

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS  
PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN  
FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 954192 A7**

(12) **JULKISEKSI TULLUT PATENTTIHAKEMUS  
PATENTANSÖKAN SOM BLIVIT OFFENTLIG  
PATENT APPLICATION MADE AVAILABLE TO THE  
PUBLIC**

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application 954192

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -  
International patent classification  
C07C279/22  
C07C317/46  
A61K 31/155

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date 07.09.1995

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date 07.09.1995

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public 10.03.1996

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date 13.06.2019

(32) (33) (31) Etuokeus - Prioritet - Priority

09.09.1994 DE 4432101

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • **Hoechst Aktiengesellschaft**, 65926 Frankfurt am Main, SAKSA, (DE)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • **Kleemann, Heinz-Werner**, Germany, SAKSA, (DE)  
2 • **Lang, Hans-Jochen**, Hofheim/Taunus, SAKSA, (DE)  
3 • **Schwark, Jan-Robert**, Frankfurt/Main, SAKSA, (DE)  
4 • **Weichert, Andreas**, Egelsbach, SAKSA, (DE)  
5 • **Scholz, Wolfgang**, Eschborn, SAKSA, (DE)  
6 • **Albus, Udo**, Florstadt, SAKSA, (DE)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

**Kolster Oy Ab**, Salmisaarenaukio 1, 00180 Helsinki

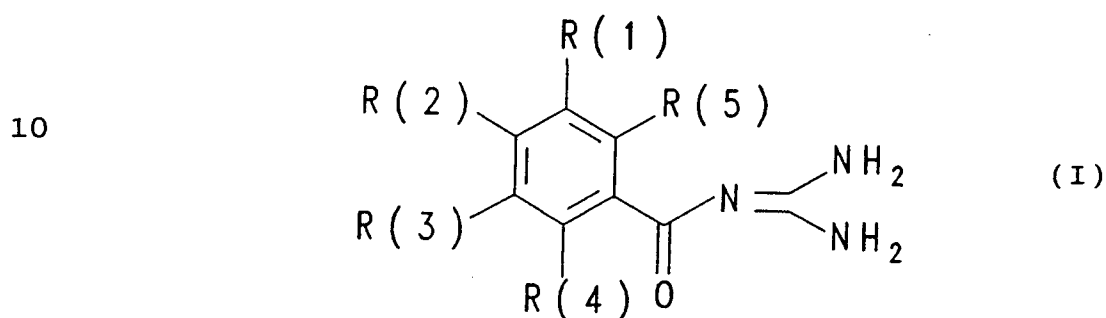
(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning - Title of the invention

**Aminohapolla substituoidut bentsoyyliguanidiinit, menetelmä niiden valmistamiseksi, niiden käyttö lääkeaineena tai diagnostisena aineena sekä niitä sisältävä lääkeaine**

**Aminosyrasubstituerade bensoylguanidiner, förfarande för framställning av dessa, användning av dessa som läkemedel eller diagnosticum samt läkemedel innehållande dessa**

Aminohapolla substituoidut bentsoyyliguanidiinit, menetelmä niiden valmistamiseksi, niiden käyttö lääkeaineena tai diagnostisena aineena sekä niitä sisältävä lääkeaine

5                   Keksintö koskee bentsoyyliguanidiineja, joilla on kaava I



15

jossa

yksi kolmesta substituentista R(1), R(2) ja R(3) on  
 -Y-4-[(CH<sub>2</sub>)<sub>k</sub>-CHR(7)-(C=O)R(8)]-fenyyli,  
 -Y-3-[(CH<sub>2</sub>)<sub>k</sub>-CHR(7)-(C=O)R(8)]-fenyyli tai  
 20                   -Y-2-[(CH<sub>2</sub>)<sub>k</sub>-CHR(7)-(C=O)R(8)]-fenyyli,

jolloin fenyyli on kulloinkin substituomaton tai substituoitu yhdellä - kahdella, seuraavasta ryhmästä peräisin olevalla substituentilla: F, Cl, -CF<sub>3</sub>, metyyli, hydroksi, metoksi tai -NR(37)R(38);

25                   R(37) ja R(38) merkitsevät toisistaan riippumatta vetyä tai -CH<sub>3</sub>:a;

Y on sidos, happi, -S- tai -NR(9);

R(9) on vety tai -(C<sub>1-4</sub>)alkyyli;

R(7) on -OR(10) tai -NR(10)R(11);

30                   R(10) ja R(11) merkitsevät toisistaan riippumatta vetyä, -(C<sub>1-8</sub>)alkyyliä, -(C<sub>1-8</sub>)alkanoyyliä, -(C<sub>1-8</sub>)alkoksikarbonyyliä, bentsyyliä, bentsyylioksikarbonyyliä;

tai

R(10) on trityyli;

35

R(8) on -OR(12) tai -NR(12)R(13);

R(12) ja R(13) merkitsevät toisistaan riippumatta vetyä,  $-(C_{1-8})$ alkyyliä tai bentsyyliä,

k on nolla, 1, 2, 3 tai 4,

5 ja kulloinkin muut ryhmät R(1), R(2) ja R(3) merkitsevät toisistaan riippumatta  $-(C_{1-8})$ alkyyliä,  $-(C_{2-8})$ alkenyyliä tai  $-(CH_2)_mR(14):ää$ ,

m on nolla, 1 tai 2;

R(14) on  $-(C_{3-8})$ sykloalkyyli tai fenyyli, joka on substituoiaton tai substituoitu yhdellä - kolmella, seuraavasta ryhmästä valitulla substituentilla: F, Cl,  $-CF_3$ , metyyli, metoksi ja  $-NR(15)R(16)$ ;

R(15) ja R(16) merkitsevät vetyä tai  $-CH_3:a$ ;

tai

15 kulloinkin muut ryhmät R(1), R(2) ja R(3) merkitsevät toisistaan riippumatta  $R(18)R(19)N-(C=Y')-NH-SO_2-:ta$ ; Y' on happi,  $-S-$  tai  $-N-R(20)$ ;

R(18) ja R(19) merkitsevät toisistaan riippumatta vetyä,  $-(C_{1-8})$ alkyyliä,  $-(C_{3-6})$ alkenyyliä tai  $-(CH_2)_t-R(21):tä$ ;

20 t on nolla, 1, 2, 3 tai 4;

R(21) on  $-(C_{5-7})$ sykloalkyyli tai fenyyli, joka on substituoiaton tai substituoitu yhdellä - kolmella, seuraavasta ryhmästä valitulla substituentilla: F, Cl,  $-CF_3$ , metoksi ja  $-(C_{1-4})$ alkyyli;

25 tai

R(18) ja R(19) merkitsevät yhdessä 4 tai 5 metyleeniryhmää, joista yksi  $CH_2$ -ryhmä voi olla korvattu hapella,  $-S-:llä$ ,  $-NH-:lla$ ,  $-N-CH_3:lla$  tai  $-N-bentsyyllillä$ ,

R(20) on määriteltä kuten R(18) tai on amidiini;

30 tai

kulloinkin muut ryhmät R(1), R(2) ja R(3) merkitsevät toisistaan riippumatta vetyä, F:ää, Cl:ää, Br:ää, I:tä,  $-C\equiv N:ää$ ,  $X-(CH_2)_p-(C_qF_{2q+1}):tä$ ,  $R(22)-SO_u-:ta$ ,  $R(23)-R(24)N-CO-:ta$ ,  $R(25)-CO-:ta$  tai  $R(26)R(27)N-SO_2-:ta$ , jol-

loin perfluorialkyyliiryhmä on suoraketjuinen tai haarautunut;

X on sidos, happi, -S- tai -NR(28);

u on nolla, 1 tai 2;

5 p on nolla, 1 tai 2;

q on 1, 2, 3, 4, 5 tai 6;

R(22), R(23), R(25) ja R(26) merkitsevät toisistaan riippumatta  $-(C_{1-8})$ alkyyliä,  $-(C_{3-6})$ alkenyliä,  $-(CH_2)_n$ -R(29):ää tai  $-CF_3:a$ ;

10 n on nolla, 1, 2, 3 tai 4;

R(28) on vety tai  $-(C_{1-3})$ alkyyli;

R(29) on  $-(C_{3-7})$ sykloalkyyli tai fenyyli, joka on substituoinaton tai substituoitu yhdellä - kolmella, seuraavasta ryhmästä valitulla substituentilla: F, Cl,  $-CF_3$ , metyyli, metoksi ja  $-NR(30)R(31)$ ;

15

R(30) ja R(31) merkitsevät vetyä tai  $-(C_{1-4})$ alkyyliä;

tai

R(23), R(25) ja R(26) merkitsevät vetyä;

20

R(24) ja R(27) merkitsevät toisistaan riippumatta vetyä tai  $-(C_{1-4})$ alkyyliä;

tai

R(23) ja R(24) sekä R(26) ja R(27) merkitsevät yhdessä 4 tai 5 metyleeniryhmää, joista yksi  $CH_2$ -ryhmä voi olla korvattu hapella, -S-:llä, -NH-:lla, -N- $CH_3$ :lla tai -N-bentsyyllillä,

25

tai

kulloinkin muut ryhmät R(1), R(2) ja R(3) merkitsevät toisistaan riippumatta -OR(35):ttä tai -NR(35)-R(36):tta;

30

R(35) ja R(36) merkitsevät toisistaan riippumatta vetyä tai  $-(C_{1-6})$ alkyyliä;

tai

R(35) ja R(36) merkitsevät yhdessä 4 - 7 metyleeniryhmää, joista yksi  $CH_2$ -ryhmä voi olla korvattu hapella, -S-:llä, -NH-:lla, -N- $CH_3$ :lla tai -N-bentsyyllillä,

35

R(4) ja R(5) merkitsevät toisistaan riippumatta vetyä,  $-(C_{1-4})$ alkyyliä, F:ää, Cl:ää,  $-OR(32):ta$ ,  $-NR(33)-R(34):ää$  tai  $-C_rF_{2r+1}:tä$ ;

5 R(32), R(33) ja R(34) merkitsevät toisistaan riippumatta vetyä tai  $-(C_{1-3})$ alkyyliä;

r on 1, 2, 3 tai 4;

sekä niiden farmaseuttisesti käytettäviä suoloja.

Edullisina pidetään kaavan I mukaisia yhdisteitä, joissa

10 R(1) on  $-(C_{1-4})$ alkyyli,  $-(C_{2-4})$ alkenylyli tai  $-(CH_2)_m-R(14)$ ;

m on nolla, 1 tai 2;

15 R(14) on  $-(C_{5-6})$ sykloalkyyli tai fenyyli, joka on substituoinaton tai substituoitu yhdellä - kahdella, seuraavasta ryhmästä valitulla substituentilla: F, Cl,  $-CF_3$ , metyyli, metoksi ja  $-NR(15)R(16)$ ;

R(15) ja R(16) merkitsevät toisistaan riippumatta vetyä tai  $-CH_3:a$ ;

tai

20 R(1) on  $R(18)R(19)N-(C=Y')-NH-SO_2-$ ;

Y' on happi,  $-S-$  tai  $-N-R(20)$ ;

R(18) ja R(19) merkitsevät toisistaan riippumatta vetyä,  $-(C_{1-4})$ alkyyliä,  $-(C_{3-4})$ alkenylyliä tai  $-(CH_2)_t-R(21):tä$ ;

25 t on nolla, 1 tai 2;

R(21) on  $-(C_{5-6})$ sykloalkyyli tai fenyyli, joka on substituoinaton tai substituoitu yhdellä - kahdella, seuraavasta ryhmästä valitulla substituentilla: F, Cl,  $-CF_3$ , metoksi ja metyyli;

30 tai

R(18) ja R(19) merkitsevät yhdessä 4 tai 5 metyleeniryhmää, joista yksi  $CH_2$ -ryhmä voi olla korvattu hapella,  $-S-:llä$ ,  $-NH-:lla$ ,  $-N-CH_3:lla$  tai  $-N-bentsyyllillä$ ,

R(20) on määritelty kuten R(18) tai on amidiini;

35 tai

R(1) on vety, F, Cl, Br, I,  $-C\equiv N$ , R(22)-SO<sub>2</sub>-,  
R(23)R(24)N-CO-, R(25)-CO- tai R(26)R(27)N-SO<sub>2</sub>-,

