



(12)

BREVET DE INVENTIE

Hotărârea de acordare a brevetului de invenție poate fi revocată
în termen de 6 luni de la data publicării

(21) Nr. cerere: **92-200477**

(22) Data de depozit: **07.04.92**

(30) Prioritate: 09.04.91/DE/P 41 11394.2

(41) Data publicării cererii:
BOPI nr.

(42) Data publicării hotărârii de acordare a brevetului:
30.12.94 BOPI nr. 12/94

(45) Data publicării brevetului:
BOPI nr.

(61) Perfecționare la brevet:
Nr.

(62) Divizată din cererea:
Nr.

(86) Cerere internațională PCT:
Nr.

(87) Publicare internațională:
Nr.

(56) Documente din stadiul tehnicii:
EP A, 236163; 236164

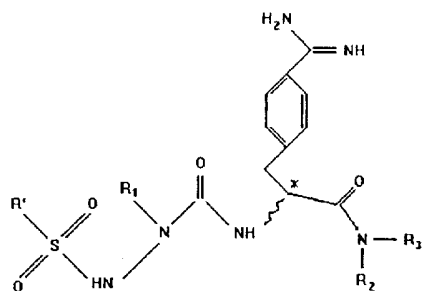
(71) Solicitant: Behringwerke Aktiengesellschaft, Marburg, DE

(73) Titular: (71)

(72) Inventatori: Werner Stüber, Gerhard Dickneite, DE

(54) Derivați de amidinofenilalanină și procedeu pentru prepararea lor

(57) Rezumat: Invenția se referă la compuși pe bază de amidinofenilalanină, cu formula generală I :



(11)

în care R' reprezintă o grupă naftil sau fenil sau o grupă croman, R₁ reprezintă hidrogen, alchil inferior, hidroxiialchil, aralchil, R₂ și R₃ reprezintă câte o grupă alchil sau formează împreună cu atomul de azot un ciclu, eventual substituit, care prezintă proprietăți antitrombotice, superioare și pot fi incluși într-o compoziție de diagnosticare a trombozei sau într-un medicament pentru terapia acestora, precum și la un procedeu pentru prepararea acestor compuși.

Revendicări: 12



Prezenta invenție se referă la derivați de amidinofenilalanină și la un procedeu pentru prepararea acestora, compuși care prezintă proprietăți antitrombotice superioare, utilizabili în compoziții de diagnosticare a trombozei sau în medicamente pentru terapia acesteia.

Este cunoscut că diferite condiții patofiziologice duc la un consum de anti-trombină III (AT III), inhibitorul principal al trombinei în plasmă. O cădere a AT III duce la un risc de tromboză mărit, așa cum se știe între altele și din cazuri cu o lipsă din naștere a AT III. O cădere al valori sub 75% sub normal, are drept urmare complicații tromboembolice. Aceste complicații apar cel mai des sub forma unei coagulări între vase, după operații și la stări de șoc. În multe cazuri apar în acest mod coagulări ale sângelui periculoase pentru viață. Pentru terapia și profilaxia îmbolnăvirilor trombotice se folosesc, până acum, în medicină, anticoagulanți cu mod de acțiune diferite. Pentru combaterea acută a unui risc de tromboză se folosesc substanțe cum sunt AT III, heparină și de curând și hirudină. Profilaxii pe termen lung se realizează cu derivați de cumarină și indandionă. Anticoagulanții menționați prezintă însă parțial dezavantaje considerabile.

De exemplu, heparina poate fi aplicată, datorită structurii de polizaharidă numai parenteral și acțiunea ei depinde și de un izomer imagine de oglindă de antitrombină III, capabilă de a funcționa. Cumarinele acționează direct împotriva sintezei proteinei, prin aceea că factorii de coagulare depinzând de vitamina K, II, VII, IX și X nu mai sunt puși la dispoziție în mod suficient și astfel potențialul de coagulare se reduce. Din aceasta rezultă o prelungire în timp a acțiunii. Ca efecte secundare cunoscute apar necroze hemoragice ale pielii sau nausea și căderea părului.

