

ÚRAD  
PRIEMYSELNÉHO  
VLASTNÍCTVA  
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

## ZVEREJNENÁ PRIHLÁŠKA VYNÁLEZU

- (22) Dátum podania prihlášky: 12. 4. 1999  
 (31) Číslo prioritnej prihlášky: 198 19 548.6  
 (32) Dátum podania prioritnej prihlášky: 30. 4. 1998  
 (33) Krajina alebo regionálna organizácia priority: DE  
 (40) Dátum zverejnenia prihlášky: 10. 5. 2001  
 Vestník ÚPV SR č.: 05/2001  
 (62) Číslo pôvodnej prihlášky v prípade vylúčenej prihlášky:  
 (86) Číslo podania medzinárodnej prihlášky podľa PCT: PCT/EP99/02457  
 (87) Číslo zverejnenia medzinárodnej prihlášky podľa PCT: WO99/57096

(21) Číslo dokumentu:

1596-2000

(13) Druh dokumentu: A3

(51) Int. Cl.7:

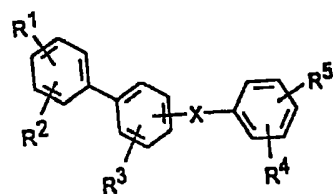
C07C 257/18  
 C07C 279/22  
 A61K 31/155

- (71) Prihlasovateľ: **MERCK PATENT GmbH, Darmstadt, DE;**  
 (72) Pôvodca. **Dorsch Dieter, Ober-Ramstadt, DE;**  
**Juraszyk Horst, Seeheim, DE;**  
**Mederski Werner, Erzhausen, DE;**  
**Gante Helga, dedička po zomrelom Joachimovi Gantem, Darmstadt, DE;**  
**Wurziger Hanns, Darmstadt, DE;**  
**Buchstaller Hans-Peter, Weiterstadt, DE;**  
**Bernotat-Danielowski Sabine, Bad Nauheim, DE;**  
**Melzer Guido, Hofheim/Ts., DE;**  
 (74) Zástupca. **Bušová Eva, JUDr., Bratislava, SK;**

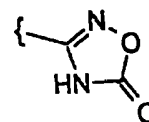
(54) Názov: Derivát bifenyly, spôsob jeho prípravy, jeho použitie a farmaceutický prostriedok, ktorý ho obsahuje

(57) Anotácia:

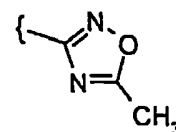
Zlúčeniny všeobecného vzorca (I), kde X znamená  $-[C(R^6)_2]_n-$ ,  $-CR^6=CR^6-$ ,  $-[C(R^6)_2]_n-O-$ ,  $-O-[C(R^6)_2]_n-$ ,  $-COO-$ ,  $-OOC-$ ,  $-CONR^6-$  alebo  $-NR^6CO-$ ,  $R^6$  znamená vodík, A alebo benzyl, A znamená  $C_{1-20}$ alkyl, pričom 1 alebo 2  $-CH_2-$  sú prípadne nahradené atómom O alebo S alebo skupinami  $-CR^6=CR^6-$  a/alebo 1 až 7 atómov vodíka sú nahradené fluórom. Ar znamená fenyly alebo naftyl prípadne substituovaný 1, 2 alebo 3 skupinami zo súboru A,  $Ar'$ ,  $OR^6$ ,  $OAr'$ ,  $N(R^6)_2$ ,  $NO_2$ , CN, Hal,  $NHCOA$ ,  $NHCOAr'$ ,  $NHSO_2A$ ,  $NHSO_2Ar'$ ,  $COOR^6$ ,  $CON(R^6)_2$ ,  $CONHAr'$ ,  $COR^6$ ,  $COAr'$ ,  $S(O)_nA$  a  $S(O)_nAr'$ ,  $Ar'$  znamená fenyly alebo naftyl prípadne substituovaný 1, 2 alebo 3 skupinami zo súboru A,  $OR^6$ ,  $N(R^6)_2$ ,  $NO_2$ , CN, Hal,  $NHCOA$ ,  $COOR^6$ ,  $CON(R^6)_2$ ,  $COR^6$  a  $S(O)_nA$ , Hal znamená F, Cl, Br alebo J, n znamená 0, 1 alebo 2, m a p znamenajú vždy 1 alebo 2. Význam substituentov  $R^1 - R^5$  je uvedený v opise. Soli uvedených zlúčenín sú ako inhibítory koagulačného faktora Xa vhodné na výrobu farmaceutických prostriedkov na ošetrovanie a na predchádzanie tromboembolických ochorení.



(I)



(a)

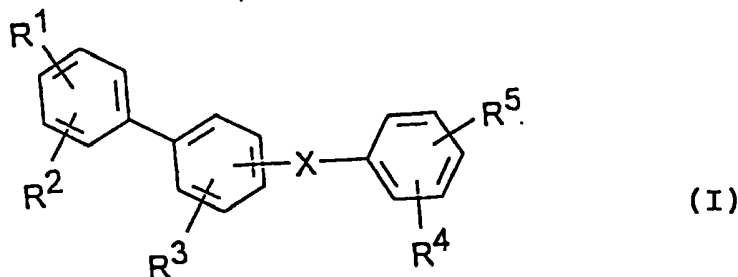


(b)

Derivát bifenyly, spôsob jeho prípravy, jeho použitie a farmaceutický prostriedok, ktorý ho obsahuje

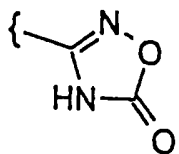
Oblasť techniky

Vynález sa týka derivátov bifenyly všeobecného vzorca I

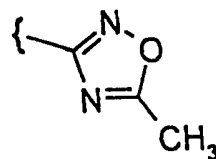


kde znamená

$R^1, R^4$  od seba nezávisle skupinu  $-C(=NH)-NH_2$  prípadne substituovanú jednou skupinou  $-COA$ ,  $-CO-[C(R^6)_2]_n-Ar$ ,  $-COOA$ ,  $-OH$  alebo obvyklou skupinou chrániacu aminoskupinu alebo znamená skupinu  $NH-C(=NH)-NH_2$ ,  $-CO-N=C(NH_2)_2$  alebo skupinu vzorca



alebo



$R^2, R^3, R^5$  od seba nezávisle atóm vodíka, skupinu A,  $OR^6$ ,  $N(R^6)_2$ ,  $NO_2$ ,  $CN$ , Hal,  $NHCOA$ ,  $NHCOAr$ ,  $NHSO_2A$ ,  $NHSO_2Ar$ ,  $COOR^6$ ,  $CON(R^6)_2$ ,  $CONHAr$ ,  $COR^6$ ,  $COAr$ ,  $S(O)_nA$ ,  $S(O)_nAr$ ,  $-O-[C(R^6)_2]_m-COOR^6$ ,  $-[C(R^6)_2]_p-COOR^6$ ,  $-O-[C(R^6)_2]_m-CON(R^6)_2$ ,  $-[C(R^6)_2]_p-CON(R^6)_2$ ,  $-O-[C(R^6)_2]_m-CONHAr$  alebo  $-[C(R^6)_2]_p-CONHAr$ ,

