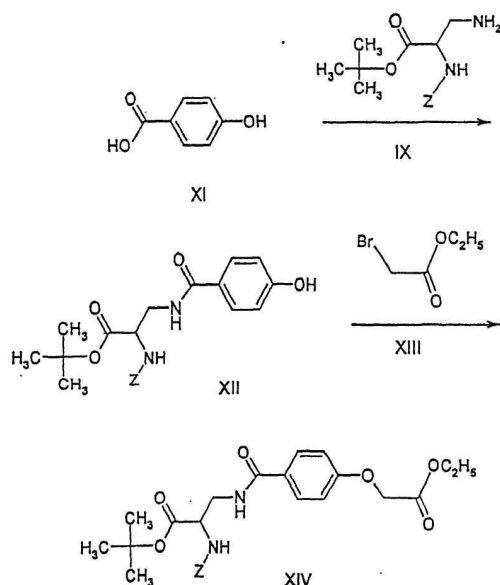
Таким чином, карбоксибензальдегід формули V може взаємодіяти, наприклад, в присутності піридину або піперидину, з сіллю ефіру маленової кислоти формули VI, з отриманням похідної коричневої кислоти формули VII, яка після гідрогенізації, наприклад, в присутності паладію на вугіллі, дає сполуки формули VIII, і активація карбоксильної групи може проводитися конденсуванням з похідною 2,3-діамінопропіонової кислоти формули IX, з отриманням сполуки формули X (схема 1). Конденсація може проводитися, наприклад, в присутності TOTU або іншого звичайного активуючого агента карбонових кислот. У формулі X радикал Z є бензилоксикарбонільною групою, але замість радикала Z біля атома азоту можуть бути присутніми інші групи, які також тільки тимчасово захищають аміно у 2-ому положенні або які також можуть бути присутніми в сполуках формули I, згідно з винаходом, і можуть залишатися в молекулі. Крім того, замість трет-бутилового ефіру може бути присутнім інший ефір, який також тільки тимчасово захищає кислотну групу або які можуть бути присутніми в сполуках формули I, згідно з винаходом, і можуть залишатися в молекулі. Сполуки, аналогічні сполуці формули VII можуть бути отримані за допомогою інших способів для перетворення карбонільної групи в алкен, наприклад, за допомогою реакції Wittig.

Схема 1



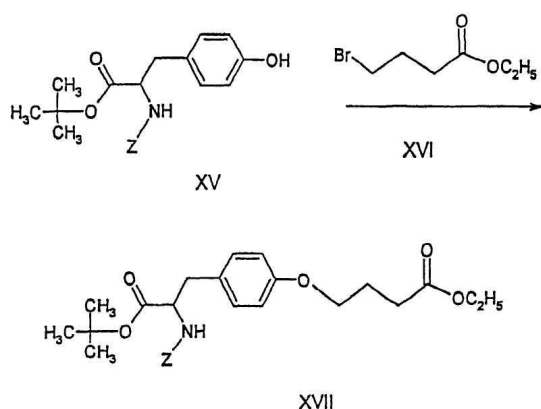
p-Гідроксибензойна кислота формули XI може бути конденсована з похідною 2,3-діамінопропіонової кислоти формули IX, з отриманням сполуки формули XII, вищезгадані пояснення застосовні для сполуки формули IX і конденсації. Сполука формули XII може бути алкілована за допомогою похідної галогенкарбонової кислоти в стандартних умовах, наприклад, ефіром бромцтової кислоти формули XIII, з отриманням сполуки формули XIV (схема 2). p-Амінобензойна кислота і p-меркаптобензойна кислота можуть відповідно брати участь в реакції.

Схема 2



Тирозинова похідна, зображена формулою XV, може бути алкілована в стандартних умовах похідними галогенкарбонової кислоти, наприклад ефіром броммасляної кислоти формули XVI, з отриманням сполуки формули XVII (схема 3). У формулі XV Z являє собою бензилоксикарбонільную групу, але замість Z можуть бути присутнім інші групи біля атома азоту, які також тільки тимчасово захищають аміно або які можуть бути присутнім в сполуках формули I згідно з винаходом, і можуть залишатися в молекулі. Також, замість трет-бутилового ефіру може бути присутнім інший ефір, який також тільки тимчасово захищає кислотну групу або які можуть бути присутнім в сполуках формули I, згідно з винаходом, і можуть залишатися в молекулі. Аналоги сполук формули XVII можуть бути отримані у відповідності або аналогічно вищезгаданим способам отримання.

Схема 3



Сполуки формул X, XIV і XVII є прикладами формули III, в якій X являє собою метокси або етокси. Дані сполуки і аналогічні сполуки, які отримують вищеписаними синтезами що містять групу, яка активована похідною карбонової кислоти, можуть напряму взаємодіяти із сполуками формули IV. Сполуки, отримані у вищезгаданих синтезах, однак, також спочатку можуть бути перетворені в стандартних умовах за допомогою розщеплення метильноефірної групи або етильноефірної групи або іншої ефірної групи, присутньої в положенні згідно із сполуками формул X, XIV і XVII, у відповідні карбонові кислоти, які потім взаємодіють, з гуанідинами формули XIV після активації *in situ*, наприклад, з допомогою TOTU або DCCl, або після перекладу в активовану похідну карбонової кислоти. Якщо в якості активованої похідної кислоти необхідно отримати, наприклад, хлориди карбонових кислот (формули III, X=Cl), це можна здійснити, наприклад, за допомогою тіоналхлориду. Якщо необхідно отримати, наприклад, метиловий ефір (X=метокси) з карбонових кислот, це може бути виконано за допомогою обробки газоподібним хлороводнем в метанолі. Інші активовані похідні кислот можуть бути отримані по суті відомим способом з хлоридів карбонових кислот або безпосередньо з карбонових кислот, на яких вони засновані (X=OH), наприклад, імідазоліли (X=1-імідазоліл), за допомогою обробки кислот карбонілдіімідазолом (Cf. Staat», Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 1, 351-367 (1962)) або змішані ангідриди, наприклад, реакцією ефіру хлормурашиної кислоти, такими як етилхлорформіат, або з тозилхлоридом в присутності амінів, таких як триетиламін, в інертному розчиннику. Ряд відповідних методів для отримання активованих похідних карбонових кислот детально описаний в літературному джерелі в J. March, Advanced Organic Chemistry, Third Edition, John Wiley & Sons, 1985, p. 350.