Față de acestea, inhibitorii de trombină cu moleculă mică au avantajul că acționează direct asupra trombinei, independent de alți factori prezenți, prin aceea că se leagă direct de centrul activ și cu aceasta închid enzima în mod constant. Pe baza structurii lor chimice aceste substanțe pot fi aplicate oral și își desfășoară eficiența imediat.

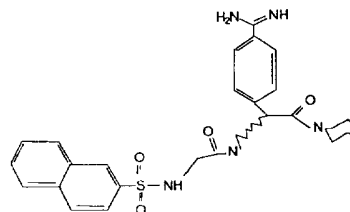
Sunt cunoscuți, în mod deosebit,

derivații de aminoacizi pe bază de arginină sau amidinofenilalanină. Din prima grupă fac parte compuși cum ar fi D-fenilalanil-L-prolilarginaldehidă și acidul (2R, 4R)- 4-metil-1-[N2-(3-metil-1,2,3,4-tetrahidro-8-chinolinsulfonil-L-arginil]-2-piperidincarboxilic monohidrat (MD 805).

MD 805 este un inhibitor de trombină specific, competitiv, care se folosește și în mod terapeutic. Un alt derivat cunoscut de amidinofenilalanina este β -naftilsulfonil-glicil-R,S-4-amidinofenilalanil-piperidida (NAPAP). Astfel, se cunosc derivați ai NAPAP în care glicina este înlocuită printr-un aminoacid cu structura $\text{NH}_2\text{-CHR}_1\text{-COOH}$, în care: R_1 este o grupă alchil inferior, o grupă hidroxi alchil inferior, o grupă fenil sau o grupă 4-hidroxifenil (EO nr. 0236163 și EP nr. 1236164). 4-amidinofenilalanina (Aph) poate fi N-metilată la N-metil-Aph. Se cunosc, de asemenea, derivați de NAPAP substituiți la arilsulfonil, la punțile de glicină și la nivelul piperidină. Conform acestora, cel mai adecvate sunt grupele *alfa*- sau *beta*-naftilsulfonil la N terminal, iar dimpotrivă grupele de heteroarilsulfonil cum ar fi 8-chinolinsulfonil sunt mai dezavantajoase, cu potențiale de 10 ori mai puține.

Un dezavantaj al aminoacizilor naturali ca verigă de punte între radicalul de naftil hidrofoab și Aph este posibilitatea de scindare enzimatică a legăturii de amidă la Aph. Acest dezavantaj devine deosebit de vădit la o administrare orală. O înlocuire prin alte verigi de punte, cum ar fi β -alanina în loc de glicină, duce însă la pierderi vădite de eficiență cu privire la inhibarea trombinei. Și înlocuirea prin iminoacizi, cum ar fi prolina, duce la o pierdere a eficienței.

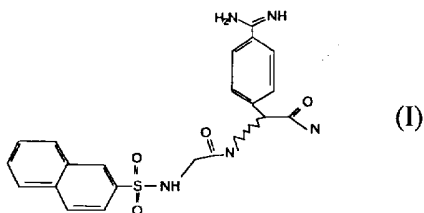
NAPAP are structura chimică corespunzătoare formulei:



și este folosită ca inhibitor de trombină.

Invenția lărgeste gama derivaților de amidinofenilalanină cu noi compuși, cu

proprietăți superioare terapeutice, care prezintă structura chimică corespunzătoare formulei generale I:



în care, R' reprezintă o grupă naftil sau fenil, care poate fi substituită cu 1 până la 3 grupe alcoxi, conținând până la 3 atomi de carbon sau cu până la 5 grupe alchil, conținând 1 până la 2 atomi de carbon sau o grupă croman, care poate fi substituită cu până la 5 grupe metil: R₁ reprezintă un atom de hidrogen, o grupă alchil inferioară cu până la 4 atomi de carbon, o grupă hidroxi-alchil, o grupă aralchil cu până la 7 atomi de carbon sau o grupă carboxi-alchil cu până la 4 atomi de carbon, R₂ și R₃ putând forma cu atomul de azot un ciclu care poate fi substituit cu o grupă carboxil, hidroxil sau hidroxi-alchil cu până la 3 atomi de carbon și X reprezintă structura R sau S, de preferință structura R.

