

# PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

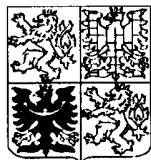
zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(21) Číslo dokumentu:

**66-97**

(19)

ČESKÁ  
REPUBLIKA



ÚŘAD  
PRŮMYSLOVÉHO  
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **03. 06. 95**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **13.07.94**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **94/4424713**

(33) Země priority: **DE**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **18. 02. 98**  
(Věstník č. 2/98)

(86) PCT číslo: **PCT/EP95/02112**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 96/02497**

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.<sup>6</sup>:

|        |        |
|--------|--------|
| C 07 C | 259/18 |
| C 07 C | 271/64 |
| C 07 C | 257/20 |
| C 07 C | 257/18 |
| A 61 K | 31/155 |

(71) Přihlášovatel:

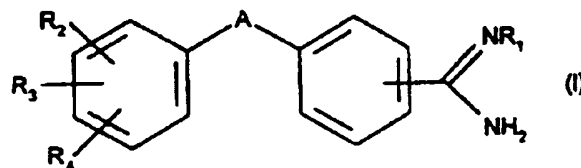
BOEHRINGER INGELHEIM KG, Ingelheim,  
DE;

(72) Původce:

Anderskewitz Ralf, Bingen, DE;  
Schromm Kurt, Ingelheim, DE;  
Renth Ernst Otto, Ingelheim, DE;  
Birke Franz, Ingelheim, DE;  
Fügner Armin, Gau-Algesheim, DE;  
Heuer Hubert, Schwabenheim, DE;  
Meade Christopher, Bingen, DE;

(74) Zástupce:

Korejzová Zdeňka JUDr., Břehová 1, Praha  
1, 11000;



(54) Název přihlášky vynálezu:

**Benzamidinové deriváty, způsob jejich výroby a farmaceutický prostředek s jejich obsahem**

(57) Anotace:

Popisují se nové sloučeniny vzorce (I) (význam A a R<sub>1</sub> až R<sub>4</sub> je osvětlen v popisu), jejich výroba obvyklými způsoby a jejich použití v lékařství, mj. jako antagonistů LTB<sub>4</sub>.

# Benzamidinové deriváty, způsob jejich výroby a farmaceutický prostředek s jejich obsahem

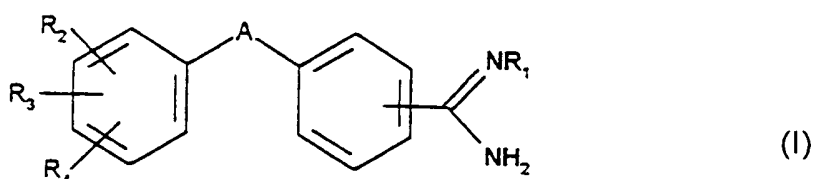
|                               |             |
|-------------------------------|-------------|
| č.j.                          | 0 4 1 3 8 1 |
| DOKLAD                        |             |
| 30. V. 97                     |             |
| UŘAD PRŮMYSLového VLASTNICTVÍ |             |
| PŘÍL.                         |             |

## Oblast techniky

5 Vynález se týká nových substituovaných benzamidinů, jejich výroby podle obvyklých metod a jejich použití jako farmaceutických prostředků zvláště s antagonistickým účinkem proti LTB<sub>4</sub>.

## Podstata vynálezu

10 Nové substituované benzamidiny odpovídají vzorci



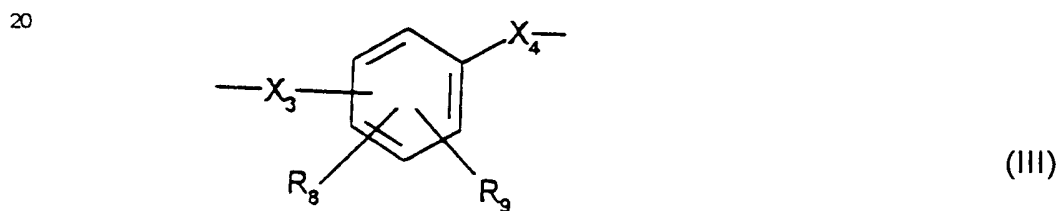
15 ve kterém

A znamená skupinu



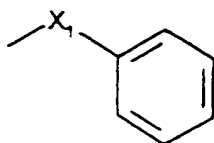
(m = 2 - 6)

nebo



X<sub>1</sub> znamená O, NH nebo NCH<sub>3</sub>

$X_2$  znamená O, NH,  $NCH_3$  nebo



(IV)

5  $X_3$  znamená  $-X-C_nH_{2n}-$ ;

$X_4$  znamená  $-C_nH_{2n}-X-$  ( $n = 1$  nebo  $2$ ,  $X = O$ , NH nebo  $NCH_3$ );

$R_1$  znamená OH, CN,  $COR_{12}$ ,  $COOR_{12}$  a CHO;

$R_2$  znamená Br, Cl, F,  $CF_3$ , OH,  $C_1-C_6$ -alkyl,  $C_5-C_7$ -cykloalkyl, aryl, O-aryl,  $CH_2$ -aryl,  $CR_5R_6$ -aryl,  $C(CH_3)_2-R_7$ ;

10 a kromě toho atom vodíku, když A je zbytek vzorce III nebo  
když  $X_2$  je zbytek vzorce IV;

a kromě toho  $C_1-C_6$ -alkoxy, když A je skupina vzorce II,  $X_1$  a m  
mají výše uvedený význam a  $X_2$  znamená skupinu NH,  $NCH_3$   
nebo skupinu vzorce IV,

15 nebo když A znamená skupinu III,  $X_3$  má výše uvedený význam  
a v  $X_4$  X znamená NH nebo  $NCH_3$ ;

$R_3$  znamená H,  $C_1-C_6$ -alkyl, OH, Cl, F, a kromě toho  $C_1-C_6$ -alkoxy,  
když  $R_2$  znamená aryl, O-aryl,  $CH_2$ -aryl,  $CR_5R_6$ -aryl nebo  
 $C(CH_3)_2-R_7$  nebo když  $X_2$  znamená skupinu IV;

20  $R_2$  a  $R_3$  mohou společně také znamenat kondenzovaný aromatický  
nebo heteroaromatický kruh;

$R_4$  znamená H nebo  $C_1-C_6$ -alkyl;

$R_5$  znamená  $C_1-C_4$ -alkyl,  $CF_3$ ,  $CH_2OH$ , COOH nebo  $COO(C_1-C_4$ -  
alkyl);

25  $R_6$  znamená H,  $C_1-C_4$ -alkyl nebo  $CF_3$ ;

$R_5$  a  $R_6$  mohou také společně tvořit  $C_4-C_6$ -alkylenovou skupinu;

- $R_7$  znamená  $\text{CH}_2\text{OH}$ ,  $\text{COOH}$ ,  $\text{COO}(\text{C}_1\text{-C}_4\text{-alkyl})$ ,  $\text{CONR}_{10}\text{R}_{11}$  nebo  $\text{CH}_2\text{NR}_{10}\text{R}_{11}$ ;
- $R_8, R_9$  znamenají  $\text{H}$ ,  $\text{Br}$ ,  $\text{Cl}$ ,  $\text{F}$ ,  $\text{OH}$ ,  $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-alkyl}$  nebo  $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-alkoxy}$ ;
- $R_{10}$  znamená  $\text{H}$ ,  $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-alkyl}$ , fenyl, fenyl- $(\text{C}_1\text{-C}_6\text{-alkyl})$ ,  $\text{COR}_{12}$ ,  
5  $\text{COOR}_{12}$ ,  $\text{CHO}$ ,  $\text{CONH}_2$ ,  $\text{CONHR}_{12}$ ,  $\text{SO}_2\text{-(C}_1\text{-C}_6\text{-alkyl)}$ ,  $\text{SO}_2\text{-fenyl}$ ,  
příčemž fenylový zbytek může být jednou nebo vícekrát  
substituován skupinami  $\text{Cl}$ ,  $\text{F}$ ,  $\text{CF}_3$ ,  $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-alkyl}$ ,  $\text{OH}$ ,  $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-alkoxy}$ ;
- $R_{11}$  znamená  $\text{H}$  nebo  $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-alkyl}$ ;
- 10  $R_{10}$  a  $R_{11}$  mohou společně také představovat  $\text{C}_4\text{-C}_6\text{-alkylenovou}$   
skupinu;
- $R_{12}$  znamená  $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-alkyl}$ ,  $\text{C}_5\text{-C}_7\text{-cykloalkyl}$ , aryl, heteroaryl, aralkyl  
nebo heteroaryl- $(\text{C}_1\text{-C}_6\text{-alkyl})$ , přičemž skupiny arylové nebo  
heteroarylové mohou být jednou nebo vícekrát substituovány  
15 skupinami  $\text{Cl}$ ,  $\text{F}$ ,  $\text{CF}_3$ ,  $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-alkyl}$ ,  $\text{OH}$  nebo  $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-alkoxy}$ .
- Nové sloučeniny mohou existovat vždy jako volné báze nebo  
jako soli s kyselinami, s výhodou s fyziologicky přijatelnými  
kyselinami; a pokud obsahují jedno nebo více center chiraloty, jsou  
nárokovány jako racemáty, v čisté enantiomerní, popřípadě  
20 obohacené formě, popřípadě jako diastereomerní páry. Jsou zahrnuty  
také tautomery (se skupinou  $-\text{C}(\text{NH})-\text{NHR}_1$ ).
- Výhodné jsou sloučeniny vzorce I, kde
- $A$ ,  $m$ ,  $n$ ,  $X_3$ ,  $X_4$  a  $R_1$  mají výše uvedený význam;
- $X_1$  znamená  $\text{O}$ ;
- 25  $X_2$  znamená  $\text{O}$  nebo skupinu IV (kde  $X_1$  znamená  $\text{O}$ );
- $R_2$  znamená  $\text{Cl}$ ,  $\text{F}$ ,  $\text{CF}_3$ ,  $\text{OH}$ ,  $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-alkyl}$ , aryl,  $\text{O-aryl}$ ,  $\text{CH}_2\text{-aryl}$  nebo  
 $\text{CR}_5\text{R}_6\text{-aryl}$ , a, když  $X_2$  znamená skupinu IV, znamená také  $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-alkoxy}$ ;

$R_3$  znamená  $H$ ,  $C_1$ - $C_6$ -alkyl nebo  $OH$ , a,  
když  $R_2$  znamená  $CR_5R_6$ -aryl, znamená  $C_1$ - $C_6$ -alkoxy;

$R_4$  znamená  $H$ ;

$R_5$  znamená  $C_1$ - $C_3$ -alkyl,  $CF_3$  nebo  $CH_2OH$ ;

5  $R_6$  znamená  $H$ ,  $C_1$ - $C_3$ -alkyl nebo  $CF_3$ ,

$R_5$  a  $R_6$  společně také znamenají  $C_4$ - $C_5$ -alkyly;

$R_8$ ,  $R_9$  znamenají  $H$ ,  $F$  nebo  $OH$ .