Сполуки формули I є цінними фармацевтичними активними речовинами, які можуть застосовуватися, наприклад, для лікування і профілактики захворювань кісток, пухлинних захворювань або серцево-судинних

захворювань. Сполуки формули I, їх фізіологічно переносимі солі і їх проліки можуть вводитися тваринам, переважно ссавцям, і людині як фармацевтичні препарати для лікування або профілактики. Вони можуть вводитися окремо, в сумішах одного з іншим і у вигляді фармацевтичних препаратів, які допускають ентеральне або парентеральне введення і які містять додатково до звичайних фармацевтично інертних носіїв і/або добавок ефективну дозу принаймні однієї сполуки формули I і/або їх фізіологічно переносимі солі і/або їх проліки як активна складова.

Даний винахід, отже, також стосується сполук формули I і/або фізіологічно переносимих солей і/або їх проліків, що застосовуються як фармацевтичні препарати, використання сполук формули I і/або фізіологічно переносимих солей і/або їх проліків для отримання фармацевтичних препаратів для лікування і профілактики вищезгаданих і нижчеказаних захворювань, наприклад, для лікування і профілактики захворювань кісток або пухлинних захворювань, і також застосування сполук формули I і/або фізіологічно переносимих солей і/або їх проліків для лікування і профілактики даних захворювань. Даний винахід також стосується фармацевтичних препаратів, які містять ефективну кількість принаймні однієї сполуки формули I і/або їх фізіологічно переносимі солі і/або їх проліки разом із звичайним фармацевтично інертним носієм.

Фармацевтичні препарати можуть вводитися перорально, наприклад, у вигляді пілюль, таблеток, таблеток в глазури, таблеток в оболонці, гранул, твердих і м'яких желатинових капсул, розчинів, сиропів, емульсій, суспензій або аерозольних сумішей. Однак, введення може проводитися ректально, наприклад, у вигляді супозиторій, або парентерально, наприклад, внутрішньовенно, внутрішньом'язово або підшкірно, у вигляді ін'єкційних розчинів або інфузійних розчинів, мікрокапсул, імплантантів і капілярів, черезшкірно або місцево, наприклад, у вигляді мазей, розчинів або настоек або іншими шляхами, наприклад, у вигляді аерозольних або назальних спреїв.

Фармацевтичні препарати згідно з винаходом отримують відомим *per se* способом, причому один або декілька фармацевтично інертних неорганічних і/або органічних носіїв використовують в поєднанні із сполукою (сполуками) формули I і/або її(їх) фізіологічно переносимими солями і/або її(їх) проліками. Для отримання пілюль, таблеток, таблеток в оболонці і твердих желатинових капсул можна застосовувати, наприклад, лактозу, кукурудзяний крохмаль або його похідні, тальк, стеаринову кислоту або її солі і т.д. Основами для м'яких желатинових капсул і супозиторій є, наприклад, жири, віск, напівтверді і рідкі багатоатомні спирти, натуральні або штучні масла і т.д. Відповідними носіями для отримання розчинів, наприклад ін'єкційних розчинів, емульсій або сиропів є, наприклад, вода, спирти, гліцерин, багатоатомні спирти, цукор, інвертований цукор, глюкоза, рослинні масла і т.д. Відповідними носіями для мікрокапсул, імплантантів і капілярів є, наприклад, сополімери гліколевої кислоти і молочної кислоти. Фармацевтичні препарати звичайно містять приблизно від 0,5 до 90% за масою речовини (речовин) формули I і/або її(їх) фізіологічно переносимі солі і/або її(їх) проліки. Кількість активної речовини (речовин) формули I і/або її(їх) фізіологічно переносимих солей і/або її(їх) проліків в фармацевтичних препаратах звичайно складає від 0,2 до 500мг, переважно від 1 до 200мг.

У доповнення до активних речовин і основ фармацевтичні препарати можуть, крім того, містити одну або декілька добавок, таких як, наприклад, наповнювачі, дезинтегратори, зв'язуючі речовини, змазки, змочувальні агенти, стабілізатори, емульгатори, захисні речовини, підсолоджувачі, барвники, коригенти або ароматизатори, загусники, розріджувачі, буферні речовини а також розчинники або солюбілізатори або агенти для досягнення депонуючого ефекту, і також солі для підтримки осмотичного тиску, матеріали для оболонки або антиоксиданти. Вони також можуть містити дві або декілька сполук формули I, і/або їх фізіологічно переносимі солі і/або їх проліки. Більш того додатково принаймні одній сполуці формули I і/або її фізіологічно переносимим солям і/або її пролікам, вони також можуть містити одну або більш терапевтично або профілактично активні складові.

