



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

255891

(11)

(B2)

(51) Int. Cl.⁴

C 07 C 123/00

(22) Přihlášeno 24 07 85
(21) PV 5463-85
(32) (31)(33) Právo přednosti od 25 07 84
(155045/84) Japonsko

(40) Zveřejněno 16 07 87

(45) Vydáno 16 01 89

(72) Autor vynálezu

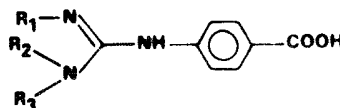
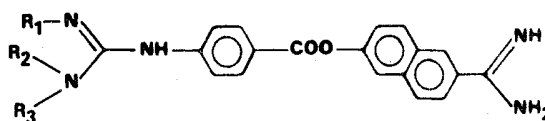
FUJII SETSURO, KYOTO, OKUTOME TOSHIYUKI, TOKIO, NAKAYAMA TOYOO,
FUNABASHI, NUNOMURA SHIGEKI, SUDO KIMIO, CHIBA, WATANABE SHINICHI,
OOTSU, KURUMI MASATERU, NARITA, AOYAMA TAKUO, SAKURA (Japonsko)

(73) Majitel patentu

TORII AND CO., LTD. TOKIO (Japonsko)

(54) Způsob výroby amidinových derivátů

Amidinové deriváty vzorce I, kde znamená R_1 vodík, C_{1-6} alkyl, R_2 vodík nebo metyl, R_3 C_{1-6} alkyl, skupina vzorce R_4 - B-
- $/CH_2/n$ -, kde n je 1 nebo 2, B je -O- nebo -NH- a R_4 je vodík, R_5 -CO- nebo C_6H_5 -CH₂-, R_5 je C_{1-15} alkyl a R_1 a R_3 spolu s 2 až 4 uhlíky tvoří kruh, popřípadě obsahující dvojnou vazbu a C_{1-4} alkyly, se připravují reakcí karboxylové kyseliny vzorce II s 6-amidino-2-naftolem. Sloučeniny vzorce I a jejich farmaceuticky přijatelné adiční soli s kyselinami jsou anti-trypsinové, -plasminové, -kalikreinové, -trombinové a -komplementární prostředky použitelné perorálně.



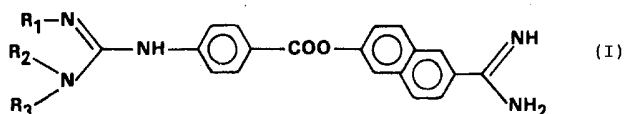
Vynález se týká způsobu výroby amidinových derivátů, které mají antitrypsinovou, antikallikreinovou, antithrombinovou a antikomplementární účinnost.

Amidinové sloučeniny připravené způsobem podle vynálezu jsou použitelné jako antitrypsinová, antiplasminová, antikallikreinová, antithrombinová a antikomplementární prostředky, které mohou být podávány orálně.

Sloučeniny vykazující uvedené typy účinnosti jsou známy již z britského patentu č. 2 083 818.

Sloučeniny připravené způsobem podle vynálezu mají silnější inhibiční účinnost a jsou při orálním podání účinnější, než výše uvedené dřívější sloučeniny.

Předložený vynález se týká způsobu výroby nových amidinových derivátů obecného vzorce I



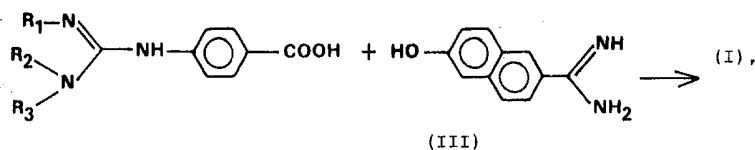
kde R_1 znamená atom vodíku, nebo přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, R_2 značí vedle vodík nebo metyl, R_3 znamená přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, nebo skupinu obecného vzorce $R_4-B-(CH_2)_n-$, kde n znamená 1 nebo 2, B je $-O-$ nebo $-NH-$ a R_4 znamená atom vodíku, skupinu R_5-CO- nebo $\text{C}_6\text{H}_5-CH_2-$,

R_5 znamená přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s 1 až 15 atomy uhlíku, nebo R_1 a R_3 spolu se 2 až 4 uhlíkové atomy tvoří kruh, popřípadě obsahující dvojnou vazbu a přímé nebo rozvětvené alkylové skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku jako substituenty, a jejich farmaceuticky přijatelných adičních solí s kyselinami.

Vynález rovněž popisuje farmaceutické použití nových amidinových sloučenin a jejich farmaceuticky přijatelných adičních solí s kyselinami.

Dále se vynález týká antitrypsinových, antiplasminových, antikallikreinových, antithrombinových a antikomplementárních prostředků, které mohou být podávány orálně.