- X  $-[C(R^6)_2]_n-$ ,  $-CR^6=CR^6-$ ,  $-[C(R^6)_2]_n-O-$ ,  
 $-O-[C(R^6)_2]_n-$ ,  $-COO-$ ,  $-OOC-$ ,  $-CONR^6-$  alebo  
 $-NR^6CO-$ ,
- $R^6$  atóm vodíka, skupinu A alebo benzylovú skupinu,
- A alkylovú skupinu s 1 až 20 atómami uhlíka, pričom jedna alebo dve skupiny  $-CH_2-$  sú prípadne nahradené atómom kyslíka alebo atómom síry alebo skupinami  $-CR^6=CR^6-$  a/alebo jeden až sedem atómov vodíka sú nahradené atómami fluóru,
- Ar fenylovú alebo naftylovú skupinu nesubstituovanú alebo substituovanú jednou, dvoma alebo tromi skupinami zo súboru zahŕňajúceho skupinu A,  $Ar'$ ,  $OR^6$ ,  $OAr'$ ,  $N(R^6)_2$ ,  $NO_2$ ,  $CN$ ,  $Hal$ ,  $NHCOA$ ,  $NHCOAr'$ ,  $NHSO_2A$ ,  $NHSO_2Ar'$ ,  $COOR^6$ ,  $CON(R^6)_2$ ,  $CONHAr'$ ,  $COR^6$ ,  $COAr'$ ,  $S(O)_nA$  a  $S(O)_nAr'$ ,
- $Ar'$  fenylovú alebo naftylovú skupinu nesubstituovanú alebo substituovanú jednou, dvoma alebo tromi skupinami zo súboru zahŕňajúceho skupinu A,  $OR^6$ ,  $N(R^6)_2$ ,  $NO_2$ ,  $CN$ ,  $Hal$ ,  $NHCOA$ ,  $COOR^6$ ,  $CON(R^6)_2$ ,  $COR^6$  a  $S(O)_nA$ ,
- Hal atóm fluóru, chlóru, brómu alebo jódu,
- n 0, 1 alebo 2,
- m 1 alebo 2,
- p 1 alebo 2,
- a jeho solí.

Vynález sa tiež týka hydrátov a solvátov týchto zlúčenín.

Úlohou vynálezu je vyvinúť nové zlúčeniny s hodnotnými vlastnosťami, najmä zlúčeniny vhodné na výrobu liečiv.

#### Doterajší stav techniky

Je známe, že aromatické deriváty amidínu majú antitrombotické pôsobenie (napríklad európsky patentový spis číslo EP 0 540051 B1). Cyklické guanidíny na ošetrovanie tromboembolických ochorení sú rovnako opísané (napríklad svetový patentový spis číslo WO 97/08165). Aromatické heterocyklické zlúčeniny s charakteristikou inhibície faktoru Xa sú rovnako známe (napríklad svetový patentový spis číslo WO 96/10022).

#### Podstata vynálezu

Podstatou vynálezu sú hore charakterizované deriváty bifenyly.

Zistilo sa, že zlúčeniny všeobecného vzorca I a ich soli majú veľmi užitočné farmakologické vlastnosti súčasne s dobrou znášanlivosťou. Majú najmä charakteristiky inhibujúce faktor Xa a môžu sa preto používať na odstraňovanie a na predchádzanie tromboembolickým chorobám, ako sú trombóza, infarkt myokardu, arterioskleróza, zápaly, apoplexia, angína pectoris, restenóza po angioplastii a bolesť lýtkových svalov pri chôdzi.

Antitrombotické a antikoagulačné pôsobenie zlúčenín podľa vynálezu sa pripisuje inhibičnému pôsobeniu na aktivovanú koagulačnú proteázu, známu ako faktor Xa.

Faktor Xa je jednou z proteáz, ktorá sa podieľa na komplexnom procese koagulácie krvi. Faktor Xa katalyzuje konverziu protrombínu na trombín, ktorý ako taký sa podieľa na vytváraní trombu. Aktivácia trombínu môže viesť k výskytu tromboembolických ochorení. Preto inhibícia faktoru Xa môže predchádzať vytváraniu trombínu.

Zlúčeniny všeobecného vzorca I podľa vynálezu a ich soli sa podieľajú na procese koagulácie krvi inhibíciou faktoru Xa a tak inhibujú vytváranie trombu.

Inhibícia faktoru Xa zlúčeninami podľa vynálezu a meranie antikoagulačnej a antitrombotickej aktivity sa môže stanovovať známymi spôsobmi in vitro a in vivo. Vhodný spôsob opísal napríklad J. Hauptmann a kol. (Thrombosis and Haemostasis 63, str. 220 až 223, 1990).

Inhibícia faktoru Xa sa môže merať napríklad spôsobom, ktorý opísal T. Hara a kol. (Thrombosis and Haemostasis 71, str. 314 až 319, 1994).

Zlúčeniny všeobecného vzorca I sa môžu používať ako liečivá v humánnej a vo veterinárnej medicíne, najmä pri liečbe a pri prevencii tromboembolických chorôb, ako sú trombóza, infarkt myokardu, arterioskleróza, zápaly, apoplexia, angína pectoris, restenóza po angioplastii a bolesť lýtkových svalov pri chôdzi.

Vynález sa týka zlúčenín všeobecného vzorca I a tiež spôsobu prípravy zlúčenín všeobecného vzorca I a ich solí. Spôsob prípravy zlúčenín všeobecného vzorca I a ich solí spočíva podľa vynálezu v tom, že

- a) sa zlúčeniny uvoľňujú z svojho funkčného derivátu spracovaním solvolyzačnými a hydrogenolyzačnými činidlami za
- i) uvoľňovaní amidínovej skupiny z jej oxadiazolového derivátu hydrogenolýzou,
  - ii) náhradou známej skupiny chrániacej aminoskupinu vodíkom spracovaním solvolyzačnými a hydrogenolyzačnými činidlami alebo uvoľnením aminoskupiny, ktorá je chránená známou skupinou na ochranu aminoskupiny, alebo

- b) sa v zlúčenine všeobecného vzorca I jedna alebo niekoľko skupín symbolu Y, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> a/alebo R<sup>5</sup> mení na jednu alebo niekoľko iných skupín symbolu R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> a/alebo R<sup>5</sup> napríklad tým, že sa
- i) hydrolyzuje esterová skupina za získania karboxylovej skupiny,
  - ii) mení sa hydroxylovaná amidinoskupina za získania amidinoskupiny,
  - iii) redukuje sa nitroskupina,
  - iv) acyluje sa aminoskupina
- c) a/alebo sa mení zásada alebo kyselina všeobecného vzorca I na svoju soľ.

Všetky symboly, ktoré sa vyskytujú vo všeobecných vzorcoch niekoľkokrát, napríklad R<sup>6</sup>, majú od seba nezávislý význam.

Výrazom hydráty a solváty sa vždy rozumejú hemihydráty, monohydráty alebo dihydráty a solvátmi sa rozumejú napríklad adičné zlúčeniny s alkoholmi, napríklad s metanolom alebo s etanolom.

Symbol A znamená alkylovú skupinu s priamym alebo s rozvetveným reťazcom s 1 až 20, s výhodou s 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 alebo 12 atómami uhlíka. S výhodou znamená A skupinu metylovú, ďalej etylovú, propylovú, izopropylovú, butylovú, izobutylovú, sek.-butylovú alebo terc.-butylovú, ďalej tiež skupinu pentylovú, 1-, 2- alebo 3-metylbutylovú, 1,1-, 1,2- alebo 2,2-dimetylpropylovú, 1-etylpropylovú, hexylovú, 1-, 2-, 3- alebo 4-metylpentylovú, 1,1-, 1,2-, 1,3-, 2,2-, 2,3- alebo 3,3-dimetylbutylovú, 1- alebo 2-etylbutylovú, 1-etyl-1-metylpropylovú, 1-etyl-2-metylpropylovú, 1,1,2- alebo 1,2,2-trimetylpropylovú, heptylovú, oktylovú, nonylovú alebo decylovú. Ďalej znamená A tiež napríklad skupinu trifluórmetylovú, pentafluóretylovú, alylovú alebo krotylvú.