R(22), R(23), R(25) ja R(26) merkitsevät toisistaan  
riippumatta  $-(C_{1-4})$ alkyyliä,  $-(C_{3-4})$ alkenyliä,  $-(CH_2)_n$ -  
5 R(29):ää tai  $-CF_3$ :a;

n on nolla, 1 tai 2;

R(29) on  $-(C_{5-6})$ sykloalkyyli tai fenyyli, joka on  
substituimaton tai substituoitu yhdellä - kahdella, seu-  
raavasta ryhmästä valitulla substituentilla: F, Cl,  $-CF_3$ ,  
10 metyyli, metoksi ja  $-NR(30)R(31)$ ;

R(30) ja R(31) merkitsevät toisistaan riippumatta  
vetyä tai metyyliä;

tai

R(23), R(25) ja R(26) merkitsevät vetyä;

15 R(24) ja R(27) merkitsevät toisistaan riippumatta  
vetyä tai metyyliä;

tai

R(23) ja R(24) sekä R(26) ja R(27) merkitsevät yh-  
dessä 4 tai 5 metyleeniryhmää, joista yksi CH<sub>2</sub>-ryhmä voi  
20 olla korvattu hapella, -S-:llä, -NH-:lla, -N-CH<sub>3</sub>:lla tai  
-N-bentsyyllillä,

tai

R(1) on  $-OR(35)$  tai  $-NR(35)R(36)$ ;

25 R(35) ja R(36) merkitsevät toisistaan riippumatta  
vetyä tai  $-(C_{1-4})$ alkyyliä;

tai

R(35) ja R(36) merkitsevät yhdessä 4 - 5 metyleeni-  
ryhmää, joista yksi CH<sub>2</sub>-ryhmä voi olla korvattu hapella,  
-S-:llä, -NH-:lla, -N-CH<sub>3</sub>:lla tai -N-bentsyyllillä,

30 toinen substitueista R(2) tai R(3) on

$-Y-4-[(CH_2)_k-CHR(7)-(C=O)R(8)]$ -fenyyli,

$-Y-3-[(CH_2)_k-CHR(7)-(C=O)R(8)]$ -fenyyli tai

$-Y-2-[(CH_2)_k-CHR(7)-(C=O)R(8)]$ -fenyyli,

35 jolloin fenyyli on kulloinkin substituimaton tai substi-  
tuoitu yhdellä - kahdella, seuraavasta ryhmästä peräisin

olevalla substituentilla: F, Cl,  $-CF_3$ , metyyli, hydroksi, metoksi tai  $-NR(37)R(38)$ ;

R(37) ja R(38) merkitsevät toisistaan riippumatta vetyä tai  $-CH_3:a$ ;

5 Y on sidos, happi,  $-S-$  tai  $-NR(9)$ ;

R(9) on vety tai metyyli;

R(7) on  $-OR(10)$  tai  $-NR(10)R(11)$ ;

10 R(10) ja R(11) merkitsevät toisistaan riippumatta vetyä,  $-(C_{1-5})$ alkyyliä,  $-(C_{1-5})$ alkanoyyliä,  $-(C_{1-4})$ alkoksikarbonyyliä, bentsyyliä, bentsyylioksikarbonyyliä; tai

R(10) on trityyli;

R(8) on  $-OR(12)$  tai  $-NR(12)R(13)$ ;

15 R(12) ja R(13) merkitsevät toisistaan riippumatta vetyä,  $-(C_{1-4})$ alkyyliä tai bentsyyliä,

k on nolla, 1 tai 2,

ja kulloinkin toinen substituentti R(2) tai R(3) on  $-(C_{1-4})$ alkyyli, vety, F, Cl, Br tai I;

20 R(4) ja R(5) merkitsevät toisistaan riippumatta vetyä, metyyliä, F:ää, Cl:ää,  $-OR(32):ta$ ,  $-NR(33)R(34):ää$  tai  $-CF_3:a$ ;

R(32), R(33) ja R(34) merkitsevät toisistaan riippumatta vetyä tai metyyliä;

sekä niiden farmaseuttisesti käytettäviä suoloja.

25 Erittäin edullisina pidetään kaavan I mukaisia yhdisteitä, joissa

R(1) on  $-(C_{1-4})$ alkyyli,  $-(C_{2-4})$ alkenyli tai  $-(CH_2)_m-$  R(14);

m on nolla, 1 tai 2;

30 R(14) on  $-(C_{5-6})$ sykloalkyyli tai fenyyli, joka on substituomaton tai substituoitu yhdellä - kahdella, seuraavasta ryhmästä valitulla substituentilla: F, Cl,  $-CF_3$ , metyyli, metoksi ja  $-NR(15)R(16)$ ;

35 R(15) ja R(16) merkitsevät toisistaan riippumatta vetyä tai  $-CH_3:a$ ;

tai

R(1) on vety, F, Cl, Br, I,  $-C\equiv N$ , R(22)-SO<sub>2</sub>-, R(23)-R(24)N-CO-, R(25)-CO- tai R(26)R(27)N-SO<sub>2</sub>-;

5 R(22), R(23), R(25) ja R(26) merkitsevät toisistaan riippumatta metyyliä tai -CF<sub>3</sub>:a;

tai

R(23), R(25) ja R(26) merkitsevät vetyä;

R(24) ja R(27) merkitsevät toisistaan riippumatta vetyä tai metyyliä;

10 tai

R(1) on -OR(35) tai -NR(35)R(36);

R(35) ja R(36) merkitsevät toisistaan riippumatta vetyä tai -(C<sub>1-4</sub>)alkyyliä;

tai

15 R(35) ja R(36) merkitsevät yhdessä 4 - 5 metyleeni-ryhmää, joista yksi CH<sub>2</sub>-ryhmä voi olla korvattu hapella, -S-:llä, -NH-:lla, -N-CH<sub>3</sub>:lla tai -N-bentsyyllillä,

toinen substitueista R(2) ja R(3) on

20 -Y-4-[(CH<sub>2</sub>)<sub>k</sub>-CHR(7)-(C=O)R(8)]-fenyyli,  
-Y-3-[(CH<sub>2</sub>)<sub>k</sub>-CHR(7)-(C=O)R(8)]-fenyyli tai  
-Y-2-[(CH<sub>2</sub>)<sub>k</sub>-CHR(7)-(C=O)R(8)]-fenyyli,

jolloin fenyyli on kulloinkin substituomaton tai substituoitu yhdellä seuraavasta ryhmästä valitulla substituentilla: F, Cl, -CF<sub>3</sub>, metyyli, hydroksi, metoksi tai -NR(37)-R(38);

25

R(37) ja R(38) merkitsevät toisistaan riippumatta vetyä tai -CH<sub>3</sub>:a;

Y on sidos, happi, -S- tai -NR(9);

R(9) on vety tai metyyli;

30

R(7) on -NR(10)R(11);

R(10) ja R(11) merkitsevät toisistaan riippumatta vetyä, -(C<sub>1-4</sub>)alkyyliä, -(C<sub>1-5</sub>)alkanoyyliä, -(C<sub>1-4</sub>)alkoksikarbonyyliä, bentsyyliä tai bentsyylioksikarbonyyliä;

tai

35

R(10) on trityyli;



R(8) on -OR(12) tai -NR(12)R(13);

R(12) ja R(13) merkitsevät toisistaan riippumatta vetyä, -(C<sub>1-4</sub>)alkyyliä tai bentsyyliä,

5 ja kulloinkin toinen substituentti R(2) ja R(3) on toisesta riippumatta -(C<sub>1-4</sub>)alkyyli, vety, F tai Cl;

R(4) ja R(5) merkitsevät toisistaan riippumatta vetyä, metyyliä, F:ää, Cl:ää, -OR(32):ta, -NR(33)R(34):ää tai -CF<sub>3</sub>:a;

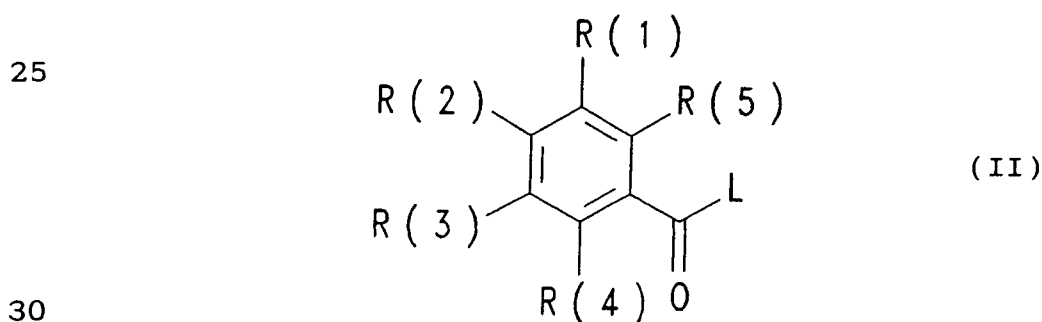
10 R(32), R(33) ja R(34) merkitsevät toisistaan riippumatta vetyä tai metyyliä;

sekä niiden farmaseuttisesti käytettäviä suoloja.

Jos yksi substitueista R(1) - R(5) sisältää yhden tai useamman asymmetriakeskuksen, niin silloin nämä voivat olla toisistaan riippumatta sekä S- että myös  
15 R-konfiguroituja. Yhdisteet voivat olla optisina isomeereinä, diastereomeereinä, rasemaatteina tai näiden seoksina.

Kuvatut alkyyliiryhmät voivat olla sekä suoraketjuisia että myös haarautuneita.

20 Keksintö koskee edelleen menetelmää kaavan I mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi, tunnettu siitä, että yhdisteiden, joilla on kaava II



jossa R(1) - R(5) merkitsevät samaa kuin edellä ja L on helposti nukleofiilisesti substituotavissa oleva poistuva ryhmä, annetaan reagoida guanidiinin kanssa.

Kaavan II mukaisia aktivoituja happojohdannaisia, joissa L on alkoksi-, edullisesti metoksi-, fenoksi-, fenyylitio-, metyyli-, 2-pyridiylitiorihmä tai typpiheterosykli, edullisesti 1-imidatsolyyli, saadaan
   
 5 edullisesti sinänsä tunnetulla tavalla perustana olevista karboksyylihappoklorideista (kaava II, L = Cl), joita puolestaan voidaan jälleen valmistaa sinänsä tunnetulla tavalla perustana olevista karboksyylihapoista (kaava II, L = OH) esimerkiksi tionyylikloridilla. Kaavan II (L = Cl)
   
 10 mukaisten karboksyylihappokloridien ohella voidaan myös valmistaa muita kaavan II mukaisia aktivoituja happojohdannaisia sinänsä tunnetulla tavalla suoraan perustana olevista bentsoehappojohdannaisista (kaava II, L = OH), kuten esimerkiksi kaavan II mukaisia metyyliestereitä,
   
 15 joissa L = OCH<sub>3</sub>, käsittelemällä kaasumaisella HCl:llä metanolissa, kaavan II mukaisia imidatsolideja käsittelemällä karbonyyli-imidatsolilla [L = 1-imidatsolyyli, Staab, Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 1, 351 - 367 (1962)], seos-anhydridejä II Cl-COOC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>:llä tai tosylikloridilla trietyyliamiinin läsnä ollessa inertissä liuotuksessa, kuten
   
 20 myös aktivoimalla bentsoehapot disykloheksyylikarbodi-imidilla (DCC) tai O-[(syano(etoksykarbonyyli)metyleeni)amino]-1,1,3,3-tetrametyyliuronium-tetrafluoriboraatilla] ("TOTU") [Proceedings of the 21. European Peptide Symposium, Peptides 1990, julkaisijat E. Giralt and D. Andreu,
   
 25 Escm, Leiden, 1991]. Useita sopivia menetelmiä yleisen kaavan II mukaisten aktivoitujen karboksyylihappojohdannaisien valmistamiseksi on ilmoitettu julkaisussa: Quellenliteratur: "J. March, Advanced Organic Chemistry, 3. painos (John Wiley & Sons, 1985), s. 350".
   