Sloučeniny obecného vzorce I mohou být vyrobeny reakcí karboxylové kyseliny obecného vzorce II nebo jejího reaktivního meziprojektu s 6-amidino-2-naftolem vzorce III, nebo výhodně jeho adiční soli s kyselinou, podle vztahu:



kde R_1 , R_2 a R_3 mají výše uvedený význam. Reaktivní meziprojekt, který je uveden výše, představuje halogenid kyseliny a anhydrid kyseliny používaný běžně při dehydratační kondenzaci a reaktivní meziprojekt vzniklý reakcí dicyklohexylkarbodiimid, (DCC), difenylfosforilazidu (DPPA) nebo podobných látek s derivátem karboxylové kyseliny.

Způsob výroby podle vynálezu je dále podrobněji popsán.

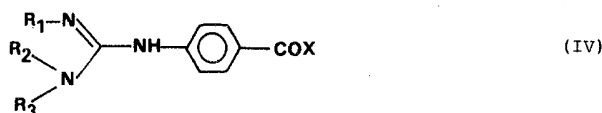
Sloučenina obecného vzorce I může být připravena rozpuštěním nebo suspendováním karboxylové kyseliny obecného vzorce II v organickém rozpouštědle jako je dimetylformamid, pyridin, nebo podobně, pak se ponechá sloučenina obecného vzorce II reagovat s aktivátorem karboxylové kyseliny jako je dicyklohexylkarbodiimid (DCC), difenylfosforilazid (DPPA) nebo podobnými

sloučeninami běžně používanými jako dehydratačně-kondenzační činidla, a přidáním 6-amidino-2-naftolu vzorce III nebo výhodně jeho adiční soli s kyselinou k reakčnímu produktu.

Například, jestliže se použije DCC jako dehydratačně-kondenzační činidlo, přidá se derivát karboxylové kyseliny obecného vzorce II do rozpouštědla jako je pyridin, pak se přidá 6-amidino-2-naftol vzorce III a směs se míchá při teplotě mezi -30 a 80°C , výhodně při teplotě místnosti, 3 až 5 hodin, až je reakce ukončena, přesto je vhodné pokračovat, v reakci přes noc. Dicyklohexylmočovina (DCU) se sráží z reakční směsi, zatímco sloučenina obecného vzorce I se buď sráží s DCU nebo zůstává rozpuštěna v roztoku. V prvním případě se obě sraženiny oddělí filtrací, pak se suspendují ve vhodném rozpouštědle jako je dimethylformamid nebo podobné rozpouštědlo a pak se směs filtruje za účelem odstranění nerozpustné DCU:

K filtrátu se pak přidá rozpouštědlo jako je etyléter, etylacetát, aceton nebo podobně, sraženina se oddělí filtrací a získá se sloučenina obecného vzorce I. Alternativně se sraženina DCU a sloučeniny obecného vzorce I oddělí filtrací, pak se přidá ke vhodnému rozpouštědlu jako je dimethylformamid, voda a podobně, aby bylo možno nerozpustnou DCU odstranit filtrací, filtrát se přidá k nasycenému vodnému roztoku hydrogenuhličitanu sodného a získá se sloučenina obecného vzorce I ve formě karbonátu. V druhém případě, jestliže sloučenina obecného vzorce I zůstává rozpuštěna v reakční směsi, odstraní se DCU filtrací a filtrát se smísí s rozpouštědlem jako je etyléter, etylacetát a podobně, čímž se získá roztok sloučeniny obecného vzorce I.

Při jiném postupu, jestliže se použije halogenidu kyseliny jako reakčního meziproductu (II), přidá se tento derivát obecného vzorce II k halogenačnímu činidlu jako je SOCl_2 , SOBr_2 , PCl_5 nebo podobně, čímž vznikne halogenid kyseliny obecného vzorce IV



kde R_1 , R_2 a R_3 mají výše uvedený význam a X znamená atom halogenu. Halogenid kyseliny se přidá k roztoku 6-amidino-2-naftolu vzorce III, výhodně ve formě adiční sole s kyselinou, rozpuštěnému v dimethylformamidu, pyridinu, dimethylsulfoxidu, a podobně a nechá se reagovat za přítomnosti dehydrogenačního činidla.

Dehydrogenační činidlo, které může být použito, zahrnuje anorganické báze je uhličitán draselný, uhličitán sodný, hydroxid sodný a podobně a organické báze jako je triethylamin, pyridin, dimetylanilin a podobně. Z těchto bází je nejvýhodnější pyridin. Ačkoliv se reakce může provádět při teplotách v rozsahu -30 až 80°C , je výhodné pro potlačení vedlejších reakcí, provádět reakci v počátečním stadiu za chlazení ledu a pak při teplotě místnosti. Reakce je ukončena za 2 až 5 hodin, reakční směs se však může ponechat přes noc.