Symbol  $\text{COR}^6$  znamená skupinu acylovú, s výhodou skupinu formylovú, acetylovú, propionylovú, ďalej tiež butyrylovú, pentanoylovú alebo hexanoylovú.

Symbol  $\text{COOR}^6$  znamená skupinu metoxykarbonylovú, etoxykarbonylovú, propoxykarbonylovú alebo butoxykarbonylovú.

$\text{Hal}$  znamená s výhodou atóm fluóru, chlóru alebo brómu avšak tiež atóm jódu.

Symboly  $\text{R}^2$ ,  $\text{R}^3$  a  $\text{R}^5$  znamenajú od seba nezávisle s výhodou atóm vodíka, atóm fluóru, chlóru, brómu alebo jódu, hydroxyskupinu, metoxyskupinu, etoxyskupinu, propoxyskupinu, nitroskupinu, aminoskupinu, metylaminoskupinu, dimethylaminoskupinu, etylaminoskupinu, diethylaminoskupinu, acetamidoskupinu, sulfónamidoskupinu, metylsulfónamidoskupinu, fenylsulfónamidoskupinu, metyltioskupinu, etyltioskupinu, skupinu metylsulfinylovú, etylsulfinylovú, metylsulfonylovú, etylsulfonylovú, fenylsulfinylovú, fenylsulfonylovú, kyanoskupinu, karboxyskupinu, skupinu metoxykarbonylovú, etoxykarbonylovú, karboxymetoxyskupinu, metoxykarbonylmetoxyskupinu, karboxymetylovú skupinu metoxykarbonylmetylovú skupinu, aminokarbonylmetoxyskupinu, aminokarbonylmetylovú skupinu, N-fenylaminokarbonylmetoxyskupinu, N-fenylaminokarbonylmetylovú skupinu, ďalej acylovú alebo benzoylovú skupinu, pričom  $\text{R}^2$  a  $\text{R}^5$  znamenajú najmä atóm vodíka a  $\text{R}^3$  znamená najmä napríklad atóm vodíka, skupinu  $-\text{COOA}$  alebo  $-\text{OCH}_2\text{COOR}^6$ , pričom  $\text{R}^6$  znamená atóm vodíka alebo alkylovú skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka.

Symbol  $\text{R}^6$  znamená atóm vodíka, skupinu A alebo benzylovú skupinu, predovšetkým však atóm vodíka alebo alkylovú skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka.

Symbol X znamená s výhodou napríklad skupinu  $-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}=\text{CH}-$ ,  $-\text{CH}_2\text{O}-$ ,  $-\text{O}-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{COO}-$ ,  $-\text{OOC}-$ ,  $-\text{CONH}-$  alebo  $-\text{NHCO}-$

pričom predovšetkým znamená skupinu  $-\text{CH}_2\text{O}-$ ,  $-\text{O}-\text{CH}_2-$  alebo  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ .

Symbol Ar znamená s výhodou nesubstituovanú fenylovú alebo naftylovú skupinu ďalej s výhodou skupinu fenylovú alebo naftylovú monosubstituovanú, disubstituovanú alebo trisubstituovanú skupinou zo súboru zahŕňajúceho skupinu A, atóm fluóru, chlóru, brómu a jódu, hydroxyskupinu, metoxyskupinu, etoxyskupinu, propoxyskupinu, butoxyskupinu, pentyloxyskupinu, hexyloxyskupinu, benzyloxyskupinu, fenetyloxyskupinu, metyltioskupinu, etyltioskupinu, skupinu metylsulfinylovú, etylsulfinylovú, metylsulfonylovú, etylsulfonylovú, fenylsulfinylovú, fenylsulfonylovú, nitroskupinu, aminoskupinu, metylaminoskupinu, etylaminoskupinu, dimethylaminoskupinu, diethylaminoskupinu, formamidoskupinu, acetamidoskupinu, propionylaminoskupinu, butyrylaminoskupinu, metylsulfónamidoskupinu, etylsulfónamidoskupinu, propylsulfónamidoskupinu, butylsulfónamidoskupinu, fenylsulfónamidoskupinu, (4-metylfenyl)sulfónamidoskupinu, karboxymetoxyskupinu, karboxyetoxykupinu, metoxykarbonylmetoxyskupinu, metoxykarbonyletoxyskupinu, hydroxymetoxyskupinu, hydroxyetoxykupinu, metoxyetoxykarboxyskupinu, metoxykarbonylovú skupinu, etoxykarbonylovú skupinu, kyanoskupinu, fenylaminokarbonylovú skupinu, acylovú skupinu a benzoylovú skupinu a ďalej znamená bifenylovú skupinu.

Symbol Ar znamená teda s výhodou napríklad skupinu o-, m- alebo p-tolylovú, o-, m- alebo p-etylfenylovú, o-, m- alebo p-propylfenylovú, o-, m- alebo p-izopropylfenylovú, o-, m- alebo p-butylfenylovú, o-, m- alebo p-nitrofenylovú, o-, m- alebo p-aminofenylovú, o-, m- alebo p-(N-metylamino)fenylovú, o-, m- alebo p-acetamidofenylovú, o-, m- alebo p-metoxyfenylovú, o-, m- alebo p-etoxyfenylovú, o-, m- alebo p-karboxyfenylovú, o-, m- alebo p-metoxykarbonylfenylovú, o-, m- alebo p-(N,N-dimethylamino)fenylovú, o-, m- alebo p-(N-etylamino)fenylovú, o-, m- alebo p-(N,N-diethylamino)fenylovú, o-, m- alebo p-acetylfenylovú, o-, m- alebo p-formylfenylovú, o-, m- alebo p-fluór-

fenylovú, o-, m- alebo p-brómfenylovú, o-, m- alebo p-chlór-fenylovú, o-, m- alebo p-metylsulfonylfenylovú, o-, m- alebo p-(fenylsulfónamido)fenylovú, o-, m- alebo p-(metylsulfónamido)fenylovú, o-, m- alebo p-metyltiofenylovú, ďalej s výhodou skupinu 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6, 3,4- alebo 3,5-difluórfenylovú, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6, 3,4- alebo 3,5-dichlórfenylovú, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6, 3,4- alebo 3,5-dibrómfenylovú, 2,4- alebo 2,5-dinitrofenylovú, 2,5 alebo 3,4-dimetoxyfenylovú, 3-nitro-4-chlórfenylovú, 3-amino-4-chlór-, 2-amino-3-chlór-, 2-amino-4-chlór-, 2-amino-5-chlór-, alebo 2-amino-6-chlórfenylovú, 2-nitro-, 4-N,N-dimetylamino- alebo 3-nitro-, 4-N,N-dimetylaminofenylovú, 2,3-diaminofenylovú, 2,3,4-, 2,3,5-, 2,3,6-, 2,4,6- alebo 3,4,5-trichlórfenylovú, 2,4,6-trimetoxyfenylovú, 2-hydroxy-3,5-dichlórfenylovú, p-jódfenylovú, 3,6-dichlór-4-aminofenylovú, 4-fluór-3-chlórfenylovú, 2-fluór-4-brómfenylovú, 2,5-difluór-4-brómfenylovú, 3-bróm-6-metoxyfenylovú, 3-chlór-6-metoxyfenylovú, 3-chlór-4-acetamidofenylovú, 3-fluór-4-metoxyfenylovú, 3-amino-6-metylfenylovú, 3-chlór-4-acetamidofenylovú alebo 2,5-dimetyl-4-chlórfenylovú skupinu.