 30

Kaavan II mukaisen aktivoidun karboksyylihappojohdannaisen reaktio guanidiinin kanssa tapahtuu sinänsä tunnetulla tavalla proottisessa tai aproottisessa polaarissa, mutta inertissä orgaanisessa liuotuksessa. Tällöin
   
 35 bentsoehappometyyliesterin (II, L = OMe) reaktiossa guani-

diinin kanssa ovat osoittautuneet edullisiksi metanoli, isopropanoli tai THF 20 °C:n ja näiden liuottimien kiehumislämpötilan välisessä lämpötilassa. Useimmissa kaavan II mukaisten yhdisteiden ja suolavapaan guanidiinin välisissä reaktioissa työskenneltiin edullisesti inerteissä liuottimissa, kuten THF:ssä, dimetoksietaanissa, dioksaanissa tai isopropanolissa. Mutta myös vettä voidaan käyttää liuottimena.

Jos  $L = Cl$ , niin tällöin työskennellään edullisesti lisäten happoa sitovaa ainetta, esim. ylimääränä guanidinia halogeenivetyhapon sitomiseksi.

Tuntemattomia kaavan II mukaisia yhdisteitä voidaan valmistaa kirjallisuudesta tunnettujen menetelmien mukaisesti siten, että esimerkiksi 4-halogeeni-3-kloorisulfonylibentsoehapot muutetaan ammoniakilla tai amineilla 3-aminosulfonyyli-4-halogeenibentsoehapoiksi tai heikolla pelkistimellä, kuten natriumbisulfiitilla ja tämän jälkeen alkyloimalla 3-alkyyli-sulfonyyli-4-halogeenibentsoehapoiksi ja annetaan reagoida jonkin edellä kuvatun menetelmävaihtoehdon mukaisesti keksinnön mukaisiksi kaavan I mukaisiksi yhdisteiksi.

Fenyylisosassa rikki-, happi- tai typpinukleofiileillä substituotujen fenyylianiini-johdannaisten liittäminen onnistuu aromaatteihin tapahtuvan nukleofiilisen substituution kirjallisuudesta tunnettuja menetelmiä käyttäen. Halogenidit ja trifluorimetaanisulfonaatit ovat osoittautuneet tässä substituutiosta erinomaisesti poistuvaksi ryhmäksi bentsoehappojohdannaisessa. Tällöin työskennellään edullisesti dipolaarisesti aproottisessa liuottimessa, kuten esimerkiksi DMF:ssä tai TMU:ssa 0 °C:n ja liuottimen kiehumispisteen välisessä lämpötilassa, edullisesti 80 °C:n ja liuottimen kiehumispisteen välisessä lämpötilassa. Happoa sitovana aineena käytetään edullisesti alkali- tai maa-alkalisuolaa, jonka anioni on hyvin emäksinen ja joka on vain vähän nukleofiilinen, esimerkkinä

tästä  $K_2CO_3$  tai  $CsCO_3$ . Aminohapon funktionaalisten ryhmien suojaamiseksi voidaan valita tunnetut standardimenetelmät. Edullisiksi ovat osoittautuneet tyypeen sitoutuneet t-butoksikarbonyyli, bentsyylioksikarbonyyli, dibentsyyli sekä trityyli. Happofunktiossa voidaan työskennellä ilman suo-

5 jausta, tai voidaan käyttää sopivaa esteriä tai sopivaa amidia.

Alkyyli- ja aryyli-substituenttien liittäminen onnistuu kirjallisuudesta tunnettuja menetelmiä käyttäen

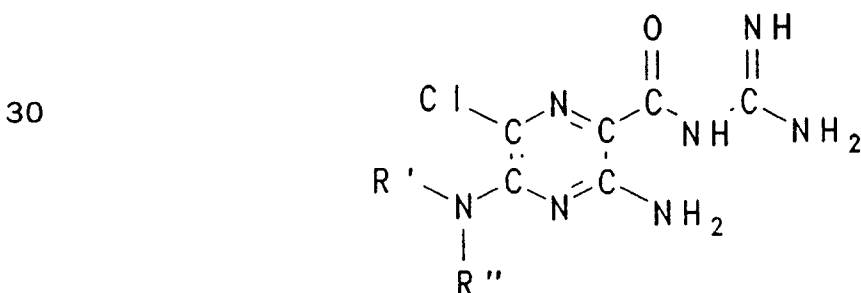
10 palladium-välitteisellä aryylihalogenidien ristiin-kytkennällä esimerkiksi organosinkkiyhdisteillä, organostannaneilla, organoboronihapoilla tai organoboraaneilla.

Bentsoyyliguanidiinit I ovat yleensä heikkoja emäksiä ja ne voivat sitoa hapon suolojen muodostuessa. Hap-

15 additiosuoloina tulevat kyseeseen kaikkien farmakologisesti käytettävien happojen suolat, esimerkiksi halogenidit, erityisesti hydrokloridit, laktaatit, sulfaatit, sitraatit, tartraatit, asetaatit, fosfaatit, metyyli-sulfonylatit, p-tolueenisulfonylatit.

20 Kaavan I mukaiset yhdisteet ovat substituoituja asyyliguanidiineja.

Asyyliguanidiinien huomattavin edustaja on pyratsiinijohdannainen amiloridi, jota käytetään terapiassa kaliumia säästävänä diureettina. Kirjallisuudessa kuvataan



Amiloridi:  $R', R'' = H$

Dimetyyliamiloridi:  $R', R'' = CH_3$

Etyyli-isopropyliamiloridi:  $R' = C_2H_5, R'' = CH-(CH_3)_2$ .

5 Tämän lisäksi tunnetaan tutkimuksia, jotka viittavat amiloridin rytmihäiriöitä ehkäiseviin ominaisuuksiin [Circulation 79, 1257 - 1263 (1989)]. Esteenä yhdisteen laajalle käytölle rytmihäiriöitä ehkäisevänä aineena on  
10 kuitenkin, että tämä vaikutus on ainoastaan heikko ja esiintyy verenpainetta alentavan ja salureettisen vaikutuksen ohella ja nämä sivuvaikutukset eivät ole toivottavia sydämen rytmihäiriöiden hoidossa.

Viittauksia amiloridin rytmihäiriöitä ehkäiseviin ominaisuuksiin saatiin myös eläinten eristetyillä sydämillä  
15 suoritetuissa kokeissa [Eur. Heart J. 9 (suppl.1): 167 (1988) (book of abstracts)]. Niinpä todettiin esimerkiksi rottien sydämiä apuna käyttäen, että keinotekoisesti aikaansaatu kammioväriä voitiin ehkäistä täysin amiloridilla. Amiloridia vielä paljon tehokkaampi tässä koemallissa  
20 oli edellä mainittu amiloridijohdannainen etyyli-isopropyliamiloridi.

US-patenttijulkaisussa 5 091 394 kuvataan bentsoyyliguanidiineja, jotka sisältävät ryhmiä R(1), R(4) ja R(5) vastaavassa asemassa vetyatomien. US-patenttijulkai-  
25 sussa 5 373 024 (HOE 92/F 034) kuvataan bentsoyyliguanidiineja, joissa substituenteilla ei kuitenkaan ole esillä olevan keksinnön patenttivaatimusten kohteena olevia merkityksiä. Aminohappojen johdannaisia ei ole tällöin kuvattu. Tämän lisäksi näiden tunnettujen bentsoyyliguanidien  
30 vesiliukoisuudessa on parantamisen varaa.

US-patenttissa 3 780 027 kuvataan asyyyliguanidiineja, jotka ovat rakenteellisesti lähellä kaavan I mukaisia yhdisteitä ja jotka on johdettu kaupan olevista diureeteista, kuten bumetanidista. Vastaavasti näiden yhdistei-

den tiedetään olevan vaikutukseltaan tehokkaita salureettisia diureetteja.

Tämän johdosta oli yllättävää, että keksinnön mukaisilla yhdisteillä ei todettu mitään ei-toivottuja ja haitallisia salureettisia ominaisuuksia, mutta ne estävät kuitenkin erittäin tehokkaasti rytmihäiriöitä, jollaisia esiintyy esimerkiksi hapenpuutteen yhteydessä. Yhdisteet soveltuvat farmakologisten ominaisuuksiensa vuoksi erinomaisen hyvin sydäntä suojaavan komponentin sisältävinä antiarytmisina lääkeaineina sydäninfarktin ennaltaehkäisyyn ja hoitoon sekä angina pectoriksen hoitoon, jolloin ne myös ennalta ehkäisevät tai vähentävät tehokkaasti patofysiologisia tapahtumia, jollaisia esiintyy iskemian aiheuttamien vaurioiden, erityisesti iskemiasta johtuvien sydämen rytmihäiriöiden yhteydessä. Keksinnön mukaisia, kaavan I mukaisia yhdisteitä voidaan käyttää niiden patologiisiin, hypoksisiin ja iskeemisiin tiloihin kohdistuvan suojaavan vaikutuksen vuoksi soluvälitteisen  $\text{Na}^+/\text{H}^+$ -vaihtomekanismin estymisen johdosta lääkeaineina kaikkien akuuttien tai kroonisten, iskemian aiheuttamien vaurioiden tai niiden johdosta primaarisesti tai sekundaarisesti aiheutuneiden sairauksien hoitamiseksi. Tämä koskee niiden käyttöä lääkeaineina operatiivissa toimenpiteissä, esimerkiksi elinsiirroissa, jolloin yhdisteitä voidaan käyttää sekä luovuttajan elinten suojaamiseen ennen siirtoa ja siirron aikana, siirrettyjen elinten suojaamiseen esimerkiksi käsittelyn aikana ja/tai niiden fysiologisissa haudenesteissä säilyttämisen aikana, kuten myös siirrettäessä ne vastaanottajaelimistöön. Yhdisteet ovat samoin arvokkaita, suojaavasti vaikuttavia lääkeaineita suoritettaessa angioplastisia leikkaustoimenpiteitä esimerkiksi sydämessä, kuten myös perifeerisissä verisuonissa. Yhdisteiden iskeemisesti aiheutuneisiin vaurioihin kohdistuvan suojaavan vaikutuksen johdosta ne soveltuvat myös hermoston, erityisesti keskushermoston iskemioiden hoidossa käytettä-

viksi lääkeaineiksi, jolloin ne soveltuvat esimerkiksi halvauskohtauksen tai aivoödeeman hoitoon. Tämän lisäksi kaavan I mukaiset keksinnön mukaiset yhdisteet soveltuvat samoin shokin eri muotojen, kuten esimerkiksi allergisen, 5 kardiogeenisen eli sydänperäisen, hypovoleemisen eli veren tilavuuden vähenemisestä johtuvan ja septisen eli bakteeremisen shokin hoitoon.

Tämän lisäksi kaavan I mukaiset keksinnön mukaiset yhdisteet estävät tehokkaasti solujen proliferaatiota eli 10 uudiskasvua, kuten esimerkiksi fibroblastien eli sidekudossolujen proliferaatiota ja verisuonten sileiden lihas-solujen proliferaatiota. Tämän johdosta kaavan I mukaiset yhdisteet tulevat kyseeseen arvokkaina terapeuttisina aineina sairauksissa, joissa solujen proliferaatio on pri- 15 maarisena tai sekundaarisena syynä ja niitä voidaan tämän vuoksi käyttää ateroskleroosia eli valtimonkovetustautia ehkäisevinä aineina, diabeteksen myöhäiskomplikaatioiden, syöpäsairauksien, fibroottisten sairauksien, kuten keuhkofibroosin, maksafibroosin tai munuaisfibroosin, elinten 20 liikakasvun (hypertrofian ja hyperplasian), erityisesti eturauhasen (solujen määrän lisääntymisestä johtuvan) liikakasvun eli hyperplasian tai eturauhasen (solujen suurenemisesta johtuvan) liikakasvun eli hypertrofian hoidossa käytettävänä lääkeaineina.