Po ukončení reakce se reakční směs zpracuje obvyklým způsobem. Například, jestliže se použije jako reakční médium pyridin, přidá se k reakční směsi rozpouštědlo jako je etyléter nebo etylacetát pro vysrážení pevného reakčního produktu, který se pak rekrystaluje ze vhodného rozpouštědla jako je směs metanolu a etyléteru, čímž se získá sloučenina obecného vzorce I.

Sloučenina vzorce III se nahradí odpovídající sloučeninou, kde je amidinová skupina chráněna a tato sloučenina se může nechat reagovat se sloučeninou obecného vzorce II za vzniku sloučeniny obecného vzorce I, kde je amidinoskupina chráněna. Odštěpením chráněné amidinové skupiny běžným postupem se získá sloučenina obecného vzorce I.

Používají se běžné chráněné amidinové skupiny, jejich příklady jsou benzyloxykarbonyl

nebo terc.butoxykarbonyl. Příklady postupů pro odštěpení chráněné amidinové skupiny jsou reduktivní odstranění za použití palladia na uhlí nebo odstranění působením kyseliny tri-fluoroctové nebo směsí HBr/kyselina octová.

Je-li to žádoucí, mohou být běžnými způsoby připraveny adiční sole s kyselinami. Například se karbonát připravované sloučeniny rozpustí nebo suspenduje v rozpouštědle jako je metanol, dimetylformamid (DMF) nebo podobně a pak rozpustí přidavkem kyseliny jako je kyselinametanosulfonová, kyselina chlorovodíková a podobně. K výslednému roztoku se přidá rozpouštědlo jako je etyléter, etylacetát a podobně, získá se odpovídající adiční sůl s kyselinou.

Mezi kyseliny vhodné pro farmaceutické použití patří anorganické kyseliny jako je kyselina chlorovodíková, kyseliny sírová a kyselina fosforečná a organické kyseliny jako je kyselina octová, kyselina mléčná, kyselina citronová, kyselina metansulfonová, kyselina jantarová, kyselina fumarová a kyselina maleinová.

Sloučenina podle vynálezu a jejich farmaceuticky přijatelné adiční soli s kyselinami vykazují silnou inhibiční účinnost vůči proteázám, tj. trypsinu, plasminu, kallikreinu a thrombinu a jsou účinné jako antitrypsinové prostředky pro léčení pankreatu, jako anti-plasminová nebo antikallikreinové prostředky pro hemorragická onemocnění a jako antithrombinové prostředky pro thrombus.

Sloučeniny připravené způsobem podle vynálezu se snadno adsorbují a proto jsou účinné nejen při injekčním podání, ale rovněž při podání orálním nebo formou čípků.

S ohledem na výše uvedené proteázy, jejich role v živých organismech, vztah k chorobám, klinický význam těchto inhibitorů proteáz a význam provádění testů je vysvětlen dále:
I.

I. Trypsin: Trypsin je proteáza existující prvotně ve formě proenzymu trypsinogenu v pankreatu a tento proenzym se vylučuje do tenkého střeva, kde se transformuje na trypsin aktivací enterokinázou, která je zde přítomna. Trypsin působí jako jeden z digestivních enzymů. Jestliže se trypsinogen aktivuje na trypsin v pankreatu nějakým jiným způsobem, poškozená tkáň pankreatu se projevuje klinickými symptomy pankreatidy. Je známo, že při pokusu používajícím krysy při pokusu na zvířatech, při injektování trypsinu obráceně do pankreatu, je pozorován počátek intenzivní pankreatidy, ale onemocnění se vyléčí podáním inhibitoru trypsinu. Z této skutečnosti je zřejmé, že je pravděpodobné, že sloučeniny připravené způsobem podle vynálezu mající silnou inhibiční účinnost vůči trypsinu jsou použitelné jako antitrypsinové prostředky, které jsou klinicky účinné pro léčení pankreatidy.

II. Plasmin: Plasmin je enzym existující v krvi obvykle ve formě proenzymu plasminogenu, který je převáděn na plasmin aktivátorem plasminové tkáně jako je urokinasa. Tento enzym působí zpětně na účinky thrombinu, to znamená že ve skutečnosti rozpouští fibrin. Z tohoto důvodu má plasmin důležitou úlohu při zajištění průtoku krve kapilárami. Nicméně při abnormálně zvýšené aktivitě tohoto enzymu vznikají z téhož důvodu hemorragické choroby. Tento enzym se také podílí na zánětech, zvýšení vaskulární permeability, vzniku edémů a podobně. Proto inhibitor tohoto enzymu je vhodný jako léčivo k léčení hemorragických chorob a zánětů.

III. Kallikrein: Kallikrein je enzym široce distribuovaný v krvi a dalších orgánech a žlázách obvykle ve formě svého prekursoru prekallikreinu, který se aktivuje Hagemanovým faktorem nebo jinými proteázami. Tento enzym ovlivňuje hypotenzivní kallikrein-kinin-systém, který blokuje hypertenzivní rein-angiotensin systém a má tak důležitou úlohu při kontrole krevního tlaku. Tento enzym se účastní v exogenním koagulačním systému. Dále kallikrein vznikající z orgánů nebo žláz hraje důležitou roli při zlepšování lokálního krevního oběhu. Nicméně při abnormální lokální aktivaci tento enzym působí insuficienci lokální cirkulace působenou přetížením koagulačního systému, projevuje se záněty, vředy a podobně.