Ar' znamená teda s výhodou napríklad skupinu fenylovú alebo naftylovú, ďalej s výhodou napríklad skupinu o-, m- alebo p-tolylovú, o-, m- alebo p-etylfenylovú, o-, m- alebo p-propylfenylovú, o-, m- alebo p-izopropylfenylovú, o-, m- alebo p-terc.-butylfenylovú, o-, m- alebo p-hydroxyfenylovú, o-, m- alebo p-nitrofenylovú, o-, m- alebo p-aminofenylovú, o-, m- alebo p-(N-metylamino)fenylovú, o-, m- alebo p-acetamidofenylovú, o-, m- alebo p-metoxyfenylovú, o-, m- alebo p-etoxyfenylovú, o-, m- alebo p-karboxyfenylovú, o-, m- alebo p-metoxykarbonylfenylovú, o-, m- alebo p-(N,N-dimetylamino)fenylovú, o-, m- alebo p-(N-etylamino)fenylovú, o-, m- alebo p-(N,N-dietylamino)fenylovú, o-, m- alebo p-acetylfenylovú, o-, m- alebo p-formylfenylovú, o-, m- alebo p-fluórfenylovú, o-, m- alebo p-brómfenylovú, o-, m- alebo p-chlórfenylovú alebo o-, m- alebo p-metylsulfonylfenylovú skupinu.

Vynález sa teda týka najmä zlúčenín všeobecného vzorca I, v ktorých aspoň jeden zo symbolov má hore uvedený výhodný význam. Niektorými výhodnými skupinami zlúčenín všeobecného vzorca I sú nasledujúce zlúčeniny čiastkových vzorcov Ia až Ii, kde osobitne neuvedené symboly majú význam uvedený pri všeobecnom vzorci I, pričom znamená vo všeobecnom vzorci

- Ia)  $R^1, R^4$  od seba nezávisle skupinu  $-C(=NH)-NH_2$  prípadne substituovanú jednou hydroxylovou skupinou, alebo znamená skupinu  $-CO-N=C(NH_2)_2$ ;
- Ib)  $R^2, R^5$  atóm vodíka;
- Ic)  $R^1, R^4$  od seba nezávisle skupinu  $-C(=NH)-NH_2$  prípadne substituovanú jednou hydroxylovou skupinou, alebo znamená skupinu  $-CO-N=C(NH_2)_2$ ,  
 $R^2, R^5$  atóm vodíka a  
 $R^3$  atóm vodíka alebo skupinu  $COOR^6$ ;
- Id)  $R^1, R^4$  od seba nezávisle skupinu  $-C(=NH)-NH_2$  prípadne substituovanú jednou hydroxylovou skupinou, alebo znamená skupinu  $-CO-N=C(NH_2)_2$ ,  
 $R^2, R^5$  atóm vodíka a  
 $R^3$  atóm vodíka, skupinu  $COOR^6$  alebo  $-O-(CH_2)COOR^6$ ;
- Ie) X skupinu  $-CH_2-O-$  alebo  $-O-CH_2-$ ;
- If)  $R^1, R^4$  od seba nezávisle skupinu  $-C(=NH)-NH_2$  prípadne substituovanú jednou hydroxylovou skupinou, alebo znamená skupinu  $-CO-N=C(NH_2)_2$ ,  
 $R^2, R^5$  atóm vodíka a  
 $R^3$  atóm vodíka, skupinu  $COOR^6$ ,  
X skupinu  $-CH_2-O-$  alebo  $-O-CH_2-$ ;

- Ig)  $R^1, R^4$  od seba nezávisle skupinu  $-C(=NH)-NH_2$  prípadne substituovanú jednou hydroxylovou skupinou, alebo znamená skupinu  $-CO-N=C(NH_2)_2$ ,  
 $R^2, R^5$  atóm vodíka a  
 $R^3$  atóm vodíka, skupinu  $COOR^6$  alebo  $-O-(CH_2)COOR^6$ ,  
X skupinu  $-CH_2-O-$ ,  $-O-CH_2-$  alebo  $-CH_2-CH_2-$ ;
- Ih)  $R^1, R^4$  od seba nezávisle skupinu  $-C(=NH)-NH_2$  prípadne substituovanú jednou hydroxylovou skupinou, alebo znamená skupinu  $-CO-N=C(NH_2)_2$ ,  
 $R^2, R^5$  atóm vodíka a  
 $R^3$  atóm vodíka, skupinu  $COOR^6$ ,  $-O-CH_2-COOR^6$ ,  $-CH_2-COOR^6$ ,  $-O-CH_2-CON(R^6)_2$ ,  $CH_2-CON(R^6)_2$ ,  $-O-CH_2-CONHAr$  alebo  $-CH_2-CONHAr$ ,  
X skupinu  $-CH_2-O-$ ,  $-O-CH_2-$  alebo  $-CH_2-CH_2-$ ,  
 $R^6$  atóm vodíka alebo skupinu A,  
A alkylovú skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka; a
- Ii)  $R^1, R^4$  od seba nezávisle skupinu  $-C(=NH)-NH_2$  prípadne substituovanú jednou hydroxylovou skupinou, alebo znamená skupinu  $-CO-N=C(NH_2)_2$ ,  
 $R^2, R^5$  atóm vodíka,  
 $R^3$  atóm vodíka, skupinu  $COOR^6$ ,  $-O-CH_2-COOR^6$ ,  $-CH_2-COOR^6$ ,  $-O-CH_2-CON(R^6)_2$  alebo  $CH_2-CON(R^6)_2$ ,  
X skupinu  $-CH_2-O-$ ,  $-O-CH_2-$  alebo  $-CH_2-CH_2-$ ,  
 $R^6$  atóm vodíka alebo skupinu A,  
A alkylovú skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka.

Zlúčeniny všeobecného vzorca I a východiskové látky na ich prípravu sa pripravujú známymi spôsobmi, ktoré sú opísané v literatúre (napríklad v štandardných publikáciách ako je Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Georg-Thieme Verlag, Stuttgart), a to za reakčných podmienok, ktoré sú pre menované reakcie známe a vhodné. Pritom sa môžu tiež používať známe, tu bližšie neopísované varianty.

Východiskové látky sa môžu prípadne vytvárať in situ, to znamená že sa z reakčnej zmesi neizolujú, ale reakčná zmes sa ihneď používa na prípravu zlúčenín všeobecného vzorca I.

Zlúčeniny všeobecného vzorca I sa môžu pripravovať tak, že sa uvoľujú zo svojich funkčných derivátov solvolýzou, najmä hydrolyzačnými alebo hydrogenolyzačnými činidlami.

Východiskovými látkami na solvolýzu prípadne na hydrogenolýzu sú zlúčeniny, ktoré inak zodpovedajú hore uvedeným všeobecným vzorcom, majú však miesto voľných aminoskupín alebo hydroxylových skupín zodpovedajúce chránené aminoskupiny alebo hydroxyskupiny, s výhodou zlúčeniny, ktoré miesto atómu vodíka, ktorý je viazaný s atómom dusíka majú skupinu chrániacu aminoskupinu, najmä zlúčeniny, ktoré miesto skupiny HN majú skupinu R'-N, pričom R' znamená skupinu chrániacu aminoskupinu a/alebo zlúčeniny, ktoré miesto atómu vodíka v hydroxylovej skupine majú skupinu chrániacu hydroxylovú skupinu, napríklad zlúčeniny, ktoré zodpovedajú zlúčeninám všeobecného vzorca I avšak miesto skupiny -COOH majú skupinu -COOR", kde R" znamená skupinu chrániacu hydroxylovú skupinu.