Compușii cu formula generală I, conform invenției, se prepară prin tratarea unui derivat de hidrazină cu formula generală:



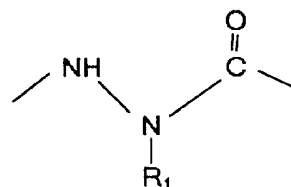
în care, R' și R₂ au semnificațiile de mai sus, cu un agent de carbonilare uzual, de preferință *p*-nitrofenilester al acidului cloroformic, în soluție și produsul de reacție reacționează cu *p*-amidinofenildialchilamidă, în care grupele alchil au semnificațiile de la R₂ și R₃ sus-menționate.

Invenția prezintă avantajul obținerii unor compuși noi cu o stabilitate mărită, pe lângă o mărire considerabilă a eficienței terapeutice.

O deosebire esențială a compușilor, conform invenției, constă în aceea că atomul care este legat de R₁ este un atom de azot în loc de un atom de carbon.

În mod surprinzător, activitatea antitrombotică a putut să fie mărită în mod

considerabil printr-o înlocuire a glicinei de NAPAP prin resturi de azaaminoacizi. Resturile de azaaminoacizi sunt compuși cunoscuți, care se pot reprezenta prin următoarea formulă:



Elementul de structură al azaaminoacizilor a condus la structuri așa cum sunt reprezentate mai sus.

În mod surprinzător β-naftil-sulfonilazaglicil-D-amidinofenil-alanil-piperidida depășește cu o valoare de 5 ori eficiența compusului de glicină. Combinația dintre azaaminoacizi cu resturi hidrofobe R; conform formulei I, duce la compuși cu valori KI și IC₅₀ în domeniul picomolar. În plus, azaaminoacizii conținuți în compuși duc la o rezistență a acestora față de descompunerea enzimatică, astfel, încât compușii, conform invenției, sunt caracterizați printr-o stabilitate mărită, pe lângă o mărire considerabilă a eficienței.

Prepararea compușilor, conform invenției, are loc prin metode descrise, de exemplu, în Houben-Weyl "Metode ale chimiei organice", vol.15 (1+2), Georg Thieme Verlag Stuttgart, 1974, editura Erich Wünsch sau Pharmazie 39, 228 (1984).

De preferință, se cuplează mai întâi Boc-cianofenilalanina la "componenta de amină". Drept componente de amină se folosesc, de preferință, amine ciclice cum ar fi piperidina, metilpiperidina sau hidroxi-metilpiperidina. Obținerea legăturii de peptidă are loc lucrându-se, de preferință, cu o carbodiimidă în prezență de hidroxibenzotriazol în dimetilformamidă sau cu un solvent asemănător.

După izolarea compusului protejat N-alfa se îndepărtează grupa de protecție, în acest caz grupa Boc (terț-butiloxycarbonil), prin acidoliză. Pentru această se folosește, de preferință, acid trifluor acetic, eventual într-un solvent cu dicloretan sau HCl în acid acetic

pentru scindare.

Cuplarea azaaminoacidului are loc, de exemplu, prin metoda cu ester activ, în care un derivat de hidrazină protejat se lasă să reacționeze cu esteri ai acidului formic, formându-se ester activ. Ca ester activ se folosește mai ales *p*-nitrofenilester. Altă posibilitate este o activare a grupei amino din radicalul de cianfenil, formându-se un izocianat, urmat de o reacție cu un derivat de hidrazină. Funcțiunile *N-beta* ale hidrazinei sunt blocate în reacție prin grupele de protecție cunoscute în sine, printre care se folosește mai ales grupa benziloxycarbonil și deosebit de preferată este grupa terț-butiloxycarbonil.