Сполуки формули I являють собою антагоністи вітронектинового рецептора і мають здатність, наприклад, інгібувати приєднання остеокластів до поверхні кісткової тканини і, отже, резорбцію кісткової тканини остеокластами. Дію сполук формули I можна продемонструвати, наприклад, в експерименті, в якому встановлене інгібування скріплення вітронектину клітинами, що містять вітронектиновий рецептор. Детально подібний експеримент приведений нижче. Як антагоністи вітронектинового рецептора сполуки формули I і їх фізіологічно переносимі солі і їх проліки в основному є відповідними для лікування і профілактики захворювань, які засновані на взаємодії між вітронектиновими рецепторами і їх лігандами в процесах взаємодії клітина-клітина або процесах взаємодії клітина-матрикс і які можуть бути викликані інгібуванням взаємодій даного типу або для їх попередження, ослаблення або лікування потрібно інгібування взаємодій даного типу. Як роз'яснювалося спочатку, подібні взаємодії, наприклад, грають роль в резорбції кісткової тканини, в ангіогенезі або в проліферації клітин гладких м'язів судин. Сполуки формули I і їх фізіологічно переносимі солі і їх проліки, отже, є придатними, наприклад, для ослаблення або лікування захворювань, які викликані принаймні частково небажаним збільшенням резорбції кісткової тканини, ангіогенезом або проліферацією клітин гладких м'язів судин.

Кістковими захворюваннями, для лікування і попередження яких можуть застосовуватися сполуки формули I згідно з винаходом, є остеопороз, гіперкальціємія, остеопенія, наприклад викликана метастазами, порушення зубної тканини, гіперпаратиріозидизм, навколосуглобні ерозії при ревматоїдному артриті і хвороба Педжета. Крім того, сполуки формули I можуть застосовуватися для ослаблення, уникнення або лікування кісткових розладів, які викликані глюкокортикоїдною, стероїдною або кортикостероїдною терапією або недоліком статевих гормонів (гормону). Всі дані порушення характеризуються втратою кісткової маси, яка заснована на порушенні рівноваги між утворенням кісткової тканини і руйнуванням кістки і на яку можна впливати сприятливим чином за допомогою інгібування резорбції кісткової тканини остеокластами. Сполуки формули I і їх фізіологічно переносимі солі і їх проліки також можуть бути використані сприятливим чином як інгібітор резорбції кісткової тканини, наприклад, в терапії або профілактиці остеопорозу в поєднанні з традиційним лікуванням остеопорозу, наприклад, в поєднанні з бісфосфонатами, естрогенами, естрогеном/прогестероном, агоністами/антагоністами естрогену, кальцитоніном, аналогами вітаміну D, паратгормоном, стимуляторами секреції гормону росту і фторидом натрію. Введення сполук формули I і/або їх

фізіологічно переносимих солей і/або їх проліків і інших активних компонентів ефективно при лікуванні або профілактиці остеопорозу, сполуками, подібними описаним вище, може проводитись одночасно або послідовно, в будь-якому порядку і разом або окремо. Для застосування при лікуванні або профілактиці в подібному поєднанні сполуки формули I і/або їх фізіологічно переносимі солі і/або їх проліки і одне або більш інші активні компоненти, подібні описаним вище, можуть знаходитися разом в окремому фармацевтичному препараті, наприклад, в таблетках або гранулах, або можуть знаходитися в двох або більш окремих фармацевтичних препаратах, які можуть міститися в одній упаковці або в двох або більш окремих упаковках. Застосування сполук формули I і/або їх фізіологічно переносимих солей і/або їх проліків в подібній комбінаційній терапії або профілактиці і їх застосування для отримання фармацевтичних препаратів для подібної комбінаційної терапії або профілактики також охоплюються даним винаходом. Більш того винахід стосується фармацевтичних препаратів, які містять ефективні кількості, принаймні, однієї сполуки формули I і/або її фізіологічно стійкої солі і/або проліків разом з, принаймні, однією іншою активною речовиною, ефективною при лікуванні або профілактиці остеопорозу або при інгібуванні резорбції кісткової тканини, подібно описаним вище, одночасно із звичайною фармацевтично безпечною основою. Приведені вище роз'яснення відносно фармацевтичних препаратів відповідно застосовні до подібних фармацевтичних комбінацій препаратів.

Крім застосування в якості інгібіторів резорбції кісткової тканини остеокластами, сполуки формули I і їх фізіологічно переносимі солі і їх проліки застосовують як інгібітори пухлинного росту і метастазування пухлини, протизапальних речовин, для лікування або профілактики серцево-судинних захворювань, таких як артеріосклероз або рестеноз, або для лікування або профілактики нефропатій або ретинопатій, такої як наприклад діабетична ретинопатія. Приклади традиційної терапії злоякісних пухлин дані в Bertino (Editor), *Encyclopedia of Cancer*, Academic Press, 1997. Всі вказані вище твердження, що стосуються застосування сполук формули I в поєднанні з традиційною терапією остеопорозу відносно, наприклад, можливих способів ведення і фармацевтичних комбінацій препаратів, відповідно застосовні до використання сполук формули I в поєднанні з традиційною терапією злоякісних пухлин.