Zvláště výhodné jsou sloučeniny, ve kterých v rámci výše uvedené definice

10  $X_1$  znamená  $O$ ;

$X_2$  znamená skupinu  $IV$  (kde  $X_1$  je  $O$ );

$X$  znamená  $O$ ;

$R_1$  znamená  $COOR_{12}$ ;

$R_2$  znamená  $C_1$ - $C_6$ -alkyl, aryl,  $O$ -aryl,  $CH_2$ -aryl nebo  $CR_5R_6$ -aryl;

15  $R_3$  znamená  $H$ ,  $OH$  nebo  $C_1$ - $C_6$ -alkyl a, když  $R_2$  znamená  $CR_5R_6$ -aryl, znamená také  $C_1$ - $C_6$ -alkoxy;

$R_4$  znamená  $H$ ;

$R_5$ ,  $R_6$  znamená  $C_1$ - $C_3$ -alkyl nebo  $CF_3$ ;

$R_8$ ,  $R_9$  znamená  $H$ ;

20  $R_{12}$  znamená  $C_1$ - $C_6$ -alkyl, aralkyl nebo  $C_7$ - $C_5$ -cykloalkyl.

Pokud mohou mít symboly ve výše uvedených definicích stejné nebo různé významy, jsou zahrnuty obě možnosti. Alifatické řetězce, které mají dostatečný počet atomů uhlíku, mohou být přímé nebo větvené.

25 „Aryl“ znamená popřípadě (jednou nebo vícekrát) substituovaný arylový zbytek, jako naftyl, s výhodou však popřípadě (jednou nebo vícekrát) substituovaný fenylový zbytek. Výhodnými substituenty jsou:

Cl, F, Br, OH, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkoxy, CF<sub>3</sub>; mimo to jsou možné skupiny, které jsou zpravidla přítomné pouze jednou, jako NH<sub>2</sub>, NH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl), N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl)<sub>2</sub>, NH(SO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl)), NH(SO<sub>2</sub>-fenylyl), přičemž fenylový zbytek může být na své straně substituován zvláště skupinami F, Cl, CF<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkoxy nebo OH. Termínem „aralkyl“ se označuje C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkylová skupina, která je substituována arylovou skupinou (jak je definováno výše).

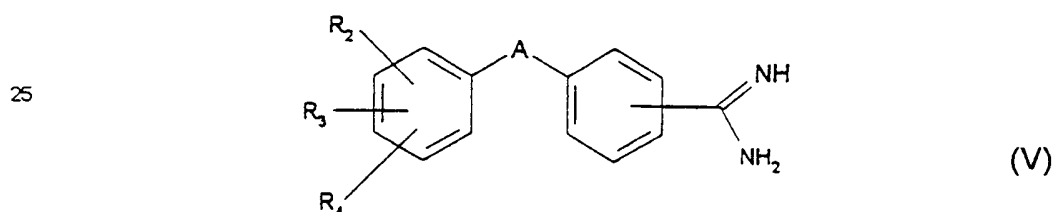
Pod pojmem „heteroaryl“ se s výhodou rozumí pyridyl, pyrimidyl, pyridazinyl a pyrazinyl, thienyl a furyl, které mohou být jednou nebo vícekrát substituovány zvláště skupinami Cl, F, Br, OH, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkoxy, CF<sub>3</sub>. Cykloalkylové skupiny mohou být substituovány C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkylovými skupinami jako je tomu např. u menthylu.

Pokud R<sub>2</sub> a R<sub>3</sub> spolu znamenají kondenzovaný kruh, který může vytvořit základ výše uvedeného arylu a heteroarylu.

V případě alkylových a alkoxylových skupin je počet atomů uhlíku s výhodou mezi 1 a 4. Jako substituenty v aromatických, popřípadě heteroaromatických zbytcích jsou výhodné alkylové a alkoxylové skupiny s až třemi, lépe s až dvěma uhlíkovými atomy. Amidinová skupina C(NH<sub>2</sub>)NR<sub>1</sub> se s výhodou nachází v para-poloze vzhledem k poloze A.

Nové sloučeniny se mohou připravovat způsoby, které jsou samy o sobě známé, jako např.:

#### 1. Reakce amidinu vzorce



se sloučeninou vzorce



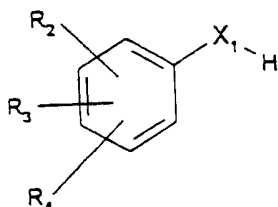
(VI)

přičemž ve sloučenině (V) mají  $A$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  a  $R_4$  výše uvedený význam,  $R'_1$  má stejný význam jako  $R_1$  s výjimkou  $OH$ , a  $L$  představuje  
 5 nukleofilní výchozí skupinu, jako je atom halogenu (jako  $Cl$ ,  $Br$ ) nebo acyloxy.

Reakce se výhodně provádí v rozpouštědle jako tetrahydrofuran, methylenchlorid, chloroform nebo dimethylformamid, s výhodou v přítomnosti báze, jako je uhličitan sodný, draselný nebo  
 10 hydroxid sodný, nebo v přítomnosti terciární organické báze jako triethylamin,  $N$ -ethyl-diizopropylamin,  $N$ -methylmorfolin nebo pyridin, které mohou současně sloužit jako rozpouštědla, při teplotách mezi  $-30$  a  $100^\circ C$ , s výhodou však při teplotách mezi  $-10$  a  $80^\circ C$ .

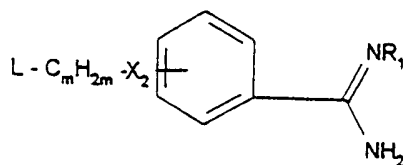
## 2. Reakce sloučenin vzorce

15



(VII)

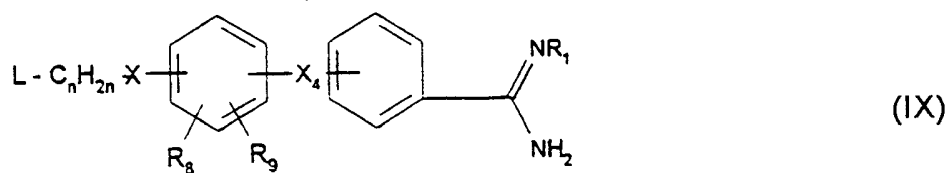
(kde  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$  a  $X_1$  mají výše uvedený význam) s  
 20 benzamidinovým derivátem vzorce



(VIII)

25

nebo



(kde L, m, n, X, X<sub>2</sub>, X<sub>4</sub>, R<sub>1</sub>, R<sub>8</sub> a R<sub>9</sub> mají výše uvedený význam).

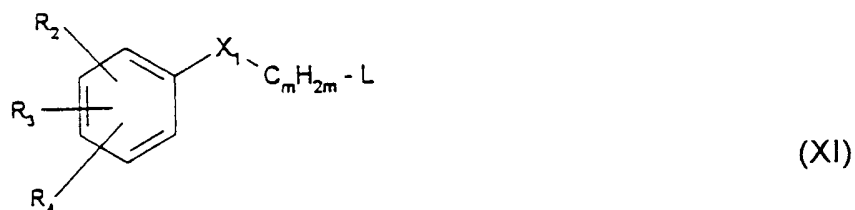
### 3. Reakce sloučenin vzorce



10

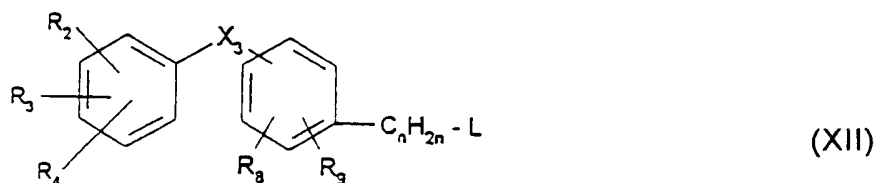
(kde R<sub>1</sub> a X<sub>2</sub> mají výše uvedený význam)

se sloučeninou vzorce



15

nebo



20

( kde L, m, n, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>8</sub>, R<sub>9</sub>, X<sub>1</sub> a X<sub>3</sub> mají výše uvedený význam).