După scindarea acidolitică a grupei de protecție se cuplează o clorură de acid sulfonic aromatic, heteroaromatic sau heterociclic într-un solvent cum ar fi, tetrahidrofuran, dioxan, diclormetan sau dimetilformamidă (DMF) cu adăugarea unei baze cum ar fi, *N*-metilmorfolina, trietilamina sau diizopropil-etilamina. Este însă favorabil să se cupleze mai întâi derivatul de clorură de acid sulfuric la derivatul de hidrazină. Prin aceasta se poate evita introducerea unei grupe de protecție. Transformarea funcției cian în funcția amidină are loc conform condițiilor de reacție cunoscute. De preferință, derivatul corespunzător de cianfenilalanină în trietilamină/piridină se tratează timp de câteva zile cu hidrogen sulfurat. Tioamidele formate prin aceasta se izolează și se transformă cu un agent de metilare cum ar fi iodura de metil în compusul metilester al acidului tiomic. Prin tratare cu compuși de amoniu cum ar fi, de exemplu, acetat de amoniu, de preferință în metanol ca solvent, se poate obține compusul dorit de amidinofenilalanină.

Compușii se purifică conform metodelor uzuale. De preferință, se folosește cromatografia pe materiale de gel permeabile cum ar fi, Sephadex LH-20 sau o cromatografie cu un schimbător de ioni pe materiale cum ar fi CM-celuloza, folosindu-se, de preferință, un acetat tampon. Compușii, conform invenției, se verifică în ceea ce privește puritatea prin cromatografie în strat subțire și prin cromatografie lichidă de înaltă performanță (HPLC). Identitatea se determină cu ajutorul analizei elementare și RNM.

În continuare, se dau, exemple de

preparare a compușilor, conform invenției.

Exemplul 1. Prepararea β -naftilsulfonil-azaglicil-*D-p*-amidinofenilalanil-piperididei.

1. *Boc-D-p*-cianfenilalanil-piperidida

Se încălzesc la fierbere 50 g (255 mmoli) bromură de *p*-cianbenzil, 55 g (255 mmoli) dietilester al acidului acetamidomalonic și 2 g iodură de potasiu, în 250 ml dioxan absolut. La acestea se adaugă prin picurare, în timp de 3 h, o soluție obținută proaspăt din 6 g (260 mmoli) sodiu în etanol. După alte 3 h de fierbere la reflux, se răcește la 80°C și se adaugă timp de 3 h 170 ml soluție de hidroxid de sodiu 3N. Amestecul se încălzește timp de 4 h la 95°C. După răcire se reglează pH-ul la 1 cu soluție HCl 6N și dioxanul se evaporă. Precipitatul eventual format se filtrează, pH-ul se aduce la 9 cu soluție de hidroxid de sodiu și se extrage de două ori cu acetat de etil. Faza apoasă se reglează din nou la pH-ul cu soluție de acid clorhidric, în acest caz cristalizând *N*-acetilcianfenilalanina. Cristalele se colectează, se spală cu apă de mai multe ori și se usucă în vid înaintat. Cantitatea produsă : 47 g (79,2% din cea teoretică).

Examinarea purității: prin cromatografie în strat subțire (DC): factorul de retenție $R_f=0,5$ (cloroform 50/metanol 10/acid acetic glacial 2,5 părți în volume).

Din acest produs 24 g se dizolvă în apă și cu adaos de soluție de hidroxid de sodiu 3N se reglează pH-ul la 6-6,5. La aceasta se adaugă 500 mg acilază și se menține pentru depunere 4 zile la 37°C. Apoi soluția este eliberată de acilază prin ultrafiltrare și se concentrează la un volum de un litru. După reglarea pH-ului la 1, se extrage de mai multe ori cu acetat de etil. Faza organică se spală cu soluție de NaCl puțină, concentrată, se usucă peste sulfat de sodiu și solventul se evaporă. Se obțin 8,2 g *N*-acetil-*D*-cianfenilalanină (82% din cantitatea teoretică).

