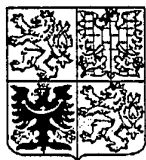


ČESKÁ
REPUBLIKA

(19)



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: **3152-92**

(22) Přihlášeno: 16. 10. 92

(30) Právo přednosti:
16. 10. 91 CH 91/3041

(40) Zveřejněno: 12. 05. 93

(47) Uděleno: 22. 03. 95

(24) Oznámeno udělení ve Věstníku: 17. 05. 95

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl.⁶:
A 61 K 31/15
A 61 K 31/18
C 07 C 251/80
C 07 C 51/41

(73) Majitel patentu:

CIBA-GEIGY AG, Basle, CH;

(72) Původce vynálezu:

Stanek Jaroslav dr., Arlesheim, CH;

Frei Jörg dr., Hilstein, CH;

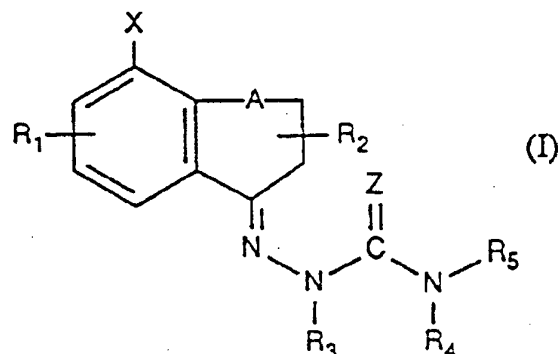
Caravatti Giorgio dr., Allschwil, CH;

(54) Název vynálezu:

**Farmaceuticky účinné adiční soli
s kyselinami odvozené od
amidinohydrazonových derivátů, způsob
jejich výroby, farmaceutické prostředky
s jejich obsahem a použití těchto
sloučenin**

(57) Anotace:

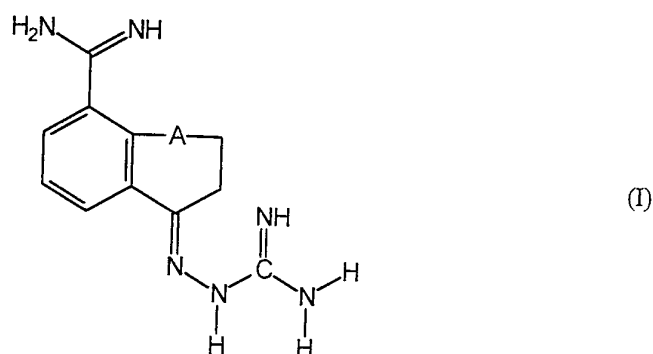
Řešení se týká adičních solí s kyselinami odvozených od amidinohydrazonových derivátů obecného vzorce I, ve kterém A znamená přímou vazbu nebo skupinu vzorce $-(CH_2)_n-$, kde n představuje číslo 1, 2 nebo 3, s (PA) kyselinou, kterou je jednou nebo několikanásobně protonovaná kyselina zvolená z N-cykloalkylamidulosfonových kyselin se 4 až 12 atomy uhlíku, alkanových kyselin s 1 až 20 atomy uhlíku, které jsou popřípadě substituovány hydroxyskupinou, karboxyskupinou nebo karboxyskupinou a hydroxyskupinou, arylkarboxylových kyselin, kde arylová skupina obsahuje 6 až 14 atomů uhlíku a je popřípadě substituována hydroxyskupinou, a aromatických karboxylových kyselin, kde aromatický zbytek obsahuje 6 až 14 atomů uhlíku a je popřípadě substituován dalším sulfonylovým zbytkem. Adiční soli s kyselinami se používají pro ošetřování nemocí, které reagují na ošetření s inhibicí S-adenosylmethionindekarboxylázy.



Farmaceuticky účinné adiční soli s kyselinami odvozené od amidinohydrazonových derivátů, způsob jejich výroby, farmaceutické prostředky s jejich obsahem a použití těchto sloučenin

Oblast techniky

Tento vynález se týká adičních solí s kyselinami, odvozených od báží obecného vzorce I



ve kterém

A znamená přímou vazbu nebo skupinu vzorce $-(CH_2)_n-$,

kde n představuje číslo 1, 2 nebo 3,

s (PA) kyselinou, kterou je jednou nebo několikanásobně protonovaná kyselina zvolená z N-cykloalkylamidodisulfonových kyselin se 4 až 12 atomy uhlíku, alkanových kyselin s 1 až 20 atomy uhlíku, které jsou popřípadě substituovány hydroxyskupinou, karboxyskupinou nebo karboxyskupinou a hydroxyskupinou, arylkarboxylových kyselin, kde aryllová skupina obsahuje 6 až 14 atomů uhlíku a je popřípadě substituována hydroxyskupinou, a aromatických karboxylových kyselin, kde aromatický zbytek obsahuje 6 až 14 atomů uhlíku a je popřípadě substituován dalším sulfonylovým zbytkem, dále způsobu výroby těchto adičních solí s kyselinami, farmaceutických prostředků, které tyto adiční soli s kyselinami obsahují a použití těchto sloučenin

Stav techniky

Ve zveřejněné evropské patentové přihlášce č. 0 456 133, která byla publikována po datu priority tohoto vynálezu, jsou popsány adiční soli, působící jako látky projevující specifický inhibiční účinek na enzym S-adenosylmethionindekarboxylázu (SAMDC), které se liší od adičních solí s kyselinami podle tohoto vynálezu. Sloučeniny podle tohoto vynálezu mají proti sloučeninám známým z uvedené prioritně mladší evropské patentové přihlášky odlišné složení a jsou nové.

Podstata vynálezu

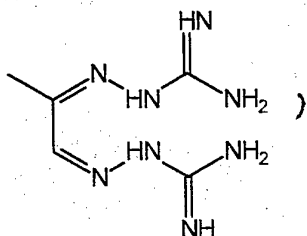
Adiční soli s kyselinami podle tohoto vynálezu jsou odvozené od báží shora uvedeného obecného vzorce I.

Soli podle tohoto vynálezu mají cenné farmakologické vlastnosti. Tuto skutečnost potvrzuje důkaz biologického účinku (A) sloučeniny podle vynálezu s ohledem na srovnávací sloučeninu (methylglyoxal-bisquanylhydrazon), která patří ke známému stavu techniky, a kromě toho také toxicita sloučenin podle tohoto vynálezu (B).

(A) Potlačení enzymu S-adenosylmethionindekarboxylázy (SAMDC) je prokázáno metodou, kterou popsal Williams-Ashman a Schenone v Biochem. Biophys. Res. Commun. 46, 288 /1972/. Jako naměřená hodnota je na základě změření různých koncentrací potlačující látky stanovena hodnota IC_{50} , vyjadřující koncentraci potlačující látky, při které je aktivita enzymu S-adenosylmethionindekarboxylázy snížena na polovinu hodnoty určené při kontrolním stanovení bez potlačující látky. Srovnávací sloučeninou je methylglyoxal-bisquanylhydrazon (MGBG), co je sloučenina reprezentující dosavadní stav techniky. Stanovené hodnoty se uvádějí v tabelární formě dále.

Tabulka

Příklad	IC_{50} (μM) pro potlačení SAMDC
1	0,0047*
Srovnávací látka MGBG** (sloučenina vzorce	0,65



* Sloučenina je použita jako dihydrochlorid.

** Bližší údaje viz B. L. Freedlander a F. A. French, Cancer Res. 18, 360 až 363.

Ukazuje se, že sloučenina podle tohoto vynálezu předčí v hodnotě potlačení SAMDC sloučeninu použitou jako standard (methylglyoxal-bisquanylhydrazon), která je také strukturně pro-
nikavě odlišná od sloučenin podle tohoto vynálezu.

K doložení protinádorové účinnosti soli podle tohoto vynálezu se myši, trpící myším karcinomem Lewis Lung, ošetřují takto:

V den 0 se myším (samičím myším kmene C57BL/6 starým přibližně 6 až 8 týdnů) podává subkutánní injekce 1×10^6 buněk my-

šího karcinomu Lewis Lung (American Type Culture Collection, ATCC číslo CRL 1642, Rockville, Maryland, USA) k vyvolání nádoru.

Ve dnech 4 až 19 se myši denně ošetřují jednou z dále uvedených solí, které se podávají perorálně.

- AA) dihydrochlorid (výchozí sloučenina A, v roztoku obsahujícím 0,9 % chloridu sodného)
- BB) disalicylát (příklad 3, v roztoku obsahujícím 5 % polyethylenglykolu 400 a 0,9 % chloridu sodného)
- CC) dibenzensulfonát (příklad 4, v roztoku obsahujícím 0,9 % chloridu sodného)

Jednou až třikrát týdně se potom měří průměr nádoru u ošetřených a kontrolních zvířat. Výsledek ošetřování se vyjadřuje vzorcem

$$\frac{(\text{objem nádoru u ošetřených} - (\text{objem nádoru u ošetřených zvířat v den měření} - (\text{objem nádoru u ošetřených zvířat v den 0})))}{(\text{objem nádoru o neošetřených zvířat v den měření} - (\text{objem nádoru u neošetřených zvířat v den 0}))} \times 100$$

jako T/C %. Čím menší je číselná hodnota, tím silnější nastává potlačení nádoru.

Dosažené výsledky jsou uvedeny v tabulce dále.

Tabulka

Dávka	Objem nádoru (T/C %) při použití di-HCl-soli disalicylátu dibenzensulfonátu		
50 mg/kg	44	21	36
25 mg/kg	55	27	42
12,5 mg/kg	86	27	63
6,25 mg/kg	93	42	66

U všech použitých dávkových množství se projevuje značné potlačení růstu nádoru. To ukazuje, že nové soli, jako je disalicylát a dibenzensulfonát, mají v podstatě stejný účinek jako dihydrochlorid nebo dokonce mají lepší účinek na růst nádoru než dihydrochlorid. Protože dihydrochlorid při testu in vitro popsaném shora předčí potlačující účinek standardní sloučeniny, předpokládá se tento lepší účinek také u dalších solí.

S ohledem na toxicitu se poznamenává, že dihydrochlorid má nepatrnou až střední toxicitu v úrovni, která je přijatelná. Podobné ohodnocení má platit také pro adiční soli s kyselinami podle tohoto vynálezu.

V předcházejícím i v následujícím textu používané obecné pojmy mají v rámci tohoto vynálezu s výhodou tyto významy:

Dále uvedené definice se vztahují na zbytky jmenované u báze obecného vzorce I.

Nižší alkylová skupina je například n-propylová skupina, isopropylová skupina, n-butylová skupina, isobutylová skupina, sek.-butylová skupina, terc.-butylová skupina, n-pentylová skupina, neopentylová skupina, n-hexylová skupina nebo n-heptylová skupina, s výhodou jde o ethylovou nebo methylovou skupinu a především o methylovou skupinu.