Keksinnön mukaiset yhdisteet ovat solun natrium-protoni-antiportterin ( $\text{Na}^+/\text{H}^+$ -vaihdon) tehokkaita inhibiit- 25 toreita,  $\text{Na}^+/\text{H}^+$ -vaihdon ollessa lisääntynyt lukuisissa sairauksissa (itsenäinen verenpainetauti, ateroskleroosi, diabetes jne.) myös sellaisissa soluissa, joita voidaan 30 helposti mitata, kuten esimerkiksi erytrosyyteissä, trombosyyteissä tai leukosyyteissä. Keksinnön mukaiset yhdisteet soveltuvat tämän vuoksi erinomaisiksi ja yksinkertaisiksi tieteellisiksi työkaluiksi, esimerkiksi käytettäessä niitä diagnostisina valmisteina verenpainetaudin määrät- 35 tyjen muotojen määrittämiseksi ja erottamiseksi, mutta

myös ateroskleroosin, diabeteksen, proliferatiivisten sairauksien jne. määrittämiseksi ja erottamiseksi. Tämän lisäksi kaavan I mukaiset yhdisteet soveltuvat ennalta ehkäisevään terapiaan estämään kohonneen verenpaineen, esimerkiksi essentiaalisen hypertonian eli itsenäisen verenpainetaudin kehittymistä.

Tunnettuihin yhdisteisiin verrattuna keksinnön mukaiset yhdisteet liukenevat veteen merkitsevästi paremmin. Tämän vuoksi ne soveltuvat oleellisesti paremmin annettaviksi ruiskeena laskimoon.

Kaavan I mukaista yhdistettä sisältävät lääkeaineet voidaan antaa suun kautta, parenteraalisesti, ruiskeena laskimoon, peräsuolen kautta tai inhaloimalla, jolloin edullisena pidetty antotapa on riippuvainen kunkin sairauden vaikeusasteesta. Kaavan I mukaisia yhdisteitä voidaan tällöin käyttää yksinään tai yhdessä galeenisten apuaineiden kanssa, ja nimittäin sekä eläinlääketieteessä että myös lääketieteessä.

Asiantuntija tietää oman asiantuntemuksensa perusteella, mitkä apuaineet ovat sopivia kullekin halutulle lääkevalmisteelle. Liuottimien, geelinmuodostajien, peräpuikoissa käytettävien perusmassojen, tablettien apuaineiden ja muiden vaikuttavissa aineissa käytettävien kantaja-aineiden ohella voidaan käyttää esimerkiksi antioksidantteja eli hapetuksen estoaineita, dispergointiaineita, emulgaattoreita, vaahtoa poistavia aineita, makua parantavia aineita, säilöntäaineita, liukenemistä välittäviä aineita tai väriaineita.

Suun kautta tapahtuvassa käytössä aktiivisiin yhdisteisiin sekoitetaan tarkoitukseen soveltuvia lisäaineita, kuten kantaja-aineita, stabilisaattoreita tai inerttejä laimennusaineita ja ne saatetaan tavanomaisia menetelmiä käyttäen sopiviksi antomuodoiksi, kuten tableteiksi, lääkerakeiksi, piilokapseleiksi, vesipitoisiksi, alkoholipitoisiksi tai öljymäisiksi liuoksiksi. Inertteinä



kantaja-aineina voidaan käyttää esimerkiksi arabikumia, magnesiumia, magnesiumkarbonaattia, kaliumfosfaattia, maitosokeria, glukoosia tai tärkkelystä, erityisesti maissi-tärkkelystä. Tällöin valmistus voi tapahtua sekä kuiva-

5 että myös kosteagranulaattina. Öljymäisinä kantaja-aineina tai liuottimina tulevat kyseeseen esimerkiksi kasvi- tai eläinkunnasta peräisin olevat öljyt, kuten auringonkukkaöljy tai kalanmaksaöljy.

Annon tapahtuessa ruiskeena ihonalaiseen kudokseen tai laskimoon, aktiiviset yhdisteet saatetaan mahdollisesti tavanomaisten aineiden, kuten liukenemista välittävien aineiden, emulgaattorien tai muiden apuaineiden kanssa liuokseen, suspensioon tai emulsioon. Liuottimina tulevat kyseeseen esimerkiksi: vesi, fysiologinen keittosuolaliuos

10 tai alkoholit, esim. etanoli, propanoli, glyseroli, näiden ohella myös sokeriliuokset, kuten glukoosi- tai mannitoli-liuokset, tai myös mainittujen eri liuottimien seokset.

Kaavan I mukaisen vaikuttavan aineen liuokset, suspensiot tai emulsiot farmaseuttisesti hyväksyttävässä liuottimessa, kuten erityisesti etanolissa tai vedessä, tai tällaisten liuottimien seoksessa soveltuvat farmaseuttiseksi valmisteeksi annon tapahtuessa aerosolien tai sprayn muodossa. Valmiste voi tarpeen vaatiessa sisältää vielä myös muita farmaseuttisia apuaineita, kuten tensidejä, emulgaattoreita ja stabilisaattoreita sekä ponnekaasua.

15 20 25

Tällainen valmiste sisältää vaikuttavaa ainetta tavallisesti konsentraation ollessa noin 0,1 - 10, erityisesti noin 0,3 - 3 painoprosenttia.

Kaavan I mukaisen annettavan vaikuttavan aineen annostus ja antotiheys ovat riippuvaisia käytettyjen yhdisteiden vaikutuksen voimakkuudesta ja vaikutuksen kestosta; tämän lisäksi myös hoidettavan sairauden lajista ja vaikeusasteesta sekä hoidettavan potilaan sukupuolesta, iästä, painosta ja yksilöllisestä hoitovasteesta.

30

Kaavan I mukaisen yhdisteen keskimääräinen päivittäinen annos noin 75 kg painoisella potilaalla on vähintään 0,001 mg/kg, edullisesti vähintään 0,01 mg/kg, korkeintaan 10 mg/kg, edullisesti korkeintaan 1 mg/kg painokilo. Sairauden akuutissa vaiheessa, esimerkiksi välittömästi sydäninfarktiin sairastumisen jälkeen voidaan tarvita vielä myös suurempia ja ennen kaikkea useammin tapahtuvia annosteluja, esimerkiksi aina 4 kerta-annokseen/päivä saakka. Erityisesti intravenöösissä käytössä, esimerkiksi infarktipotilaalla intensiivivaiheessa voi olla välttämättöntä antaa vaikuttavaa ainetta jopa 100 mg/päivä.

**Luettelo lyhennyksistä:**

	MeOH	metanoli
	DMF	N,N-dimetyyliformamidi
15	TMU	N,N,N',N'-tetrametyyliurea
	NBS	N-bromisukkinimidi
	AIBN	$\alpha,\alpha$ -atso-bis-isobutyronitriili
	EI	elektroni-isku (electron impact)
20	DCI	desorptio-kemiallinen ionisaatio (Desorption-Chemical Ionisation)
	RT	huoneenlämpötila
	EE	etyyliasettaatti (EtOAc)
	DIP	di-isopropyylieetteri
	MTB	metyylitertiääributyylieetteri
25	mp	sulamispiste
	HEP	n-heptaani
	DME	dimetoksietaani
	FAB	pommittaminen nopeilla atomeilla (Fast Atom Bombardment)
30	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	dikloorimetaani
	THF	tetrahydrofuraani
	eq	ekvivalentti
	ES	elektrospray-ionisaatio
	Me	metyyli
35	Et	etyyli

Bn bentsyyli  
 ZNS keskushermosto  
 Brine kyllästetty vesipitoinen NaCl-liuos  
 Boc t-butylioksidikarbonyyli

5 Kokeellinen osa

Yleinen ohje kaavan I mukaisten bentsoyyliguanidiinien valmistamiseksi

Vaihtoehto A: Bentsoehapoista (II, L = OH)

0,01 M kaavan II mukaista bentsoehappojohdannaista  
 10 liuotetaan tai suspendoidaan 60 ml:aan vedetöntä tetrahydrofuraania ja sitten lisätään 1,78 g (0,011 M) karbonyylidiimidatsolidia. Sen jälkeen, kun on sekoitettu yli 2 tuntia huoneenlämpötilassa, reaktioluokseen lisätään 2,95 g (0,05 M) guanidiinia. Sen jälkeen, kun on sekoitettu  
 15 yön ajan, THF tislataan alennetussa paineessa (rotaatiohaiduttimessa), lisätään vettä, pH saatetaan 2 N HCl:llä arvoon 6 - 7 ja vastaava bentsoyyliguanidiini (kaava I) suodatetaan erilleen. Näin saadut bentsoyyliguanidiinit voidaan muuttaa käsittelemällä vesipitoisella,  
 20 metanolipitoisella tai eetteripitoisella suolahapolla tai muilla farmakologisesti käytettävillä hapoilla vastaaviksi suoloiksi.

Yleinen ohje kaavan I mukaisten bentsoyyliguanidiinien valmistamiseksi

25 Vaihtoehto B: Bentsoehappo-alkyyliestereistä (II, L = O-alkyyli)

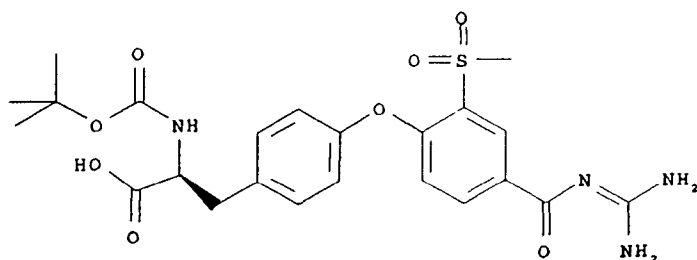
5 mmol kaavan II mukaista bentsoehappo-alkyyliestereitä sekä 25 mmol guanidiinia (vapaa emäs) liuotetaan 15 ml:aan isopropanolia tai suspendoidaan 15 ml:aan tetrahydrofuraania ja keitetään paluujäähdyttäen, kunnes reaktio on täydellinen (ohutkerroskontrolli) (tyypillinen reaktioaika 2 - 5 tuntia). Liuotin tislataan alennetussa paineessa (rotaatiohaiduttimessa), liuotetaan 300 ml:aan etyyliasetaattia ja pestään 3 kertaa kulloinkin 50 ml:lla  
 35 NaHCO<sub>3</sub>-liuosta. Sitten kuivataan Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>:llä, liuotin tislata-

taan vakuuissa ja kromatografioidaan silikageelillä käyttäen sopivaa eluointiainetta, esim. EE/MeOH:ta 5:1. (Suolanmuodostus, vertaa vaihtoehto A).

**Esimerkki 1**

5 **N-t-butoksykarbonyyli-4-[(4-guanidinokarbonyyli-2-metyylisulfonyyli)fenoksi]fenyylialaniini**

10



15

1,8 g:n N-t-butoksykarbonyyli-4-[(4-metoksykarbonyyli-2-metyylisulfonyyli)fenoksi]fenyylialaniinia ja 1,1 g:n guanidiinia annetaan reagoida vaihtoehdon B mukaisesti 700 mg:ksi väritöntä kiinteätä ainetta.

20

Sulamispiste > 270 °C

$R_f$  (asetoni/vesi 10:1) = 0,37 MS (FAB): 521 (M+H)<sup>+</sup>.

a) **N-t-butoksykarbonyyli-4-[(4-metoksykarbonyyli-2-metyylisulfonyyli)fenoksi]fenyylialaniini**

25

4,5 g N-t-butoksykarbonyyli-4-[(4-metoksykarbonyyli-2-metyylisulfonyyli)fenoksi]fenyylialaniini-bentsyyliesteriä ja 500 mg 10-%:ista Pd/C:tä hydrataan 50 ml:ssa MeOH:ta 20 tunnin ajan normaalipaineista vetyä käyttäen. Tämän jälkeen katalysaattori suodatetaan erilleen, liuotin poistetaan vakuuissa ja kromatografioidaan EE/MeOH:lla 10:1. Saadaan 2,1 g väritöntä sitkeätä öljyä.

30

$R_f$  (EE/MeOH 10:1) = 0,12 MS (DCI): 494 (M+H)<sup>+</sup>.

b) **N-t-butoksykarbonyyli-4-[(4-metoksykarbonyyli-2-metyylisulfonyyli)fenoksi]fenyylialaniini-bentsyyliesteri**

35

2,8 g N-t-butoksykarbonyyli-tyrosiini-bentsyyliesteriä, 2,2 g 4-fluori-3-trifluorimetyyli-bentsoehappome-

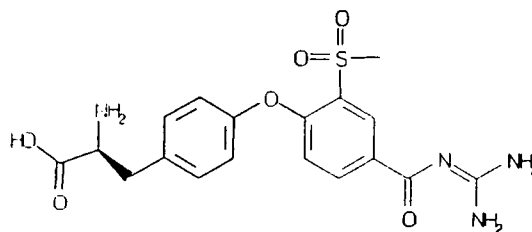
tyyliesteriä ja 4,0 g  $K_2CO_3$ :a sekoitetaan 100 ml:ssa DMF:ää (vedetöntä) 45 minuutin ajan 110 °C:ssa. Reaktioseos kaadetaan 500 ml:aan vettä, pH saatetaan  $NaHSO_4$ :llä arvoon 2 ja uutetaan kolme kertaa kulloinkin 200 ml:lla EE:tä. Kuivataan  $Na_2SO_4$ :llä ja liuotin poistetaan vakuumissa. Saadaan 4,2 g väritöntä öljyä.