При застосуванні сполук формули I доза може змінюватися в широкому діапазоні і, як звичайно, в кожному окремому випадку доза відповідає індивідуальним станам. Доза залежить, наприклад, від сполуки, що застосовується, яка може бути вже фізіологічно активною або може бути проліками, яка спочатку активується в ході метаболізму, або від природи і стану захворювання, що піддається лікуванню, або від активності стадії захворювання або проведення профілактики. У разі перорального введення добова доза складає, в основному, від 0,01 до 100мкг/кг, переважно від 0,1 до 50мкг/кг, особливо від 0,1 до 5мкг/кг, наприклад від 0,3 до 0,5мкг/кг для досягнення ефективних результатів у дорослої людини масою біля 75кг (в кожному випадку 1мг на 1кг ваги організму). Також у разі внутрішньовенного введення добова доза складає, в основному, приблизно від 0,01 до 100мкг/кг, переважно від 0,05 до 10мкг/кг (в кожному випадку 1мг на 1кг ваги організму). Добова доза може бути розділена, зокрема у разі введення відносно великих кількостей, на декілька, наприклад 2, 3 або 4, окремих введень. У залежності від індивідуальних умов, доза може бути меншою або більшою вказаної добової дози.

Крім застосування в якості фармацевтично активних інгредієнтів сполуки формули I так само можуть використовуватися як переносники або носії активних речовин для того, щоб транспорт активної речовини проводився специфічно до місця впливу (= націлення лікарського засобу; дивись, наприклад, Targeted Drug Delivery, R.C. Juliano, Handbook of Experimental Pharmacology, Vol. 100, Ed. Born, Springer Verlag). Активні інгредієнти, що підлягають транспорту і зокрема є такими, які можуть застосовуватися для лікування вище вказаних захворювань.

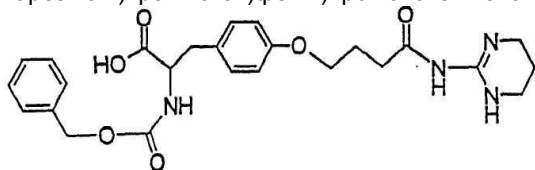
Сполуки формули I і їх солі, більш того можуть використовуватися з діагностичними цілями, наприклад, при діагностиці *in vitro* клітинних або тканинних зразків, і як допоміжні сполуки при біохімічних дослідженнях, в яких потрібне блокування вітронектинового рецептора або вплив на взаємодії типу клітина-клітина або клітина-матрикс. Крім того, вони можуть застосовуватися як проміжні сполуки для отримання інших сполук, зокрема інші фармацевтично активні речовини, які можливо отримати із сполук формули I, наприклад, модифікацією або введенням заступників або функціональних груп.

Приклади

Продукти ідентифікували з допомогою мас-спектрометра (MS) або ЯМР-спектрометра. Сполуки, які були виділені з допомогою хроматографії, використовуючи елюент, що містить, наприклад, оцтову кислоту або трифтороцтову кислоту, потім були висушені виморожуванням, або в яких на останній стадії синтезу застосовували, наприклад, трифтороцтову кислоту для видалення трет-бутильної захисної групи, що ще залишається в деяких випадках в залежності від умов проведення висушування виморожуванням кислоти, що міститься в елюенті або на останній стадії синтезу, і були отримані частково або повністю у вигляді солі кислоти, що застосовується, наприклад, у вигляді солі оцтової кислоти або солі трифтороцтової кислоти.

Приклад 1

(2S)-2-бензилоксикарбоніламіно-3-(4-(3-(1,4,5,6-тетрагідропіримидин-2-ілкарбамоїл)пропілокси)феніл)пропіонова кислота



а) трет-Бутил(2S)-2-бензилоксикарбоніламіно-3-(4-(3-етоксикарбонілпропілокси) феніл)пропіонат 7,42г (0,2моль) н-Бензилоксикарбоніл-L-тирозинтретбутилового ефіру нагрівали на протязі 6 годин з 9,77г (0,03моль) карбонату цезія і 3,9г (0,02моль) етил-4-бромбутирату в 60мл ацетону. Після охолодження

реакційної суміші розчинник видаляли у вакуумі. Залишок розділяли між етилацетатом і водою (1/1). Після розділення фаз органічну фазу промивали двічі за допомогою води і насичували розчином хлориду натрію, висушували в сульфаті натрію і концентрували у вакуумі. Неочищений маслянистий продукт очищали тонкошаровою хроматографією на силікагелі (дихлорметан/ацетонітрил 25/1). Вихід: 9,4г (97%) в'язкого масла.

$R_f=0,36$ (силікагель, дихлорметан/метанол 99/1).

б) трет-Бутил(2S)-2-бензилоксикарбоніламіно-3-(4-(3-(1,4,5,6-тетрагідропіримідин-2-ілкарбамоіл)пропілокси)феніл)-пропіонат

6,72г (0,06моль) трет-Бутоксиду калію додавали в розчин, який містить 8,13г (0,06моль) 1-аміно-1,4,5,6-тетрагідропіримідингідрохлориду в 100мл абсолютного диметилформаміду. Після перемішування при кімнатній температурі протягом 30 хвилин 1+2 7,2г (0,015моль) трет-бутил(2S)-2-бензилоксикарбоніламіно-3-(4-(3-етоксикарбонілпропілокси)феніл)пропіонату додавали до даного розчину, і отриманий розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 12 годин. Після видалення розчинника у вакуумі залишок обробляли 300мл етилацетату і 100мл води, і виділяли органічну фазу, промивали двічі насиченим розчином хлориду натрію, висушували сульфатом натрію і концентрували. Отриманим таким чином неочищений продукт відразу ж піддавали хроматографії на силікагелі (дихлорметан/метанол/крижана оцтова кислота 100/5/1). Отримували 5,4г (60,6%) аморфного продукту.