Dále uvedené vymezení se vztahuje k (PA) kyselinám (označení (PA) se týká "protických" neboli protonových kyselin):

Alkanové kyseliny představují především alkanové kyseliny s 1 až 20 atomy uhlíku s výjimkou kyseliny mravenčí a nesubstituované kyseliny octové, s výhodou jde o alkanové kyseliny se 2 až 7 atomy uhlíku jako o kyselinu propionovou, kyselinu máselnou, kyselinu isomáselnou, kyselinu pentanovou, kyselinu hexanovou nebo kyselinu heptanovou nebo dále o kyselinu oktanovou, kyselinu dekanovou nebo kyselinu dodekanovou, zvláště o kyselinu propionovou nebo kyselinu oktanovou, přičemž tyto kyseliny nejsou substituovány nebo jsou substituovány jedním nebo několika substituenty, zvláště jedním až šesti substituenty, s výhodou hydroxyskupinou, například jednoduše, jako v případě kyseliny glykolové, kyseliny mléčné nebo kyseliny 2-hydroxymáselné, karboxyskupinou, například v alkandikarboxylových kyselinách se 2 až 20 atomy uhlíku v alkanové části, především v alkandikarboxylových kyselinách se 2 až 7 atomy uhlíku, jako je kyselina jantarová nebo dále kyselina adipová, kyselina pimelová, kyselina suberová nebo kyselina azelainová, nebo hydroxyskupinou a karboxyskupinou, jako v případě kyseliny jablečné, kyseliny vinné, kyseliny citronové, kyseliny glukarové nebo kyseliny galaktarové.

Cykloalkylkarboxylovými kyselinami jsou cykloalkylkarboxylové kyseliny se 4 až 12 atomy uhlíku, ve kterých cykloalkylový zbytek je monocyklický, bicyklický nebo tricyklický, s výhodou monocyklický nebo tricyklický, jejich příkladem je cyklopentylová skupina, cyklohexylová skupina, cykloheptylová skupina nebo adamantylová skupina a například jde o nesubstituované skupiny, jako v případě kyseliny cyklohexankarboxylové nebo kyseliny adamantankarboxylové.

V arylkarboxylových kyselinách obsahuje arylový zbytek 6 až 14 atomů uhlíku a je například vybrán ze souboru zahrnujícího fenylovou skupinu, 1-naftylovou skupinu, 2-naftylovou skupinu a indanový zbytek, které nejsou substituovány, jako v případě kyseliny benzoové, nebo jsou substituovány, 1 až 3 hydroxyskupinami, jako v případě kyseliny salicylové, kyseliny 1-hydroxynaftyl-2-karboxylové nebo kyseliny 3-hydroxynaftyl-2-karboxylové.

V aromatických sulfonových kyselinách tvoří aromatický zbytek například arylová skupina, jako je vymezena pro arylkarboxylové kyseliny a je nesubstituována, jako v případě kyseliny benzensulfonové nebo kyseliny 2-naftalensulfonové, nebo je substituována dalším sulfonylovým zbytkem, jako v případě kyseliny 1,3-benzensulfonové nebo kyseliny 1,5-naftalendisulfonové, především jako v kyselině 1,5-naftalendisulfonové.

V kyselině N-cykloalkylamidodisulfonové je cykloalkylovým zbytkem cykloalkylová skupina se 4 až 12 atomy uhlíku, přičemž cykloalkylový zbytek je monocyklický, bicyklický nebo tricyklický, jejichž příkladem je cyklopentylová skupina, cyklohexylová skupina, cykloheptylová skupina nebo adamantylová skupiny, s výhodou jde o monocyklický zbytek, jako v kyselině cyklohexylamidodisulfonové.

Důležitými kyselinami jsou kyselina propionová, kyselina oktanová, kyselina dekanová, kyselina dodekanová, kyselina glykolová, kyselina mléčná, kyselina 2-hydroxymáselná, kyselina jantarová, kyselina adipová, kyselina pimelová, kyselina suberová, kyselina azelainová, kyselina jablečná, kyselina vinná, kyselina citronová, kyselina glukarová, kyselina galaktarová, kyselina benzoová, kyselina salicylová, kyselina 1-hydroxynaftyl-2-karboxylová, kyselina 3-hydroxynaftyl-2-karboxylová, kyselina benzensulfonová, kyselina 2-naftalensulfonová, kyselina 1,5-naftalendisulfonová nebo kyselina N-cyklohexylamidodisulfonová.

Velmi důležitými kyselinami je kyselina oktanová, kyselina jantarová, kyselina adipová, kyselina salicylová, kyselina benzensulfonová, kyselina 1,5-naftalensulfonová a kyselina N-cyklohexylamidodisulfonová, zcela mimořádně důležitá je kyselina salicylová a v první řadě kyselina adipová a kyselina benzensulfonová.

Také velmi důležité kyseliny jsou kyselina vinná, zvláště kyselina L-vinná, kyselina mléčná a kyselina citronová.

Uvedené kyseliny, zejména pokud obsahují více kyselých skupin s rozdílnou kyselostí, které mohou disociovat protony, se mohou předkládat také jako smíšené soli s kationty, například kationty alkalických kovů, jako například sodným nebo draselným kationtem, soli alkalických zemin, jako hořečnaté nebo zinečnaté soli, přičemž před reakcí je obsažen v uvedených solích nejméně ještě jeden disociovatelný proton na kyselou složku nebo se mohou předkládat ve formě vytvářející soli, které nejsou zcela zbaveny protonů a kde nejméně jeden proton se přenesl do báze obecného vzorce I. Tak například se může kyselina uhličitá používat ve formě hydrogenuhlíčitanové soli, jako je hydrogenuhlíčitan sodný nebo hydrogenuhlíčitan draselný.

Adiční soli s kyselinami odvozené od báží obecného vzorce I s (PA) kyselinou mohou být také ve formě hydrátů. Krystaly mohou také zahrnovat jiná rozpouštědla, která se použila ke krystalizaci.

Vždy na základě skutečné struktury mohou adiční soli s kyselinami podle tohoto vynálezu být ve formě isomerních směsí nebo čistých isomerů. Podle vynálezu mohou odpovídající adiční soli obecného vzorce I s kyselinami být jako racemické soli nebo jako soli enantiomerní nebo také jako diasteromerní soli, například v přítomnosti kyselin s asymetrickými středy, jako u kyseliny mléčné nebo kyseliny vinné.

Cílem tohoto vynálezu je zajistit nové adiční soli farmakologicky použitelných sloučenin s kyselinami, které mají dobrou rozpustnost v fyziologických tekutinách a/nebo tekutinách, které jsou podobné fyziologickým tekutinám, jako je roztok chloridu

sodného, roztok mannitolu nebo fosfátového pufru a/nebo projevují dobrou resorbovatelnost při enterálním podání, jako při podání perorálním, například tvorbou iontových párů, jako jsou lipofilní iontové páry.

Adiční soli s kyselinami podle tohoto vynálezu projevují cenné farmakologicky použitelné vlastnosti. Tyto soli projevují zvláště silný, specifický inhibiční účinek na enzym S-adenosyl-methionindekarboxylázu (SAMDC). SAMDC hraje důležitou roli jako klíčový enzym při syntéze polyaminu, která nastává prakticky ve všech buňkách savců včetně člověka. Pomocí SAMDC se reguluje v buňkách koncentrace polyaminů. Inhibice enzymu SAMDC má za následek snížení koncentrace polyaminů. Protože snížení koncentrace polyaminů způsobuje potlačení růstu buněk, je možné podáváním látky potlačující SAMDC potlačit růst jak eukaryotických, tak také prokaryotických buněk a v podstatě buňky usmrtit nebo spustit mechanismus zastavující diferenciaci buněk.

Potlačení enzymu SAMDC se může dokázat například způsobem, který popsal H. G. Williams-Ashmann a A. Schenone v Biochem. Biophys. Res. Commun., 46, 288 /1972/. Adiční soli s kyselinami podle tohoto vynálezu přitom mají hodnotu IC_{50} minimálně 0,005 μ mol a méně.

Další výhoda adičních solí s kyselinami podle tohoto vynálezu spočívá v tom, že při porovnání k jejich silnému potlačujícímu účinku na SAMDC inhibují pouze v malém rozsahu diaminooxidázu a jsou dobře snášitelné. Potlačení diaminooxidázy je nevhodné, jak popsal J. Jaenne a D. R. Morris v Biochem. J., 218, 974 /1984/, protože může vést k hromadění putrescinu a nepřímé aktivaci SAMDC.

Adiční soli s kyselinami obecného vzorce I jsou tudíž užitečné při ošetřování benigních a maligních nádorů. Tyto látky mohou způsobit regresí tumorů a dále zabránit rozšíření tumorových buněk s následujícím vznikem metastáz, stejně jako růstem mikrometastáz. Tyto látky mohou dále sloužit k ošetřování protozoálních infekcí, jako je trypanosomiasa, malárie nebo zápal plic způsobený Pneumocystis carinii.

Jako selektivní prostředek potlačující SAMDC se mohou adiční soli báží obecného vzorce I s (PA) kyselinami používat samotné nebo také v kombinaci s jinými farmakologicky účinnými látkami. V této souvislosti je zapotřebí uvést například kombinaci s

- a) inhibitory jiných enzymů biologické syntézy polyaminů, například s inhibitorem ornithindekarboxylázy,
- b) inhibitory proteinkinázy C,
- c) inhibitory tyrosinprotenkinázy,
- d) cytokiny,
- e) negativními regulátory růstu,
- f) inhibitory aromatázy,
- g) antiosterogenními přípravky nebo
- h) klasickými cytostaticky účinnými látkami.

Vynález se s výhodou týká adičních solí báží obecného vzorce I s kyselinami, ve kterém A znamená přímou vazbu nebo skupinu

vzorce $-(CH_2)_n-$, přičemž n představuje číslo 1 nebo 2, s (PA) kyselinou, kterou je kyselina propionová, kyselina oktanová, kyselina dekanová, kyselina dodekanová, kyselina glykolová, kyselina mléčná, kyselina 2-hydroxymásečná, kyselina jantarová, kyselina adipová, kyselina pimelová, kyselina suberová, kyselina azelainová, kyselina jablečná, kyselina vinná, kyselina citronová, kyselina glukarová, kyselina galaktarová, kyselina benzoová, kyselina salicylová, kyselina 1-hydroxynaftyl-2-karboxylová, kyselina 3-hydroxynaftyl-2-karboxylová, kyselina benzensulfonová, kyselina 2-naftalensulfonová, kyselina 1,5-naftalendisulfonová nebo kyselina N-cyklohexylamidodisulfonová.

Zvláště výhodné jsou adiční soli bází obecného vzorce I s kyselinami, ve kterém A znamená přímou vazbu, s (PA) kyselinami, které znamenají kyselinu N-cyklohexylamidodisulfonovou, kyselinu oktanovou, kyselinu salicylovou nebo kyselinu benzensulfonovou,

nebo adiční soli bází obecného vzorce I s kyselinami, ve kterém A znamená přímou vazbu, s (PA) kyselinami vybranými z kyseliny citronové, kyseliny mléčné a kyseliny vinné,

nebo adiční soli bází obecného vzorce I s kyselinami, ve kterém A znamená přímou vazbu, s (PA) kyselinami vybranými z kyseliny jantarové, kyseliny adipové a kyseliny 1,5-naftalendisulfonové,

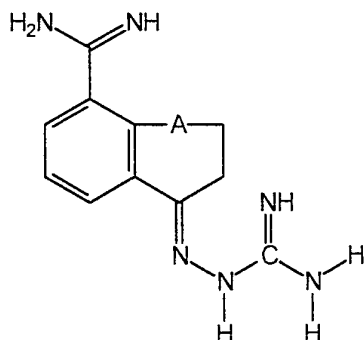
nebo adiční soli bází obecného vzorce I s kyselinami, ve kterém A znamená přímou vazbu, s (PA) kyselinami vybranými z kyseliny adipové a kyseliny benzensulfonové.