$R_f$  (DIP) = 0,12

MS (ES): 584 (M+H)<sup>+</sup>.

### Esimerkki 2

4-[(4-guanidinokarbonyyli-2-metyylisulfonyyli)fenoksi]fenyylialaniini



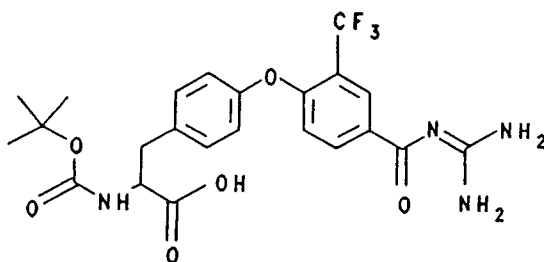
170 mg esimerkin 1 otsikon mukaista yhdistettä suspendoidaan 5 ml:aan  $CH_2Cl_2$ :ta ja tähän lisätään huoneenlämpötilassa 61  $\mu$ l trifluorimetaanisulfonihappoa. Sekoitetaan 90 minuutin ajan tässä lämpötilassa ja tämän jälkeen kaadetaan 50 ml:aan kyllästettyä vesipitoista  $K_2HPO_4$ -liuosta. Tämän jälkeen uutetaan kolme kertaa kulloinkin 100 ml:lla EE:tä, kuivataan  $Na_2SO_4$ :llä ja liuotin poistetaan vakuumissa. Saadaan 125 mg amorfista kiinteätä ainetta.

$R_f$  (EE/MeOH 1:1) = 0,43

MS (ES): 421 (M+H)<sup>+</sup>.

### Esimerkki 3

N-t-butoksikarbonyyli-4-[(4-guanidinokarbonyyli-2-trifluorimetyyli)fenoksi]fenyylialaniini



3,5 g N-t-butoksykarbonyyli-4-[(4-metoksykarbonyyli-2-trifluorimetyyli)fenoksi]fenyylialaniinia guanyloidaan 2,2 g:lla guanidiinia 10 ml:ssa isopropanolia vaihtoehdon B mukaisesti. Saadaan 1,68 g väritöntä kiinteätä ainetta.

5

Sulamispiste: 231 °C

$R_f$  (asetoni/vesi 20:1) = 0,30 MS (FAB): 512 (M+H)<sup>+</sup>.

a) N-t-butoksykarbonyyli-4-[(4-metoksykarbonyyli-2-trifluorimetyyli)fenoksi]fenyylialaniini

10

4,6 g N-t-butoksykarbonyyli-4-[(4-metoksykarbonyyli-2-trifluorimetyyli)fenoksi]-fenyylialaniini-bentsyyliesteriä ja 860 mg 10-%:ista Pd:tä aktiivihiilen pinnalla (vesipitoisuus 50 %) sekoitetaan normaalipaineessa ja huoneenlämpötilassa 100 ml:ssa MeOH:ta 24 tunnin ajan H<sub>2</sub>-atmosfäärissä. Tämän jälkeen katalysaattori suodatetaan erilleen ja haihtuvat aineosat poistetaan vakuuissa. Saadaan 3,5 g väritöntä öljyä.

15

$R_f$  (EE/MeOH 10:1) = 0,10 MS (ES): 484 (M+H)<sup>+</sup>.

b) N-t-butoksykarbonyyli-4-[(4-metoksykarbonyyli-2-trifluorimetyyli)fenoksi]fenyylialaniini-bentsyyliesteri

20

4,0 g Boc-Tyr-OBn:ää, 2,4 g 4-fluori-3-trifluorimetyyli-bentsoehappometyyliesteriä ja 7,0 g Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>:a sekoitetaan 30 ml:ssa vedetöntä tetrametyyliureaa 2 tunnin ajan 110 °C:ssa. Annetaan jäähtyä, laimennetaan 800 ml:lla EE:tä ja pestään kolme kertaa 100 ml:lla vettä ja kolme kertaa 100 ml:lla kyllästettyä vesipitoista NaCl-liuosta. Orgaaninen faasi kuivataan Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>:llä, ja liuottimet poistetaan vakuuissa. Kromatografioimalla silikageelillä diisopropyylietteriä käyttäen, saadaan 4,6 g väritöntä öljyä.

25

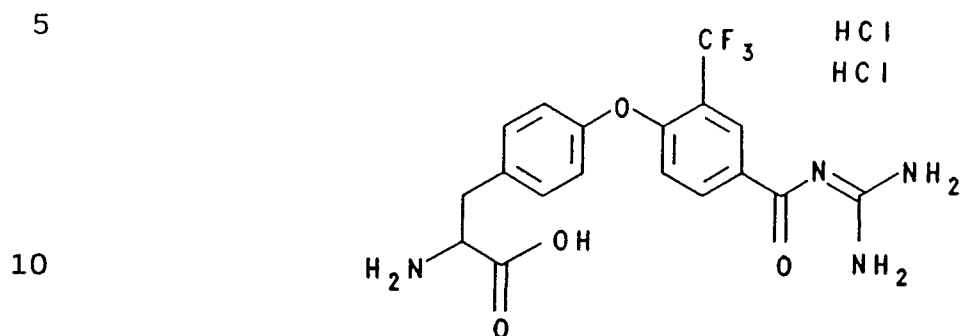
30

$R_f$  (DIP) = 0,41

MS (FAB): 574 (M+H)<sup>+</sup>.

## Esimerkki 4

4-[(4-guanidinokarbonyyli-2-trifluorimetyyli)fenoksi]fenyylialaniini, dihydrokloridi



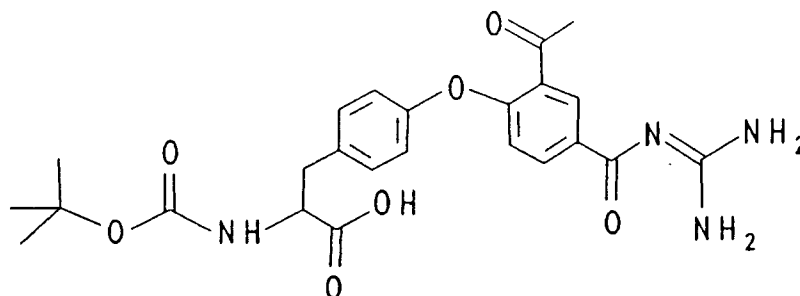
0,8 g N-t-butoksidikarbonyyli-4-[(4-guanidinokarbonyyli-2-trifluorimetyyli)fenoksi]fenyylialaniinia liuotetaan 50 ml:aan  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ :ta ja tähän lisätään  $0^\circ\text{C}$ :ssa 277  $\mu\text{l}$  trifluorimetaanisulfonihappoa. Annetaan lämmetä huoneenlämpötilaan, ja tällöin muodostuu kokkareinen sakka. Laimennetaan 50 ml:lla DME:tä ja tämän jälkeen sekoitetaan 1 tunti huoneenlämpötilassa. Liuottimet poistetaan vakuu-  
 15  
 20  
 25  
 missa, jäännökset liuotetaan 15 ml:aan vettä ja pH saate-  
 taan kyllästetyllä vesipitoisella  $\text{NaHCO}_3$ -liuoksella arvoon  
 7. Tällöin muodostuva sakka suodatetaan erilleen ja kro-  
 matografioidaan silikageelillä käyttäen  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}/$   
 $\text{HOAc}$ :tä 8:4:1:1. Tuote liuotetaan 2 ml:aan 4 N HCl:ää ja  
 haihtuvat aineosat poistetaan vakuuissa. Saadaan 100 mg  
 värittömiä kiteitä, joiden sulamispiste on  $245^\circ\text{C}$   
 $R_f$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}/\text{HOAc}$  8:4:1:1) = 0,27  
 MS (FAB): 411 (M+H)<sup>+</sup>.

## Esimerkki 5

**N-t-butoksykarbonyyli-4-[(4-guanidinokarbonyyli-2-asetyyli)fenoksi]fenyylialaniini**

5

10



350 mg N-t-butoksykarbonyyli-4-[(4-n-butoksykarbonyyli-2-asetyyli)fenoksi]fenyylialaniinia guanyloidaan 200 mg:lla guanidiinia 2 ml:ssa isopropanolia vaihtoehdon B mukaisesti. Saadaan 170 mg väritöntä amorfista kiinteätä ainetta.

$R_f$  (asetoni/vesi 20:1) = 0,20      MS (FAB): 485 (M+H)<sup>+</sup>.

20 **a) N-t-butoksykarbonyyli-4-[(4-n-butoksykarbonyyli-2-asetyyli)fenoksi]fenyylialaniini**

460 mg N-t-butoksykarbonyyli-4-[(4-n-butoksykarbonyyli-2-asetyyli)fenoksi]fenyylialaniini-bentsyyliesteriä ja 86 mg 10-%:ista Pd:tä aktiivihillen pinnalla (vesipitoisuus 50 %) sekoitetaan normaalipaineessa ja huoneenlämpötilassa 10 ml:ssa MeOH:ta 24 tunnin ajan H<sub>2</sub>-atmosfäärisä. Tämän jälkeen katalysaattori suodatetaan erilleen ja haihtuvat aineosat poistetaan vakuuissa. Saadaan 350 mg väritöntä öljyä.

$R_f$  (EE/MeOH 5:1) = 0,10      MS (ES): 500 (M+H)<sup>+</sup>.

30 **b) N-t-butoksykarbonyyli-4-[(4-n-butoksykarbonyyli-2-asetyyli)fenoksi]fenyylialaniini-bentsyyliesteri**

8,1 g Boc-Tyr-OBn:ää, 5,1 g 4-fluori-3-asetyyli-bentsoehappo-n-butyliesteriä ja 14,2 g Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>:a sekoitetaan 60 ml:ssa vedetöntä N-metyylipyrrolidonia 2 tunnin ajan 110 °C:ssa. Annetaan jäähtyä, laimennetaan 1 litralla

35



EE:tä ja pestään kerran 200 ml:lla vettä ja kolme kertaa 100 ml:lla kyllästettyä vesipitoista NaCl-liuosta. Orgaaninen faasi kuivataan  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ :llä ja liuottimet poistetaan vakuuissa. Kromatografioimalla silikageelillä di-isopropyylieetteriä käyttäen, saadaan 8,6 g väritöntä öljyä.

$R_f$  (DIP) = 0,25

MS (FAB): 590 (M+H)<sup>+</sup>.

**c) 4-fluori-3-asetyyli-bentsoehappo-n-butyyliesteri**

12,4 g 2-fluori-5-bromiasetofenonia, 30 ml tri-n-butyylimiamiinia, 5,6 g palladium(II)-asetaattia ja 10 g 1,3-bis-(difenyylifosfino)-propania sekoitetaan 80 ml:ssa n-butanolia ja 160 ml:ssa DMF:ää 3 tunnin ajan 110 °C:ssa. Tämän jälkeen jäähdytetään huoneenlämpötilaan ja haihtuvat aineosat poistetaan vakuuissa. Jäännös liuotetaan 1 litraan EE:tä, palladiumia sisältävä jäännös suodatetaan erilleen ja suodos pestään 2 x kulloinkin 500 ml:lla 5-%:ista vesipitoista  $\text{NaHSO}_4$ -liuosta sekä kerran 500 ml:lla vettä. Sitten kuivataan  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ :llä, liuotin poistetaan vakuuissa ja kromatografioidaan silikageelillä käyttäen EE/HEP:tä 1:4. Saadaan 7,8 g väritöntä öljyä.