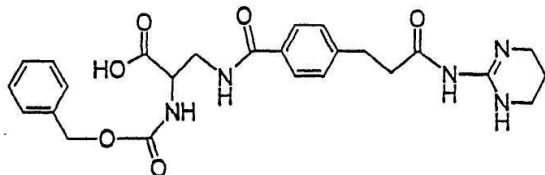
с) (2S)-Бешилоксикарбоніламіно-3-(4-(3-(1,4,5,6-тетрагідропіримідин-2-ілкарбамоіл)пропілокси)феніл)пропіонова кислота

5,4г (0,009моль) солі оцтової кислоти трет-Бутил(2S)-2-бензилоксикарбоніламіно-3-(4-(3-(1,4,5,6-тетрагідропіримідин-2-ілкарбамоіл)пропілокси)феніл)пропіонату оцтової кислоти розчиняли в 20мл трифтороцтової кислоти/води (95/5), і розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин. Потім реакційну суміш концентрували у вакуумі. Залишок розчиняли у воді і розчин висушували виморожування. Вихід 5,2г (98%).

MS(ES^+): $m/e=483,3$ ($M+H^+$, 100%).

Приклад 2

(2S)-2-Бензилоксикарбоніламіно-3-(4-(2-(1,4,5,6-тетрагідропіримідин-2-ілкарбамоіл)етил)бензоіламіно)-пропіонова кислота



а) 4-(2-Метоксикарбонілвініл)бензойна кислота 18,74г (0,12моль) Монометилмалонату калію суспендували в 18 мл піридину. До 0,85г (0,01моль) піперидину при кімнатній температурі при перемішуванні додавали 15,01г (0,1моль) 4-карбоксибензальдегіду. Суміш нагрівали до завершення виділення CO_2 (біля 2 годин), потім додавали додатково 60мл піридину, і суміш перемішували при нагріванні додатково ще 1 годину. Реакційну суміш обробляли при перемішуванні 500мл льоду і 110мл концентрованої соляної кислоти. Після завершення додання суміш перемішували ще 20 хвилин, і продукт фільтрували за допомогою відсмоктування, промивали водою і перекристалізовували в ізопропанолі. Вихід: 12,85г (62%).

1H -ЯМР (200МГц, d_6 -ДМСО): $\delta=3,75$ (е, 3H, OCH_3); 6,76 (д, J=15Гц, 1H, $CHCOOCH_3$); 7,73 (д, J=15Гц, 1H, $Ar-CH$); 7,84 (д, J=9Гц, 2H, $Ar-H$); 7,98 (д, J=9Гц, 2H, $Ar-H$); 13,11 (с, широкий, 1H, $COOH$).

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

PXBP: RP18, Nucleosil 300-5-C18, 250x4мм; буфер А: H_2O , 0,1% трифтороцтова кислота (ТФУ); буфер Б: ацетонітрил (80% за об'ємом)/ H_2O (20% за об'ємом), 0,1% ТФУ; градієнт: перші 5 хвилин 90% буфера А/10% буфера Б, потім протягом 20 хвилин до 90% буфер Б, потім 5 хвилин 90% буфер Б; швидкість елюції 1мл/хв; $R_t=18,05$ хвилин.

б) 4-(2-Метоксикарбонілетил)бензойна кислота

8г (38,8моль) 4-(2-Метоксикарбонілвініл)бензойної кислоти суспендували в 250мл діоксане і гідрували протягом 7 годин при кімнатній температурі над Pd/C (10% концентрація) при 1бар водню. Суміш фільтрували і видаляли розчинник у вакуумі. Вихід: 8,05г (100%).

1H -ЯМР (200МГц, d_6 -ДМСО): $\delta=2,67$ (т, J=8Гц, 2H, CH_2COOCH_3); 2, 93 (т, J=8Гц, 2H, $Ar-CH_2$); 3,59 (с, 3CH, OCH_3); 7,35(д, 2H, $Ar-H$); 7, 86 (д, J=9Гц, 2H, $Ar-H$); 12,80 (с, широкий, 1H, $COOH$).

MS(Cl^+): $m/e=209,2$ ($M+H^+$, 100%).

PXBP: RP18, Nuclisil 300-5-C18, 250x4мм; буфер А: H_2O , 0,1% трифтороцтова кислота (ТФУ); буфер Б: ацетонітрил (80% за об'ємом)/ H_2O (20% за об'ємом), 0,1% ТФУ; градієнт: перші 5 хвилин 90% буфера А, 10% буфери Б, потім протягом 20 хвилин до 90% буфер Б, потім 5 хвилин 90% буфера Б; швидкість елюції 1мл/хв; $R_t=17,03$ хвилин.

с) трет-Бутил(2S)-2-бензилоксикарбоніламіно-3-(4-(2-метоксикарбонілетил)бензоіламіно)пропіонат

354мг (1,7моль) 4-(2-Метоксикарбонілетил), бензойної кислоти і 500мг (1,7моль) трет-бутил-(2S)-3-аміно-2-бензилоксикарбоніламінопропіонату розчиняли в 3мл диметилформаміду і обробляли 557мг (1,7моль)тетрафтороборату О-((ціано-(етоксикарбоніл)-метиліден)аміно-1,1,3,3-тетраметюгонія тетрафлуороборату (TOTU) і 204мг (1,7моль) діізопропілетиламіну і суміш перемішували протягом 7 годин при кімнатній температурі при pH7-8. Розчинник видаляли у вакуумі, залишок розчиняли в етилацетаті і розчин промивали тричі розчином $KHSO_4$ і розчином $NaNH_3$ до нейтральної pH. Органічну фазу виділяли, висушували і видаляли розчинник перегонкою у вакуумі. Вихід: 770мг (93%).