V první řadě jsou výhodné adiční soli bází obecného vzorce I s kyselinami, ve kterém A znamená přímou vazbu, s kyselinou mléčnou.

Jako nejvýhodnější se uvádějí adiční soli s kyselinami, bází obecného vzorce I s (PA) kyselinami, které jsou popsány v příkladech.

Adiční soli bází obecného vzorce I s (PA) kyselinami se vyrábějí o sobě známým způsobem, například tím, že

a) báze obecného vzorce I

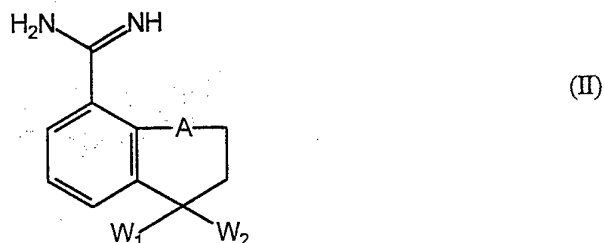


(I)

ve kterém

A má významy uvedené pro adiční soli bází obecného vzorce I s kyselinami,
se nechá reagovat s (PA) kyselinou, přičemž (PA) má uvedené významy nebo

b) sloučenina obecného vzorce II



ve kterém

skupina CW_1W_2 představuje karbonylovou skupinu, funkčně obměněnou karbonylovou skupinu nebo chráněnou karbonylovou skupinu a

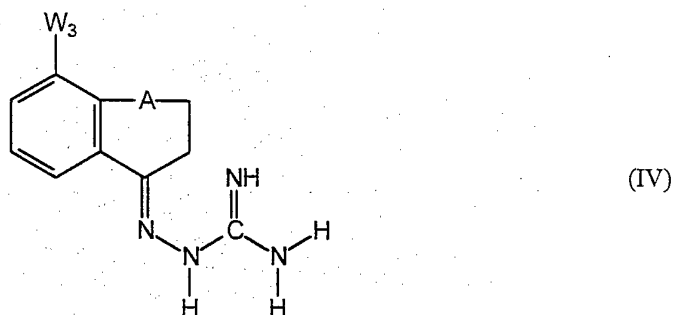
A má významy uvedené pro adiční soli bází obecného vzorce I s kyselinami,

se kondenzuje s aminem vzorce III



v přítomnosti (PA) kyseliny, přičemž (PA) má svrchu uvedené významy nebo

c) ve sloučenině obecného vzorce IV



ve kterém

W_3 znamená zbytek, který se může převést na skupinu X v bázi obecného vzorce I a

A má významy uvedené pod obecným vzorcem I, se zbytek W_3 převede na skupinu X v přítomnosti (PA) kyseliny, přičemž (PA) má shora uvedené významy nebo

d) libovolná adiční sůl báze obecného vzorce I s kyselinou, která nespadá pod definici (PA), se převede na adiční sůl báze obecného vzorce I s (PA) kyselinou, kde (PA) má svrchu uvedené významy,

a pokud je to žádoucí, získaná adiční sůl báze obecného vzorce I s (PA) kyselinou se převede na jinou adiční sůl báze obecného vzorce I s (PA) kyselinou a/nebo pokud je žádoucí, isomerní směr se rozdělí na jednotlivé isomery.

V dále uvedeném bližším popisu způsobů a) až d) mají symboly A a (PA) významy uvedené při definování adičních solí bází obecného vzorce I s (PA) kyselinami, pokud není uvedeno jinak.

Způsob a)

Reakce báze obecného vzorce I s (PA) kyselinou na odpovídající adiční sůl s kyselinou se provádí o sobě známými způsoby, které vedou ke vzniku adičních solí bázických sloučenin s kyselinami.

Reakce pro výrobu adičních solí s kyselinami se provádí například v rozpouštědlech, zvláště v organických rozpouštědlech, především v polárních organických rozpouštědlech, v první řadě v etherech, například (nižší alkonyl)(nižší alkyl)etherech, jako je ethylether kyseliny octové, v amidech, například v N,N-di(nižší alkyl)(nižší alkanoyl)amidech, jako je dimethylformamid, v alkoholech, například hydroxy(nižších alkanech), jako je methanol, ethanol, ethylenglykol nebo glycerin, nebo v arylalkoholech, jako fenolech, například ve fenolu, nebo v dimethylsulfoxidu, v nepřítomnosti nebo v přítomnosti vody, s výhodou v nepřítomnosti vody. Zvláště výhodná je reakce v alkoholech, jako v hydroxy(nižších alkanech) jmenovaných v tomto odstavci.

Reakce probíhá například ve volném roztoku, může se však také provádět na chromatografickém sloupci, například za použití gelové filtrace nebo formou výměny iontů nebo za použití semipermeabilních membrán při využití osmotického tlaku.

Reakce se provádí při teplotě od teploty tuhnutí do teploty varu příslušného rozpouštědla, s výhodou od 0 do 50 °C, zvláště od 20 do 40 °C, například za teploty místnosti, v přítomnosti nebo nepřítomnosti ochranného plynu, jako dusíku nebo argonu.

Sloučeniny obecného vzorce I a (PA) kyseliny se používají ve vhodných molárních poměrech nebo se (PA) kyselina používá v přebytku. S výhodou se jednotlivé složky používají v molárním poměru, který odpovídá poměru molarity báze obecného vzorce I a (PA) kyseliny v adičních solích s kyselinami podle tohoto vynálezu.

Vzniklé soli se vysrážejí samy o sobě, popřípadě teprve po ochlazení nebo přidavkem rozpouštědla, zvláště nepolárního roz-

pouštědla, například etherů, jako je diethylether nebo vody a/nebo se dostanou částečným nebo úplným odpařením.

Způsob b)

jako funkčně obměněná nebo chráněná karbonylová skupiny CW_1W_2 se příkladně jmenuje di(nižší alkoxy)methylová skupina, alkylendioxy-methylová skupiny s 1 nebo 2 atomy uhlíku v alkylenové části, dihalogenmethylová skupina, di(nižší alkyl)thiomethylová skupiny nebo alkylendithiomethylová skupina s 1 nebo 2 atomy uhlíku v alkylenové části.

Výhodně představuje skupina CW_1W_2 ve sloučenině obecného vzorce II volnou karbonylovou skupinu.

Kondenzační reakce podle způsobu b) se provádí za známých podmínek pro vznik hydrazonů a v přítomnosti (PA) kyseliny, která je současně katalyticky účinná. (PA) kyselina se předkládá s výhodou v množství, při kterém dochází k protonizaci reagující aminoskupiny ve sloučenině obecného vzorce III pouze v malém rozsahu, aby tato sloučenina byla ještě reaktivní. Zvláště výhodně se k tomu používá výchozích sloučenin, pokud obsahují solitvorné skupiny jako sůl (PA) kyseliny, které se popřípadě vyrábějí in situ, buď z volných sloučenin, nebo solí lehce těkavých kyselin, jako jsou halogenovodíkové kyseliny, například kyselina bromovodíková nebo kyselina chlorovodíková, kyselina mravenčí, kyselina octová nebo kyselina uhličitá (jako uhličitán nebo hydrogenuhličitán), přičemž reakce se může například provádět také v přítomnosti katalyticky účinného malého přebytku (PA) kyseliny. Jako rozpouštědlo nacházejí použití rozpouštědla jmenovaná pod způsobem a), zvláště vodná rozpouštědla, jako je voda, při výhodných teplotách od 20 °C do teploty varu příslušné reakční směsi, obzvláště za teploty varu příslušné směsi, v přítomnosti nebo nepřítomnosti ochranného plynu, jako dusíku nebo argonu. Pro sloučeniny obecného vzorce II jsou vhodné takové chráněné karbonylové skupiny CW_1W_2 , které za podmínek kondenzace přecházejí na volnou karbonylovou skupinu.

Pro výrobu adičních solí s kyselinou z bázi obecného vzorce I, kde R_5 znamená aminoskupinu, a (PA) kyseliny se doporučuje používat sloučeninu obecného vzorce III v přebytku.

Způsob c)

V meziproduktech obecného vzorce IV znamená W_3 například volnou nebo funkčně obměněnou karboxyskupinu, zvláště halogenkarbonylovou skupinu nebo kyanoskupinu.

Skupina W_3 se sloučeninou obecného vzorce IV při výrobě amidinů obecného vzorce I (Y znamená skupinu vzorce NH) může například znamenat adiční soli imino(nižší alkyl)esteru (imino(nižší alkyl)etheru) nebo imino(nižší alkyl)sulfidu s jednou z uvedených S-kyselin, například $-C(=NH)-OC_2H_5$.(PA) nebo $-C(=NH)-SC_2H_5$.(PA), dále thiokarbamoylovou skupinu nebo kyanoskupinu.

Reakcí imino(nižší alkyl)esteru obecného vzorce IV (jako soli (PA) kyseliny, jak je definována shora s amoniakem se získají nesubstituované adiční soli s kyselinami odpovídající amidinu obecného vzorce I.

Esterimidy karboxylových kyselin se získají například kyselé katalyzovaným přesmykem alkoholů na nitrily obecného vzorce IV.

Adiční soli báží obecného vzorce I, ve kterém X znamená zbytek $-C(=NH)-NH_2$, s (PA) kyselinami se mohou také vyrobit reakcí sloučenin obecného vzorce IV nebo její adiční soli se svrchu uvedenými (PA) kyselinami, kde W_3 znamená zbytek vzorce $-C(=S)-NH_2$, za S-alkylace například tri(nižší alkyl)oxoniumtetrafluorborátem a potom reakcí s amonnou solí již uvedené (PA) kyseliny.

Reakce uvedená pod c) se může provádět, pokud není uvedeno jinak, za reakčních podmínek, které jsou jako takové známy, v nepřítomnosti nebo obvykle v přítomnosti rozpouštědla nebo ředidla, s výhodou takového rozpouštědla nebo ředidla, proti kterým jsou použité reakční složky inertní a ve kterých se rozpouštějí, v nepřítomnosti nebo přítomnosti katalyzátorů, kondenzačních činidel nebo neutralizačních činidel, vždy podle druhu reakce a/nebo složek, které se takové reakce účastní, za snížené, normální nebo zvýšené teploty, například v teplotním rozmezí od přibližně -70 do zhruba 190 °C, s výhodou od přibližně -20 do zhruba 150 °C, například za teploty místnosti nebo teploty varu rozpouštědla použitého v reakční směsi za atmosférického tlaku nebo v uzavřené nádobě, popřípadě za tlaku a/nebo v inertní atmosféře, například pod dusíkovou atmosférou.

Způsob d)

Reakce libovolné adiční soli báze obecného vzorce I s kyselinou, která nespadá pod kyseliny definované jako (PA) kyseliny, se provádí obvyklými způsoby pro přeměnu solí.