Způsoby 2 a 3 se provádějí s výhodou v aprotických  
rozpouštědlech, jako je dimethylsulfoxid, dimethylformamid, acetonitril

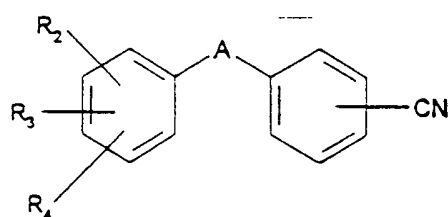
25



nebo alkoholy (např. methanol, ethanol, izopropylalkohol) nebo za  
přidavku bazických látek (jako kovové uhličitany, hydroxidy kovů nebo  
hydridy kovů) při teplotách mezi přibližně 0 a 140 °C, popřípadě při  
teplotě varu reakční směsi.

5 4. K výrobě sloučenin vzorce (I), ve kterých  $R_1$  znamená skupinu OH:

Reakce nitrilů vzorce



(XIII)

10

kde A,  $R_2$ ,  $R_3$ , a  $R_4$  mají výše uvedený význam s  
hydroxylaminem.

Způsob 4 se provádí s výhodou v alkoholu (methanolu,  
ethanolu, propanolu) nebo aprotickém rozpouštědle jako  
15 dimethylsulfoxid, dimethylformamid nebo acetonitril, popřípadě ve  
směsi s vodou za tepla. Hydroxylamin se používá např. jako  
hydrochlorid nebo methansulfonát a přidává se vhodná báze, např.  
uhličitán sodný.

Výchozí látky je možno syntetizovat obvyklými způsoby.

20 Jak bylo zjištěno, vyznačují se sloučeniny vzorce (I)  
mnohostrannou použitelností v lékařství. Výhodné jsou takové  
možnosti použití, ve kterých hrají roli vlastnosti antagonistů  $LTB_4$  -  
receptorů. Zde jmenujeme zvláště:

Artritida, astma, chronická obstruktivní onemocnění plic, jako  
25 chronická bronchitida, psoriáza, colitis ulcerosa, gastro- nebo  
enteropatie, indukované nesteroidními antiflogistiky, Alzheimerova  
choroba, šok, poškození/ischemie po reperfuzi, ateroskleróza,  
roztroušená skleróza.

Novými sloučeninami je možno léčit také onemocnění nebo stavy, při kterých má význam pronikání buněk z krve přes cévní endotel do tkáně (jako metastázy) nebo onemocnění a stavy, při kterých má kombinace  $\text{LTB}_4$  nebo jiné molekuly (např. 12-HETE) s receptorem  $\text{LTB}_4$  vliv na buněčnou proliferaci (jako chronická myelocytární leukémie).

Nové sloučeniny je možno používat také v kombinaci s jinými účinnými látkami, jako jsou sloučeniny, použitelné pro stejné indikace, nebo např. s antialergiky, sekretolytiky,  $\beta_2$ -adrenregiky, inhalačně použitelnými steroidy, antihistaminiky a/nebo antagonisty PAF. Podávání je možno uskutečnit místně, orálně, transdermálně, nasálně, parenterálně nebo inhalací.

Nové sloučeniny se vyznačují dobrou snášenlivostí a výhodnou biologickou dostupností.

Léčebná nebo preventivní dávka je - kromě intenzity účinku jednotlivých sloučenin a tělesné hmotnosti pacienta - závislá na povaze a vážnosti onemocnění. Při orálním podávání je dávka mezi 10 a 500 mg, s výhodou mezi 20 a 250 mg. Při inhalačním podávání se pacientovi podává mezi 0,5 a 25, s výhodou mezi 2 a 20 mg účinné látky. Roztoky pro inhalaci obecně obsahují mezi 0,5 a 5 % účinné látky. Nové sloučeniny je možno podávat v obvyklých formách, jako jsou tablety, dražé, kapsle, oplatky, prášky, granuláty, roztoky, emulze, sirupy, aerosoly pro inhalaci, masti nebo čípky.

Pro farmakologické a biochemické hodnocení účinnosti se hodí testy, popsané např. v WO 93/16036, s. 15 - 17.

### **Příklady provedení vynálezu**

#### **Příklady složení prostředku**

##### **1. Tablety**

Složení:

|   |                             |                |
|---|-----------------------------|----------------|
| 5 | Účinná látka podle vynálezu | 20 hmot. dílů  |
|   | Kyselina stearová           | 6 hmot. dílů   |
|   | Hroznový cukr               | 474 hmot. dílů |

Složky se zpracují obvyklým způsobem na tablety s hmotností 500 mg. Obsah účinné látky je možno v případě potřeby zvýšit nebo  
10 snížit a odpovídajícím způsobem upravit množství hroznového cukru.

##### **2. Čípky**

Složení:

|    |                             |                 |
|----|-----------------------------|-----------------|
|    | Účinná látka podle vynálezu | 100 hmot. dílů  |
|    | Prášková laktóza            | 45 hmot. dílů   |
| 15 | Kakaové máslo               | 1555 hmot. dílů |

Složky se zpracují obvyklým způsobem na čípky o hmotnosti 1,7 g.

##### **3. Inhalační prášek**

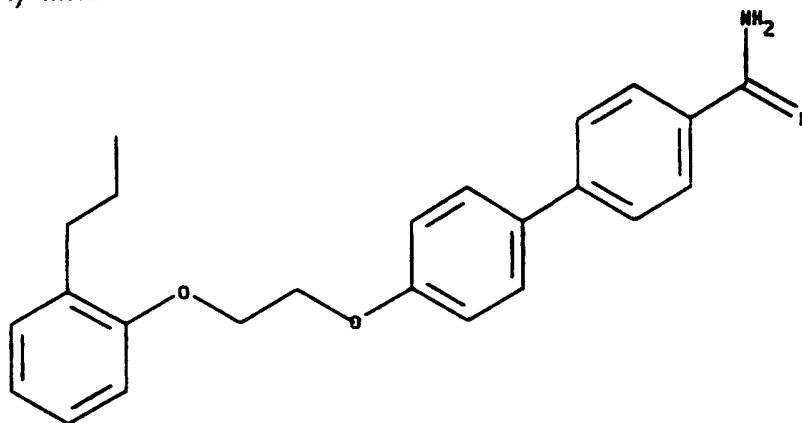
Mikronizovaný prášek účinné látky (sloučenina vzorce I);  
velikost částic přibližně 0,5 až 7  $\mu\text{m}$ ) se plní v množství 5 mg popř. za  
20 přídavku mikronizované laktózy do tvrdých želatinových kapslí. Prášek  
se inhaluje pomocí obvyklých inhalačních zařízení, např. podle DE-A  
33 45 722.

Následující příklady naznačují základní způsoby výroby nových  
sloučenin.

Příklad 1

(methoxykarbonyl-imino-{4'-[2-(2-propylfenoxy)-ethoxy]-bifenyl-4-yl}-methyl)-amin

5



10

3,8 g amidinové sloučeniny výše uvedeného vzorce (R znamená NH), kterou je možno získat obvyklými způsoby, např. způsobem podle WO 93/16036, se resuspenduje ve 200 ml chloroformu. Při pokojové teplotě se přidá 1,6 ml triethylaminu a přikapává se 0,8 ml methylesteru kyseliny chlormravenčí. Roztok složek se míchá tři hodiny, potom třikrát vytřepá s vodou, odpaří a zbytek se míchá s etherem a odsaje. Výtěžek sloučeniny výše uvedeného vzorce, kde R znamená NCOOCH<sub>3</sub> je 3,7 g, teplota tání 170 - 176 °C.

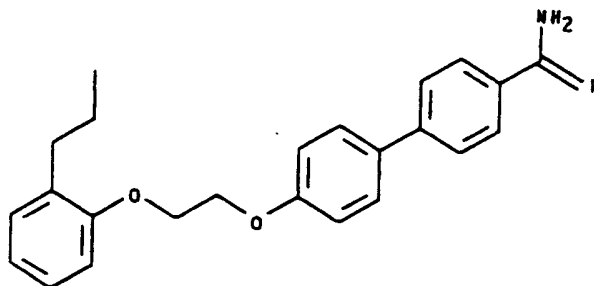
15

Příklad 2

20

(benzyloxykarbonyl-imino-{4'-[2-(2-propylfenoxy)-ethoxy]-bifenyl-4-yl}-methyl)amin

25



2,6 g amidinové sloučeniny výše uvedeného vzorce ( $R = NH$ ) se rozpustí ve 200 ml chloroformu. Přidá se 1,3 ml triethylaminu a 1 ml benzylesteru kyseliny chlormravenčí při teplotě místnosti. Po rozpuštění složek se roztok míchá tři hodiny, potom třikrát vytřepá s  
5 vodou, odpaří a zbytek míchá s etherem a odsaje. Sloučenina se překrystaluje z ethanolu. Výtěžek sloučeniny výše uvedeného vzorce, kde  $R = NCOOCH_2Ph$  je 2,2 g, teplota tání  $128 - 131^\circ C$ .