Proto je inhibitor kallikreinu vhodný pro kontrolu krevního tlaku a jako léčivo vhodné pro léčení zánětů nebo vředů.

IV. Thrombin: Thrombin je znám jako enzym ovlivňující krevní srážlivost. V normálním stavu se thrombin tvoří aktivací prothrombinu v krvi při poškození cévní stěny. Thrombin působí rozklad fibrinogenu v krvi na fibrin. Vznikající fibrin se ukládá na poškozených částech krevní stěny a zabráňuje prosakování složek plasmy a současně podporuje obnovení tkání. Nicméně, je-li koagulační systém abnormálně aktivován ze stejného důvodu, vytváří se velký počet malých thrombů v kapilárách v celém těle. Proto jsou sloučeniny připravené způsobem podle vynálezu vhodné pro léčení takovýchto chorob, Antitrypsinové, antiplasminové, antikallikreinové a antithrombinové účinnosti.

Antotrypsinové, antiplasminové, antikallikreinové a antithrombinové účinnosti byly stanoveny metodou podle Muramatsua a spol. (M. Muramatsu, T. Onishi, S. Makino, Y. Hayashi a S. Fujii, J. of Biochem., 58, 214 (1965)). Získané výsledky jsou shrnuty v tabulce 1. Údaje shrnuté v tabulce 1 jsou vyjádřeny v hodnotách molární koncentrace (ID_{50}) testované sloučeniny, která inhibuje 50% účinnost každého enzymu pro hydrolýzu TAME (tosylargininmetylester). Číslo sloučeniny odpovídá číslu sloučeniny uvedenému v příkladech, číslo v závorkách ukazuje % inhibice při koncentraci sloučeniny $1 \cdot 10^{-5}$ M.

T a b u l k a 1

Sloučenina	Trypsin	Plasmin	Kallikrein	Thrombin
1	1×10^{-5}	8×10^{-7}	7×10^{-7}	9×10^{-6}
2	1×10^{-6}	2×10^{-6}	8×10^{-7}	3×10^{-6}
3	3×10^{-7}	1×10^{-6}	6×10^{-7}	8×10^{-7}
4	3×10^{-6}	1×10^{-6}	4×10^{-7}	2×10^{-6}
5	6×10^{-6}	1×10^{-6}	5×10^{-7}	2×10^{-6}
6	2×10^{-6}	3×10^{-6}	9×10^{-7}	2×10^{-6}
7	6×10^{-7}	5×10^{-6}	4×10^{-6}	6×10^{-6}
8	4×10^{-6}	3×10^{-6}	3×10^{-6}	6×10^{-8}
9	6×10^{-6}	2×10^{-6}	9×10^{-7}	6×10^{-7}
10	2×10^{-6}	5×10^{-6}	4×10^{-7}	6×10^{-6}
13	2×10^{-6}	5×10^{-7}	9×10^{-7}	1×10^{-6}
15	2×10^{-6}	2×10^{-6}	1×10^{-6}	1×10^{-6}
16	4×10^{-6}	9×10^{-7}	3×10^{-6}	(49)
18	2×10^{-6}	6×10^{-7}	2×10^{-6}	5×10^{-6}

Sloučeniny připravované způsobem podle vynálezu a jejich farmaceuticky vhodné adiční sole s kyselinami mají silnou inhibiční účinnost Cl esterasy a schopnost inhibice komplementární hemolýzy a terapeutickou účinnost vůči Forssmanovu šoku, při kterém má důležitou roli aktivace komplementárního systému způsobená imunokomplexem. To indikuje vhodnost sloučenin podle vynálezu jako antikomplementárních prostředků účinných při léčení alergických onemocnění jako jsou nefritidy spojené s komplementem.

Úloha komplementu v živém těle, relace mezi komplementem a chorobou, klinický význam inhibitoru a význam testů (inhibice $Cl\bar{r}$, $Cl\bar{s}$, komplementární nepřímé hemolýzy a Forssmanova šoku), které byly provedeny, jsou dále popsány.

Antikomplementární účinnost:

1) $Cl\bar{r}$, $Cl\bar{s}$

Komplement je jednou ze sériových složek a skládá se z devíti komponent C1 až C9. C1

lze rozdělit na tři subkomponenty Cl_q , Cl_r , Cl_s . Cl_s a Cl_r znamenají aktivované Cl_s a Cl_r . O komplementu se původně předpokládalo, že se účastní protiinfekčních procesů v živém těle, protože vykazuje bakteriolýzu, ale v současné době je zřejmý jeho vztah k imunitnímu systému. Bylo zjištěno, že komplement je aktivován imunokomplexem postupně od $C1$ do $C9$ a projevuje se cytolýzou nebo hemolýzou v konečném stadiu (aktivace $C9$).