Výhodnými východiskovými látkami sú tiež oxadiazolové deriváty, ktoré sa môžu meniť na zodpovedajúce amidinozlúčeniny.

Zavádzanie oxadiazolovej skupiny je možné napríklad reakciou kyanozlúčeniny s hydroxylaminom a reakciou s fosgénom, s dialkylkarbonátom, s esterom chlórnavčej kyseliny, s N,N'-karbonyldiimidazolom alebo s acetanhydridom.

V molekule východiskovej látky môže byť obsiahnutých niekoľko rovnakých alebo rôznych skupín chrániacich aminoskupinu a/alebo hydroxylovú skupinu. Pokiaľ sú chrániace skupiny navzájom odlišné, môžu byť v mnohých prípadoch selektívne odštepované.

Výraz "skupina chrániaca aminoskupinu" je všeobecne známy a ide o skupiny, ktoré sú vhodné na ochranu (blokovanie) aminoskupiny pred chemickými reakciami, ktoré sú však ľahko odstrániteľné, keď je žiadúca reakcia na inom mieste molekuly uskutočnená. Typické pre také skupiny sú najmä nesubstituované alebo substituované skupiny acylové, arylové, aralkoxymetylové alebo aralkylové. Pretože sa skupiny, chrániace aminoskupinu, po žiadúcej reakcii (alebo po slede reakciou) odstraňujú, nemá ich druh a veľkosť rozhodujúci význam. Výhodné sú však skupiny s 1 až 20 a najmä s 1 až 8 atómami uhlíka. Výraz "acylová skupina" sa tu vždy rozumie v najširšom zmysle slova. Zahŕňa acylové skupiny odvodené od alifatických, aralifatických, aromatických alebo heterocyklických karboxylových alebo sulfónových kyselín, najmä skupiny alkoxykarbonylové, aryloxykarbonylové a predovšetkým aralkoxykarbonylové. Ako príklady takých acylových skupín sa uvádzajú skupiny alkanoylové ako acetylová, propionylová, butyrylová skupina; aralkanoylové ako fenylacetylová skupina; aroylové ako benzoylová alebo toluylová skupina; aryloxyalkanoylové ako fenoxiacetylová skupina; alkoxykarbonylové, ako skupina metoxykarbonylová, etoxykarbonylová, 2,2,2-trichlóretoxykarbonylová, terc.-butoxykarbonylová (BOC), 2-jódetoxykarbonylová; aralkyloxykarbonylové ako skupina benzyloxykarbonylová (CBZ), 4-metoxybenzyloxykarbonylová, 9-fluórenylmetoxykarbonylová (Fmoc) skupina a arylsulfonylová skupina ako skupina Mtr. Výhodnými skupinami, chrániacimi aminoskupinu, sú skupiny BOC a Mtr, ďalej skupina CBZ, Fmoc, benzylová a acetylová skupina.

Výraz "skupina chrániaca hydroxyskupinu" je všeobecne rovnako známy a ide o skupiny, ktoré sú vhodné na ochranu (blokovanie) hydroxyskupiny pred chemickými reakciami, ktoré sú však ľahko odstrániteľné, keď je žiadúca reakcia na inom mieste molekuly vykonaná. Typické pre také skupiny sú hore uvedené nesubstituované alebo substituované skupiny arylové, aralkylové alebo acylové ďalej tiež skupiny alkylové. Pretože

sa skupiny, chrániace hydroxyskupinu, po žiadúcej reakcii (alebo reakčnom slede) odstraňujú, nemá ich druh a veľkosť rozhodujúci význam. Výhodné sú však skupiny s 1 až 20 a najmä s 1 až 10 atómami uhlíka. Ako príklady skupín chrániacich hydroxylovú skupinu, sa uvádza skupina benzylová, p-nitrobenzoylová, p-toluolsulfonylová, terc.-butylová a acetylová, pričom sú osobitne výhodné skupina benzylová a terc.-butylová skupina.

Uvoľňovanie zlúčenín všeobecného vzorca I z jej funkčných derivátov sa darí - podľa použitej chrániacej skupiny - napríklad silnými kyselinami, účelne kyselinou trifluóroctovou alebo chloristou, avšak tiež inými silnými anorganickými kyselinami, ako kyselinou chlorovodíkovou alebo sírovou, silnými organickými karboxylovými kyselinami ako kyselinou trichlóroctovou alebo sulfónovými kyselinami ako kyselinou benzénsulfónovou alebo toluénsulfónovou. Prítomnosť prídavného inertného rozpúšťadla je možná, nie však vždy nutná. Ako inertné rozpúšťadlá sú vhodné organické napríklad karboxylové kyseliny, ako je kyselina octová, étery, ako je tetrahydrofurán alebo dioxán, amidy, ako je dimetylformamid (DMF), halogénované uhľovodíky, ako je dichlórmetán, ďalej tiež alkoholy, ako je metanol, etanol alebo izopropanol ako tiež voda. Do úvahy môžu prichádzať tiež zmesi týchto rozpúšťadiel. Kyselina trifluóroctová sa s výhodou používa v nadbytku bez prísady ďalších rozpúšťadiel, kyselina chloristá vo forme zmesi kyseliny octovej a 70% kyseliny chloristej v pomere 9 : 1. Reakčná teplota pre odštiepenie je účelne približne 0 až približne 50°C, s výhodou 15 až 30°C (teplota miestnosti).

Skupiny BOC, OBut a Mtr sa môžu napríklad s výhodou odštiepovať kyselinou trifluóroctovou v dichlórmetáne alebo približne 3 až 5n kyselinou chlorovodíkovou v dioxáne pri teplote 15 až 30°C, skupina FMOC 5 až 50% roztokom dimetylaminu, dietylamínu alebo piperidínu v dimetylformamide pri teplote 15 až 30°C.

Hydrogenolyticky odstrániteľné chrániace skupiny (napríklad skupina CBZ alebo skupina benzylová, (alebo uvoľňovanie amidinoskupiny z jej oxadiazolového derivátu)) sa môžu odštiepovať napríklad spracovaním vodíkom v prítomnosti katalyzátora (napríklad katalyzátora na báze ušľachtiteľného kovu, ako je paládium, účelne na nosiči, ako na uhlí, alebo vlhkého Raney-niklu za prísady napríklad kyseliny octovej). Ako rozpúšťadlo sa hodia hore uvedené rozpúšťadlá, najmä napríklad alkoholy, ako metanol alebo etanol alebo amidy ako dimetylformamid. Hydrogenolýza sa spravidla vykonáva pri teplote približne 0 až 100°C, za tlaku približne 0,1 až 20 MPa, s výhodou pri teplote 20 až 30°C; za tlaku približne 0,1 až 1 MPa. Hydrogenolýza CBZ skupiny sa darí napríklad dobre na 5 až 10% paládiu na uhlí v metanole alebo amóniumformiátom (miesto vodíkom) v prítomnosti paládia na uhlí v systéme metanol/dimetylformamid pri teplote 20 až 30°C.

Zlúčeniny všeobecného vzorca I, kde znamená  $R^1$  a  $R^4$  skupinu  $-C(=NH)-NH_2$  sa môžu získať s výhodou zo zodpovedajúcich kyanozlúčenin.

Premena kyanoskupiny na amidinoskupinu sa vykonáva reakciou napríklad s hydroxylaminom a následnou redukciou N-hydroxyamidínu vodíkom v prítomnosti katalyzátora, napríklad paládia na uhlí alebo Raney-niklu.