$R_f$  (EE/HEP 1:4) = 0,59

MS (EI): 239 (M+H)<sup>+</sup>.

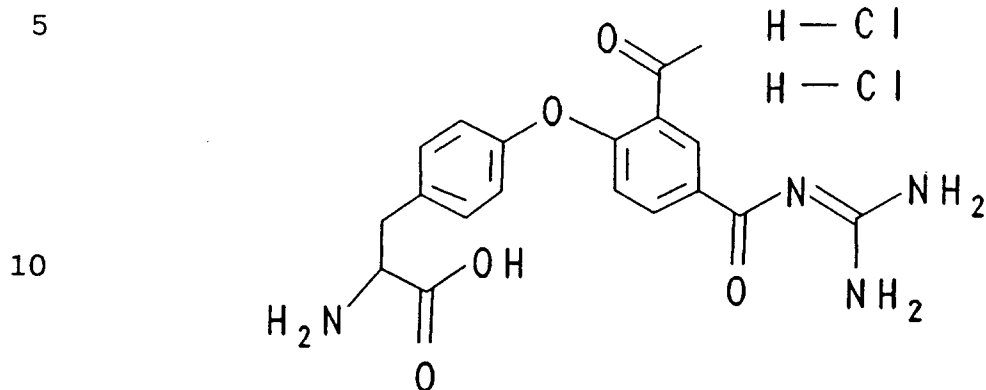
**d) 2-fluori-5-bromiasetofenoni**

20 g 2-fluoriasetofenonia liuotetaan 76 ml:aan 96-%:ista  $\text{H}_2\text{SO}_4$ :ää ja sitten tähän tiputetaan huoneenlämpötilassa liuos, jossa on 20 g dibromisyanuurihappoa 230 ml:ssa 96-%:ista  $\text{H}_2\text{SO}_4$ :ää. Sekoitetaan 1 tunti huoneenlämpötilassa, tämän jälkeen kaadetaan 1 kg:aan jäitä ja uuteetaan kolme kertaa kulloinkin 200 ml:lla  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ :ta. Kuivataan  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ :llä ja liuotin poistetaan vakuuissa. Jäännös jakotislataan ja saadaan 12,4 g väritöntä öljyä, jonka kiehumispiste on 70 °C (2 mbar).

$R_f$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) = 0,53

MS (ES): 217 (M+H)<sup>+</sup>.

## Esimerkki 6

4-[(4-guanidinokarbonyyli-2-asetyyli)fenoksi]fenyyli-  
lialaniini, dihydrokloridi

80 mg N-t-butoksidikarbonyyli-4-[(4-guanidinokarbo-  
nyyli-2-asetyyli)fenoksi]fenyyli-  
lialaniinia liuotetaan 5  
ml:aan  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ :ta ja tähän lisätään  $0^\circ\text{C}$ :ssa 28  $\mu\text{l}$  trifluo-  
rimetaanisulfonihappoa. Annetaan lämmetä huoneenlämpöti-  
laan, ja tällöin muodostuu kokkareinen sakka. Laimenne-  
taan 5 ml:lla DME:tä ja tämän jälkeen sekoitetaan 1 tunti  
huoneenlämpötilassa. Liuottimet poistetaan vakuumissa,  
jäännökset liuotetaan 5 ml:aan vettä ja pH saatetaan kyl-  
lästetyllä vesipitoisella  $\text{NaHCO}_3$ -liuoksella arvoon 7. Täl-  
löin muodostuva sakka suodatetaan erilleen ja kromatogra-  
fioidaan silikageelillä käyttäen  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}/\text{HOAc}$ :tä  
8:4:1:1. Tuote liuotetaan 2 ml:aan 4 N HCl:ää ja haihtuvat  
aineosat poistetaan vakuumissa. Saadaan 40 mg värittömiä  
kiteitä, joiden sulamispiste:  $210^\circ\text{C}$  (hajoten).

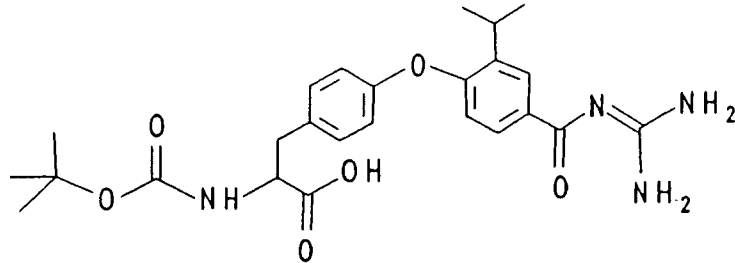
$R_f$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}/\text{HOAc}$  8:4:1:1) = 0,20

MS (FAB): 385 (M+H)<sup>+</sup>.

## Esimerkki 7

**N-t-butoksykarbonyyli-4-[(4-guanidinokarbonyyli-2-i-propyyli)fenoksi]fenyylialaniini**

5



10

1,75 g N-t-butoksykarbonyyli-4-[(4-n-butoksykarbonyyli-2-i-propyyli)fenoksi]fenyylialaniinia guanyloidaan 1,0 g:lla guanidiinia 10 ml:ssa isopropanolia vaihtoehdon B mukaisesti. Saadaan 950 mg väritöntä amorfista kiinteätä ainetta.

15

$R_f$  (asetoni/vesi 20:1) = 0,25 MS (FAB): 485 (M+H)<sup>+</sup>.

**a) N-t-butoksykarbonyyli-4-[(4-n-butoksykarbonyyli-2-i-propyyli)fenoksi]fenyylialaniini**

20

2,3 g N-t-butoksykarbonyyli-4-[(4-n-butoksykarbonyyli-2-isopropenyli)fenoksi]fenyylialaniini-bentsyyliesteriä ja 400 mg 10-%:ista Pd:tä aktiivihiiilen pinnalla (vesipitoisuus 50 %) sekoitetaan normaalipaineessa ja huoneenlämpötilassa 50 ml:ssa MeOH:ta 24 tunnin ajan H<sub>2</sub>-atmosfäärissä. Tämän jälkeen katalyysaattori suodatetaan erilleen ja haihtuvat aineosat poistetaan vakuumissa. Saadaan

25

1,80 g väritöntä öljyä.  
 $R_f$  (EE/MeOH 10:1) = 0,10 MS (ES): 500 (M+H)<sup>+</sup>.

**b) N-t-butoksykarbonyyli-4-[(4-n-butoksykarbonyyli-2-isopropenyli)fenoksi]fenyylialaniini-bentsyyliesteri**

30

4,2 g metyyli-trifenyylifosfoniumjodidia suspendoidaan 100 ml:aan THF:ää, sitten lisätään 1,2 g kalium-t-butylaattia ja sekoitetaan 3 tuntia huoneenlämpötilassa. Tämän jälkeen tähän ruiskutetaan liuos, jossa on 5,9 g N-t-butoksykarbonyyli-4-[(4-n-butoksykarbonyyli-2-asetyyli)fenoksi]fenyylialaniini-bentsyyliesteriä 50 ml:ssa

35

THF:ää ja sekoitetaan 30 minuuttia huoneenlämpötilassa.

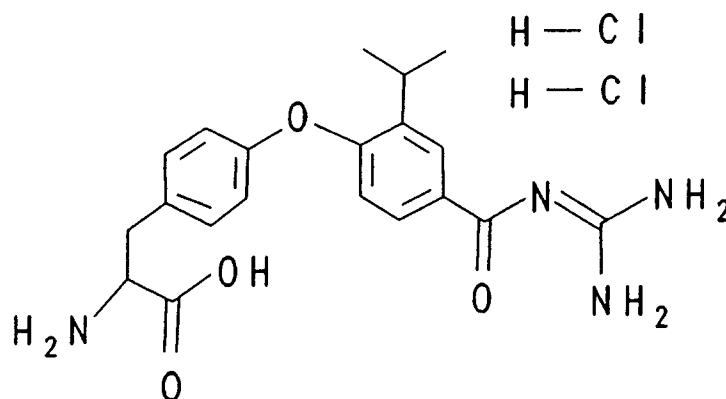
Reaktioseos kaadetaan sitten 100 ml:aan kyllästettyä vesipitoista  $\text{NaHCO}_3$ -liuosta ja uutetaan 3 x kulloinkin 100 ml:lla EE:tä. Kuivataan  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ :llä, liuotin poistetaan vakuumissa ja kromatografioidaan silikageelillä di-isopropyylieetteriä käyttäen. Saadaan 2,7 g väritöntä öljyä.

$R_f$  (DIP) = 0,35

MS (FAB): 588 (M+H)<sup>+</sup>.

**Esimerkki 8**

4-[(4-guanidinokarbonyyli-2-i-propyyli)fenoksi]fenyylialaniini, dihydrokloridi



800 mg N-t-butoksidikarbonyyli-4-[(4-guanidinokarbonyyli-2-i-propyyli)fenoksi]fenyylialaniinia liuotetaan 50 ml:aan  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ :ta ja tähän lisätään 0 °C:ssa 280  $\mu\text{l}$  trifluorimetaanisulfonihappoa. Annetaan lämmetä huoneenlämpötilaan, ja tällöin muodostuu kokkareinen sakka. Laimennetaan 50 ml:lla DME:tä ja tämän jälkeen sekoitetaan 1 tunti huoneenlämpötilassa. Liuottimet poistetaan vakuumissa, jäännös liuotetaan 50 ml:aan vettä ja pH saatetaan kylmällä vesipitoisella  $\text{NaHCO}_3$ -liuksella arvoon 7. Tällöin muodostuva sakka suodatetaan erilleen ja kromatografioidaan silikageelillä käyttäen  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}/\text{HOAc}$ :tä 8:4:1:1. Tuote liuotetaan 20 ml:aan 4 N HCl:ää ja haihtuvat aineosat poistetaan vakuumissa. Saadaan 320 mg väritöntömiä kiteitä, joiden sulamispiste: 230 °C (hajoten).

$R_f$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}/\text{HOAc}$  8:4:1:1) = 0,30

MS (FAB): 385 (M+H)<sup>+</sup>.

## Farmakologiset tiedonannot

Kaniinin punasolujen Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup>-vaihdon estyminen

Valkoiset Neuseeland-kaniinit (Ivanovas) saivat kuuden viikon ajan standardi-dieettiruokaa, joka sisälsi 2 % kolesterolia, Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup>-vaihdon aktivoimiseksi ja, jotta voitaisiin määrittää liekkifotometrisesti Na<sup>+</sup>-virtaus punasoluihin Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup>-vaihdon kautta. Verinäytteet otettiin korvavaltimoista ja tehtiin hyytymättömiksi 25 KY:llä kaliumhepariinia. Osaa jokaisesta näytteestä käytettiin sentrifugoimalla tapahtuvaan hematokriitin kaksoismääritykseen. Kunkin 100 µl:n tasaosia käytettiin punasolujen Na<sup>+</sup>-lähtöpitoisuuden mittaukseen.

Amiloridi-sensitiivisen natriumin sisäänvirtauksen määrittämiseksi 100 µl jokaista verinäytettä inkuboitiin kulloinkin 5 ml:ssa hyperosmolaarista suola-sukroosi-väliainetta (mmol/l: 140 NaCl, 3 KCl, 150 sukroosi, 0,1 quabaiini, 20 tris-hydroksimetyyli-aminometaani) 37 °C:ssa ja pH-arvossa 7,4. Punasolut pestiin tämän jälkeen kolme kertaa jääkylmällä MgCl<sub>2</sub>-quabaiini-liuoksella (mmol/l: 112 MgCl<sub>2</sub>, 0,1 quabaiini) ja hemolysoitiin 2,0 ml:ssa tislattua vettä. Solunsisäinen natriumpitoisuus määritettiin liekkifotometrisesti.

Na<sup>+</sup>-nettosisäänvirtaus laskettiin natriumin lähtöarvojen ja punasolujen natriumpitoisuuden välisestä erosta inkuboinnin jälkeen. Amiloridia estävä natriumin sisäänvirtaus saatiin tulokseksi punasolujen natriumpitoisuuksien välisestä erosta inkuboinnin jälkeen ilman amiloridia ja käyttäen 3 x 10<sup>-4</sup> moolia/litra amiloridia. Tällä tavoin meneteltiin myös keksinnön mukaisten yhdisteiden kohdalla.