Bylo také prokázáno, že fragmenty (např. $C3a$, $C5a$), uvolněné v průběhu aktivace komplementárního systému, zvyšují vaskulární permeabilitu a podporují chemotaxi polymorfonukleárních leukocytů nebo imunoaderenci. Od této doby byly obšírně studovány vztahy mezi abnormální aktivací komplementu a různými chorobami, zejména chorobami imunitního systému a jako výsledek bylo prokázáno těsné spojení autoimunitních chorob s komplementem. Příklady autoimunitních chorob působených abnormální aktivací komplementu zahrnují autoimunitní hemolytickou anémii, autoimunitní trombocytopenii, leukopenii, glomerulonefritidu, systemický Lupus erythematosus, sérovou chorobu a periarteritis nodosa.

Předpokládá se léčení takovýchto chorob v prvním stádiu inhibicí aktivace komplementu nebo aktivovaného komplementu. Autoři vynálezu zkoušeli inhibiční účinnost sloučenin podle vynálezu vůči $C1$ esteráze a kromě toho vliv těchto sloučenin na komplementární systém, hodnocení těchto sloučenin jako léčiv pro léčení chorob autoimunitního systému.

2) Komplementární hemolýza

Komplementární hemolýza se široce používá jako způsob titračního stanovení komplementu. Princip této metody je založen na skutečnosti, že hemolýza je způsobena aktivací komplementu, když se komplement přidá ke komplexu (imunokomplexu) erythrocytů a jejich protilátek. Stupeň hemolýzy kolísá v poměru dodaného komplementu. Proto, když se smísí známé množství komplementu s inhibítoem $C1$ -esterázy, musí být hemolýza potlačena podle účinností inhibitorů. Sloučeniny podle vynálezu mající účinnost inhibitorů $C1$ -esterázy vykazují silnou inhibici komplementární hemolýzy, jak je uvedeno v tabulce 2.

III. Forssmanův šok:

Na rozdíl od ostatních zvířat mají morčata na povrchu svých orgánů specifické antigeny zvané Forssmanovy antigeny, které specificky reagují s protilátkami ovčích erythrocytů. Forssmanův šok je založen na výše uvedeném principu a je to šok působený podáním protilátek ovčích erythrocytů morčatům. Forssmanův šok byl podrobně zkoumán a bylo definitivně zjištěno, že tento šok je modelovým případem, při kterém hraje komplement hlavní úlohu a tento šok je spojen s klasickým průběhem, při kterém je komplementární systém postupně aktivován počínaje $C1$. Protože účast komplementu při autoimunitních chorobách byla prokázána, lze použít Forssmanův šok pro testování léčiv vhodných pro léčení autoimunitních chorob. Léčiva vhodná pro léčení Forssmanova šoku jsou také vhodná pro léčení autoimunitního systému.

Sloučeniny podle vynálezu jsou účinné pro léčení Forssmanova šoku orálním podáním, jak je uvedeno v tabulce 3.

(Antikomplementární účinnost)

1) Anti- $C1$ (Cl_r , Cl_s) účinnost a inhibice komplementární hemolýzy:

Účinnost anti- $C1$ -esterázy (Cl_r , Cl_s) byla stanovena metodou Okamury a spol. (K. Okamura, M. Muramatsu, a B. Fujii, Biochem. Biophys. Acta, 295, 252-257 (1973)). Inhibice komplementární hemolýzy byla stanovena metodou Bakera a spol. (B. R. Baker a E. H. Erickson, J. Med. Chem., 12, 408-414 (1969)). Získané výsledky jsou uvedeny v tabulce 2. Hodnoty v tabulce 2 mají následující významy:

Cl_r : molární koncentrace testované sloučeniny, která inhibuje 50 % schopnosti Cl_r hydrolyzovat AAME (acetylargininmetylester) (ID_{50}).

Cl₅: molární koncentrace testované sloučeniny, která inhibuje 50 % schopnosti Cl₅ hydrolyzovat ATEE (acetyltyrosinetyl ester) (ID₅₀).

Čísla v závorkách udávají % inhibice při koncentraci sloučeniny $1 \cdot 10^{-5} M$.

Inhibice komplementární hemolýzy (%):

Inhibiční účinnost je uvedena formou procentuální inhibice sloučeniny při různých koncentracích.

Sloučenina číslo: Číslo sloučeniny odpovídá číslu z příkladů.