Na prípravu amidínu všeobecného vzorca I ( $R^1 = -C(=NH)-NH_2$ ) sa môže na nitril všeobecného vzorca I ( $R^1 = CN$ ) adovať tiež amoniak. Taká reakcia sa vykonáva s výhodou niekoľkostupňovo tak, že sa známym spôsobom a) nitril necháva reagovať so sirovo-  
vodíkom za získania tioamidu, ktorý sa alkylačným činidlom, napríklad metyljodidom, mení na S-alkylimidoester, ktorý sa necháva reagovať s amoniakom ( $NH_3$ ) za získania amidínu, b) nitril sa mení alkoholom, napríklad etanolom, v prítomnosti kyseliny chlorovodíkovej na zodpovedajúci imidoester a tento

imidoester sa necháva reagovať s amoniakom, alebo c) nitril sa necháva reagovať s lítium-bis(trimetylsilyl)amidom a produkt sa následne hydrolyzuje.

Kyanozlúčeniny sa pripravujú známym spôsobom.

Zlúčeniny všeobecného vzorca I, kde znamená  $R^1$  a  $R^4$  skupinu  $-\text{CON}(=\text{NH})-\text{NH}_2$ , sa môžu s výhodou získať zo zodpovedajúcich alkoxykarbonylových zlúčenín reakciou s guanidinom.

Okrem toho je možné meniť zlúčeninu všeobecného vzorca I na inú zlúčeninu všeobecného vzorca I tak, že sa jedna alebo niekoľko skupín symbolu  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  a/alebo  $R^5$  mení na jednu alebo niekoľko iných skupín symbolu  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  a/alebo  $R^5$  napríklad tak, že sa aminoskupina acyluje alebo sa redukujú nitroskupiny na aminoskupiny (napríklad hydrogenáciou v prítomnosti Raney-niklu alebo paládia na uhlí v inertnom rozpúšťadle, ako je metanol alebo etanol).

Estery sa môžu zmydelňovať napríklad kyselinou octovou alebo hydroxidom sodným alebo hydroxidom draselným vo vode, v systéme voda-tetrahydrofurán alebo voda-dioxán pri teplote 0 až  $100^\circ\text{C}$ .

Okrem toho sa voľné aminoskupiny môžu známym spôsobom chloridom alebo anhydridom kyseliny acylovať alebo sa môžu alkylovať nesubstituovaným alebo substituovaným alkylhalogenidom, účelne v inertnom rozpúšťadle, ako je dichlórmetán alebo tetrahydrofurán a/alebo v prítomnosti zásady, ako je trietylamín alebo pyridín, pri teplote  $-60$  až  $+30^\circ\text{C}$ .

Reakcia sa spravidla vykonáva v inertnom rozpúšťadle v prítomnosti činidla viažuceho kyselinu, napríklad hydroxidu, uhličitanu alebo hydrogenuhličitanu alkalického kovu alebo kovu alkalickéj zeminy alebo inej soli slabšej kyseliny s alkalickým kovom alebo s kovom alkalickéj zeminy, s výhodou, ako

je draslík, sodík alebo vápnik, cézium. Priaznivá je tiež prísada organickej zásady, ako je napríklad trietylamín, dimetylanilín, pyridín alebo chinolín alebo môže byť priaznivé použitie nadbytku aminozložky všeobecného vzorca II prípadne alkylačného činidla všeobecného vzorca III. Reakčný čas je podľa podmienok reakcie niekoľko minút až 14 dní, reakčná teplota je približne 0 až 150°C, spravidla 20 až 130°C.

Ako inertné rozpúšťadlá sú vhodné napríklad uhľovodíky ako hexán, petroléter, benzén, toluén alebo xylén; chlórované uhľovodíky ako trichlóretylén, 1,2-dichlóretán alebo tetra-chlórmétán, chloroform alebo dichlórmétán; alkoholy ako metanol, etanol, izopropanol, n-propanol, n-butanol alebo terc.-butanol; étery ako dietyléter, diizopropyléter, tetrahydrofurán (THF) alebo dioxán; glykolétery ako etylénglykolmonometyléter alebo etylénglykolmonoetyléter (metylglykol alebo etylglykol), etylénglykoldimetyléter (diglyme); ketóny ako acetón alebo butanón; amidy ako acetamid, dimetylacetamid, N-metylpyrolidón (NMP), dimetylformamid (DMF); nitrily ako acetonitril; sulfoxidy ako dimetylsulfoxid (DMSO); sírouhlík; organické karboxylové kyseliny, ako je kyselina mravčia alebo octová; nitrozlučieniny ako nitrometán alebo nitrobenzén; estery ako etylacetát; alebo zmesi týchto rozpúšťadiel.

Zásada všeobecného vzorca I sa môže kyselinou meniť na príslušnú adičnú soľ s kyselinou, napríklad reakciou ekvivalentného množstva zásady a kyseliny v inertnom rozpúšťadle, ako je napríklad etanol a následným odparením rozpúšťadla. Pre túto reakciu prichádzajú do úvahy najmä kyseliny, ktoré poskytujú fyziologicky prijateľné soli. Môžu sa používať anorganické kyseliny, ako sú kyselina sírová, dusičná, halogenovodíkové kyseliny, ako chlorovodíková alebo bromovodíková, fosforečné kyseliny, ako kyselina ortofosforečná, sulfaminová kyselina a organické kyseliny, najmä alifatické, alicyklické, aralifatické, aromatické alebo heterocyklické jednosýtné alebo niekoľkosýtné karboxylové, sulfónové alebo sírové kyseliny,

ako sú kyselina mravčia, octová, propiónová, pivalová, dietyloctová, malónová, jantárová, pimelová, fumarová, maleinová, mliečna, vínna, jablčná, citrónová, glukónová, askorbová, nikotinová, izonikotinová, metánsulfónová, etánsulfónová, etándisulfónová, 2-hydroxyetánsulfónová, benzénsulfónová, p-toluénsulfónová, naftalénmonosulfónová a naftaléndisulfónová a laurylsírová kyselina. Soli s fyziologicky nevhodnými kyselinami, napríklad pikráty, sa môžu používať na izoláciu a/alebo na čistenie zlúčenín všeobecného vzorca I.

Na druhej strane sa zlúčeniny všeobecného vzorca I reakciou so zásadou (napríklad s hydroxidom alebo s uhličitanom sodným alebo draselným) môžu meniť na svoje fyziologicky prijateľné soli kovové, najmä na soli s alkalickým kovom alebo s kovom alkalickéj zeminy alebo na zodpovedajúce amóniové soli. Môžu sa tiež používať fyziologicky vhodné organické zásady, napríklad etanolamín.

Zlúčeniny všeobecného vzorca I a ich fyziologicky prijateľné soli sa môžu používať na výrobu farmaceutických prostriedkov, najmä nechemickou cestou. Za týmto účelom sa môžu meniť na vhodnú dávkovaciu formu s aspoň jedným pevným alebo kvapalným a/alebo polokvapalným nosičom alebo pomocnou látkou a prípadne v zmesi s jednou alebo s niekoľkými inými účinnými látkami.

Vynález sa preto tiež týka prostriedkov, najmä farmaceutických prostriedkov, obsahujúcich aspoň jednu zlúčeninu všeobecného vzorca I, a/alebo jej fyziologicky vhodnú soľ.