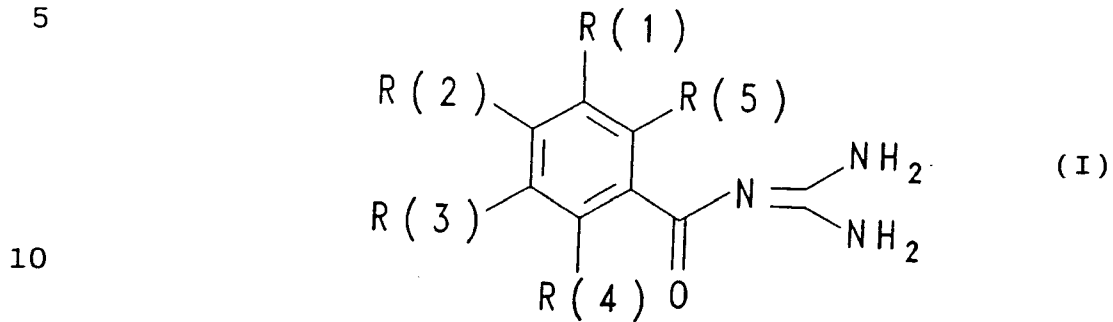
## Tulokset

Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup>-vaihdon estyminen

Esimerkki	IC <sub>50</sub> µmol/l
1	0,43
2	1,0
4	0,026

## Patenttivaatimukset:

1. Yhdiste, jolla on kaava I



jossa

15 yksi kolmesta substituentista R(1), R(2) ja R(3) on  
 -Y-4-[(CH<sub>2</sub>)<sub>k</sub>-CHR(7)-(C=O)R(8)]-fenyyli,  
 -Y-3-[(CH<sub>2</sub>)<sub>k</sub>-CHR(7)-(C=O)R(8)]-fenyyli tai  
 -Y-2-[(CH<sub>2</sub>)<sub>k</sub>-CHR(7)-(C=O)R(8)]-fenyyli,  
 jolloin fenyyli on kulloinkin substituoimaton tai substi-  
 tuoitu yhdellä - kahdella, seuraavasta ryhmästä peräisin  
 20 olevalla substituentilla: F, Cl, -CF<sub>3</sub>, metyyli, hydroksi,  
 metoksi tai -NR(37)R(38);

R(37) ja R(38) merkitsevät toisistaan riippumatta  
 vetyä tai -CH<sub>3</sub>:a;

25 Y on sidos, happi, -S- tai -NR(9);

R(9) on vety tai -(C<sub>1-4</sub>)alkyyli;

R(7) on -OR(10) tai -NR(10)R(11);

R(10) ja R(11) merkitsevät toisistaan riippumatta  
 vetyä, -(C<sub>1-8</sub>)alkyyliä, -(C<sub>1-8</sub>)alkanoyyliä, -(C<sub>1-8</sub>)alkoksikar-  
 bonyyliä, bentsyyliä, bentsyylioksidikarbonyyliä;

30 tai

R(10) on trityyli;

R(8) on -OR(12) tai -NR(12)R(13);

R(12) ja R(13) merkitsevät toisistaan riippumatta  
 vetyä, -(C<sub>1-8</sub>)alkyyliä tai bentsyyliä,

35 k on nolla, 1, 2, 3 tai 4,

ja kulloinkin muut ryhmät R(1), R(2) ja R(3) merkitsevät toisistaan riippumatta  $-(C_{1-8})$ alkyyliä,  $-(C_{28})$ alkenyliä tai  $(CH_2)_m R(14)$ :ää,

m on nolla, 1 tai 2;

5 R(14) on  $-(C_{3-8})$ sykloalkyyli tai fenyyli, joka on substituoinaton tai substituoitu yhdellä - kolmella, seuraavasta ryhmästä valitulla substituentilla: F, Cl,  $-CF_3$ , metyyli, metoksi ja  $-NR(15)R(16)$ ;

R(15) ja R(16) merkitsevät vetyä tai  $-CH_3$ :a;

10 tai

kulloinkin muut ryhmät R(1), R(2) ja R(3) merkitsevät toisistaan riippumatta  $R(18)R(19)N-(C=Y')-NH-SO_2-$ :ta;

Y' on happi, -S- tai -N-R(20);

15 R(18) ja R(19) merkitsevät toisistaan riippumatta vetyä,  $-(C_{1-8})$ alkyyliä,  $-(C_{3-6})$ alkenyliä tai  $-(CH_2)_t R(21)$ :tä;

t on nolla, 1, 2, 3 tai 4;

20 R(21) on  $-(C_{5-7})$ sykloalkyyli tai fenyyli, joka on substituoinaton tai substituoitu yhdellä - kolmella, seuraavasta ryhmästä valitulla substituentilla: F, Cl,  $CF_3$ , metoksi ja  $-(C_{1-4})$ alkyyli;

tai

25 R(18) ja R(19) merkitsevät yhdessä 4 tai 5 metyleeniryhmää, joista yksi  $CH_2$ -ryhmä voi olla korvattu hapella, -S-:llä, -NH-:lla, -N- $CH_3$ :lla tai -N-bentsyyllillä,

R(20) on määritelty kuten R(18) tai on amidiini;

tai

30 kulloinkin muut ryhmät R(1), R(2) ja R(3) merkitsevät toisistaan riippumatta vetyä, F:ää, Cl:ää, Br:ää, I:tä,  $-C\equiv N$ :ää,  $X-(CH_2)_p-(C_q F_{2q+1})$ :tä,  $R(22)-SO_u-$ :ta,  $R(23)-R(24)N-CO-$ :ta,  $R(25)-CO-$ :ta tai  $R(26)R(27)N-SO_2-$ :ta, jolloin perfluorialkyyli-ryhmä on suoraketjuinen tai haarautunut;

X on sidos, happi, -S- tai -NR(28);

35 u on nolla, 1 tai 2;

p on nolla, 1 tai 2;

q on 1, 2, 3, 4, 5 tai 6;

R(22), R(23), R(25) ja R(26) merkitsevät toisistaan riippumatta  $-(C_{1-8})$ alkyyliä,  $-(C_{3-6})$ alkenyylä,  $-(CH_2)_n-$   
 5 R(29):ää tai  $-CF_3$ :a;

n on nolla, 1, 2, 3 tai 4;

R(28) on vety tai  $-(C_{1-3})$ alkyyli;

R(29) on  $-(C_{3-7})$ sykloalkyyli tai fenyyli, joka on substituomaton tai substituoitu yhdellä - kolmella, seuraavasta ryhmästä valitulla substituentilla: F, Cl,  $-CF_3$ , metyyli, metoksi ja  $-NR(30)R(31)$ ;  
 10

R(30) ja R(31) merkitsevät vetyä tai  $-(C_{1-4})$ alkyyliä;

tai

15 R(23), R(25) ja R(26) merkitsevät vetyä;

R(24) ja R(27) merkitsevät toisistaan riippumatta vetyä tai  $-(C_{1-4})$ alkyyliä;

tai

R(23) ja R(24) sekä R(26) ja R(27) merkitsevät yhdessä 4 tai 5 metyleeniryhmää, joista yksi  $CH_2$ -ryhmä voi olla korvattu hapella,  $-S-$ :llä,  $-NH-$ :lla,  $-N-CH_3$ :lla tai  $-N$ -bentsyyllillä,  
 20

tai

kulloinkin muut ryhmät R(1), R(2) ja R(3) merkitsevät toisistaan riippumatta  $-OR(35)$ :ttä tai  $-NR(35)-R(36)$ :tta;  
 25

R(35) ja R(36) merkitsevät toisistaan riippumatta vetyä tai  $-(C_{1-6})$ alkyyliä;

tai

30 R(35) ja R(36) merkitsevät yhdessä 4 - 7 metyleeniryhmää, joista yksi  $CH_2$ -ryhmä voi olla korvattu hapella,  $-S-$ :llä,  $-NH-$ :lla,  $-N-CH_3$ :lla tai  $-N$ -bentsyyllillä,

R(4) ja R(5) merkitsevät toisistaan riippumatta vetyä,  $-(C_{1-4})$ alkyyliä, F:ää, Cl:ää,  $-OR(32)$ :ta,  $-NR(33)-$

35 R(34):ää tai  $-C_rF_{2r+1}$ :tä;



R(32), R(33) ja R(34) merkitsevät toisistaan riippumatta vetyä tai  $-(C_{1-3})$ alkyyliä;

r on 1, 2, 3 tai 4;

sekä sen farmaseuttisesti käytettävät suolat.

5 2. Patenttivaatimuksessa 1 määritellyn kaavan I mukainen yhdiste, jossa

R(1) on  $-(C_{1-4})$ alkyyli,  $-(C_{2-4})$ alkenylyli tai  $-(CH_2)_m-$  R(14);

m on nolla, 1 tai 2;

10 R(14) on  $-(C_{5-6})$ sykloalkyyli tai fenyyli, joka on substituomaton tai substituoitu yhdellä - kahdella, seuraavasta ryhmästä valitulla substituentilla: F, Cl,  $-CF_3$ , metyyli, metoksi ja  $-NR(15)R(16)$ ,

15 R(15) ja R(16) merkitsevät toisistaan riippumatta vetyä tai  $-CH_3$ :a;

tai

R(1) on  $R(18)R(19)N-(C=Y')-NH-SO_2-$ ;

Y' on happi,  $-S-$  tai  $-N-R(20)$ ;

20 R(18) ja R(19) merkitsevät toisistaan riippumatta vetyä,  $-(C_{1-4})$ alkyyliä,  $-(C_{3-4})$ alkenylyliä tai  $-(CH_2)_t-$  R(21):tä;

t on nolla, 1 tai 2;

25 R(21) on  $-(C_{5-6})$ sykloalkyyli tai fenyyli, joka on substituomaton tai substituoitu yhdellä - kahdella, seuraavasta ryhmästä valitulla substituentilla: F, Cl,  $-CF_3$ , metoksi ja metyyli;

tai

30 R(18) ja R(19) merkitsevät yhdessä 4 tai 5 metyleeniryhmää, joista yksi  $CH_2$ -ryhmä voi olla korvattu hapella,  $-S-$ :llä,  $-NH-$ :lla,  $-N-CH_3$ :lla tai  $-N$ -bentsyyllillä,

R(20) on määritelty kuten R(18) tai on amidiini;

tai

R(1) on vety, F, Cl, Br, I,  $-C\equiv N$ ,  $R(22)-SO_2-$ ,  $R(23)-R(24)N-CO-$ ,  $R(25)-CO-$  tai  $R(26)R(27)N-SO_2-$ ,

R(22), R(23), R(25) ja R(26) merkitsevät toisistaan riippumatta  $-(C_{1-4})$ alkyyliä,  $-(C_{3-4})$ alkenyliä,  $-(CH_2)_n$ -R(29):ää tai  $-CF_3$ :a;

n on nolla, 1 tai 2;

5 R(29) on  $-(C_{5-6})$ sykloalkyyli tai fenyyli, joka on substituomaton tai substituoitu yhdellä - kahdella, seuraavasta ryhmästä valitulla substituentilla: F, Cl,  $-CF_3$ , metyyli, metoksi ja  $-NR(30)R(31)$ ;

10 R(30) ja R(31) merkitsevät toisistaan riippumatta vetyä tai metyyliä;  
tai

R(23), R(25) ja R(26) merkitsevät vetyä;

R(24) ja R(27) merkitsevät toisistaan riippumatta vetyä tai metyyliä;

15 tai

R(23) ja R(24) sekä R(26) ja R(27) merkitsevät yhdessä 4 tai 5 metyleeniryhmää, joista yksi  $CH_2$ -ryhmä voi olla korvattu hapella,  $-S-$ :llä,  $-NH-$ :lla,  $-N-CH_3$ :lla tai  $-N$ -bentsyyllillä,

20 tai

R(1) on  $-OR(35)$  tai  $-NR(35)R(36)$ ;