Ke kyselinám, které nespádají pod definici (PA) kyselin, náleží všechny další protonové kyseliny, například organické kyseliny, jako je kyselina mravenčí, kyselina octová nebo kyselina methansulfonová, nebo anorganické kyseliny, jako je kyselina sírová, halogenovodíkové kyseliny, jako je kyselina fluorovodíková, kyselina chlorovodíková, kyselina bromovodíková nebo kyselina jodovodíková, dále kyselina azidovodíková nebo kyselina fosforečná. Zvláště výhodné jsou soli kyselin halogenovodíkových.

Reakce takových solí kyselin, které nespádají pod definici (PA) kyselin, na adiční soli s (PA) kyselinami se provádí například v rozpouštědle, zvláště v organickém rozpouštědle, především v polárních organických rozpouštědlech, v první řadě v esterech, jako například (nižší alkanoyl)(nižší alkyl)esterech, jako je ethylester kyseliny octové, amidech, například N,N-di(nižší alkyl)(nižší alkanoyl)amidech, jako je dimethylformamid, v alkoholech, například hydroxy(nižších alkanech), jako je methanol, ethanol, ethylenglykol nebo glycerin nebo arylalkoholech, například fenolech, jako je fenol, nebo v dimethylsulfoxidu, v nepřítomnosti nebo přítomnosti vody, s výhodou s nepřítomností vody.

Zvláště výhodná je reakce v alkoholech, jako ve shora uvedených hydroxy(nižších alkanech).

Reakce se však také může provádět přes volné báze obecného vzorce I, které například se vyrobí, když se soli bází obecného vzorce I s kyselinami, které nespadají pod definici (PA) kyselin, a které se použijí jako výchozí látky, převedou pomocí báze, například hydroxidu, jako je hydroxid alkalického kovu, například pomocí hydroxidu sodného nebo hydroxidu draselného, ve vodném rozpouštědle v nepřítomnosti nebo v přítomnosti organického rozpouštědla, jako jsou vymezeny pod a), na volnou bázi, a potom se zpracuje tato volná báze, jak je například popsáno pod a).

Sloučeniny obecného vzorce I s (PA) kyseliny se při popsání reakcí používají ve vhodných molárních poměrech nebo se (PA) kyselina používá v přebytku. Jednotlivé složky se s výhodou používají v molárním poměru, který odpovídá molaritě báze obecného vzorce I a (PA) kyseliny v adičních solích s kyselinami podle tohoto vynálezu.

Reakce se provádí za teploty od teploty tuhnutí do teploty varu příslušného rozpouštědla, s výhodou za teploty od 0 do 50 °C, zvláště od 20 do 40 °C, například za teploty místnosti, v přítomnosti nebo nepřítomnosti ochranného plynu, jako je dusík nebo argon.

Vzniklé soli se například vysrážejí, popřípadě nejprve po ochlazení, samy o sobě, nebo za přídavku rozpouštědla, zvláště nepolárního rozpouštědla, například etherů, jako je diethylether, nebo vody a/nebo se dostanou částečným nebo úplným odpařením.

Přídavná opatření způsobu

Adiční soli bází obecného vzorce I s (PA) kyselinami se mohou převést na adiční soli jiných kyselin, přičemž se použije o sobě známého způsobu.

Například se může složka tvořená (PA) kyselinou vyměnit, buď přímo převedením v přítomnosti (PA) kyseliny určené k zavedení, která se může například použít v přebytku, nebo nepřímo převedením adiční soli s kyselinou, obsahující bázi obecného vzorce I, použité jako výchozí látka, na volnou formu, například reakcí adiční soli báze obecného vzorce I s kyselinou, použité jako výchozí látka, s bází, zvláště bází tvořenou hydroxidem, jako hydroxid alkalického kovu, například hydroxidem sodným nebo hydroxidem draselným, ve vodném roztoku v přítomnosti nebo s výhodou v nepřítomnosti organického rozpouštědla, jako je vymezeno u způsobu a), s následujícím převedením na volnou bázi a nakonec reakcí volné báze podle způsobu a) na jinou adiční sůl obecného vzorce I s kyselinou, dále dialýzou, pomocí iontoměničů nebo gelovou chromatografií.

Směsi isomerů získatelné podle tohoto vynálezu se mohou dělit o sobě známým způsobem na jednotlivé isomery, racemáty například přípravou solí s opticky čistými činidly tvořícími soli a rozdělením takto získaných diastereomerních směsí, například pomocí frakční krystalizace nebo chromatografií na opticky aktivních materiálech ve formě sloupců.

Při způsobu podle tohoto vynálezu se s výhodou používají takové výchozí sloučeniny, jež vedou k adičním solím s kyselinami, které byly již popsány jako zvláště hodnotné.

Vynález se také týká takových forem provedení způsobu, při kterých se vychází ze sloučeniny získané jako meziprodukt v libovolném výrobním stupni nebo libovolných výrobních stupních a provedenou se chybějící stupně způsobu, nebo při kterých se tvoří výchozí látka za reakčních podmínek nebo se výchozí látka použije ve formě derivátu, například ve formě své soli.

Farmaceutické prostředky

Tento vynález se také týká farmaceutických prostředků, které obsahují jako účinnou látku farmakologicky účinnou adiční sůl báze obecného vzorce I s (PA) kyselinou. Zvláště výhodné jsou prostředky pro enterální, zvláště perorální, stejně jako pro parenterální podání. Prostředky obsahují účinnou látku samotnou nebo s výhodou společně s alespoň jednou farmaceuticky použitelnou nosnou látkou. Dávkování účinné látky závisí na ošetřované chorobě, stejně jako na druhu jedince, jeho stáří, hmotnosti a individuálním stavu, jakož i na způsobu použití.

Farmaceutické prostředky obsahují od přibližně 0,1 do zhruba 95 % účinné látky, přičemž aplikační formy pro jednotkovou dávku s výhodou obsahují od přibližně 1 do zhruba 90 % a aplikační formy pro jednotkovou dávku s výhodou obsahují zhruba od přibližně 0,1 do zhruba 20 % účinné látky. Jednotkové dávkové formy, jako jsou dražé, tablety nebo kapsle, obsahují od přibližně 1 až do zhruba 500 mg účinné látky.

Farmaceutické prostředky podle tohoto vynálezu se mohou vyrobit o sobě známým způsobem, například pomocí obvyklých misící, granulovacích, dražírovacích, rozpouštěcích nebo lyofilizačních způsobů. Tak se mohou farmaceutické prostředky pro perorální podání získat, jestliže se účinná látka uvede do styku s jednou nebo větším počtem nosných látek, získaná směs se popřípadě granuluje a směs nebo granulát, pokud je to zapotřebí, se popřípadě za přídavku doplňkových pomocných látek zpracuje na tablety nebo jádra dražé.

Vhodnými nosnými látkami jsou zvláště plniva, jako je cukr, například laktóza, sacharóza, mannit nebo sorbit, celulózové přípravky a/nebo fosforečnany vápenaté, například fosforečnan vápenatý nebo hydrogenfosforečnan vápenatý, dále pojiva, jako škroby, například kukuřičný, pšeničný, rýžový nebo bramborový škrob, methylcelulóza, hydroxypropylmethylcelulóza, natriumkarboxymethylcelulóza a/nebo polyvinylpyrrolidon, a/nebo pokud je to žádoucí, látky napomáhající rozpadu, jako svrchu uvedené škroby, dále karboxymethylované škroby, zesíťovaný polyvinylpyrrolidon, kyselina alginová nebo její soli, jako je alginát sodný.

Doplňkovými pomocnými látkami jsou v první řadě prostředky regulující tekutost a mazadla, například kyselina křemičitá, mastek, kyselina stearová nebo její soli, jako je hořečnatá nebo vápenatá sůl kyseliny stearové, a/nebo polyethylenglykol nebo jeho deriváty.

Jádra dražé se mohou opatřit vhodným povlakem, který je popřípadě odolný proti žaludečním šťávám, k čemu se mohou mimo jiné použít koncentrované roztoky cukru, které popřípadě obsahují arabskou gumu, mastek, polyvinylpyrrolidon, polyethylenglykol a/nebo oxid titaničitý, roztoky laků ve vhodných organických rozpouštědlech nebo směsích rozpouštědel nebo pro výrobu povlaků odolných k žaludečním šťávám, roztoky vhodných celulóзовých přípravků, jako ftalát acetylcelulózy nebo ftalát hydroxypropylmethylelulózy. K tabletám nebo jádrům dražé se mohou přidávat barviva nebo pigmenty, například k rozpoznání nebo k označení různých dávek účinné látky.

Farmaceutické prostředky pro perorální použití jsou také zasouvací kapsle ze želatiny, stejně jako měkké, uzavřené kapsle ze želatiny a změkčovačů, jako je glycerin nebo sorbit. Zasouvací kapsle mohou obsahovat účinnou látku ve formě granulátu, například ve směsi s plnivem, jako je kukuřičný škrob, pojivem a/nebo látkou napomáhající klouzání, jako je mastek nebo stearat hořečnatý, a popřípadě stabilizátory. V měkkých kapslích je účinná látka rozpuštěna nebo suspendována, s výhodou ve vhodném kapalném pomocném prostředku, jako v mastných olejích, parafinovém oleji nebo kapalných polyethylenglykolech, přičemž k uvedeným složkám mohou být popřípadě přidány stabilizátory.

Dalšími aplikačními formami pro perorální použití jsou například sirupy připravitelné obvyklými způsoby, ve kterých je účinná látka například v suspendované formě a je obsažena v koncentraci přibližně od 0,1 do 10 %, s výhodou přibližně 1 %, nebo v podobné koncentraci, která například při odměření 5 nebo 10 ml sirupu poskytne vhodnou jednotkovou dávku. V úvahu dále přicházejí například také práškovité nebo tekuté koncentráty pro přípravu koktejlů, například v mléku. Takové koncentráty mohou být také baleny v množství odpovídajícím jednotkové dávce.

Jako farmaceutické prostředky použitelné rektálně mohou přicházet v úvahu například čípky, které sestávají z kombinace účinné látky a čípkového základu. Jako čípkový základ se hodí například v přírodě se vyskytující nebo syntetické triglyceridy, uhlovodíky parafinického charakteru, polyethylenglykoly nebo vyšší alkoholy.

K paranterálnímu použití se hodí především vodné roztoky účinné látky, která je ve vodorozpustné formě, například vodorozpustné soli nebo vodné suspenze pro injekce, které obsahují látky zvyšující viskozitu, například natriumkarboxymethylcelulózu, sorbit a/nebo dextran a popřípadě stabilizátory. Přitom účinná látka, popřípadě společně s pomocnými látkami, může také být ve formě lypofilizátu a pro parenterální použití se dá použít za přídavku vhodného rozpouštědla v roztoku. Isotonické roztoky k infuzi se mohou připravit přídavkem vhodných solí, jako je chlorid sodný, pufrů, jako je fosfátový pufr, například se sodíkem jako protiiontem a/nebo cukrovými alkoholy, jako je mannitol, přičemž popřípadě se mohou přidávat také další jmenované pomocné látky.

Roztoky, jaké se používají například pro parenterální použití, se mohou také používat jako infuzní roztoky.