Tieto prostriedky podľa vynálezu sa môžu používať ako liečivá v humánnej a vo veterinárnej medicíne. Ako nosiče pričádzajú do úvahy anorganické alebo organické látky, ktoré sú vhodné na enterálne (napríklad orálne) alebo na parenterálne alebo topické podanie a ktoré nereagujú so zlúčeninami všeobecného vzorca I, ako sú napríklad voda, rastlinné oleje,

benzylalkoholy, alkylénglykoly, polyetylénglykoly, glycerín-triacetát, želatína, uhľohydráty, ako laktóza alebo škroby, stearát horečnatý, mastenec a vazelína. Na orálne použitie sa hodia najmä tablety, pilulky, dražé, kapsuly, prášky, granuláty, sirupy, šťavy alebo kvapky, na rektálne použitie čapíky, na parenterálne použitie roztoky, najmä olejové alebo vodné roztoky, ďalej suspenzie, emulzie alebo implantáty, na topické použitie masti, krémy alebo púdre. Zlúčeniny podľa vynálezu sa tiež môžu lyofilizovať a získané lyofilizáty sa môžu napríklad používať na prípravu vstrekovateľných prostriedkov. Prostriedky sa môžu sterilizovať a/alebo môžu obsahovať pomocné látky, ako sú klzné činidlá, konzervačné, stabilizačné činidlá a/alebo namáčačdlá, emulgátory, soli na ovplyvnenie osmotického tlaku, tlmivé roztoky, farbivá, chuťové prísady a/alebo ešte jednu ďalšiu alebo ešte niekoľko ďalších účinných látok, ako sú napríklad vitamíny.

Zlúčeniny všeobecného vzorca I a ich fyziologicky nezávadné soli sa môžu preto používať na odstraňovanie a na predchádzanie tromboembolických porúch, ako sú trombóza, infarkt myokardu, arterioskleróza, zápal, apoplexia, angína pectoris, restenóza po angioplastii a bolesť lýtkových svalov pri chôdzi.

Zlúčeniny všeobecného vzorca I podľa vynálezu sa spravidla používajú v dávkach približne 1 až 500 mg, najmä 5 až 100 mg na dávkovaciú jednotku. Denná dávka je s výhodou približne 0,02 až 10 mg/kg telesnej hmotnosti. Určitá dávka pre každého jednotlivého jedinca závisí od najrôznejších faktorov, napríklad od účinnosti určitej použitej zlúčeniny, od veku, telesnej hmotnosti, všeobecného zdravotného stavu, pohlavia, stravy, od okamihu a cesty podania, od rýchlosti vylučovania, od kombinácie liečiv a od závažnosti určitého ochorenia. Výhodné je orálne podávanie.

Vynález objasňujú, žiadnym spôsobom však neobmedzujú nasledujúce príklady praktického uskutočnenia. Teploty sa uvá-

dzajú vždy v stupňoch Celsia. Výraz "spracovanie obvyklým spôsobom" v nasledujúcich príkladoch praktického uskutočnenia znamená:

Prípadne sa pridáva voda, prípadne podľa konštitúcie konečného produktu sa hodnota pH nastavuje na 2 až 10, reakčná zmes sa extrahuje etylacetátom alebo dichlórmetánem, vykoná sa oddelenie, vysušenie organickej fázy síranom sodným, odparenie a čistenie chromatografiou na silikagéli a/alebo kryštalizáciou.

Hmotová spektrometria (MS): EI (elektrónový náraz-ionizácia) $M^+$   
FAB (bombardovanie rýchlymi atómami)  $(M+H)^+$

#### Príklady uskutočnenia vynálezu

##### Príklad 1

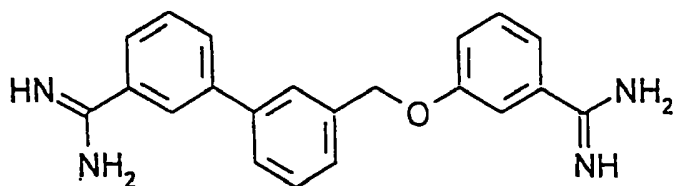
Roztok 2,06 g 3-brómbenzonitrilu a 1,50 g 3-tolylboritej kyseliny v 50 ml dimetoxyetánu sa zmieša s 247 mg acetátu paladnatého, 335 tri-o-tolylfosfínu, 20 ml vody a 954 mg bezvodého uhličitanu sodného a za miešania sa udržiava 18 hodín na teplote 100°C. Po spracovaní obvyklým spôsobom sa zvyšok podrobí chromatografii na silikagéli so systémom petroléter/etylacetát 9:1 ako elučným činidlom, čím sa získa 3'-metylbifenyl-3-karbonitril v podobe bezfarebnej pevnej látky ("A"), EI 193.

Roztok 1,17 g "A" v 10 ml tetrachlórmetánu sa zmieša s 1,09 g N-brómsukcínimidu (NBS) a 60 mg azobisisobutyronitrilu a udržiava sa 18 hodín na teplote 70°C. Po spracovaní obvyklým spôsobom sa zvyšok podrobí chromatografii na silikagéli so systémom petroléter/etylacetát 9:1 ako elučným činidlom, čím sa získa 3'-brómmetylbifenyl-3-karbonitril v podobe bezfarebnej pevnej látky ("B").

Roztok 500 mg ("B") a 238 mg 3-hydroxybenzonnitrilu v 10 ml acetonitrilu sa zmieša s 652 mg uhličitanu cézneho a zmes sa mieša 40 hodín pri teplote miestnosti. Po spracovaní obvyklým spôsobom sa zvyšok podrobí reverznej fázovej chromatografii so systémom acetonitril/voda 65:35 ako elučným činidlom. Získa sa 3-(3-kyánfenoxymetyl)bifenyl-3-karbonitril ("C") v podobe bezfarebnej pevnej látky. FAB 311.

Roztok 90 mg ("C") a 125 mg hydroxylamoniumchloridu v 10 ml etanolu sa zmieša s 1,2 g dimetylamóniumpyridínu viazaného na polymér (DMAP) a zmes sa mieša 18 hodín pri teplote miestnosti. Po sfiltrovaní sa rozpúšťadlo odstráni a získa sa N-hydroxy-3'-[3-(N-hydroxykarbaminidoyl)fenoxymetyl]bifenyl-3-karboxamidín ("D") v podobe bezfarebnej pevnej látky, FAB 377.

Roztok 76 mg ("D") v 10 ml metanolu sa zmieša so 100 mg vodou navlhčeného Raney-niklu a 30 mg kyseliny octovej a podrobí sa hydrogenácii počas 18 hodín pri teplote miestnosti za tlaku okolia. Po sfiltrovaní a odstránení rozpúšťadla sa získa acetát 3'-(3-karbamimidoylfenoxymetyl)bifenyl-3-karboxamidínu. EI 327 ( $M^+-NH_3$ ), 310 ( $M^+-2NH_3$ ).



Obdobne sa získajú nasledujúce zlúčeniny:

diacetát 3'-(3-karbamimidoylfenoxymetyl)bifenyl-4-karboxamidínu, FAB 345,

diacetát 3'-(4-karbamimidoylfenoxymetyl)bifenyl-4-karbox-  
-amidínu, FAB 345,

diacetát 3'-(4-karbamimidoylfenoxymetyl)bifenyl-3-karbox-  
-amidínu, FAB 345,

4'-(4-karbamimidoylfenoxymetyl)bifenyl-4-karboxamidín,

4'-(4-karbamimidoylfenoxymetyl)bifenyl-3-karboxamidín,

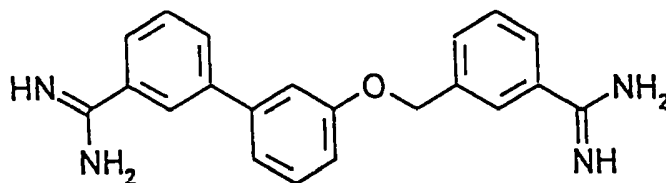
4'-(3-karbamimidoylfenoxymetyl)bifenyl-3-karboxamidín a

4'-(3-karbamimidoylfenoxymetyl)bifenyl-4-karboxamidín.