La 8 g din acest compus se adaugă 22 ml acid acetic glacial și 4,3 ml acid clorhidric concentrat cu 40 ml apă și se încălzește la fierbere timp de 24 h. După evaporarea soluției de scindare și antrenarea cu metanol a urmelor antrenate de acid, se reprecipită din metanol/dietileter.

Cantitatea produsă: 6,6 g (85% din cea teoretică).

Se dizolvă 5 g clorhidrat de *D*-cian-

fenilalanină în 14 ml apă sub adaos de 7,5 ml diizopropiletilamină. La aceasta se adaugă o soluție de 6 g terț-butiloxycarbonil-oxiimino-2-fenilacetonitril în 17 ml dioxan și se agită peste noapte; se adaugă 40 ml apă și 50 ml acetat de etil. Faza apoasă se separă și faza organică se extrage încă o dată cu carbonat acid de potasiu; fazele apoase reunite se spală încă o dată cu 10 ml dietileter și apoi se aduc la pH=3 cu soluție de acid clorhidric. Se extrage de 3 ori cu acetat de etil, se spală cu soluție de clorură de sodiu și faza organică se usucă peste sulfat de sodiu. După evaporarea solventului se obțin 5,6 g (78%) Boc-D-cianofenilalanină.

Se dizolvă 3,26 g (10 mmoli) Boc-D-cianofenilalanina, 1,49 g (11 mmoli) dicitclohexilcarbodiimidă (DCCI) în 50 ml dimetilformamidă (DMF) și se agită timp de o oră. Se adaugă 1 ml piperidină și se agită peste noapte. Dicitclohexilureea precipitată se filtrează. DMF se distilă și reziduul se preia în acetat de etil. Se spală de 3 ori cu carbonat acid de potasiu, de 3 ori cu sulfat acid de potasiu 1M și de 3 ori cu soluție saturată de NaCl. După uscarea fazei organice cu sulfat de sodiu și distilarea solventului se obțin 3,16 g (80% din cantitatea teoretică) Boc-D-cianfenilalanil-piperididă.

Controlul purității: DC Rf = 0,27 (cloroform).

2. Clorhidrat de D-cianfenilalanil-piperidină

Se dizolvă 3 g din compusul cu Boc protejat în 50 ml HCl 1,2N în acid acetic glacial și se agită 30 min la temperatura mediului ambiant. Reactivul de scindare se distilă în vid, se antrenează în toluen, iar reziduul este frecat cu puțin dietileter. Cristalele se colectează și se usucă în vid. Cantitatea obținută: 2,2 g.

3. Boc-azaglicil-D-cianofenilalanil-piperidină

Se dizolvă 2,08 g (7 mmoli) Boc-azaglicin-p-nitrofenilester și 2,06 g (7 mmoli) cianfenilalanil-piperididă în 50 ml DMF. După adăugare de 2,4 ml (14 mmoli) diizopropiletilamină se agită o zi la întuneric, la temperatura camerei. Solventul se distilă în vid, reziduul se preia în acetat de etil și se spală de 3 ori cu soluție de sulfat acid de potasiu, de 3 ori cu soluție de carbonat acid de potasiu și de 2 ori cu soluție concentrată de

NaCl. Faza organică este uscată peste sulfat de sodiu și solventul se evaporă. Reziduul se amestecă cu eter diizopropilic, cristalele se colectează și se usucă. Se obțin 2,29 g Boc-azaglicil-D-cianfenilalanil-piperididă.