MS(ES^+): $m/e=485,2$ ($M+H^+$, 100%).

д) трет-Бутил-(2S)-2-бензилоксикарбоніламіно-3-(4-(2-(1,4,5,6-тетрагідропіримідин-2-ілкарбамоіл)етил)бензоіламіно)-пропіонат

1,25г (9,2моль) гідрохлориду 2-аміно-1,4,5,6-тетрагідропіримідину і 1,03г (9,2моль) трет-Бутоксиду калію розчиняли в 3мл абсолютного диметилформаміду і перемішували 30 хвилин при кімнатній температурі. Далі 740мг (1,53моль) трет-бутил-(2S)-2-бензилоксикарбоніламіно-3-(4-(2-метоксикарбонілетил)бензоіламіно)пропіонату додавали в 1мл диметилформаміду і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 4 годин. Значення pH, рівне 4, встановлювали за допомогою крижаної оцтової кислоти, розчинник видаляли у вакуумі і залишок піддавали хроматографії на силікагелі, використовуючи суміш дихлорметан/метанол/крижана оцтова кислота/вода (9/1/0,1/0,1). Вихід: 190мг (38%).

MS(ES⁺): m/e=552,3 (M+H⁺ 100%).

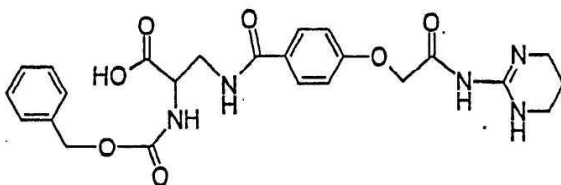
є) (2S)-2-Бензилоксикарбоніламіно-3-(4-(2-(1,4,5,6-тетрагідропіримидин-2-ілкарбамоіл)етил)бензоіламіно)-пропіонова кислота

190мг (0,34моль) трет-Бутил(2S)-2-бензилоксикарбоніламіно-3-(4-(2-(1,4,5,6-тетрагідропіримидин-2-ілкарбамоіл)етил)бензоіламіно)пропіонату розчиняли в 5мл 95% концентрованої трифтороцтової кислоти і перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. Трифтороцтову кислоту видаляли дистиляцією у вакуумі і випаровували з толуолом, залишок розчиняли в крижаній оцтовій кислоті, розбавляли водою і висушували виморожуванням. Вихід: 170мг (100%).

MS(ES⁺): m/e=496,3 (M+H⁺, 100%).

Приклад 3

(2S)-2- Бензилоксикарбоніламіно-3-(4-((1,4,5,6-тетрагідропіримидин-2-ілкарбамоіл)метилокси)бензоіламіно)- пропіонова кислота.



а)Бензил-4-(метоксикарбонілметилокси)бензоат

4,5г (0,02моль) Бензил-п-гідроксибензоату суспендували в 60мл ацетону разом з 9,7г (0,03моль) карбонату цезія і обробляли 2,3мл (0,025моль) етилбромацетату. Далі суміш нагрівали до завершення реакції. Для відділення реакційний розчин фільтрували через шар, що видаляє зважені домішки, і фільтрат концентрували досуха. Залишок обробляли етилацетатом, і суміш промивали три рази 10% розчином лимонної кислоти і насиченим розчином хлориду натрію. Органічну фазу збезводнювали сульфатом натрію, фільтрували і концентрували. Залишок перекристалізовували з розчину діізопропіловий ефір/гептан. Вихід: 5,5г.

б) 4-(Метоксикарбонілметилокси)бензойна кислота.

5г бензил-4-(Метоксикарбонілметилокси)бензоату розчиняли в метанол/етилацетаті і гідрували в присутності 600мг каталізатора (Pd/C, 10% концентрації). Після продування інертним газом каталізатор видаляли фільтрацією і фільтрат концентрували у вакуумі. Залишок розтирали з сумішшю діізопропіловий ефір/гептан (9/1) і виділяли фільтруванням у вакуумі. Вихід 3,3г.

с) трет-Бутил(2S)-2-(бензилоксикарбоніламіно)-3-(4-(метоксикарбонілметилокси)бензоіламіно)пропіонат

420мг (0,002моль) 4-(Метоксикарбонілметилокси) бензойної кислоти, 270мг (0,002моль) 1-гідроксибензотриазолу і 588мг (0,1002моль) трет-бутил(2S)-3-аміно-2-бензилоксикарбоніламінопропіонату розчиняли в 5мл диметилформаміду. Розчин охолоджували до 0°C, обробляли 453мг (0,0022моль) N, N'-дициклогексилкарбодііміда і потім перемішували при 0°C протягом 10 хвилин при кімнатній температурі протягом двох годин. Для виділення видаляли сечовину фільтруванням і фільтрат концентрували досуха. Чисту сполуку отримували за допомогою хроматографії неочищеного продукту на силікагелі (дихлорметан/ацетонітрил 20/1). Вихід: 820мг.

д) трет-Бутил-(2S)-2-(бензилоксикарбоніламіно)-3-(4-((1,4,5,6- тетрагідропіримидин-2-ілкарбамоіл)метилокси)бензоіламіно)пропіонат

438мг трет-Бутил-(2S)-2-(бензилоксикарбоніламіно)-3-(4-(метоксикарбонілметилокси)бензоіламіно)пропіонату, 606мг трет-Бутоксиду калію і 732мг 2-аміно-1,4,5,6-тетрагідропіримідину розчиняли в 10мл абсолютного диметилформаміду, розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 14 годин, і потім концентрували досуха у вакуумі. Залишок розчиняли в етилацетаті і розчин екстрагували доданням води. Органічну фазу збезводнювали і концентрували у вакуумі, неочищений продукт піддавали очищенню хроматографією на силікагелі (дихлорметан/метанол 100/7,5). Вихід: 370мг.