Odpovídající sloučeniny s jinými zbytky  $R$ , které byly připraveny:

$R = NCOOC_2H_5$ ; teplota tání  $120 - 123^\circ C$

10  $R = NCOO-n-C_3H_7$ ; teplota tání  $113 - 114^\circ C$

$R = NCOO-i-C_3H_7$ ; teplota tání  $110 - 117^\circ C$

$R = NCOO-n-C_4H_9$ ; teplota tání  $135 - 138^\circ C$

$R = NCOO-i-C_4H_9$ ; teplota tání  $103^\circ C$

$R = NCOO-t-C_4H_9$ ; teplota tání  $129 - 132^\circ C$

15  $R = NCOO-n-C_6H_{13}$ ; teplota tání  $117 - 121^\circ C$

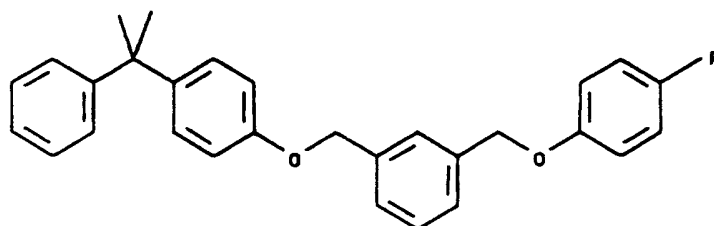
### Příklad 3

3,5 g amidinové sloučeniny výše uvedeného vzorce ( $R = NH$ ) se rozpustí ve 150 ml chloroformu. Při pokojové teplotě se přidá 2 ml  
20 triethylaminu a přikapává se 1 ml di-terc.butyldikarbonátu. Roztok složek se míchá tři hodiny, potom třikrát vytřepá vodou, odpaří a zbytek se míchá s etherem a odsaje. Látka se překrystaluje z 20 ml ethanolu. Výtěžek sloučeniny výše uvedeného vzorce, kde  $R = NCOO-t-butyl$  je 3 g, teplota tání  $129 - 132^\circ C$ .

25

### Příklad 4

a) [hydroxy-imino-(4-<sub>1</sub>3-[4-(1-methyl-1-fenylethyl)-fenoxymethyl]-benzyloxy}fenyl)-methyl]-amin



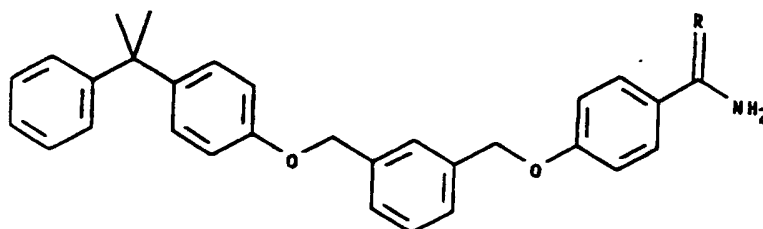
5

5,25 g nitrilu výše uvedeného vzorce ( $R = \text{CN}$ , vyrobeno obvyklými způsoby) se rozpustí v 60 ml ethanolu a zahřívá k varu. V průběhu 30 min se přikapává roztok 2,7 g uhličitanu sodného a 3,4 g hydroxylaminhydrochloridu v 10 ml vody. Poté se směs vaří pět hodin pod zpětným chladičem. Směs se po ochlazení zahustí, zbytek se převede do 50 ml vody a třikrát extrahuje 40 ml ethylacetátu. Organické fáze se suší nad  $\text{MgSO}_4$ , filtrují a zahustí. Krystaly se převedou do 20 ml acetonu a okyselí etherickou kyselinou chlorovodíkovou. Vytvoří se 5,3 g hydrochloridu amidoximu výše uvedeného vzorce, kde  $R = \text{C}(\text{NOH})\text{-NH}_2$ , teplota tání  $180 - 181^\circ\text{C}$ .

15

b) [imino-(4-{3-[4-(1-methyl-1-fenylethyl)-fenoxy]methyl}-benzyloxy}fenyl)methyl]-amin

20



25

5,1 g amidoximu výše uvedeného vzorce ( $R = \text{NOH}$ ) se rozpustí ve 120 ml methanolu a hydrogenuje 10 g Raneyova niklu, navlhčeným methanolem, 2 hodiny při normálním tlaku a teplotě. Nikl se odsaje a roztok filtruje křemelinou. Filtrát se okyselí ethanolickou kyselinou

chlorovodíkovou, roztok se zahustí a překrystaluje z ethanolu. Výtěžek je 3,3 g amidinové sloučeniny (výše uvedený vzorec,  $R = NH$ ). Teplota tání je 160 °C.

- 5 (c) [ethoxykarbonyl-imino-(4-{3-[4-(1-methyl-1-fenylethyl)-fenoxy]methyl}benzyloxy}fenyl)-methyl]-amin

2,44 g amidinové sloučeniny výše uvedeného vzorce ( $R = NH$ ), připravené podle způsobu b), se rozpustí ve 150 ml dichlormethanu, přidá se 0,6 g ethylesteru kyseliny chlormravenčí, potom se při  
10 pokojové teplotě v průběhu 15 min přikapává 52,5 ml 0,2 N hydroxidu sodného. Vzniklý roztok se míchá při pokojové teplotě dvě hodiny. Potom se oddělí organická fáze, extrahuje 100 ml vody a vysuší nad síranem sodným. Roztok se zahustí a zbytek překrystaluje z 10 ml ethanolu. Získá se 2,1 g v názvu uvedené sloučeniny ( $R =$   
15  $NCOOC_2H_5$ ), teplota tání 99 °C.

Analogicky je možno připravit například následující sloučeniny v příkladu 4b) uvedeného vzorce:

$R = NCOO(-)-menthyl$ ; teplota tání 113 °C

$R = NCO-C_6H_5$ ; teplota tání 101 - 103 °C

20

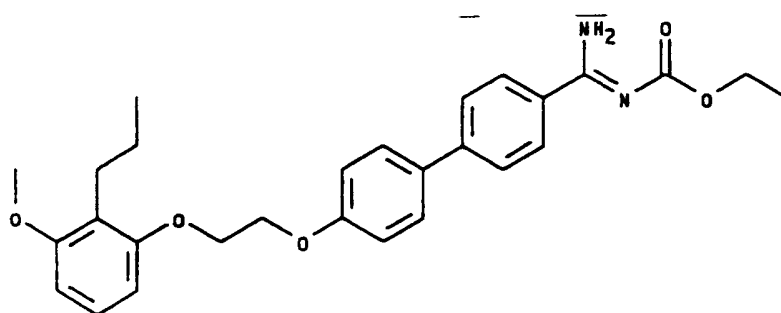
#### Příklad 5

[3'-pyridylkarbonyl-imino-(4-{3-[4-(1-methyl-1-fenylethyl)-fenoxy]methyl}benzyloxy}fenyl)-methyl]-amin

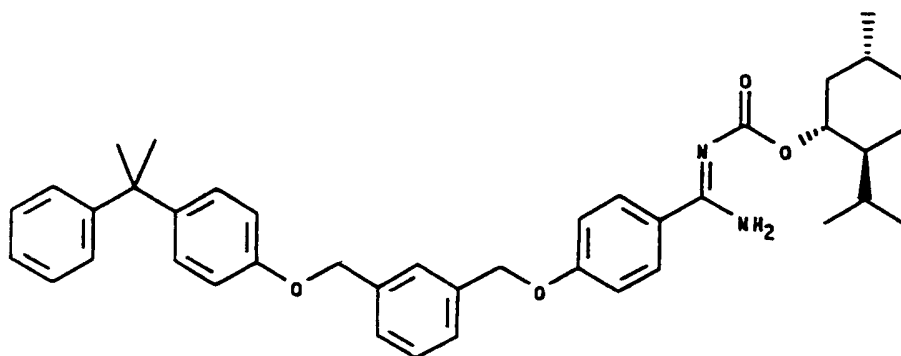
5,0 g amidinové sloučeniny výše uvedeného vzorce ( $R = NH$ ,  
25 srovnej příklad 4(b)) se rozpustí ve 250 ml dichlormethanu. V průběhu 10 min se přikapává při pokojové teplotě roztok 3,9 g hydrochloridu chloridu kyseliny nikotinové a 16,3 ml triethylaminu v 50 ml dichlormethanu. Po 15 hod při pokojové teplotě se roztok extrahuje dvakrát vždy 300 ml vody, organická fáze se vysuší nad síranem

sodným, filtruje a filtrát se zahustí. Zbytek se čistí nízkotlakou chromatografií na nosiči silikagel 60 v kyselině octové, produkt se rozpustí v 50 ml acetonu, okyselí ethanolickou kyselinou chlorovodíkovou a vysráží etherem jako hydrochlorid. Výtěžek činí 2,0  
 5 g nikotinoylového derivátu výše uvedeného vzorce, kde R = N-CO-3-pyridyl teploty tání 172 °C.