4. β-naftilsulfonil-azaglicil-D-cianfenilalanil-piperididă

Se dizolvă 2,08 g (5 mmoli) Boc-azaglicil-D-cianfenilalanil-piperididă în soluție de 50 ml HCl 1,2N în acid acetic glacial și se agită 30 min la temperatura ambiantă. După evaporarea agentului de scindare și antrenare cu toluen în vid, reziduul se freacă cu eter și cristalele se colectează. Cristalele se dizolvă apoi în 50 ml diclormetan cu adaos de 1,7 ml (10 mmoli) diizopropiletilamină. La aceasta se adaugă 1,134 g clorură de β-naftilsulfonil și amestecul se agită peste noapte la temperatura camerei. Solventul se distilă, reziduul se preia în acetat de etil și se spală de 3 ori cu soluție de sulfat acid de potasiu 1M, de 3 ori cu soluție de carbonat acid de potasiu și de 2 ori cu soluție concentrată de NaCl. Faza organică se usucă peste sulfat de sodiu și solventul se evaporă. Se obțin 1,75 g β-naftilsulfonil-azaglicil-D-cianfenilalanil-piperididă.

5. β-naftilsulfonil-azaglicil-D-amidino-fenilalanilpiperididă

Se dizolvă 1 g din compusul obținut mai sus în 30 ml piridină uscată și după un adaos de 1 ml trietilamină se introduce timp de 3 h hidrogen sulfurat gazos. Se menține timp de 3 zile la temperatura camerei și apoi se toarnă peste un amestec din 100 g gheață și 50 ml acid clorhidric concentrat. Precipitatul este absorbit și spălat cu apă. Tioamida se preia, după uscare, în 50 ml acetonă și se tratează cu 1,5 ml iodură de metil. Se fierbe la reflux timp de 30 min. După răcire se precipită cu eter dietilic. Precipitatul se dizolvă în diclormetan și se spală cu apă de 2 ori. După uscarea fazei organice peste sulfat de sodiu și îndepărtarea solventului, reziduul se preia în 30 ml metanol uscat și se adaugă 200 mg acetat de amoniu. Se încălzește apoi 3 h, la 60°C. Solventul se evaporă în vid și produsul se putrifacă prin cromatografie pe ^RSephades LH-20 în metanol. Cantitatea obținută: 590 mg. Controlul purității: punct de topire 182°C. DC: RF - 0,48 (cloroform 50/metanol 10/acid acetic glacial 2,5/părți în volume).

Controlul identității:

Determinarea masei molare (Bombardament cu atomi rapizi) $M^+ + H + 523$.

Exemplul 2. Prepararea 2,2,5,7,8-pentametilcroman-6-sulfonil(Pmc)-azaglicil-D-amidinofenilalanilpiperidinei

Pm-cazaglicil-D-p-amidinofenilalanilpiperidină

Fazele 1...3 se efectuează ca în exemplul precedent.

4. Pmc-azaglicil-D-cianfenilalanilpiperididă

Se dizolvă 1,67 g (4 mmoli) Boc-azaglicil-D-cianfenilalanil-piperididă în 50 ml soluție de HCl 1,2N în acid acetic glacial și se agită la temperatura camerei timp de 30 min. După evaporarea agentului de scindare și după antrenare cu toluen în vid, reziduul se freacă cu eter și se colectează cristalele. Cristalele se dizolvă în 50 ml diclormetan cu adaos de 1,36 ml (8 mmoli) diizopropiletilamină. La aceasta se adaugă 1,35 g clorură de Pmc și amestecul se agită peste noapte la temperatura camerei. Solventul se distilă, reziduul se preia în acetat de etil și se spală de 3 ori cu soluție de sulfat acid de potasiu 1M, de 3 ori cu soluție de carbonat acid de potasiu și de 2 ori cu soluție concentrată de NaCl. Faza organică este uscată peste sulfat de sodiu și solventul se evaporă. Se obțin 1,95 g Pmc-azaglicil-D-cianfenilalanilpiperididă.