Využitelnost

Vynález se také týká adičních solí s kyselinami k ošetřování shora uvedených chorobných stavů, zvláště podmíněných potlačením S-adenosylmethionindekarboxylázy, které reagují na ošetření s inhibicí S-adenosylmethionindekarboxylázy. Adiční soli s kyselinami podle tohoto vynálezu se mohou podávat profylakticky nebo terapeuticky, zvláště v množství, které je vhodné pro potlačení S-adenosylmethionindekarboxylázy, přičemž se používají s výhodou ve formě farmaceutického prostředku. Přitom se adiční soli s kyselinami podle tohoto vynálezu podávají teplokrevným jedincům včetně člověka, kteří vyžadují takové ošetření, protože trpí protozoální infekcí nebo tumorem, při tělesné hmotnosti asi 70 kg, v denní dávce účinné proti uvedeným onemocněním, od přibližně 1 do zhruba 1 000 g, s výhodou zhruba od 25 do 100 mg perorálně nebo od 2 do 50 mg parenterálně.

Vynález se také týká farmaceutických prostředků, které jsou vhodné také k podávání savcům, například člověku, aby se vyhnulo onemocnění nebo ošetřilo onemocnění, které reaguje na ošetření potlačující S-adenosylmethionindekarboxylázu, zvláště v případě nádorových onemocnění nebo protozoálních infekcí. Tyto farmaceutické prostředky zahrnují adiční soli sloučeniny obecného vzorce I nebo jejich tautomerů s kyselinou v množství účinném k potlačení S-adenosylmethionindekarboxylázy, a farmaceuticky přijatelný nosný materiál.

Výchozí sloučeniny

Protické kyseliny ((PA) kyseliny) jsou známe, jsou vyrobitelné podle o sobě známých způsobů a jsou komerčně dostupné.

Výchozí sloučeniny obecného vzorce I se vyrobí podle dále popsanych o sobě známých způsobů, jestliže se

i) sloučenina obecného vzorce II, jako je vymezena u způsobu a), kondenzuje a aminem obecného vzorce III, jako je vymezen u způsobu a) nebo

ii) ve sloučenině obecného vzorce IV, jako je definována u způsobu c), zbytek W_3 převede na skupinu X,

a pokud je zapotřebí, získaná sůl převede na volnou sloučeninu nebo na jinou sůl a/nebo, je-li to žádoucí, získaná volná sloučenina obecného vzorce I s vlastnostmi umožňujícími vznik solí, převede na sůl.

V dále uvedeném bližším popisu i) a ii) mají symbol A přicházející v úvahu v obecných vzorcích, stejně jako (PA), významy uvedené pro adiční soli bází obecného vzorce I s (PA) kyselinami, pokud není uvedeno jinak.

Způsob i)

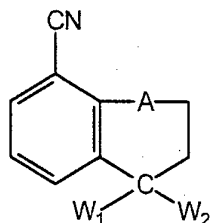
Jako funkčně obměněná nebo chráněná karbonylová skupina CW_1W_2 se příkladně jmenuje di(nižší alkoxy)methylová skupina, alkylendioxy-methylová skupina s 1 nebo 2 atomy uhlíku v alkylenové části, dihalogenmethylová skupina, di(nižší alkyl)thiomethylo-

vá skupina nebo alkyldithiomethylová skupina s 1 nebo 2 atomy uhlíku v alkylenové části.

Výhodně představuje skupina CW_1W_2 ve sloučenině obecného vzorce II volnou karbonylovou skupinu.

Kondenzační reakce podle způsobu i) se provádí za známých podmínek pro vznik hydrazonů a je s výhodou katalyzována kyselinou. Ve sloučeninách obecného vzorce II jsou vhodné takové chráněné karbonylové skupiny CW_1W_2 , které za podmínek kondenzace přecházejí na volnou karbonylovou skupinu.

Meziprodukty se získají například tím, že se sloučenina obecného vzorce V



(V)

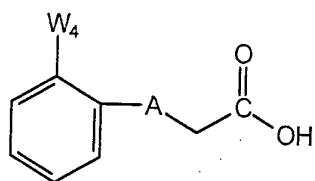
nejprve převede zpracováním se sirovodíkem na odpovídající thio-karboxamid ($-C(=S)-NH_2$). Tato sloučenina se může také získat jiným způsobem, pokud se vychází z analogického karboxamidu ($-C(=O)-NH_2$), například reakcí s Lawessonovým činidlem (2,4-bis-(4-methoxyfenyl)-2,4,dithio-1,3,2,4-dithiadifosfetanem). Thio-karboxamid se S-alkyluje například nižším alkyljodidem nebo tri(nižší alkyl)oxoniumtetrafluorborátem, a tím převede na hydrojodid nebo tetrafluorborát imino(nižší alkyl)sulfidu ($-C(=NH)S-$ alkyl.HI), který se může lehce převést reakcí s amoniakem na požadovaný karboximidamid obecného vzorce I (srov. S. Patai (vyd.), The Chemistry of Amidines and Imidates, Wiley, Londýn atd., str. 303 a 304 /1975/).

Výroba karboxamidů obecného vzorce II z kyanosloučenin obecného vzorce V probíhá analogicky jako výroba karboxamidů z kyanosloučenin obecného vzorce IV popsána u způsobu ii) a je zde také podrobně popsána.

Další možnost výroby sloučenin obecného vzorce II spočívá v tom, že se sloučenina obecného vzorce V, ve kterém skupina CW_1W_2 má význam jako je vymezen pod obecným vzorcem II, zpracuje například s ethanolem a kyselinou chlorovodíkovou například v chloroformu nebo diethyletheru, přičemž vznikne odpovídající hydrochlorid iminoethylesteru, který se může převést například reakcí s amoniakem a například methanolem na požadovaný karboximidamid obecného vzorce II. Tento způsob však může ztroskotat v některých případech na sterickém bránění skupinou A.

Výchozí sloučeniny obecného vzorce V jsou o sobě známe nebo se mohou vyrobit analogicky jako známe sloučeniny.

Sloučeniny obecného vzorce V se mohou vyrobit například intramolekulární Friedel-Craftsovou acylací kyseliny ω -fenyl(nižší alkanové) (omega-fenyl(nižší alkanové)) obecného vzorce VI



(VI)

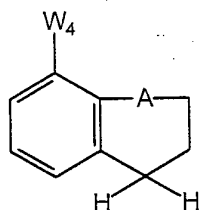
ve kterém

W_4 znamená kyanoskupinu nebo prekursor kyanoskupiny,

nebo derivátu této kyseliny, například chloridu kyseliny nebo anhydridu kyseliny. Jako katalyzátory se mohou použít volné kyseliny, například kyseliny polyfosforečné a chloridy nebo anhydridy kyselin, například chlorid hlinitý.

Výhodně se při této reakci používá sloučenin obecného vzorce VI, kde W_4 znamená kyanoskupinu nebo prekursor kyanoskupiny, například atom halogenu, zvláště atom bromu, nebo chráněnou aminoskupinu, například acetylaminoskupinu. Po cyklizačním stupni se může prekursor kyanoskupiny provést na kyanoskupinu o sobě známým způsobem, například v případě atomu bromu reakcí s kyanidem mědným nebo v případě acetylaminoskupiny odštěpením acetylové chránící skupiny, diazotací a reakcí s kyanidem mědným.

Sloučeniny obecného vzorce V, ve kterém skupina CW_1W_2 znamená karbonylovou skupinu, se mohou vyrobit například oxidací, například oxidem chromovým, z odpovídajících sloučenin neobsahujících karbonylovou skupinu, obecného vzorce VII



(VII)

ve kterém

W_4 znamená kyanoskupinu nebo prekursor kyanoskupiny ve významu uvedeném shora.

Použije-li se prekursoru kyanoskupiny, tak se tento prekursor opět po následující oxidaci převede na kyanoskupinu, například jak je popsáno shora.

Další možnost výroby sloučenin obecného vzorce V, ve kterém W_4 znamená karbonylovou skupinu, spočívá v tom, že se vychází ze sloučeniny obecného vzorce II, ve kterém X znamená atom vodíku, a zavede se kyanoskupina, například reakčním sledem analogickým jako je popsán v US patentu č. 3 956 363, v příkladu 10, a to

nitrací, redukcí nitroskupiny na aminoskupinu, diazotací a reakcí s kyanidem mědným (Sandmeyerova reakce).

Výroba aminoguanidinů obecného vzorce III je známa jako taková.

Způsob ii)

V meziproduktech obecného vzorce IV znamená W_3 například volnou nebo funkčně obměněnou karboxyskupinu, zvláště halogenkarbonylovou skupinu, kyanoskupinu, imino(nižší alkoxy)karbonylovou skupinu, imino(nižší alkyl)thiokarbonylovou skupinu nebo thiokarbonylovou skupinu.

Skupina W_3 ve sloučenině obecného vzorce IV může při výrobě amidinů obecného vzorce II (Y znamená skupinu NH) například znamenat adiční sůl s kyselinou imino(nižší alkyl)esteru (imino(nižší alkyl)etheru) nebo imino(nižší alkyl)sulfidu, například $-C(=NH)-OC_2H_5 \cdot HCl$ nebo $-C(=NH)-SC_2H_5 \cdot HI$, nebo kyanoskupinu.

Reakcí imino(nižší alkyl)esteru obecného vzorce IV (ve formě soli) s amoniakem se získají nesubstituované amidiny obecného vzorce I. Kyanosloučeniny obecného vzorce IV se mohou převést reakcí například s amidem alkalického kovu, jako například s KNH_2 , na amidin obecného vzorce I.

Esterimidy karboxylových kyselin se získají například kyselé katalyzovaným přesmykem alkoholů na nitrily obecného vzorce IV.

Sloučeniny obecného vzorce IV, ve kterém W_3 znamená kyanoskupinu, se mohou například vyrobit tím, že se sloučenina obecného vzorce V nechá reagovat se sloučeninou obecného vzorce III podle způsobu ii). Ze sloučeniny obecného vzorce IV, ve kterém W_3 znamená kyanoskupinu, se mohou vyrobit jiné sloučeniny obecného vzorce IV, ve kterém W_3 znamená volnou nebo funkčně obměněnou karboxyskupinu, o sobě známým způsobem nebo jako je popsáno shora.

Sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém X představuje zbytek vzorce $-C(=NH)-NH$, se mohou také získat reakcí sloučeniny obecného vzorce IV, ve kterém W_3 představuje skupinu vzorce $-C(=S)-NH_2$ za S-alkylačních podmínek, například s tri(nižší alkyl)oxoniumtetrafluorborátem, a následující reakcí s amoniakem nebo odpovídající amonnou solí, například chloridem.

Volné sloučeniny obecného vzorce I vyrobitelné podle tohoto vynálezu s vlastnostmi umožňujícími vznik solí se mohou převést na soli o sobě známým způsobem, a to sloučeniny s bázičnými vlastnostmi například zpracováním s kyselinami, buď právě s protonovými (PA) kyselinami, nebo s výhodou s jinými protonovými kyselinami, například s organickými kyselinami nespádajícími do vymezení (PA) kyselin, jako je kyselina mravenčí, kyselina octová nebo kyselina methansulfonová, nebo anorganickými kyselinami, jako je kyselina sírová, kyseliny halogenovodíkové, jako kyselina

fluorovodíková, kyselina chlorovodíková, kyselina bromovodíková nebo kyselina jodovodíková, dále kyselina azidovodíková nebo kyselina fosforečná. Zvláště výhodné jsou halogenovodíkové kyseliny. Reakce se provádí analogicky jako při způsobu a) pro výrobu adičních solí bází obecného vzorce I s (PA) kyselinami.