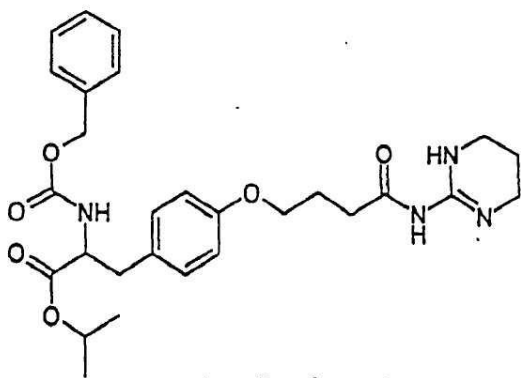
є) (2S)-2-(Бензилоксикарбоніламіно)-3-(4-((1,4,5,6- тетрагідропіримидин-2-ілкарбамоіл)метилокси)бензоіламіно)- пропіонова кислота

87мг трет-Бутилового ефіру, отриманого на стадії д) перемішували при кімнатній температурі протягом 15 хвилин в 2мл 95% трифтороцтової кислоти. Після концентрування у вакуумі суміш розтирали з ефіром і залишок виділяли фільтруванням і збезводнювали. Вихід: 79мг.

MS(ES⁺): m/e=498,2 (M+ H⁺, 100%).

Приклад 4

Гідрохлорид ізопропіл(2S)-2-(бензилоксикарбоніламіно)-3-(4-(3-(1,4,5,6-тегра-гідропіримидин-2-ілкарбамоіл)пропілокси)феніл)-пропіонату



23.88г (0,04моль) Сполуки з прикладу 1 (у вигляді солі трифтороцтової кислоти) суспендували в 400мл ізопропанолу. До даної суспензії додавали при -15°C в атмосфері інертного газу заздалегідь приготований розчин тіонілхлориду в ізопропанолі (для приготування даного розчину тіонілхлорид був доданий при температурі від -10 до -15°C і в атмосфері інертного газу протягом п'яти хвилин до 160мл ізопропанолу і суміш була перемішана при -10°C додатково 20 хвилин). Після завершення додання температуру підвищували протягом 30 хвилин до кімнатної температури. Далі чистий розчин нагрівали до 60°C при перемішуванні протягом 7 годин. Перемішування продовжували протягом ночі без нагрівання. При ТШХ контролі реакцію, що проводиться завершували. Розчинники видаляли за допомогою роторної дистиляції у вакуумі. Залишок суспендували в 100мл ізопропанолу і ізопропанол видаляли у вакуумі. Виділений твердий залишок розтирали з диетилефіром і відділяли вакуумним фільтруванням. Необроблений продукт суспендували в 120мл ізопропанолу, нагрівали в колбі із зворотним холодильником з 2,4г вугілля і фільтрували. Після охолодження, безбарвний продукт відділяли фільтрацією. Вихід: 16,2г не зовсім білого твердого залишку.

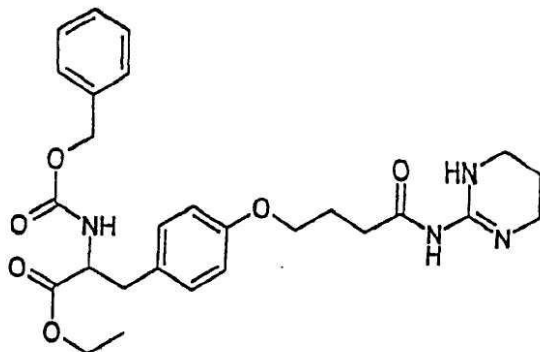
MS(ES⁺): m/e=525 (M+H⁺, 100%).

елементний аналіз: розрахований С 59,9% Н 6,6% N 10,0% Cl 6,3% отриманий С 59,3% Н 6,7% N 10,0% Cl 6,6%

¹H-ЯМР (200МГц, d₆-DMCO): δ=1,1 (дд, 6H, J=7Гц), 1,8,1,95 і 2,5 (м, кожний 2H), 2,85 (м, 2H), 3,35 (т, 4H, J=3-4Гц), 3,95 (т, 2H, J=3-4Гц), 4,15 (м, 1H), 4,9 (sep, 1H, J=7Гц), 5,0 (с, 2H), 6,9 і 7,1 (д, кожний 2H, J=7Гц), 7,3 (м, 5H), 7,7 (д, 1H, J=7Гц).

Приклад 5

Етил(2S)-2-(бензилоксикарбоніламіно)-3-(4-(3-(1,4,5,6-тетрагідропіримідин-2-ілкарбамоіл)пропілокси)феніл)-пропіонатгідрохлорид

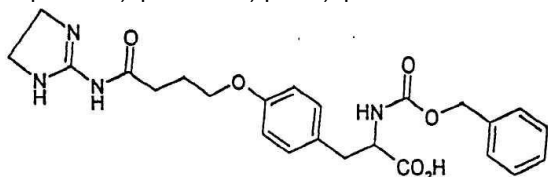


0,14мл (1,15екв) Тіонілхлориду додавали при -10°C до етанолу і перемішували протягом 10 хвилин при даній температурі. Далі 1г (1,66моль) сполуки з прикладу 1 додавали у вигляді суспензії в 10мл етанолу. При перемішуванні суміш нагрівали до кімнатної температури і перемішували додатково на протязі 5 годин. Розчин, який тим часом ставав прозорим, випаровували у вакуумі, залишок розчиняли у воді, і після фільтрації піддавали ліофілізації. Вихід: 0,85г безбарвної аморфної твердої речовини.