T a b u l k a 2

Sloučenina	Anti-Cl účinnost		Inhibice komplementární hemolýzy (%)		
	Cl ₅	Cl ₅	1×10^{-5}	1×10^{-6}	1×10^{-7}
1	(32)	4×10^{-7}	97	70	6
2	(35)	7×10^{-7}	100	91	29
3	(38)	3×10^{-7}	93	25	0
4	1×10^{-5}	4×10^{-7}	100	96	48
5	(41)	3×10^{-7}	98	83	5
6	9×10^{-6}	4×10^{-7}	100	100	75
7	3×10^{-6}	3×10^{-7}	96	46	4
8	(47)	2×10^{-6}	100	93	34
9	(41)	4×10^{-7}	100	68	8
10	(48)	8×10^{-7}	100	86	20
11	(24)	2×10^{-7}	100	57	0
12	(24)	8×10^{-8}	100	59	0
13	(46)	5×10^{-7}	100	78	3
15	5×10^{-6}	9×10^{-7}	96	52	6
16	(35)	3×10^{-6}	100	89	25
18	(37)	2×10^{-6}	100	100	46

2) Forssmanův šok:

Pokus byl proveden metodou I. G. Offernesse a spol. (Biochem. Pharmacol., 27 (14), 1873-1878/1978)). Byli použiti samci morčat Hartlay o hmotnosti asi 350 g. Každému morčeti kontrolní skupiny byl intravenózně podán hemolysin (minimální dávka působící šok) (obchodní hemolysin, obsah 5 000 j. stanovený metodou dle Ogata) a byla stanovena doba uhynutí zvířat. Každému morčeti ošetřované skupiny byl podán intravenózně hemolysin poté, co byly zvířatům podány sloučeniny podle vynálezu (100 mg/kg) a byla stanovena doba nutná k uhynutí.

T a b u l k a 3

Kontrolní skupina (s)	Skupina ošetřená sloučeninami	
	Sloučenina č. 1	Sloučenina č. 2
917	přežívá	přežívá
221	1 291	1 108
320	390	přežívá
198	504	1 255
715	613	přežívá
627	404	980
354	868	855

Způsob podání:

Sloučeniny připravené způsobem podle vynálezu je nevhodnější podávat orálně, ačkoliv mohou být podávány intrarektálně nebo injekčně. Je možno je použít jako léčiva buď samotné nebo v kombinaci s jinými léčivy. Je běžné je podávat ve formě medicijních přípravků, ačkoliv mohou být podávány také jako jednotlivé substance bez přísad. Příklady medicijních přípravků zahrnují tablety, prášky, kapsle, sirupy a roztoky. Orální přípravky mohou obsahovat běžné přísady jako jsou pojiva, ředidla, kluzné látky, látky usnadňující rozpad a excipienty. Orální roztoky mohou ve formě vodných nebo olejových suspenzí, roztoků, emulzí, sirupů nebo elixírů, nebo ve formě suchého sirupu, který se před použitím rozpustí vodou nebo jiným vhodným rozpouštědlem. Roztoky mohou obsahovat běžné přísady jako jsou suspenzační činidla, chuťové přísady, ředidla nebo emulgátory. Pro injekce mohou být použity vodné nebo olejové suspenze.

Dávkování:

Sloučeniny připravené způsobem podle vynálezu mohou být podávány živočichům (včetně lidí) orálně v dávce od 10 do 200 mg denně nebo intravenózní injekcí v dávce od 1 do 20 mg/den. Nicméně tyto dávky jsou uvedeny pouze jako příklady. Vhodné dávky pro pacienta se stanoví podle věku a tělesné hmotnosti pacienta a podle stavu nemoci.

Příklady farmaceutických prostředků jsou uvedeny dále.

Příklady farmaceutických prostředků:

1) Kapsle:

Sloučenina podle vynálezu	100,0 mg
laktóza	59,0 mg
krystalická celulóza	33,4 mg
kalciumkarboxymethylcelulóza	3,6 mg
stearát hořečnatý	4,0 mg
celkem	200,0 mg

2) Jemné granule:

sloučenina podle vynálezu	50,0 mg
laktóza	249,0 mg
mannitol	75,0 mg
kukuřičný škrob	110,0 mg
hydroxypropylcelulóza	16,0 mg
celkem	500,0 mg

3) Injekce:

sloučenina podle vynálezu	5,0 mg
voda pro injekce	2 ml

Injekce se připraví běžným způsobem.

Toxicita:

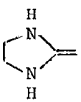
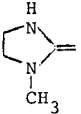
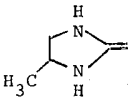
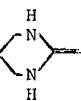
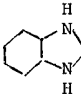
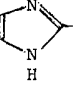
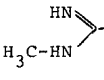
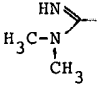
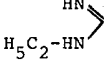
Střední letální dávka (LD_{50}) sloučeniny podle vynálezu je uvedena v tabulce 4.

T a b u l k a 4

Sloučenina číslo	I. P.	LD_{50} mg/kg (mýš)	P. O.
2	19	> 3 000	

Dále uvedené příklady slouží k bližšímu objasnění způsobu podle vynálezu a předložený vynález nikterak neomezuje.