Podle příkladů je možno připravit mj. také následující sloučeniny:



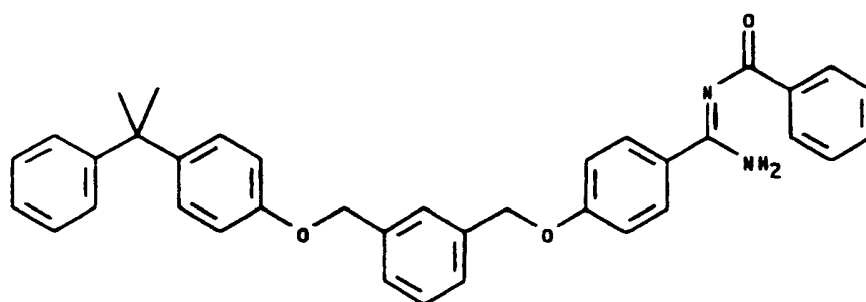
107-111°C



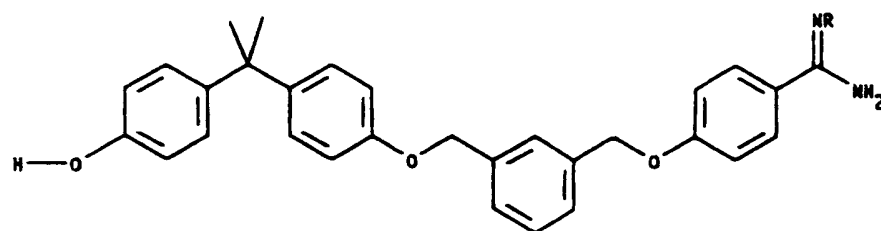
(-)-menthylester

113°C



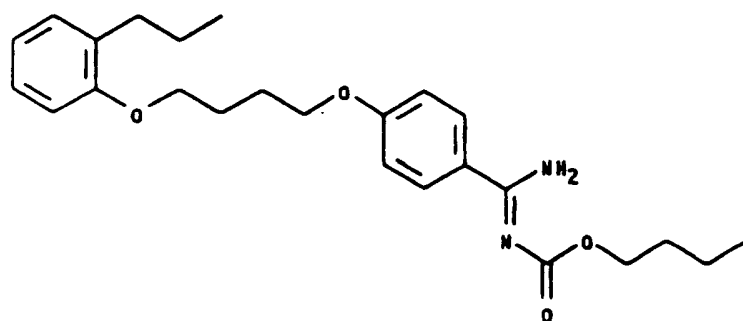
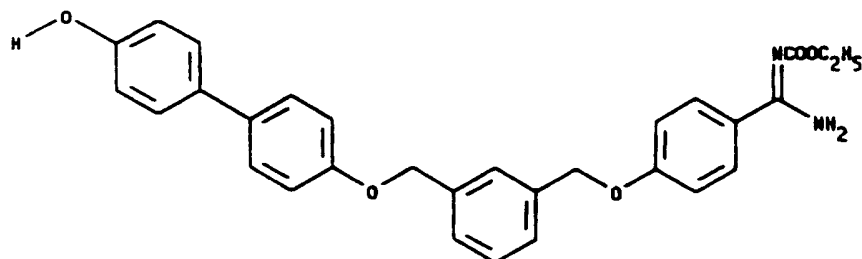
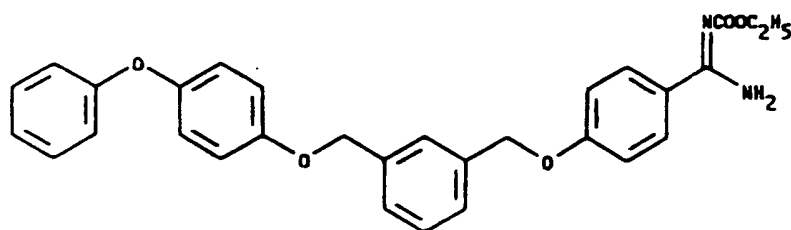
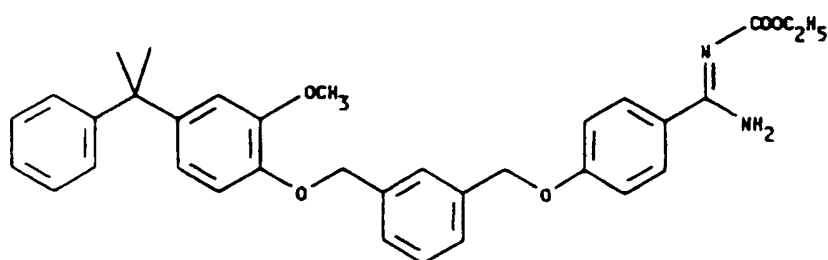


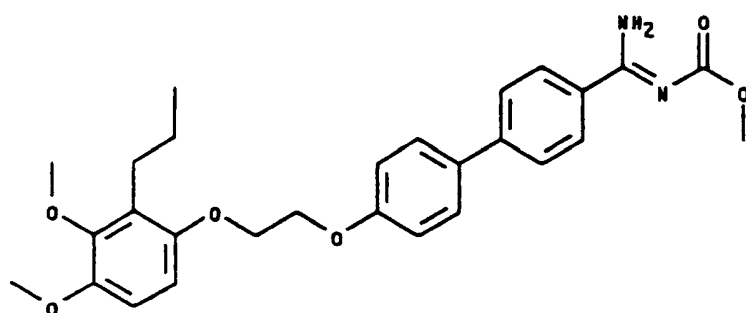
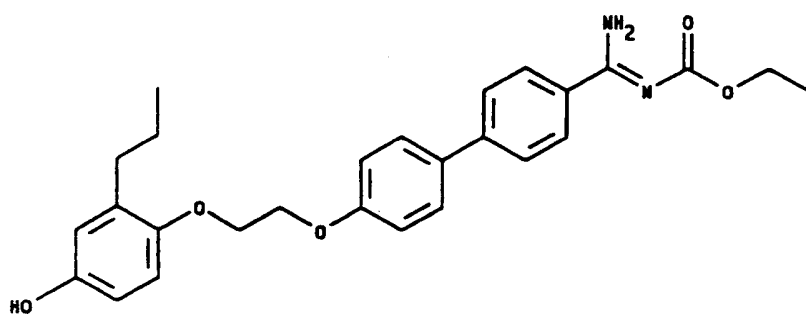
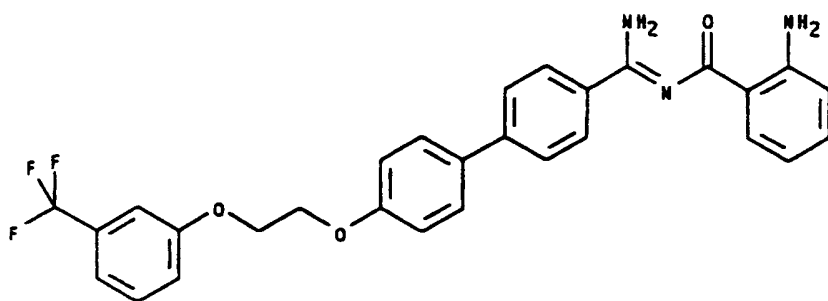
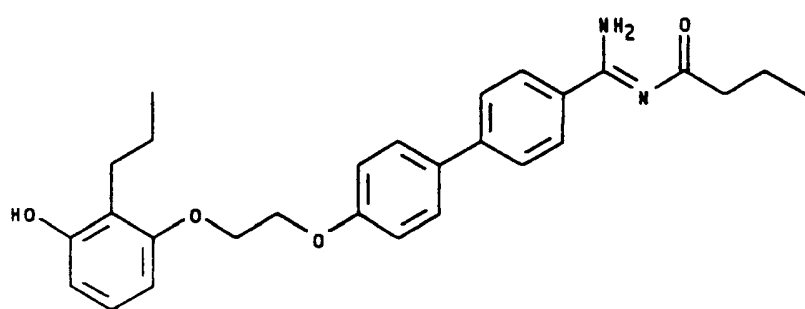
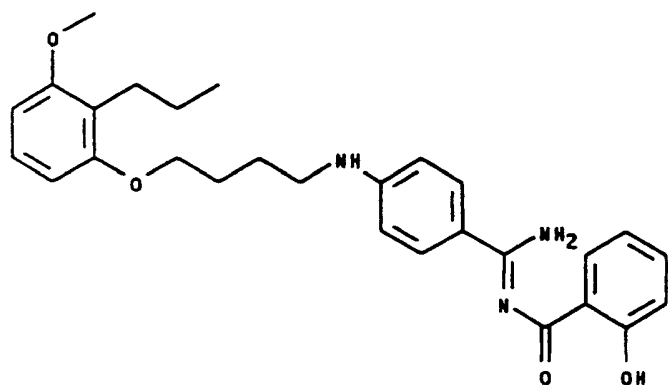
101-103°C

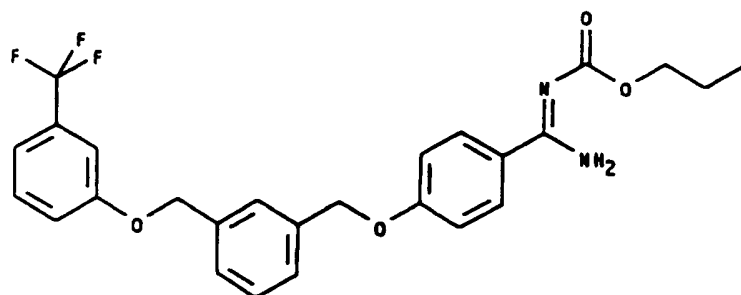
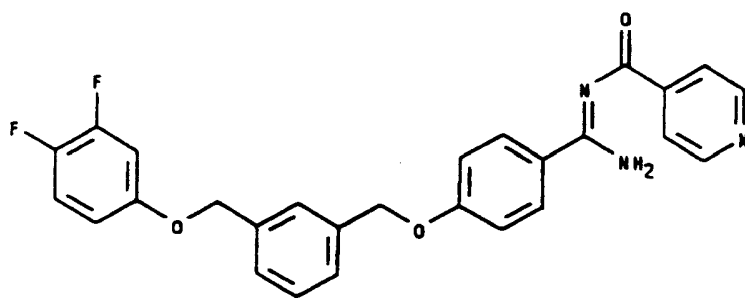
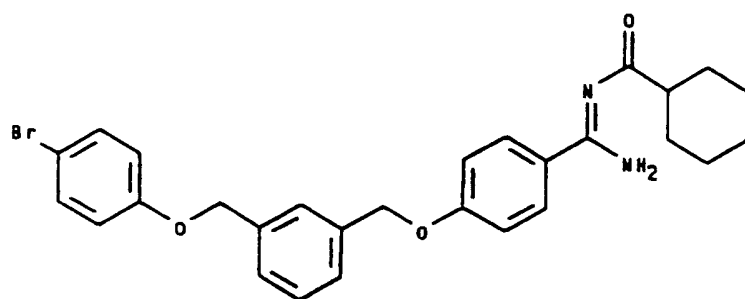
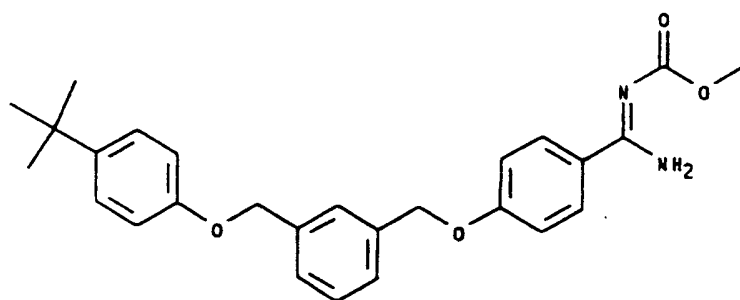
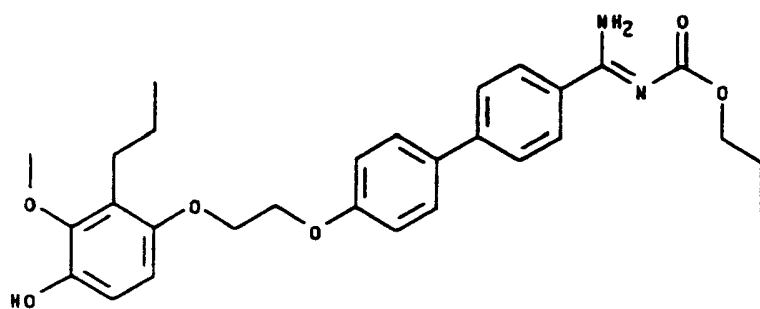