MS(ES⁺): m/e=511 (M+H⁺ 100%).

Приклад 6

(2S)-2- Бензилоксикарбоніламіно-3-(4-(3-(4,5-дигідро-1H-імідазол-2-ілкарбамоіл)пропілокси)феніл)пропіонова кислота



а) трет-Бутил-(2S)-2-бензилоксикарбоніламіно-3-(4-(3-(4,5-дигідро-1H-імідазол-2-ілкарбамоіл)пропілокси)феніл)пропіонат

340мг 4,5-Дигідро-1H-імідазол-2-іламіну, 13,6мг імідазолу 26,8мг йодиду літію додавали в розчин 970мг трет-бутил- (2S)-2-бензилоксикарбоніламіно-3-(4-(3-етоксикарбонілпропілокси)феніл)пропіонату (приклад 1а) в 5мл абсолютного диметилформаміду. Розчин перемішували при 40°C на протязі 4 годин, додавали додатково

170мг 4,5-дигідро-1Н-імідазол-2-іламіну і розчин перемішували при 55°C на протязі 3 годин. Після видалення розчинника у вакуумі залишок обробляли етилацетатом, фільтрували, екстрагували доданням 10% водного розчину KHSO_3 , збезводнювали над MgSO_4 , фільтрували, концентрували у вакуумі і осаджували диізопропіловим ефіром. Неочищений продукт очищали з допомогою хроматографії на силікагелі (дихлорметан/метанол/крижана оцтова кислота 90/10/1). Отримували 250мг аморфного продукту.

MS(ES^+): m/e=525,2 (M+H⁺, 100%).

б) (2S)-2-Бензилоксикарбоніламіно-3-(4-(3-(4,5-дигідро-1Н-імідазол-2-ілкарбамоіл)пропілокси)феніл)пропіонова кислота

200мг трет-Бутил(2S)-2-бензилоксикарбоніламіно-3-(4-(3-(4,5-дигідро-1Н-імідазол-2-ілкарбамоіл)пропокси)феніл)-пропіонату розчиняли в 5 мл суміші трифторацетової кислоти/води (95/5) і розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 15 хвилин. Реакційну суміш далі концентрували у вакуумі. Залишок розчиняли у воді і розчин збезводнювали виморожуванням. Вихід: 100%.

MS(ES^+): m/e=469,2 (M+H⁺, 100%).

Фармакологічне тестування

Інгібування резорбції кісткової тканини сполуками згідно з винаходом може бути визначено. наприклад, за допомогою тесту остеокластної резорбції ("PIT ASSAY"), аналогічного, наприклад, описаному в заявці WO-A-95/32710.

Інгібіторна дія сполук згідно з винаходом, направлена проти вітронектинового рецептора $\alpha_v\beta_3$, може бути визначено, наприклад, як описано нижче.

Тест для визначення інгібування скріплення клітин 293 з вітронектином людини (Vn/293 клітинний тест)

1. Виділення вітронектину людини

Вітронектин людини виділяли з плазми людини і очищали з допомогою афінної хроматографії згідно з способом Yatohyo et al., Icell Structur and Function, 1988, 23, 281-292.

2. Клітинний тест

Клітини 293 ембріональної нирокклітинної лінії людини, які котрансфіціювали послідовністю ДНК субодиниць α_v і β_3 вітронектинового рецептора $\alpha_v\beta_3$, відбирали за високим рівнем експресії (>500,000 $\alpha_v\beta_3$ рецепторів/клітини) за допомогою FACS методу. Відібрані клітини інкубували і знов сортували з допомогою FACS для того, щоб отримати стабільну клітинну лінію (15 D) з рівнем експресії >1,000,000 копій аурзна клітину.)))

96-луночну плашку Linbro з тканинною культурою з плоским дном інкубували протягом ночі при 4°C з вітронектином людини (0,01мг/мл, 0,05мл/лунка) в фосфатносолевому буферному розчині (PBS) і потім блокували 0,5% BSA (бичачий сировоточний альбумін). Готували розчини речовин, що тестуються з концентрацією від 10^{-10} моль/л до 2×10^{-10} моль/л в середовищі DMEM, що містить глюкозу, і 0,05мл/лунка розчини додавали в плашку в кожному випадку. Клітини, експресуючі високий рівень вітронектинового рецептора $\alpha_v\beta_3$ (наприклад 15 D), суспендували в середовищі DMEM, що містить глюкозу, і доводили вміст клітин в суспензії до 25,000клітин/0,05мл середовища. 0,05мл даних клітинної суспензії додавали в кожен лунку і плашку інкубували при 37°C протягом 90 хвилин. Плашку промивали три рази підігрітим PBS для видалення клітин, що не зв'язалися. Клітини, що зв'язалися лізували цитратним буфером (25мМ, pH5,0), який містив 0,25% тритону X-100. Далі додавали гексоамідазний субстрат п-нітрофеніл-N-ацетил- β -D-глюкозамід і плашку інкубували при 37°C протягом 90 хвилин. Реакцію зупиняли гліцин (50мМ)/EDTA (5мМ) буфером (pH10,4) і вимірювали поглинання в кожній лунці при 405-650нм. Дані аналізували згідно із звичайними методами.

Були отримані наступні результати:

Сполука	Vn/293 клітинний тест
	IC50 (мкМ)
Приклад 1	0,028
Приклад 2	0,017
Приклад 3	1,35
Приклад 4	0,032