5. Pmc-azaglicil-D-amidinofenilalanilpiperididă

Se dizolvă 1,5 g din compusul obținut mai sus în 30 ml piridină uscată și după un adaos de 1 ml trietilamină se introduce timp de 3 h hidrogen sulfurat gaz. Se lasă în repaos timp de 3 zile la temperatura camerei și se toarnă peste un amestec de 100 g gheață și 50 ml acid clorhidric concentrat. Precipitatul se absoarbe și se spală cu apă. Tioamida se preia după uscare în 50 ml acetonă și se tratează cu 1,5 ml iodură de metil. Se fierbe apoi la reflux timp de 30 min. După răcire se precipită cu eter dietilic, precipitatul se dizolvă în diclormetan și se spală de 2 ori cu apă. După uscarea fazei organice peste sulfat de sodiu și îndepărtarea solventului, reziduul este preluat în 30 ml metanol uscat și se adaugă 300 mg acetat de amoniu. Se încălzește apoi 3 h, la

60°C, solventul se evaporă în vid. Produsul este supus unei purificări cromatografice pe ^RSephadex LH-20 în metanol. Cantitatea obținută: 990 mg.

5 Controlul purității: punct de topire 149...155°C (sinterizare, acetat)

DC: RF=0,52 (cloroform 50/metanol 10/acid acetic glacial 2,5/părți în volume).

10 Compușii, conform invenției, se examinează pentru aprecierea eficienței lor după diferite criterii, de preferință, acestea sunt: determinarea valorii KI, a valorii IC50 sau timpul parțial al tromboplastinei (PTT) *in vivo* și *in vitro*. Conform acestora, compușii revendicați au o acțiune ridicată specifică ca inhibitori de trombină cu un potențial excepțional antitrombotic, care depășește în mod vădit inhibitorii cu moleculă mică, cunoscuți până acum.

20 Determinarea valorii IC50 al inhibiției trombininei:

25 Compușii au fost incubăți în concentrații crescânde cu trombină umană în soluție tampon de tris-HCl 0,1M/NaCl 0,15M la pH=8,2. După o oră s-a pornit reacția enzimatică prin adaosul substratului Chromozyn^R TH (Tos-Gly-Pro-Arg-pNA, 5X10⁻⁵M/1). Punerea în libertate a pNA a fost măsurată după o oră ca mărire a densității optice la 405 nm în fotometru. Concentrația de inhibitor, care a avut ca efect o inhibiție a activității enzimatică de 50%, a fost notată cu IC50 (100% corespunde la reacția enzimatică neinhibată).

35 Determinarea valorii KI pentru trombină:

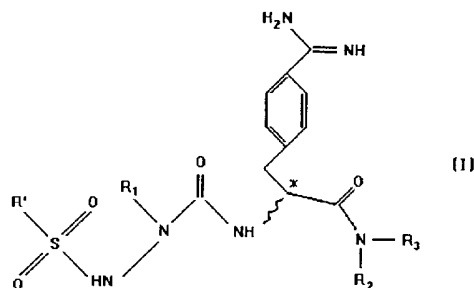
40 Cu soluția de trombină menționată mai sus s-au determinat valorile KI pentru compușii cercetați. Pentru aceasta, trombina s-a incubat cu o concentrație de inhibitor, care a corespuns aproximativ valorii IC50 determinate în testul menționat mai sus. Reacția a fost pornită cu concentrații diferite ale substratului Chromozyn TH (0,7-45 x 10⁻⁵ mol/1). Tipul de inhibare și valoarea KI s-au determinat conform metodei descrise de Lineweaver și Burk (J.Amer.Chem.Soc., 56, 658-666, 1934).

Compusul	Inhibarea trombinei	
	IC50 (mol/l)	KI (mol/l)
Pmc-Gly-Aph-Pip	$1,4 \times 10^{-9}$	$1,3 \times 10^{-9}$
Nas-AGly-Aph-Pip	$1,3 \times 10^{-9}$	$2,6 \times 10^{-9}$
Pmc-AGly-Aph-Pip	$1,6 \times 10^{-12}$	$9,2 \times 10^{-11}$
NAPAP	$2,8 \times 10^{-9}$	$1,4 \times 10^{-8}$

Compușii, conform invenției, se folosesc ca substanțe de diagnosticare și în medicamente terapeutice cu acțiune anti-trombotică.