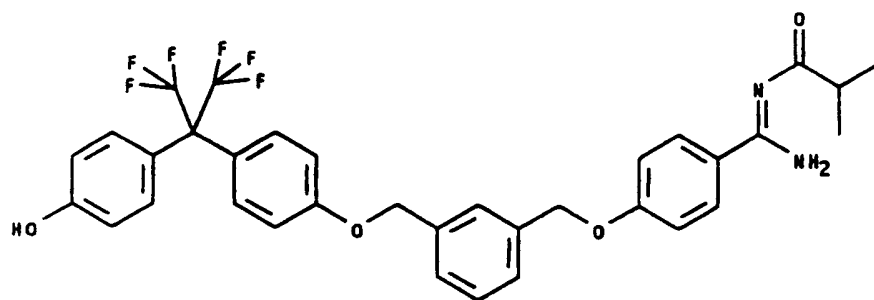
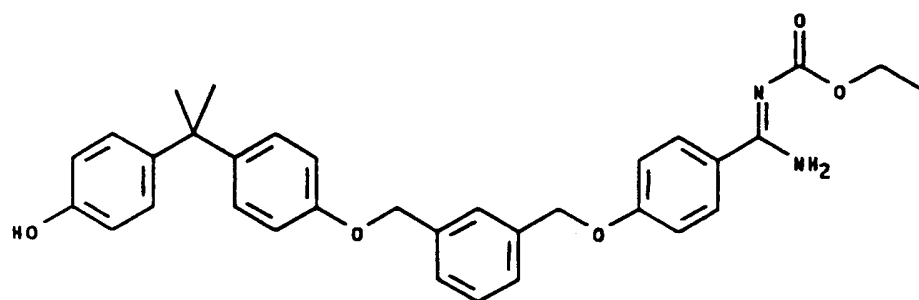
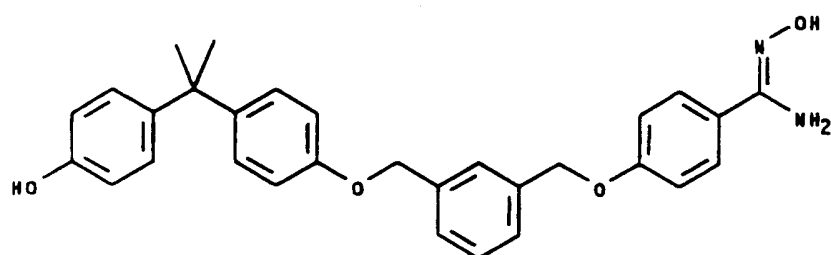
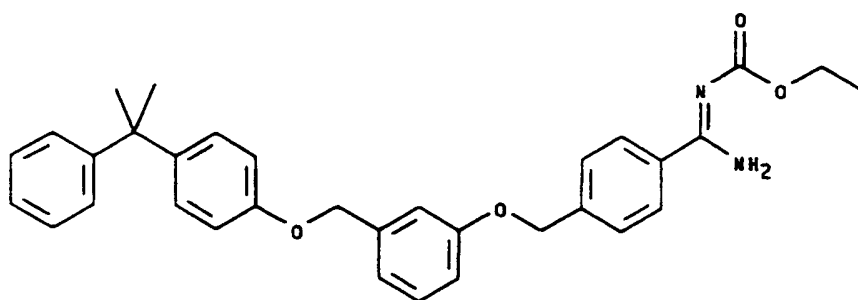
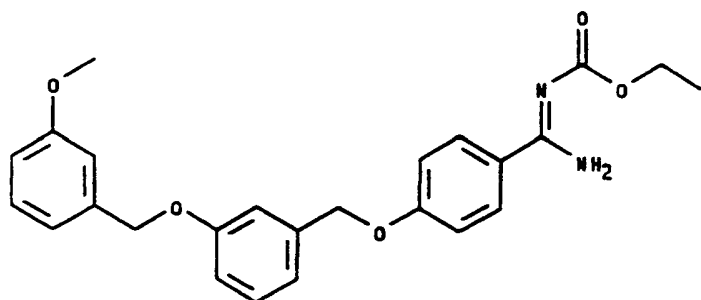
R = OH, teplota tání = 181 °C

R = COOC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, teplota tání = 131 °C (s 1 mol ethanolu)







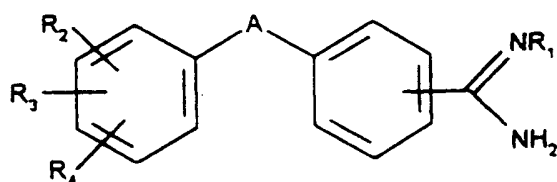


Zastupuje:

## PATENTOVÉ NÁROKY

## 1. Nové substituované benzamidiny vzorce

5



(I)

ve kterém

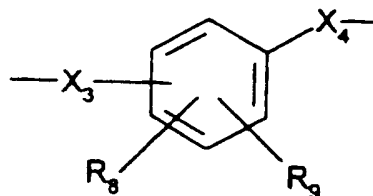
10 A znamená skupinu



(II)

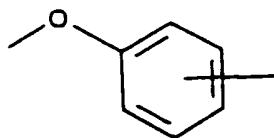
(m = 2 - 6)

nebo



15

(III)

X<sub>1</sub> znamená O, NH nebo NCH<sub>3</sub>X<sub>2</sub> znamená O, NH, NCH<sub>3</sub> nebo

20

(IV)

X<sub>3</sub> znamená -X-C<sub>n</sub>H<sub>2n</sub>-;X<sub>4</sub> znamená -C<sub>n</sub>H<sub>2n</sub>-X- (n = 1 nebo 2, X = O, NH nebo NCH<sub>3</sub>);R<sub>1</sub> znamená OH, CN, COR<sub>12</sub>, COOR<sub>12</sub> a CHO;

- $R_2$  znamená Br, Cl, F,  $CF_3$ , OH,  $C_1$ - $C_6$ -alkyl,  $C_5$ - $C_7$ -cykloalkyl, aryl, O-aryl,  $CH_2$ -aryl,  $CR_5R_6$ -aryl,  $C(CH_3)_2-R_7$ ;  
a kromě toho atom vodíku, když A je zbytek vzorce III nebo když  $X_2$  je zbytek vzorce IV;
- 5 a kromě toho  $C_1$ - $C_6$ -alkoxy, když A je skupina vzorce II,  $X_1$  a m mají výše uvedený význam a  $X_2$  znamená NH,  $NCH_3$  nebo skupinu vzorce IV,  
nebo když A znamená skupinu III,  $X_3$  má výše uvedený význam a v  $X_4$  X znamená NH nebo  $NCH_3$ ,
- 10  $R_3$  znamená H,  $C_1$ - $C_6$ -alkyl, OH, Cl, F, a kromě toho  $C_1$ - $C_6$ -alkoxy, když  $R_2$  znamená aryl, O-aryl,  $CH_2$ -aryl,  $CR_5R_6$ -aryl nebo  $C(CH_3)_2-R_7$  nebo když  $X_2$  znamená skupinu IV;
- $R_2$  a  $R_3$  mohou společně také znamenat kondenzovaný aromatický nebo heteroaromatický kruh;
- 15  $R_4$  znamená H nebo  $C_1$ - $C_6$ -alkyl;
- $R_5$  znamená  $C_1$ - $C_4$ -alkyl,  $CF_3$ ,  $CH_2OH$ , COOH nebo  $COO(C_1-C_4$ -alkyl);
- $R_6$  znamená H,  $C_1$ - $C_4$ -alkyl nebo  $CF_3$ ;  
 $R_5$  a  $R_6$  mohou také společně tvořit  $C_4$ - $C_6$ -alkylenovou skupinu;
- 20  $R_7$  znamená  $CH_2OH$ , COOH,  $COO(C_1-C_4$ -alkyl),  $CONR_{10}R_{11}$  nebo  $CH_2NR_{10}R_{11}$ ;
- $R_8$ ,  $R_9$  znamenají H, Br, Cl, F, OH,  $C_1$ - $C_6$ -alkyl nebo  $C_1$ - $C_6$ -alkoxy;
- $R_{10}$  znamená H,  $C_1$ - $C_6$ -alkyl, fenyl, fenyl- $(C_1-C_6$ -alkyl),  $COR_{12}$ ,  $COOR_{12}$ , CHO,  $CONH_2$ ,  $CONHR_{12}$ ,  $SO_2-(C_1-C_6$ -alkyl),  $SO_2$ -fenyl,  
25 přičemž fenylový zbytek může být jednou nebo vícekrát substituován skupinami Cl, F,  $CF_3$ ,  $C_1$ - $C_4$ -alkyl, OH,  $C_1$ - $C_4$ -alkoxy;
- $R_{11}$  znamená H nebo  $C_1$ - $C_6$ -alkyl;