• T a b u l k a 5

Sloučenina	$ \begin{array}{c} R_1 - N \\ R_2 \diagup \quad \diagdown \\ \quad \quad N \\ R_3 \end{array} $	Sůl	t. t.	$ \begin{array}{c} \text{KBr} \\ \text{IČ}_{\text{max}} \text{ cm}^{-1} \\ (-\text{COO}-) \end{array} $
1	$ \begin{array}{c} \text{H}_3\text{C} - \text{N} \\ \text{H}_3\text{C} - \text{HN} \end{array} $	HCl.MSA 2MSA	269-271 271-274	
2		2HCl 2MSA	274-277 (d) 242-244 (d)	
3		2MSA	240-242	
4		2MSA	198-204	
5		2MSA	240-242	
6		2HCl	188 (d)	
7		2HCl	288-290 (d)	
8		2HCl	255-259 (d)	
9		2MSA	241-243 (d)	
10		2MSA	238-242	
11	$ \begin{array}{c} \text{H}_3\text{C}-\text{N} \\ \text{H}_5\text{C}_2-\text{HN} \end{array} $	HCl.MSA		1 730
12	$ \begin{array}{c} \text{H}_5\text{C}_2-\text{N} \\ \text{H}_5\text{C}_2-\text{HN} \end{array} $	HCl.MSA		1 730

T a b u l k a 5 - pokračování

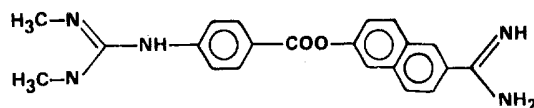
Sloučenina č.	$ \begin{array}{c} R_1 - N \\ R_2 \searrow \\ N \\ R_3 \end{array} $	Sůl	t. t.	$ \begin{array}{c} KBr \\ \text{IC} \\ \text{max} \\ \text{cm}^{-1} \\ (-COO-) \end{array} $
13	$ \begin{array}{c} HN \\ \diagup \\ H_3C-(CH_2)_3-HN \end{array} $	2MSA	240-243	
14	$ \begin{array}{c} H_3C-N \\ \diagup \\ H_3C-(CH_2)_3-HN \end{array} $	2HCl		1 720
15	$ \begin{array}{c} HN \\ \diagup \\ HO-(CH_2)_2-HN \end{array} $	2HCl	205-208 (d)	
16	$ \begin{array}{c} HN \\ \diagup \\ H_3CCONH-(CH_2)_2-HN \end{array} $	2HCl		1 725
17	$ \begin{array}{c} HN \\ \diagup \\ C_{15}H_{31}COO-(CH_2)_2-HN \end{array} $	2C ₁₅ H ₃₁ COOH	105-109 (d)	
18	$ \begin{array}{c} HN \\ \diagup \\ \text{C}_6\text{H}_5-CH_2-O-(CH_2)_2-HN \end{array} $	2HCl	136-140 (d)	
19	$ \begin{array}{c} H_3C-N \\ \diagup \\ H_3CCONH-(CH_2)_2-HN \end{array} $	HBr.MSA	154 (d)	

MSA znamená metansulfonát

"d" v závorce znamená rozklad

P ř í k l a d 1 (sloučenina číslo 1)

Syntéza 6-amidino-2-naftyl-4-(2,3-dimetyl)guanidinobenzoátu



K 7,9 g 4-(2,3-dimetylguanidinbenzoové kyseliny) (hydrochlorid), se přidá 8,24 g 6-amidino-2-naftolmetansulfonátu a 10 g DCC a dále se přidá 25 ml bezvodého pyridinu a výsledná směs se míchá přes noc při teplotě místnosti. Ke směsi se přidá 200 ml acetonu. Vzniklá sraženina se odfiltruje. Ke sraženině se přidá 30 ml vody. Nerozpustné látky se odstraní filtrací.

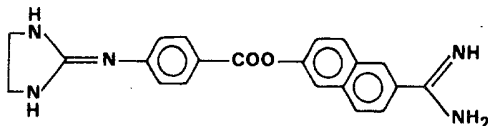
Filtrát se destiluje za sníženého tlaku a ke zbytku se přidá 200 ml acetonu. Vzniklá sraženina se odfiltruje. Sraženina se suspenduje ve 30 ml DMF, míchá se a k supenzi se přidá 3,1 g kyseliny metansulfonové. Ke vzniklé směsi se přidá 200 ml éteru a rozpouštědlo se odstraní dekantací. Ke zbytku se přidá 60 ml etanolu a směs se míchá.

Sraženina se odfiltruje a získá se tak 10,31 g 6-amidino-2-naftyl-4-(2,3-dimetyl)-guanidino-benzoát-dimetylsulfonátu. Alternativně se k 1 g hydrochloridu 4-(2,3-dimetyl)-guanidinobenzoové kyseliny, 1,16 g 6-amidino-2-naftolmetansulfonátu a 1,27 g DCC přidají 3 ml bezvodého pyridinu a výsledná reakční směs se zpracuje výše uvedeným postupem.