Revendicări

1. Derivați de amidinofenilalanină, caracterizați prin aceea că prezintă structura chimică corespunzătoare formulei generale I:



în care, R' reprezintă o grupă naftil sau fenil care poate fi substituită cu 1 până la 3 grupe alcoxi, conținând până la 3 atomi de carbon, sau cu până la 5 grupe alchil, conținând 1 până la 12 atomi de carbon, sau o grupă croman, care poate fi substituită cu până la 5 grupe metil, R₁ reprezintă un atom de hidrogen, o grupă alchil inferioară cu până la 4 atomi de carbon, o grupă hidroxialchil, o grupă aralchil cu până la 7 atomi de carbon sau o grupă carboxialchil cu până la 4 atomi de carbon, R₂ și R₃ reprezintă la fel sau diferit câte o grupă alchil cu până la 4 atomi de carbon, R₂ și R₃ putând forma cu atomul de azot un ciclu care poate fi substituit cu o grupă carboxil, hidroxil sau hidroxialchil cu până la 3 atomi de carbon și reprezintă configurația R sau S, de preferință, însă, există în structura R.

2. Derivat, conform revendicării 1, caracterizat prin aceea că R' reprezintă β-naftil, R₁ reprezintă hidrogen, iar R₂ și R₃ reprezintă împreună radicalul piperidin.

3. Derivat, conform revendicării 1, caracterizat prin aceea că R' este 2,2,5,7,8-

pentametilcroman, R₁ este hidrogen și R₂ și R₃ sunt împreună radicalul piperidin.

4. Derivat, conform revendicării 1, caracterizat prin aceea că R' reprezintă β-naftil, R₁ este -CH₂-COOH și R₂ și R₃ reprezintă împreună radicalul piperidin.

5. Derivat, conform revendicării 1, caracterizat prin aceea că R' reprezintă β-naftil, R₁ reprezintă metil și R₂ și R₃ sunt împreună radicalul piperidin.

6. Derivat, conform revendicării 1, caracterizat prin aceea că R' reprezintă 6,7-dimetoxi-β-naftil, R₁ este hidrogen și R₂ și R₃ sunt împreună radicalul piperidin.

7. Derivat, conform revendicării 1, caracterizat prin aceea că R' reprezintă 5-metoxi-α-naftil, R₁ reprezintă metil și R₂ și R₃ sunt împreună radicalul piperidin.

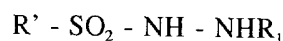
8. Derivat, conform revendicării 1, caracterizat prin aceea că R' reprezintă β-naftil, R₁ reprezintă hidrogen și R₂ și R₃ sunt împreună radicalul 3-piperidin.

9. Derivat, conform revendicării 1, caracterizat prin aceea că R' reprezintă 5,6,7,8-tetrahidro-β-naftil, R₁ reprezintă -CH₂-COOH și R₂ și R₃ sunt împreună radicalul piperidin.

10. Derivat, conform revendicării 1, caracterizat prin aceea că R' reprezintă metoxitrimetilfenil.

11. Derivat, conform revendicării 1, caracterizat prin aceea că R' reprezintă pentametilfenil, R₁ reprezintă hidrogen și R₂ și R₃ sunt împreună radicalul piperidin.

12. Procedeu pentru prepararea compușilor, cu formula generală I, caracterizat prin aceea că un derivat de hidrazină cu formula:



în care, R' și R₁ au semnificațiile sus-

menționate, se tratează cu un agent de carbonilare uzual, de preferință, *p*-nitrofenilester al acidului cloroformic, în

soluție și produsul de reacție se supune reacției cu *p*-amidinofenildialchilamidă, în care, R_2 și R_3 au semnificațiile menționate mai sus.

Președintele comisiei de invenții: chim. Novac Maria
Examinator: ing. Marin Elena