Adiční soli bází obecného vzorce I s kyselinami, zvláště jinými protonovými kyselinami než jsou (PA) kyseliny, se mohou převést na volné sloučeniny. Toto se může provést například převedením na volnou bázi, například reakcí soli sloučeniny obecného vzorce I použité jako výchozí látka, s hydroxidem jako bází, jako hydroxidem alkalického kovu, například hydroxidem sodným nebo hydroxidem draselným, ve vodném roztoku v nepřítomnosti nebo s výhodou v přítomnosti organického rozpouštědla, jako je definováno u způsobu a), za vzniku volné báze, dále dialýzou, pomocí výměny iontů nebo gelovou chromatografií.

Výroba výchozích sloučenin obecného vzorce II, III a IV se provádí jak je vyloženo v podrobnějším popisu způsobu i) a ii).

V důsledku úzkého vztahu mezi sloučeninami obecného vzorce I, II, III, IV a také V, VI a VII ve volné formě a pokud tyto sloučeniny obsahují solitvorné skupiny, ve formě solí, se v předcházejícím i v následujícím textu pod volnými sloučeninami, popřípadě pod jejich solemi rozumí podle smyslu a účelu popřípadě také odpovídající soli, například adiční soli s kyselinami nebo také soli s bázemi, popřípadě volné sloučeniny.

Výroba solí, například sloučenin obecného vzorce II, III a IV, obsahujících skupiny umožňující vznik solí, se provádí analogicky jako výroba solí bází obecného vzorce I (způsob a).

Sloučeniny včetně jejich solí se mohou také získat ve formě hydrátů nebo jejich krystaly mohou obsahovat například rozpouštědlo použité ke krystalizaci.

Směsi isomerů vyrobitelné podle způsobu i) nebo ii) se mohou také dělit na jednotlivé isomery, racemáty například vytvořením solí s opticky čistými solitvornými činidly a rozdělením takto získaných diastereomerů, například frakční krystalizací.

Shora uvedené reakce podle způsobu i) nebo ii) se mohou provádět za reakčních podmínek, které jsou známy jako takové, v nepřítomnosti nebo obvykle v přítomnosti rozpouštědla nebo ředidla, s výhodou takového rozpouštědla nebo ředidla, které je inertní k použitým reakčním složkám a tyto složky rozpouští, v nepřítomnosti nebo v přítomnosti katalyzátorů, kondenzačních činidel nebo neutralizačních činidel, vždy podle druhu reakce a/nebo reakčních složek, které se takové reakce účastní, za snížené, normální nebo zvýšené teploty, například v teplotním rozmezí od přibližně -70 do zhruba 190 °C, s výhodou od přibližně -20 do zhruba 150 °C, například za teploty místnosti nebo teploty varu rozpouštědla použitého v reakční směsi, za atmosférického tlaku nebo v uzavřené nádobě, popřípadě za zvýšeného tlaku a/nebo v inertní atmosféře, například pod dusíkovou atmosférou.

Příklady provedení vynálezu

V následujících příkladech je popsána z čistě ilustrativních důvodů výroba některých výchozích sloučenin obecného vzorce I. Jak je běžné, teploty jsou udávány ve stupních celsia.

Poznamenává se, že výraz absolutní má stejný význam jako bezvodý, sloučenina označená vzorcem D_2O představuje deuterovanou vodu, $DMSO-d_6$ označuje perdeuterovaný dimethylsulfoxid, ether je zkráceným vyjádřením pro diethylether, ethylacetát je ekvivalentní označení pro ethylester kyseliny octové, IČ zkráceně označuje výraz "infračervený" při spektroskopii a výraz MS (technika FAB) slouží k označení hmotnostního spektra, při použití techniky bombardování rychlými atomy.

1) Výchozí sloučenina A:

dihydrochlorid 4-amino-1-indanon-2'-amidinohydrazonu

Roztok 3,8 g (27,9 mmol) hydrogenuhlčitanu aminoguanidinu ve 200 ml vody a 14,7 ml 2-normální kyseliny chlorovodíkové se zahřeje na teplotu 60 °C a za míchání během 30 minut uvede do styku s roztokem 5,85 g (27,8 mmol) hydrochloridu 4-amidino-1-indanonu ve 200 ml methanolu. Reakční směs se vaří pod zpětným chladičem po dobu 24 hodin a po ochlazení se odpaří dosucha. Odparek se suspenduje v 50 ml ethanolu, filtruje, promyje ethanolem a etherem a vysuší. Tak se dostane sloučenina pojmenovaná v nadpise, která obsahuje 1 mol krystalové vody a má teplotu tání vyšší než 330 °C.

MS (technika FAB): $(M + H)^+ = 231$.

1H -NMR analýza (D_2O): $\delta = 8,08$ (d, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,58 (t, 1H), 3,35 (m, 2H), 2,96 (m, 2H) ppm.

V přípravných stupních se sloučeniny vyrobí takto:

a) 4-Thiokarbamoyl-1-indanon

Roztok 12,1 g (77 mmol) 4-kyan-1-indanonu (Coll. Czechoslov. Chem. Commun., 43, 3227 /1978/) ve 220 ml pyridinu a 10,6 ml (77 mmol) triethylaminu se sytí za teploty 40 °C po dobu 3 hodin sirovodíkem a potom se reakční směs míchá za stejné teploty po dobu 16 hodin. Po ochlazení se reakční směs odpaří dosucha a k odparku se přidá 300 ml vody. Vykrytalovaná žlutá látka se odsaje, promyje vodou, vysuší a rekrystaluje z ethylacetátu. Získá se tak sloučenina pojmenovaná v nadpise, která má teplotu tání 197 °C (za rozkladu).

b) Hydrochlorid 4-amidino-1-indanonu

Roztok 9,8 g (51,3 mmol) 4-thiokarbamoyl-1-indanonu v 500 absolutního methylenchloridu se za teploty místnosti pod argonovou atmosférou uvede do styku s 10,8 g (54 mmol) triethyloxonium-tetrafluorborátu. Po 16 hodinách se k reakčnímu roztoku přidá směs 4,2 g uhličitanu draselného a 4,2 ml vody. Po krátkém pro-

míchání se reakční směs filtruje a filtrát se promyje vodou. Organická fáze se vysuší síranem hořečnatým, filtruje a odpaří. Takto získaný surový ethylthioiminoether se rozpustí ve 160 ml absolutního ethanolu, uvede do styku s 3,3 g (60 mmol) chloridu amonného a vaří pod zpětným chladičem po dobu 20 hodin. Po ochlazení se reakční směs odpaří dosucha. Sloučenina pojmenovaná v nadpise se čistí chromatograficky na 1 000 ml pryskyřice Amberlite^R ER-180 za použití vody jako elučního činidla, a rekrystaluje ze směsi ethanolu a etheru. Získaná látka má teplotu tání 215 až 218 °C (za rozkladu).

2) Výchozí sloučenina B:

dihydrochlorid 5-amidino-1-tetralon-2'-amidinohydrazonu

Roztok 0,41 g (3 mmol) hydrogenuhlíčitanu aminoguanidinu ve 31,5 ml 0,1-normální kyseliny chlorovodíkové se uvede do styku s 0,675 g (3 mmol) hydrochloridu 5-amidino-1-tetralonu a reakční směs se vaří pod zpětným chladičem po dobu 72 hodin. Po ochlazení se reakční směs odpaří dosucha a sloučenina pojmenovaná v nadpise nechá krystalovat ze směsi methanolu a etheru. Získaná sloučenina má teplotu tání vyšší než 250 °C.

MS (technika FAB): $(M + H)^+ = 245$.

¹H-NMR analýza (DMSO-d₆): $\delta = 11,3$ (s, 1H), 9,5 (m, 4H), 8,65 (d, 1H), 7,92 (m, 3H), 7,52 (d, 1H), 7,46 (t, 1H), 2,7-2,85 (m, 4H), 1,9 (m, 4H) ppm.

V přípravných stupních se sloučeniny vyrobí takto:

a) 5-Kyan-1-tetralon

Roztok 1,0 g (4,4 mmol) 5-brom-1-tetralonu (J. Org. Chem., 49, 4226 /1984/) v 1,3 ml dimethylformamidu se uvede do styku s 0,41 g (4,5 mmol) kyanidu měďného a míchá za teploty 160 °C po dobu 6 hodin. Reakční směs se potom ochladí na teplotu 80 °C a přidá se roztok 1,6 g hexahydrátu chloridu železitého v 2,5 ml vody a 0,44 ml koncentrované kyseliny chlorovodíkové. Vše se míchá po dobu 45 minut, reakční směs se zředí vodou a extrahuje toluenem. Organická fáze se promyje vodou, vysuší síranem hořečnatým, filtruje a odpaří. Tak se získá sloučenina pojmenovaná v nadpise, ve formě žluto oranžových krystalů.

IČ spektroskopie (CH₂Cl₂): 2220, 1690 cm⁻¹.

¹H-NMR analýza (CDCl₃): $\delta = 8,26$ (q, 1H), 7,81 (q, 1H), 7,43 (t, 1H), 3,21 (t, 2H), 2,72 (t, 2H), 2,23 (m, 2H) ppm.

b) 5-Thiokarbamoyl-1-tetralon

Analogickým způsobem, jako je popsán pro výchozí sloučeninu A pod 1a), se uvede do styku a zpracuje 10,6 g (62 mmol) 5-kyan-1-tetralonu ve 200 ml pyridinu a 8,6 ml triethylaminu se sirovoříkem. Ve formě žlutých krystalů se tak získá sloučenina pojmenovaná v nadpise, která má teplotu tání 200 až 205 °C.

3) Výchozí sloučenina C:

dihydrochlorid 4-amidino-2-n-butyl-1-indanon-2'-amidinohydrazonu

Roztok 0,26 g (1 mmol) hydrochloridu 4-kyan-1-indanon-2'-amidinohydrazonu v 5 ml absolutního methanolu se uvede do styku s 1,2 ml 1-normálního roztoku methoxidu sodného v methanolu a vaří pod zpětným chladičem po dobu 16 hodin. Po ochlazení se k reakční směsi přidá 0,16 g (3 mmol) pevného chloridu amonného a vše se míchá za teploty 60 °C během 1 hodiny. Reakční směs se potom odpaří a odparek se krystaluje ze zředěného ethanolu. Tak se dostane výchozí sloučenina A, která má teplotu tání vyšší než 330 °C.

V přípravných stupních se sloučeniny vyrobí takto:

a) Hydrochlorid 4-kyan-1-indanon-2'-amidinohydrazonu

Analogickým způsobem jako je uveden pro výchozí sloučeninu A pod 1), se rozpustí 314 mg (2 mmol) 4-kyan-1-indanonu ve 20 ml methanolu, roztok se uvede do styku s 272 mg (2 mmol) hydrogenuhlíčitanu aminoguanidinu v 9 ml vody a 1 ml 2-normální kyseliny chlorovodíkové a míchá po dobu 4 dnů pod zpětným chladičem. Po ochlazení se reakční směs odpaří dosucha a odparek se krystaluje z vody. Získá se tak sloučenina pojmenovaná v nadpise, která má teplotu tání vyšší než 230 °C.