$R_{10}$  a  $R_{11}$  mohou společně také představovat  $C_4$ - $C_6$ -alkylenovou skupinu;

5  $R_{12}$  znamená  $C_1$ - $C_6$ -alkyl,  $C_5$ - $C_7$ -cykloalkyl, aryl, heteroaryl, aralkyl nebo heteroaryl- $(C_1$ - $C_6$ -alkyl), přičemž skupiny arylové nebo heteroarylové mohou být jednou nebo vícekrát substituovány skupinami Cl, F,  $CF_3$ ,  $C_1$ - $C_4$ -alkyl, OH nebo  $C_1$ - $C_4$ -alkoxy,

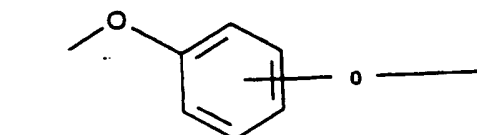
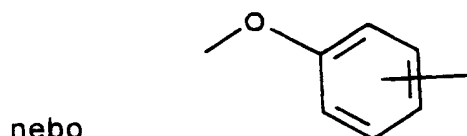
s podmínkou, že v případě, že

A znamená skupinu  $-X_1-C_mH_{2m}-X_2-$ ,

kde m je celé číslo 2, 3 nebo 4 a

10  $X_1$  znamená O, NH

$X_2$  znamená O, NH nebo



$R_2$  znamená atom vodíku, Br, Cl, F,  $CF_3$ ,  $C_1$ - $C_6$ -alkyl, fenyl,

$R_3$  znamená atom vodíku,  $C_1$ - $C_6$ -alkyl, hydroxy, Cl, F,  $C_1$ - $C_6$ -alkoxy,

$R_4$  znamená atom vodíku,  $C_1$ - $C_6$ -alkyl,

20  $R_1$  nesmí znamenat skupinu OH.

2. Sloučeniny podle nároku 1, kde aryl znamená fenyl nebo jednou nebo vícekrát substituovaný fenyl a heteroaryl znamená pyridyl, pyridaziny, pyrimidyl, pyrazinyl, thienyl nebo furyl.

3. Sloučeniny podle nároku 1 nebo 2, kde  
A, m, n,  $X_3$ ,  $X_4$  a  $R_1$  mají výše uvedený význam;  
 $X_1$  znamená O;  
 $X_2$  znamená O nebo skupinu IV (kde  $X_1$  znamená O);  
5  $R_2$  znamená Cl, F,  $CF_3$ , OH,  $C_1$ - $C_6$ -alkyl, aryl, O-aryl,  $CH_2$ -aryl  
nebo  $CR_5R_6$ -aryl, a,  
když  $X_2$  znamená skupinu IV, znamená také  $C_1$ - $C_6$ -alkoxy;  
 $R_3$  znamená H,  $C_1$ - $C_6$ -alkyl nebo OH, a,  
když  $R_2$  znamená  $CR_5R_6$ -aryl, znamená také  $C_1$ - $C_6$ -alkoxy;  
10  $R_4$  znamená H;  
 $R_5$  znamená  $C_1$ - $C_3$ -alkyl,  $CF_3$  nebo  $CH_2OH$ ;  
 $R_6$  znamená H,  $C_1$ - $C_3$ -alkyl nebo  $CF_3$ ,  
 $R_5$  a  $R_6$  společně také znamenají  $C_4$ - $C_5$ -alkyly;  
 $R_8$ ,  $R_9$  znamenají H, F nebo OH.  
15
4. Sloučeniny podle nároku 1 nebo 2, kde  
 $X_1$  znamená O;  
 $X_2$  znamená skupinu IV (kde  $X_1$  je O);  
X znamená O;  
20  $R_1$  znamená  $COOR_{12}$ ;  
 $R_2$  znamená  $C_1$ - $C_6$ -alkyl, aryl, O-aryl,  $CH_2$ -aryl nebo  $CR_5R_6$ -aryl;  
 $R_3$  znamená H, OH nebo  $C_1$ - $C_6$ -alkyl a, když  $R_2$  znamená  $CR_5R_6$ -  
aryl, znamená také  $C_1$ - $C_6$ -alkoxy;  
 $R_4$  znamená H;  
25  $R_5$ ,  $R_6$  znamená  $C_1$ - $C_3$ -alkyl nebo  $CF_3$ ;



R<sub>8</sub>, R<sub>9</sub> znamená H;

R<sub>12</sub> znamená C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl, aralkyl nebo C<sub>7</sub>-C<sub>5</sub>-cykloalkyl.

5. (Methoxykarbonyl-imino-{4'-[2-(2-propylfenoxy)-ethoxy]-bifenyl-  
5 4-yl}-methyl)-amin a jeho kyselá adiční soli.

6. (Benzyloxykarbonyl-imino-{4'-[2-(2-propylfenoxy)-ethoxy]-  
bifenyl-4-yl}-methyl)amin a jeho kyselá adiční soli.

10 7. [Hydroxy-imino-(4-{3-[4-(1-methyl-1-fenylethyl)-fenoxy]methyl}-  
benzyloxy}fenyl)-methyl]-amin a jeho kyselá adiční soli.

8. [Ethoxykarbonyl-imino-(4-{3-[4-(1-methyl-1-fenylethyl)-  
fenoxy]methyl}-benzyloxy}fenyl)methyl]-amin a jeho kyselá adiční soli.

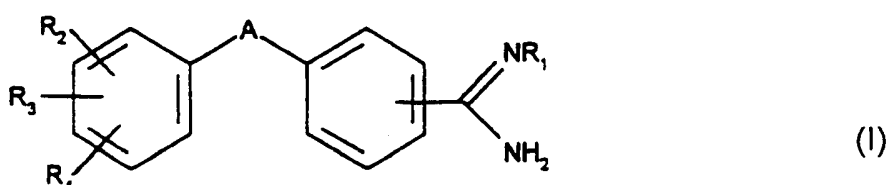
15

9. [3'-pyridylkarbonyl-imino-(4-{3-[4-(1-methyl-1-fenylethyl)-  
fenoxy]methyl}-benzyloxy}fenyl)-methyl]-amin a jeho kyselá adiční soli.

10. Farmaceutické prostředky, obsahující obvyklé pomocné a/nebo  
20 nosné látky, v y z n a č u j í c í s e t í m , ž e obsahují  
sloučeninu podle některého z nároků 1 až 9.

11. Použití sloučenin obecného vzorce (I)

25



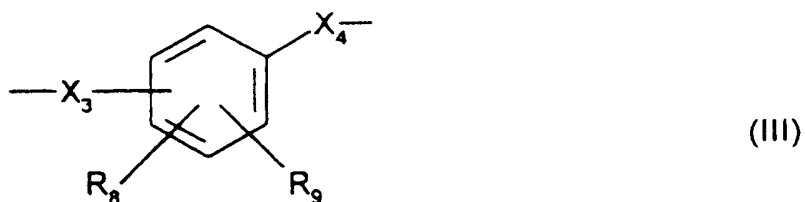
ve kterém

A znamená skupinu



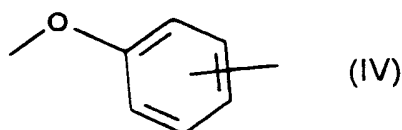
5 (m = 2 - 6)

nebo



10 X<sub>1</sub> znamená O, NH nebo NCH<sub>3</sub>

X<sub>2</sub> znamená O, NH, NCH<sub>3</sub> nebo



15 X<sub>3</sub> znamená -X-C<sub>n</sub>H<sub>2n</sub>-;

X<sub>4</sub> znamená -C<sub>n</sub>H<sub>2n</sub>-X- (n = 1 nebo 2, X = O, NH nebo NCH<sub>3</sub>);

R<sub>1</sub> znamená OH, CN, COR<sub>12</sub>, COOR<sub>12</sub> a CHO;

R<sub>2</sub> znamená Br, Cl, F, CF<sub>3</sub>, OH, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl, C<sub>5</sub>-C<sub>7</sub>-cykloalkyl, aryl, O-aryl, CH<sub>2</sub>-aryl, CR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>-aryl, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-R<sub>7</sub>;

20 a kromě toho atom vodíku, když A je zbytek vzorce III nebo když X<sub>2</sub> je zbytek vzorce IV;

a kromě toho C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkoxy, když A je skupina vzorce II, X<sub>1</sub> a m mají výše uvedený význam a X<sub>2</sub> znamená NH, NCH<sub>3</sub> nebo skupinu vzorce IV,

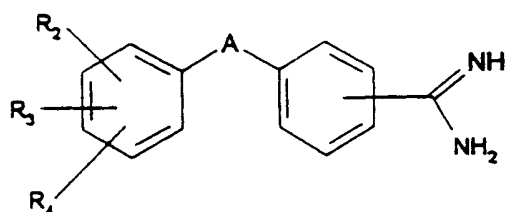
25 nebo když A znamená skupinu III, X<sub>3</sub> má výše uvedený význam a v X<sub>4</sub> X znamená NH nebo NCH<sub>3</sub>;