Získá se 0,96 g 6-amidino-2-naftyl-4-(2,3-dimethyl)guanidinobenzoát-hydrochlorid-metansulfonátu.

P ř í k l a d 2 (sloučenina č. 2)

Syntéza 6-amidino-2-naftyl-4-(2-imidazolinyl)aminobenzoátu



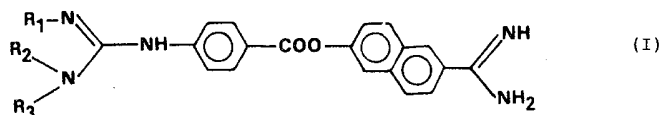
K 1,03 metansulfonátu 4-(2-imidazolinyl)aminobenzoové kyseliny, 0,96 g 6-amidino-2-naftolmetansulfonátu, 42 mg DMAP a 1,06 g DCC se přidá 5 ml bezvodého pyridinu. Výsledná směs se míchá přes noc při teplotě místnosti. Ke směsi se přidá 50 ml acetonu a vzniklá sraženina se oddělí filtrací. Ke sraženině se přidá 40 ml DMF. Po míchání se vzniklá sraženina odfiltruje a ke sraženině se přidá 20 ml vody. Nerozpustné látky se odfiltrují. Filtrát se destiluje za sníženého tlaku. Ke zbytku se přidá 200 ml acetonu. Vzniklá sraženina se odfiltruje, získá se 0,8 g 6-amidino-2-naftyl-4-(2-imidazolinyl)aminobenzoát-dimetansulfonátu.

Alternativně, 4 g hydrochloridu 4-(2-imidazolinyl)aminobenzoové kyseliny, 4,67 g 6-amidino-2-naftol-metansulfonátu a 0,2 g DMAP se rozpustí v 60 ml bezvodého pyridinu, přidá se 5,13 g DCC k roztoku a pak se reakční směs zpracuje výše uvedeným způsobem, přes karbonátovou sůl; získá se 2,35 g dihydrochloridu 6-amidino-2-naftyl-4-(2-imidazolinyl)aminobenzoátu.

Sloučenina číslo 3 až 19 se získají podle příkladů 1 a 2.

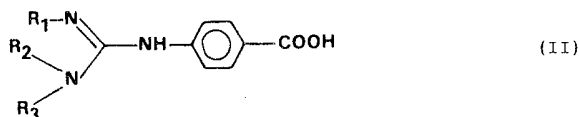
P Ř E D M Ě T V Y N Á L E Z U

1. Způsob výroby nových amidinových derivátů obecného vzorce I

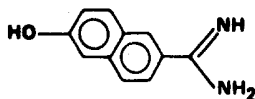


kde R_1 znamená atom vodíku, nebo přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, R_2 znamená atom vodíku nebo metylovou skupinu, R_3 znamená přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, nebo skupinu obecného vzorce $R_4 - B - (CH_2)_n -$, kde n má hodnotu 1 nebo 2, B znamená $-O-$ nebo $-NH-$ a R_4 znamená atom vodíku, skupinu R_5-CO- nebo $\text{benzene ring}-CH_2-$, R_5 znamená přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s 1 až

15 atomy uhlíku, nebo R_1 a R_3 spolu se 2 až 4 uhlíkovými atomy tvoří kruh, popřípadě obsahující dvojnou vazbu a přímé nebo rozvětvené alkylové skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku jako substituenty, a jejich farmaceuticky přijatelných adičních solí s kyselinami, vyznačující se tím, že se nechá reagovat karboxylová kyselina obecného vzorce II



kde R_1 , R_2 a R_3 mají výše uvedený význam, nebo její reaktivní derivát, se 6-amidino-2-naftolem vzorce III



(III)

nebo výhodně s jeho adiční solí s kyselinou, a získané sloučeniny se popřípadě převedou na farmaceuticky přijatelné adiční sole s kyselinami.

2. Způsob výroby nových amidinových derivátů obecného vzorce I podle bodu 1, kde R_1 znamená atom vodíku, nebo přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, R_2 znamená atom vodíku nebo metylovou skupinu, R_3 znamená přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, nebo R_1 a R_3 spolu se 2 až 4 uhlíkovými atomy tvoří kruh, popřípadě obsahující dvojnou vazbu a přímé nebo rozvětvené alkylové skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku jako substituenty, a jejich farmaceuticky přijatelných adičních solí s kyselinami, vyznačující se tím, že se nechá reagovat karboxylová kyselina obecného vzorce II, kde R_1 , R_2 a R_3 mají výše uvedený význam, nebo její reaktivní derivát, se 6-amidino-2-naftolem vzorce III, nebo výhodně s jeho adiční solí s kyselinou, a získané sloučeniny se popřípadě převedou na farmaceuticky přijatelné adiční soli s kyselinami.