¹H-NMR analýza (DMSO-d₆ + D₂O): δ = 8,16 (d, 1H), 7,9 (d, 1H), 7,55 (t, 1H), 3,28 (m, 2H), 2,9 (m, 2H) ppm.

IČ spektroskopie (nujol /parafinická látka/): 2 190 cm⁻¹ (CN).

4) Výchozí sloučenina A:

Roztok 6,12 g (45 mmol) hydrogenuhlíčitanu aminoguanidinu ve 100 ml vody a 46 ml 1-normální kyseliny chlorovodíkové se uvede do styku s 9,45 g (44,9 mmol) hydrochloridu 4-amidino-1-indanonu (viz výchozí sloučenina A, pod 1 b) a míchá za teploty 24 °C po dobu 24 hodin. Vykřystalovaná látka se odsaje, promyje malým množstvím vody a rekrystaluje z 300 ml vody. Tak se dostane výchozí sloučenina A, která obsahuje 1 mol krystalové vody a má teplotu tání vyšší než 330 °C.

MS (technika FAB): (M + H)⁺ = 231.

¹H-NMR analýza (D₂O): δ = 8,08 (d, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,58 (t, 1H), 3,35 (m, 2H), 2,96 (m, 2H) ppm.

Příklady

Dále uvedené příklady slouží k ilustraci vynálezu, avšak žádným způsobem neomezují jeho rozsah.

Teploty se také zde udávají ve stupních celsia. Pokud nejsou uvedeny žádné teplotní údaje, tak se reakce provádějí vždy za teploty místnosti. V případě, že je prováděno odpařování,

toto odpařování se provádí na rotační odparce, pokud není uvedeno jinak.

Hodnoty protonové jaderné rezonanční spektroskopie jsou udávány v ppm (dílech na milion), vztaženo na tetramethylsilan ($\delta = 0$), jako vnitřní standard. Přitom se používá zkratk těchto významů: d = duplet, s = singlet, t = triplet, m = multiplet.

U elementárních analýz se uvádí sumární vzorec, molekulová hmotnost a vypočtené a nalezené hodnoty analýzy.

Popřípadě používaná zkrácená označení nebo zkratky mají tyto významy:

analýza	elementární analýza
D ₂ O	dideuteriumoxid
DMSO-d ₆	zcela deuterovaný dimethylsulfoxid
¹ H-NMR	protonová magnetická jaderná rezonanční spektroskopie

Příklad 1

Dicyklamát 4-amidino-1-indanon-2'-amidinohydrazonu

Roztok 460 mg (2 mmol) 4-amidinoindanon-1-amidinohydrazonu v 80 ml methanolu se uvede do styku s roztokem 717 mg (4 mmol) kyseliny N-cyklohexylsulfamové ve 20 ml methanolu a odpaří do sucha. Odparek se rozpustí v ethanolu a přidávkem diethyletheru přivede ke krystalizaci. Získá se sloučenina pojmenovaná v nadpise, která má eplotu tání 210 °C (za rozkladu).

¹H-NMR analýza (D₂O): $\delta = 7,97$ (d, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,47 (t, 1H), 3,25 (m, 2H), 2,9 (m, 4H), 1-2 (m, 20H) ppm.

Analýza pro C₂₃H₄₀N₈O₆S₂ (molekulová hmotnost 588,75):

vypočteno: 46,92 % C, 6,85 % H, 19,03 % N,
nalezeno: 46,5 % C, 6,9 % H, 19,0 % N.

Výchozí sloučenina se vyrobí takto:

a) 4-Amidino-1-indanon-2'-amidinohydrazon

9,63 g (30 mmol) dihydrochloridu 4-amidino-1-indanon-2'-amidinohydrazonu (výchozí sloučenina A, vyrobena způsobem popsáním v části o výchozích sloučeninách, například pod 16) se rozpustí v 900 ml vody, která je zahřata na teplotu 70 až 80 °C a potom ochladí na teplotu 10 °C. K tomuto roztoku se posléze za míchání přikape 30 ml 2-normálního roztoku hydroxidu sodného. Vysrážená látka se odsaje, promyje malým množstvím ledové vody a vysuší. Získá se sloučenina pojmenovaná v nadpise, která má teplotu tání 250 °C (za rozkladu).

Příklad 2

Dioktonát 4-amidino-1-indanon-2'-amidinohydrazonu

Roztok 460 mg (2 mmol) 4-amidinoindanon-1-amidinohydrazonu (příklad 1a) v 80 ml methanolu se uvede do styku s 631 μ l (4 mmol) kyseliny oktanové a odpaří dosucha. Odparek se rozpustí v ethanolu a přidavkem diethyletheru přivede ke krystalizaci. Získá se sloučenina pojmenovaná v nadpise, která má teplotu tání 190 °C (za rozkladu).

^1H -NMR analýza (DMSO-d_6): δ = 8,03 (d, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,47 (t, 1H), 3,19 (m, 2H), 2,85 (m, 2H), 1,98 (t, 4H), 1,42 (m, 4H), 1,19 (s, 24H), 0,81 (t, 6H) ppm.

Analýza pro $\text{C}_{27}\text{H}_{46}\text{N}_6\text{O}_4$ (molekulová hmotnost 518,70):

vypočteno: 62,52 % C, 8,94 % H, 16,20 % N,

nalezeno: 62,3 % C, 8,9 % H, 16,2 % N.

Příklad 3

Disalicylát 4-amidino-1-indanon-2'-amidinohydrazonu

Roztok 690 mg (3 mmol) 4-amidinoindanon-1-amidinohydrazonu (příklad 1a) ve 100 ml methanolu se uvede do styku s 830 mg (6 mmol) kyseliny salicylové v 50 ml ethanolu a reakční směs se odpaří na poloviční objem. Takto získaný roztok se uvede do styku se 70 ml vody, přičemž vykristaluje sloučenina pojmenovaná v nadpise, která má teplotu tání 206 až 209 °C (za rozkladu).

Analýza pro $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{N}_6\text{O}_6$ (molekulová hmotnost 507,1):

vypočteno: 59,13 % C, 5,19 % H, 16,55 % N,

nalezeno: 59,3 % C, 5,2 % H, 16,8 % N.

Příklad 4

Dibenzensulfonát 4-amidino-1-indanon-2'-amidinohydrazonu

Roztok 690 mg (3 mmol) 4-amidinoindanon-1-amidinohydrazonu (příklad 1a) ve 100 ml methanolu se uvede do styku s roztokem 975 mg (3 mmol) kyseliny benzensulfonové v 50 ml methanolu a odpaří dosucha. Odparek se nechá krystalovat z ethanolu. Tak se dostane sloučenina pojmenovaná v nadpise, která má teplotu tání vyšší než 250 °C (za rozkladu).

^1H -NMR analýza (D_2O): δ = 7,38-7,95 (m, 16H), 3,21 (m, 2H), 2,78 (m, 2H) ppm.

Analýza pro $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{N}_6\text{O}_6\text{S}_2$ (molekulová hmotnost 546,63):

vypočteno: 50,54 % C, 4,79 % H, 15,37 % N,

nalezeno: 50,4 % C, 4,8 % H, 15,6 % N.

Příklad 5: další soli

Příklad 5a

Sukcinát 4-amidino-1-indanon-2'-amidinohydrazonu

Roztok 920 mg (4 mmol) 4-amidino-1-indanon-2'-amidinohydrazonu ve 120 ml methanolu se uvede do styku s 472 mg (4 mmol) kyseliny jantarové ve 120 ml methanolu. Vykřystalovaná látka se odsaje, promyje malým množstvím methanolu a vysuší. Získá se sloučenina pojmenovaná v nadpise, která má teplotu tání 200 °C (za rozkladu).

Analýza pro $C_{15}H_{20}N_6O_4 \cdot 1,04H_2O$ (molekulová hmotnost 367,10):

vypočteno: 49,08 % C, 6,06 % H, 22,89 % N,

nalezeno: 49,13 % C, 6,07 % H, 23,04 % N.

Příklad 5b

Adipát 4-amidino-1-indanon-2'-amidinohydrazonu

Roztok 230 mg (1 mmol) 4-amidino-1-indanon-2'-amidinohydrazonu ve 30 ml methanolu se uvede do styku s roztokem 146 mg (1 mmol) kyseliny adipové ve 25 ml ethanolu. Vykřystalovaná látka se odsaje, promyje malým množstvím ethanolu a vysuší. Získá se sloučenina pojmenovaná v nadpise, která má teplotu tání 200 °C (za rozkladu).

Analýza pro $C_{17}H_{24}N_6O_4 \cdot 0,25H_2O$ (molekulová hmotnost 380,92):

vypočteno: 53,60 % C, 6,48 % H, 22,06 % N,

nalezeno: 53,79 % C, 6,73 % H, 21,93 % N.

Příklad 5c

1,5-Naftalendisulfonát 4-amidino-1-indanon-2'-amidinohydrazonu

Roztok 920 mg (4 mmol) 4-amidino-1-indanon-2'-amidinohydrazonu ve 120 ml methanolu se uvede do styku s roztokem 1,49 g (4 mmol) kyseliny 1,5-naftalendisulfonové ve 100 ml methanolu. Vykřystalovaná látka se odsaje, promyje malým množstvím methanolu a vysuší. Získá se sloučenina pojmenovaná v nadpise, která má teplotu tání vyšší než 250 °C (za rozkladu).

Analýza pro $C_{21}H_{22}N_6O_6S_2 \cdot 2,36H_2O$ (molekulová hmotnost 561,09):

vypočteno: 44,95 % C, 4,80 % H, 14,98 % N,

nalezeno: 45,06 % C, 4,98 % H, 15,21 % N.

Příklad 5d

L-Tartrát 4-amidino-1-indanon-2'-amidinohydrazonu

Roztok 920 mg (4 mmol) 4-amidino-1-indanon-2'-amidinohydrazonu ve 120 ml methanolu se uvede do styku s roztokem 600 mg (4 mmol) kyseliny L-(+)-vinné ve 100 ml methanolu. Vykrytalovaná látka se odsaje, promyje malým množstvím methanolu a vysuší. Získá se sloučenina pojmenovaná v nadpise, která má teplotu tání 190 °C (za rozkladu).

Analýza pro $C_{15}H_{20}N_6O_6 \cdot 0,26H_2O$ (molekulová hmotnost 385,04):

vypočteno: 46,79 % C, 5,37 % H, 21,83 % N,

nalezeno: 46,83 % C, 5,43 % H, 21,87 % N.

Příklad 5e

Citrát 4-amidino-1-indanon-2'-amidinohydrazonu

Roztok 230 mg (1 mmol) 4-amidino-1-indanon-2'-amidinohydrazonu ve 30 ml methanolu se uvede do styku s roztokem 210 mg (1 mmol) kyseliny citronové v 10 ml methanolu. Vykrytalovaná látka se odsaje, promyje malým množstvím methanolu a vysuší. Získá se sloučenina pojmenovaná v nadpise, která má teplotu tání vyšší než 220 °C (za rozkladu).

Analýza pro $C_{17}H_{22}N_6O_7$ (molekulová hmotnost 422,40):

vypočteno: 48,34 % C, 5,25 % H, 19,90 % N,

nalezeno: 48,23 % C, 5,33 % H, 20,07 % N.