R(35) ja R(36) merkitsevät toisistaan riippumatta vetyä tai  $-(C_{1-4})$ alkyyliä;

tai

25 R(35) ja R(36) merkitsevät yhdessä 4 - 5 metyleeni-ryhmää, joista yksi  $CH_2$ -ryhmä voi olla korvattu hapella,  $-S-$ :llä,  $-NH-$ :lla,  $-N-CH_3$ :lla tai  $-N$ -bentsyyllillä,

toinen substitueista R(2) tai R(3) on

$-Y-4-[(CH_2)_k-CHR(7)-(C=O)R(8)]$ -fenyyli,

30  $-Y-3-[(CH_2)_k-CHR(7)-(C=O)R(8)]$ -fenyyli tai

$-Y-2-[(CH_2)_k-CHR(7)-(C=O)R(8)]$ -fenyyli,

jolloin fenyyli on kulloinkin substituomaton tai substituoitu yhdellä - kahdella seuraavasta ryhmästä peräisin olevalla substituentilla: F, Cl,  $-CF_3$ , metyyli, hydroksi,

35 metoksi tai  $-NR(37)R(38)$ ;

R(37) ja R(38) merkitsevät toisistaan riippumatta vetyä tai  $-\text{CH}_3$ :a;

Y on sidos, happi,  $-\text{S}-$  tai  $-\text{NR}(9)$ ;

R(9) on vety tai metyyli;

5 R(7) on  $-\text{OR}(10)$  tai  $-\text{NR}(10)\text{R}(11)$ ;

R(10) ja R(11) merkitsevät toisistaan riippumatta vetyä,  $-(\text{C}_{1-5})$ alkyyliä,  $-(\text{C}_{1-5})$ alkanoyyliä,  $-(\text{C}_{1-4})$ alkoksikarbonyyliä, bentsyyliä, bentsyylioksikarbonyyliä;  
tai

10 R(10) on trityyli;

R(8) on  $-\text{OR}(12)$  tai  $-\text{NR}(12)\text{R}(13)$ ;

R(12) ja R(13) merkitsevät toisistaan riippumatta vetyä,  $-(\text{C}_{1-4})$ alkyyliä tai bentsyyliä,  
k on nolla, 1 tai 2,

15 ja kulloinkin toinen substituentti R(2) tai R(3) on toisesta riippumatta  $-(\text{C}_{1-4})$ alkyyli, vety, F, Cl, Br tai I;

R(4) ja R(5) merkitsevät toisistaan riippumatta vetyä, metyyliä, F:ää, Cl:ää,  $-\text{OR}(32)$ :ta,  $-\text{NR}(33)\text{R}(34)$ :ää tai  $-\text{CF}_3$ :a;

20 R(32), R(33) ja R(34) merkitsevät toisistaan riippumatta vetyä tai metyyliä.

3. Yhden tai useamman patenttivaatimuksista 1 - 2 mukainen kaavan I mukainen yhdiste, jossa

25 R(1) on  $-(\text{C}_{1-4})$ alkyyli,  $-(\text{C}_{2-4})$ alkenyli tai  $-(\text{CH}_2)_m-$   
R(14);

m on nolla, 1 tai 2;

30 R(14) on  $-(\text{C}_{5-6})$ sykloalkyyli tai fenyyli, joka on substituimaton tai substituoitu yhdellä - kahdella, seuraavasta ryhmästä valitulla substituentilla: F, Cl,  $-\text{CF}_3$ , metyyli, metoksi ja  $-\text{NR}(15)\text{R}(16)$ ;

R(15) ja R(16) merkitsevät toisistaan riippumatta vetyä tai  $-\text{CH}_3$ :a;  
tai

35 R(1) on vety, F, Cl, Br, I,  $-\text{C}\equiv\text{N}$ , R(22)- $\text{SO}_2-$ , R(23)-  
R(24)N-CO-, R(25)-CO tai R(26)R(27)N- $\text{SO}_2-$ ;

R(22), R(23), R(25) ja R(26) merkitsevät toisistaan riippumatta metyyliä tai  $-CF_3:a$ ;  
tai

5 R(23), R(25) ja R(26) merkitsevät vetyä;  
R(24) ja R(27) merkitsevät toisistaan riippumatta vetyä tai metyyliä;  
tai

R(1) on  $-OR(35)$  tai  $-NR(35)R(36)$ ;  
R(35) ja R(36) merkitsevät toisistaan riippumatta  
10 vetyä tai  $-(C_{1-4})$ alkyyliä;  
tai

R(35) ja R(36) merkitsevät yhdessä 4 - 5 metyleeni-ryhmää, joista yksi  $CH_2$ -ryhmä voi olla korvattu hapella,  $-S-:llä$ ,  $-NH-:lla$ ,  $-N-CH_3:lla$  tai  $-N$ -bentsyyllillä,  
15 toinen substitueista R(2) ja R(3) on  
 $-Y-4-[(CH_2)_k-CHR(7)-(C=O)R(8)]$ -fenyyli,  
 $-Y-3-[(CH_2)_k-CHR(7)-(C=O)R(8)]$ -fenyyli tai  
 $-Y-2-[(CH_2)_k-CHR(7)-(C=O)R(8)]$ -fenyyli,  
jolloin fenyyli on kulloinkin substituomaton tai substi-  
20 tuoitu yhdellä seuraavasta ryhmästä valitulla substituentilla: F, Cl,  $-CF_3$ , metyyli, hydroksi, metoksi tai  $-NR(37)-R(38)$ ;

R(37) ja R(38) merkitsevät toisistaan riippumatta vetyä tai  $-CH_3:a$ ;

25 Y on sidos, happi,  $-S-$  tai  $-NR(9)$ ;

R(9) on vety tai metyyli;

R(7) on  $-NR(10)R(11)$ ;

R(10) ja R(11) merkitsevät toisistaan riippumatta vetyä,  $-(C_{1-4})$ alkyyliä,  $-(C_{1-5})$ alkanoyyliä,  $-(C_{1-4})$ alkoksikarbonyyliä, bentsyyliä tai bentsyylioksikarbonyyliä;  
30 tai

R(10) on trityyli;

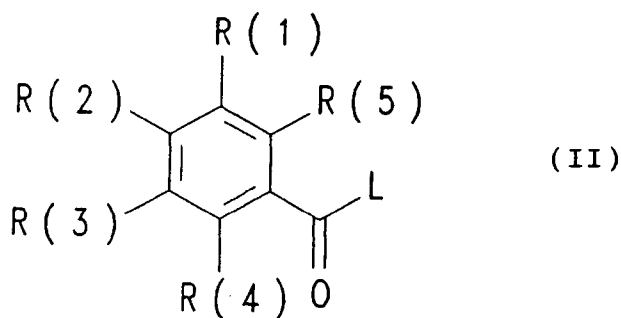
R(8) on  $-OR(12)$  tai  $-NR(12)R(13)$ ;

R(12) ja R(13) merkitsevät toisistaan riippumatta  
35 vetyä,  $-(C_{1-4})$ alkyyliä tai bentsyyliä,

ja kulloinkin toinen substituentti R(2) ja R(3) on toisesta riippumatta -(C<sub>1-4</sub>)alkyyli, vety, F tai Cl; R(4) ja R(5) merkitsevät toisistaan riippumatta vetyä, metyyliä, F:ää, Cl:ää, -OR(32):ta, -NR(33)R(34):ää tai -CF<sub>3</sub>:a;

R(32), R(33) ja R(34) merkitsevät toisistaan riippumatta vetyä tai metyyliä.

4. Menetelmä patenttivaatimuksessa 1 määritellyn kaavan I mukaisen yhdisteen valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että yhdisteen, joilla on kaava II



jossa R(1) - R(5) merkitsevät samaa kuin patenttivaatimuksessa 1 ja L on helposti nukleofiilisesti substituotavissa oleva poistuva ryhmä, annetaan reagoida guanidiinin kanssa.

5. Patenttivaatimuksen 1 mukaisen yhdisteen I käyttö sydämen rytmihäiriöiden hoidossa käytettävän lääkeaineen valmistamiseksi.

6. Patenttivaatimuksen 1 mukaisen yhdisteen I käyttö angina pectoriksen hoidossa käytettävän lääkeaineen valmistamiseksi.

7. Menetelmä sydämen rytmihäiriöiden hoitamiseksi, t u n n e t t u siitä, että vaikuttavaan määrään patenttivaatimuksen 1 mukaista yhdistettä I lisätään tavanomaisia lisäaineita ja valmiste annetaan sopivana antomuotona.

8. Patenttivaatimuksen 1 mukaisen yhdisteen I käyttö sydäninfarktin hoidossa tai ennaltaehkäisyssä käytettävän lääkeaineen valmistamiseksi.

9. Patenttivaatimuksen 1 mukaisen yhdisteen I käyttö angina pectoriksen hoidossa tai ennaltaehkäisyssä käytettävän lääkeaineen valmistamiseksi.

5 10. Patenttivaatimuksen 1 mukaisen yhdisteen I käyttö sydämen iskeemisten tilojen hoidossa tai ennaltaehkäisyssä käytettävän lääkeaineen valmistamiseksi.

10 11. Patenttivaatimuksen 1 mukaisen yhdisteen I käyttö perifeerisen ja keskushermoston iskeemisten tilojen ja halvauskohtausten hoidossa tai ennaltaehkäisyssä käytettävän lääkeaineen valmistamiseksi.

12. Patenttivaatimuksen 1 mukaisen yhdisteen I käyttö perifeeristen elinten ja raajojen iskeemisten tilojen hoidossa tai ennaltaehkäisyssä käytettävän lääkeaineen valmistamiseksi.

15 13. Patenttivaatimuksen 1 mukaisen yhdisteen I käyttö shokkitilojen hoidossa käytettävän lääkeaineen valmistamiseksi.

20 14. Patenttivaatimuksen 1 mukaisen yhdisteen I käyttö kirurgisissa leikkauksissa ja elinsiirroissa käytettävän lääkeaineen valmistamiseksi.

15. Patenttivaatimuksen 1 mukaisen yhdisteen I käyttö lääkeaineen valmistamiseksi, jota käytetään transplantaattien säilyttämiseksi ja varastoitumiseksi kirurgisten toimenpiteiden aikana.

25 16. Patenttivaatimuksen 1 mukaisen yhdisteen I käyttö lääkeaineen valmistamiseksi, jota käytetään hoidettaessa sairauksia, joissa solujen proliferaatio on primarisena tai sekundaarisena syynä, ja täten sen käyttö ateroskleroosia ehkäisevänä aineena, diabeteksen myöhäiskomplikaatioiden, syöpäsairauksien, fibroottisten sairauksien, kuten keuhkofibroosin, maksafibroosin tai munuaisfibroosin ja eturauhasen liikakasvun hoidossa käytettävänä lääkeaineena.

35 17. Patenttivaatimuksen 1 mukaisen yhdisteen I käyttö  $\text{Na}^+/\text{H}^+$ -vaihdon estoon käytettävän tieteellisen työ-

kalun valmistamiseksi verenpainetaudin ja proliferatiivisten sairauksien diagnosoimiseksi.

18. Lääkeaine, joka sisältää vaikuttavan määrän yhden tai useamman patenttivaatimuksista 1 - 3 mukaista yhdistettä I.

5

<b>PATENTTIHAKEMUS NRO</b>  954192	<b>LUOKITUS</b>  C07C 279/22 ym.
--	--

<b>TUTKITTU AINEISTO</b>
<b>Patenttijulkaisukokoelma (FI, SE, NO, DK, DE, CH, EP, WO, GB, US), tutkitut luokat</b>
<b>Tiedonhaut ja muu aineisto</b>

<b>VIITEJULKAISUT</b>		
<b>Kategoria*)</b>	<b>Julkaisun tunnistetiedot</b>	<b>Koskee vaatimuksia</b>
A	EP-A 556672 (C07D 295/155)	
A	EP-A 589336 (C07C 317/48)	
A	DE-A 3502629 (C07C 127/26)	
A	CA-A 2099445 (C07C 317/32)	
A	FI-A 942598 (PL 2 § 2. mom.) julk. 5.12.1994 (C07C 279/22)	
*) X Patentoitavuuden kannalta merkittävä julkaisu yksinään tarkasteltuna Y Patentoitavuuden kannalta merkittävä julkaisu, kun otetaan huomioon tämä ja yksi tai useampi samaan kategoriaan kuuluva julkaisu A Yleistä tekniikan tasoa edustava julkaisu, ei kuitenkaan patentoitavuuden este		
<b>Päiväys</b> 25.6.2002	<b>Tutkija</b> Eira Ylilammi	