- $R_3$  znamená  $H$ ,  $C_1$ - $C_6$ -alkyl,  $OH$ ,  $Cl$ ,  $F$ , a kromě toho  $C_1$ - $C_6$ -alkoxy, když  $R_2$  znamená aryl,  $O$ -aryl,  $CH_2$ -aryl,  $CR_5R_6$ -aryl nebo  $C(CH_3)_2-R_7$  nebo když  $X_2$  znamená skupinu IV;
- 5  $R_2$  a  $R_3$  mohou společně také znamenat kondenzovaný aromatický nebo heteroaromatický kruh;
- $R_4$  znamená  $H$  nebo  $C_1$ - $C_6$ -alkyl;
- $R_5$  znamená  $C_1$ - $C_4$ -alkyl,  $CF_3$ ,  $CH_2OH$ ,  $COOH$  nebo  $COO(C_1-C_4$ -alkyl);
- 10  $R_6$  znamená  $H$ ,  $C_1$ - $C_4$ -alkyl nebo  $CF_3$ ;
- $R_5$  a  $R_6$  mohou také společně tvořit  $C_4$ - $C_6$ -alkylenovou skupinu;
- $R_7$  znamená  $CH_2OH$ ,  $COOH$ ,  $COO(C_1-C_4$ -alkyl),  $CONR_{10}R_{11}$  nebo  $CH_2NR_{10}R_{11}$ ;
- $R_8$ ,  $R_9$  znamenají  $H$ ,  $Br$ ,  $Cl$ ,  $F$ ,  $OH$ ,  $C_1$ - $C_6$ -alkyl nebo  $C_1$ - $C_6$ -alkoxy;
- 15  $R_{10}$  znamená  $H$ ,  $C_1$ - $C_6$ -alkyl, fenyl, fenyl- $(C_1-C_6$ -alkyl),  $COR_{12}$ ,  $COOR_{12}$ ,  $CHO$ ,  $CONH_2$ ,  $CONHR_{12}$ ,  $SO_2$ - $(C_1-C_6$ -alkyl),  $SO_2$ -fenyl, přičemž fenylový zbytek může být jednou nebo vícekrát substituován skupinami  $Cl$ ,  $F$ ,  $CF_3$ ,  $C_1$ - $C_4$ -alkyl,  $OH$ ,  $C_1$ - $C_4$ -alkoxy;
- 20  $R_{11}$  znamená  $H$  nebo  $C_1$ - $C_6$ -alkyl;
- $R_{10}$  a  $R_{11}$  mohou společně také představovat  $C_4$ - $C_6$ -alkylenovou skupinu;
- $R_{12}$  znamená  $C_1$ - $C_6$ -alkyl,  $C_5$ - $C_7$ -cykloalkyl, aryl, heteroaryl, aralkyl nebo heteroaryl- $(C_1-C_6$ -alkyl), přičemž skupiny arylové nebo
- 25 heteroarylové mohou být jednou nebo vícekrát substituovány skupinami  $Cl$ ,  $F$ ,  $CF_3$ ,  $C_1$ - $C_4$ -alkyl,  $OH$  nebo  $C_1$ - $C_4$ -alkoxy;
- při výrobě prostředků pro léčení onemocnění, při kterých mohou být terapeuticky použity antagonisté  $LBT_4$ .

12. Použití sloučenin podle nároku 11 pro léčení onemocnění, při kterých hrají roli zánětlivé a/nebo alergické průběhy, zvláště artritida, astma, chronická obstruktivní onemocnění plic, psoriáza, colitis  
 5 ulcerosa, Alzheimerova choroba, šok, ateroskleróza, roztroušená skleróza a k léčení gastropatií, indukovaných nesteroidními antiflogistiky a metastáz a chronické myelocytární leukémie.

13. Způsob výroby sloučenin podle nároků 1 až 9,  
 10 v y z n a č u j í c í s e t í m , ž e s e nechá reagovat

a) amidin vzorce



(V)

15

se sloučeninou vzorce

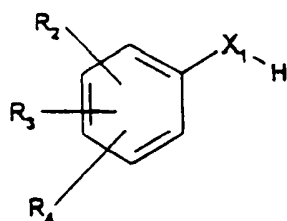


(VI)

- 20 přičemž ve sloučenině (V) mají A, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> a R<sub>4</sub> výše uvedený význam, R'<sub>1</sub> má stejný význam jako R<sub>1</sub> s výjimkou OH, a L představuje nukleofilní výchozí skupinu, jako je atom halogenu (jako Cl, Br) nebo acyloxy,

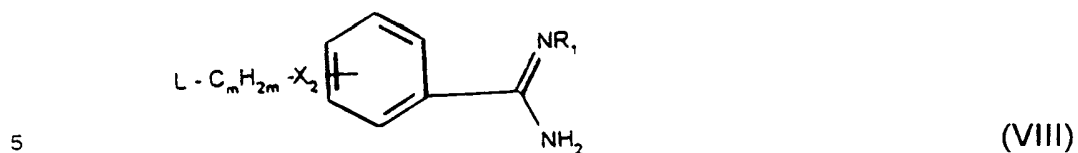
nebo že reaguje

- 25 b) sloučenina vzorce

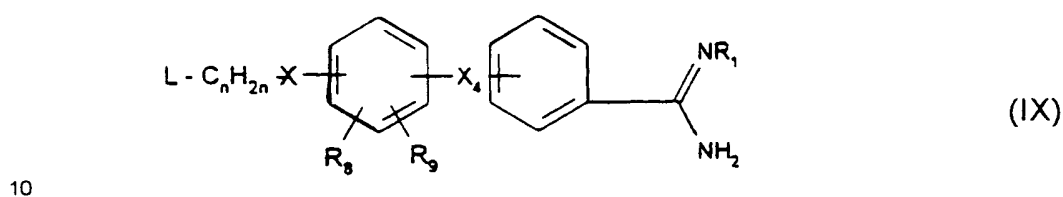


(VII)

(kde  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$  a  $X_1$  mají výše uvedený význam) s benzamidinovým derivátem vzorce



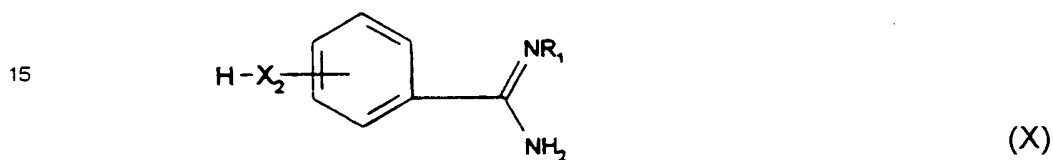
nebo



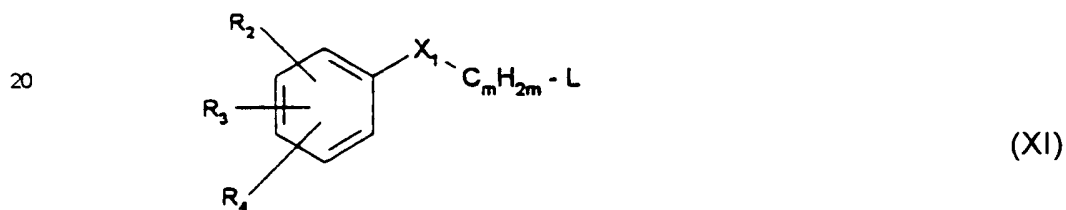
(kde  $L$ ,  $m$ ,  $n$ ,  $X$ ,  $X_2$ ,  $X_4$ ,  $R_1$ ,  $R_8$  a  $R_9$  mají výše uvedený význam),

nebo že reaguje

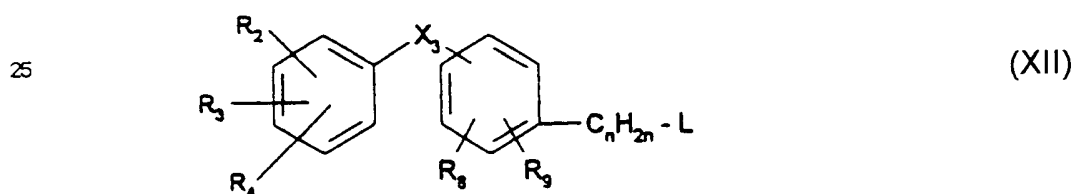
c) sloučenina vzorce



(kde  $R_1$  a  $X_2$  mají výše uvedený význam) se sloučeninou vzorce



nebo

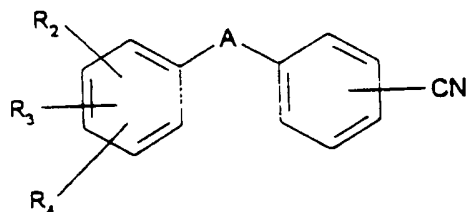


( kde L, m, n, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>8</sub>, R<sub>9</sub>, X<sub>1</sub> a X<sub>3</sub> mají výše uvedený význam),

nebo že reaguje

d) k výrobě takových sloučenin vzorce (I), ve kterých R<sub>1</sub> znamená skupinu OH, nitril vzorce

5



(XIII)

kde A, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, a R<sub>4</sub> mají výše uvedený význam,

10 s hydroxylaminem

a že se ze získaných produktů vyrobí podle jejich druhu popřípadě optické antipody nebo diastereomerní páry antipodů nebo že se ze získaných bází získají kyselé adiční soli nebo z dříve získaných kyselých adičních solí volné báze.

15

**Zastupuje:**