Příklad 6

Dilaktát 4-amidino-1-indanon-2'-amidinohydrazonu

Roztok 4,3 g (43,2 mmol) kyseliny D,L-mléčné (90 %, Fluka 69785) v 80 ml destilované vody se vaří pod zpětným chladičem po dobu 20 minut (aby se dosáhlo hydrolýzy laktidu) a potom ochladí na teplotu místnosti. Do tohoto roztoku se vnese 5,0 g (21,6 mmol) bezvodé báze 4-amidinoindanon-1-amidinohydrazonu a výsledný roztok se upraví destilovanou vodou na objem 100 ml. Roztok se sterilně filtruje přes membránový filtr Nalgene, typ S CN 245-0045 (velikost 115 ml. 45m, Nalge Co, Rochester, N. Y. 14602, USA) a vysuší lyofilizací v podílech o objemu 2 ml. Tak se dostanou lahvičky naplněné nažloutlým práškem, které obsahují 100 mg 4-amidinoindanon-1-amidinohydrazonu, zpracovaného na formu laktátu.

1H -NMR analýza (DMSO- d_6): δ = 8,04 (d, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,54 (t, 1H), 4,07 (q, 2H), 3,31 (m, 2H), 2,93 (m, 2H), 1,34 (d, 6H) ppm.

Příklad 7

Kapsle obsahující 0,25 g účinné látky například adiční soli s kyselinou z příkladů 1 až 6, se mohou vyrobit takto:

Složení (pro 5 000 kapslí)

účinná látka	1 250 g
mastek	180 g
pšeničný škrob	120 g
stearát hořečnatý	80 g
laktóza	20 g

Práškovité látky se protlučou sítem s velikostí otvorů 0,6 mm a promísí. Pomocí stroje na plnění kapslí se plní do želatinových kapslí vždy 0,33 g směsi.

Příklad 8

Připraví se 10 000 tablet, z nichž každá obsahuje vždy 5 mg účinné látky, například adiční soli s kyselinou vyrobené podle některého z příkladů 1 až 6, jak je uvedeno dále:

Složení

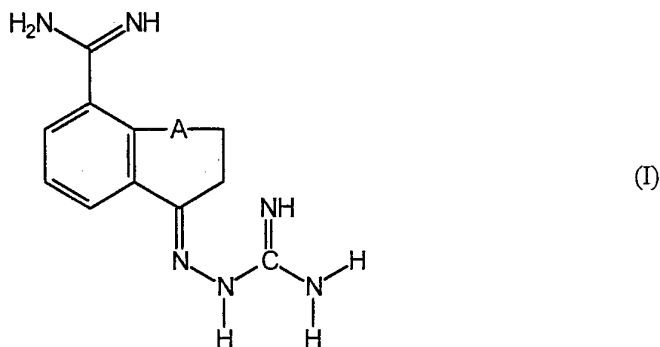
účinná látka	50,00 g
mléčný cukr	2 535,00 g
kukuřičný škrob	125,00 g
polyethylenglykol 6000	150,00 g
stearát hořečnatý	40,00 g
vyčištěná voda	quantum satis

Způsob přípravy

Všechny práškové složky se prosijí sítem s velikostí otvorů 0,6 mm. Potom se účinná látka, mléčný cukr, stearát hořečnatý a polovina škrobu promísí ve vhodném mísicím zařízení. Druhá polovina škrobu se suspenduje v 65 ml vody a získaná suspenze se přidá k vroucímu roztoku polyethylenglykolu ve 260 ml vody. Vzniklá pasta se přidá k práškové směsi a granuluje za případného přídavku další vody. Granulát se vysuší přes noc za teploty 35 °C, protluče sítem s velikostí otvorů 1,2 mm a slisuje na tablety, které jsou opatřeny rýhou umožňující zlomení.

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Farmaceuticky účinné adiční soli s kyselinami odvozené od amidinohydrazonových derivátů obecného vzorce I



ve kterém

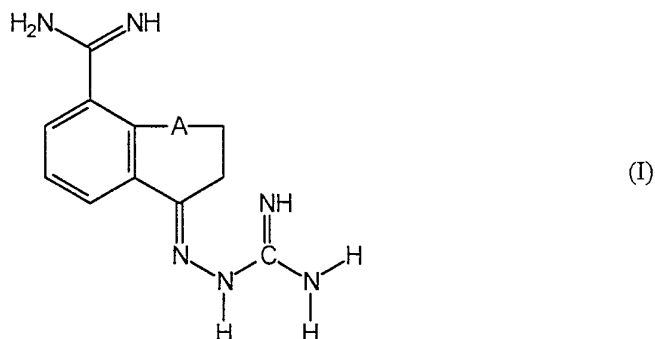
A znamená přímou vazbu nebo skupinu vzorce $-(CH_2)_n-$, kde n představuje číslo 1, 2 nebo 3,

s (PA) kyselinou, kterou je jednou nebo několikanásobně protonovaná kyseliny zvolená z N-cykloalkylamidodisulfonových kyselin se 4 až 12 atomy uhlíku, alkanových kyselin s 1 až 20 atomy uhlíku, které jsou popřípadě substituovány hydroxyskupinou, karboxyskupinou nebo karboxyskupinou a hydroxyskupinou, arylkarboxylových kyselin, kde arylová skupina obsahuje 6 až 14 atomů uhlíku a je popřípadě substituována hydroxyskupinou, a aromatických karboxylových kyselin, kde aromatický zbytek obsahuje 6 až 14 atomů uhlíku a je popřípadě substituován dalším sulfonylovým zbytkem.

2. Adiční soli s kyselinami podle nároku 1, odvozené od amidinohydrazonových derivátů obecného vzorce I, ve kterém A znamená přímou vazbu nebo skupinu vzorce $-(CH_2)_n-$, přičemž n představuje číslo 1 nebo 2, s (PA) kyselinou, kterou je kyselina propionová, kyselina oktanová, kyselina dekanová, kyselina dodekanová, kyselina glykolová, kyselina mléčná, kyselina 2-hydroxymásečná, kyselina jantarová, kyselina adipová, kyselina pimelová, kyselina suberová, kyselina azelainová, kyselina jablečná, kyselina vinná, kyselina citronová, kyselina glukarová, kyselina galaktarová, kyselina benzoová, kyselina salicylová, kyselina 1-hydroxynaftyl-2-karboxylová, kyselina 3-hydroxynaftyl-2-karboxylová, kyselina benzensulfonová, kyselina 2-naftalensulfonová, kyselina 1,5-naftalendisulfonová nebo kyselina N-cyklohexylamidodisulfonová.
3. Adiční soli s kyselinami podle nároku 1, odvozené od amidinohydrazonových derivátů obecného vzorce I, ve kterém A znamená přímou vazbu, s (PA) kyselinami, které znamenají kyselinu N-cyklohexylsulfamidovou, kyselinu oktanovou, kyselinu salicylovou nebo kyselinu benzensulfonovou.

4. Adiční soli s kyselinami podle nároku 1, odvozené od amidinohydrazonových derivátů obecného vzorce I, ve kterém A znamená přímou vazbu, s (PA) kyselinami vybranými z kyseliny citronové, kyseliny mléčné a kyseliny vinné.
5. Adiční soli s kyselinami podle nároku 1, odvozené od amidinohydrazonových derivátů obecného vzorce I, ve kterém A znamená přímou vazbu, s (PA) kyselinami vybranými z kyseliny jantarové, kyseliny adipové a kyseliny 1,5-naftalendisulfonové.
6. Adiční soli s kyselinami podle nároku 1, odvozené od amidinohydrazonových derivátů obecného vzorce I, ve kterém A znamená přímou vazbu, s (PA) kyselinami vybranými z kyseliny adipové a kyseliny benzensulfonové.
7. Adiční soli s kyselinami podle nároku 1, odvozené od amidinohydrazonových derivátů obecného vzorce I, ve kterém A znamená přímou vazbu, s kyselinou mléčnou.
8. Farmaceutický prostředek, v y z n a č u j í c í s e t í m, že obsahuje adiční sůl s kyselinou podle některého z nároků 1 až 7, odvozenou od amidinohydrazonových derivátů obecného vzorce I, a alespoň jednu farmaceuticky použitelnou nosnou látku.
9. Adiční sůl s kyselinou podle některého z nároků 1 až 7, odvozená od amidinohydrazonových derivátů obecného vzorce I, k použití při způsobu terapeutického ošetřování zvířecího nebo lidského těla.
10. Použití adiční soli s kyselinou podle některého z nároků 1 až 7, odvozené od amidinohydrazonových derivátů obecného vzorce I, k výrobě farmaceutického prostředku pro ošetřování nemocí, které reagují na ošetření s inhibicí enzymu S-adenosylmethionindekarboxylázy.
11. Způsob výroby adičních solí s kyselinami podle nároku 1, odvozené od amidinohydrazonových derivátů obecného vzorce I, v y z n a č u j í c í s e t í m, že

a) báze obecného vzorce I

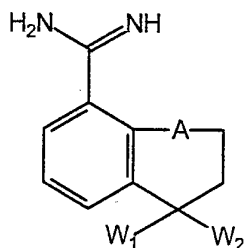


ve kterém

A má významy uvedené pro adiční soli bází obecného vzorce I s kyselinami,

se nechá reagovat s (PA) kyselinou, přičemž (PA) má uvedené významy nebo

b) sloučenina obecného vzorce II



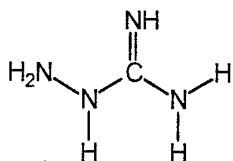
(II)

ve kterém

skupina CW_1W_2 představuje karbonylovou skupinu, funkčně obměněnou karbonylovou skupinu nebo chráněnou karbonylovou skupinu a

A má významy uvedené pro adiční soli bází obecného vzorce I s kyselinami,

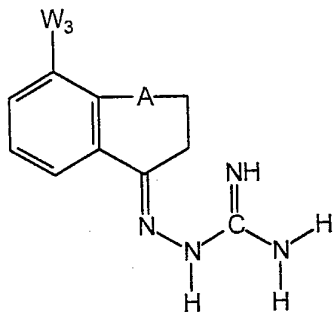
se kondenzuje s aminem vzorce III



(III)

v přítomnosti (PA) kyseliny, přičemž (PA) má svrchu uvedené významy nebo

c) ve sloučenině obecného vzorce IV



(IV)

ve kterém

W_3 znamená zbytek, který se může převést na skupinu X v bázi obecného vzorce I a

A má významy uvedené pod obecným vzorcem I,

se zbytek W_3 převede na skupinu X v přítomnosti (PA) kyseliny, přičemž (PA) má shora uvedené významy nebo

d) libovolná adiční sůl báze obecného vzorce I s kyselinou, která nespadá pod definici (PA), se převede na adiční sůl báze obecného vzorce I s (PA) kyselinou, kde (PA) má svrchu uvedené významy,

a pokud je to žádoucí, získaná adiční sůl báze obecného vzorce I s (PA) kyselinou se převede na jinou adiční sůl báze obecného vzorce I s (PA) kyselinou a/nebo pokud je žádoucí, isomerní směs se rozdělí na jednotlivé isomery.

Konec dokumentu