## Príklad 2

Obdobne sa získa reakciou 3-brómbenzonitrilu s 3-metoxyfe-  
nylboritou kyselinou 3'-metoxybifenyl-3-karbonitril. Následným  
éterovým štiepením jodidom hlinitým v acetonitrile a reakciou  
s 3-brómmetylbenzonitrilom sa získa 3'-(3-kyánbenzyloxy)bi-  
fenyl-3-karbonitril.

Reakciou s hydroxylamínom a redukciou vodíkom v prítom-  
nosti Raney-niklu ako katalyzátoru sa získa 3'-(3-karbamimi-  
doylbenzyloxy)bifenyl-3-karboxamidín



Obdobne sa získa

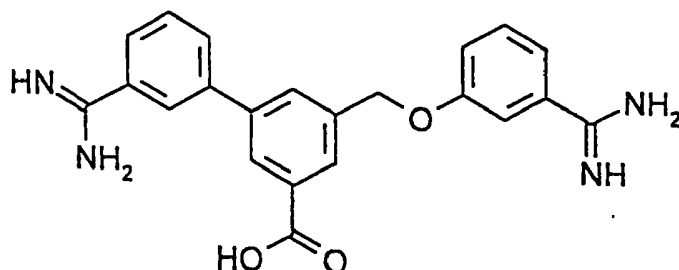
diacetát 4'-(4-karbamimidoylbenzyloxy)bifenyl-4-karbox-  
-amidínu, FAB 345,

diacetát 4'-(3-karbamimidoylbenzyloxy)bifenyl-4-karbox-  
-amidínu, FAB 345.

### Príklad 3

Podobne ako podľa príkladu 1 sa získa reakciou 3-kyán-fenylboritej kyseliny s metylesterom 3-bróm-5-metylbenzoovej kyseliny zlúčenina metylester 3'-kyán-5-metylbifenyl-3-karboxylovej kyseliny. Brómovaním pomocou NBS a reakciou s 3-hydroxybenzonitrilom sa získa metylester 3'-kyán-5-(3-kyánfenoxymetyl)-bifenyl-3-karboxylovej kyseliny.

Reakciou s hydroxylamínom a redukciou vodíkom v prítomnosti Raney-niklu sa získa metylester 3'-karbamimidoyl-5-(3-karbamidoylfenoxymetyl)bifenyl-3-karboxylovej kyseliny. Zmydelnením esteru vodným roztokom hydroxidu sodného sa získa 3'-karbamimidoyl-5-(3-karbamidoylfenoxymetyl)bifenyl-3-karboxylová kyselina.



Reverznou stípcovou fázovou chromatografiou so systémom acetonitril/voda/trifluóroctová kyselina ako elučným činidlom sa získa bistrifluóracetát 3'-karbamimidoyl-5-(3-karbamidoylfenoxymetyl)bifenyl-3-karboxylovej kyseliny.

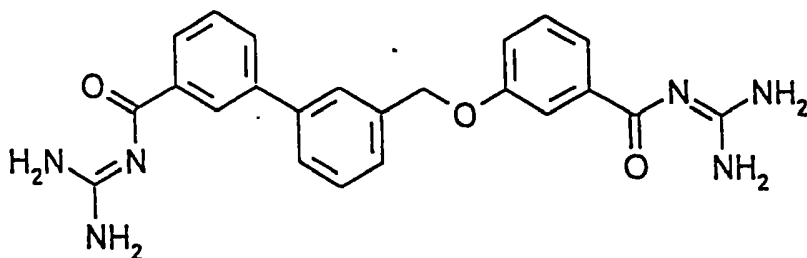
Obdobne sa získajú nasledujúce zlúčeniny:

metylester 4'-karbamimidoyl-4-(4-karbamidoylfenoxymetyl)-bifenyl-3-karboxylovej kyseliny FAB 403,

metylester 4'-karbamimidoyl-4-(3-karbamidoylfenoxymetyl)-  
-bifenyl-2-karboxylovej kyseliny FAB 403,  
metylester 3'-karbamimidoyl-4-(4-karbamidoylfenoxymetyl)-  
-bifenyl-2-karboxylovej kyseliny FAB 403,  
metylester 3'-karbamimidoyl-4-(3-karbamidoylfenoxymetyl)-  
-bifenyl-2-karboxylovej kyseliny FAB 403,  
metylester 4'-karbamimidoyl-5-(3-karbamidoylfenoxymetyl)-  
-bifenyl-4-karboxylovej kyseliny FAB 403,  
metylester 3'-karbamimidoyl-5-(3-karbamidoylfenoxymetyl)-  
-bifenyl-4-karboxylovej kyseliny FAB 403.

#### Príklad 4

Podobne ako podľa príkladu 1 sa získa reakciou metylesteru 3-brómbenzoovej kyseliny s 3-tolylboritou kyselinou metylester 3'-metylbifenyl-3-karboxylovej kyseliny. Brómovaním pomocou NBS a reakciou s metylesterom 3-hydroxybenzoovej kyseliny sa získa metylester 3'-(3-metoxycarbonylfenoxymetyl)bifenyl-3-karboxylovej kyseliny. Reakciou s guanidínhydrochloridom v metanolovom roztoku natriummetánu sa získa N-[3'(3-guanidinokarbonylfenoxymetyl)bifenyl-3-karbonyl]guanidín.



Obdobne sa získa N-[4'(4-guanidinokarbonylfenoxymetyl)-  
bifenyl-4-karbonyl]guanidín.

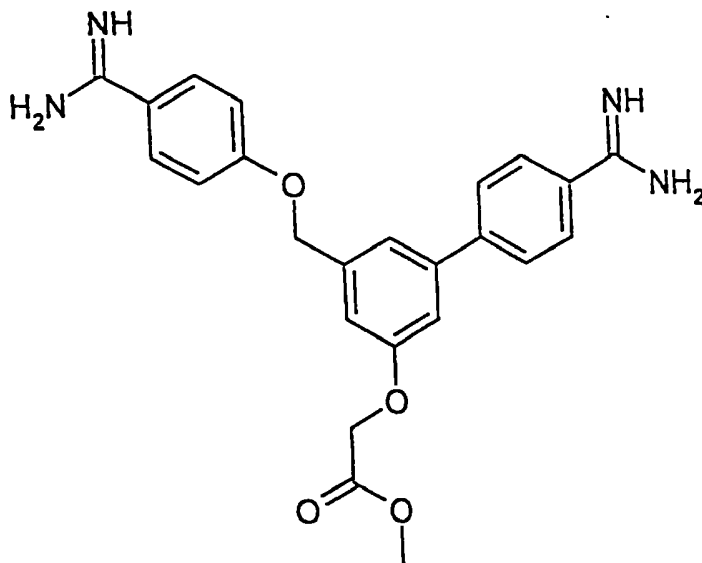
### Príklad 5

Roztok 7,0 g 3-bróm-5-metylfenolu a 5,97 g metylesteru brómooctovej kyseliny a 13 g uhličitanu cézneho v 100 ml acetonitrilu sa mieša cez noc pri teplote miestnosti. Obvyklým spracovaním sa získa 9,70 g metylesteru (3-bróm-5-metylfenoxy)-octovej kyseliny ("AB"). Suspenzia 2,0 g ("AB"), 100 mg tetrakis(trifenylfosfín)paládia a 0,85 g uhličitanu sodného v 50 ml toluénu sa zahreje k varu. Prikvapká sa roztok 2,94 g 3-kyán-fenoxyboritej kyseliny v 30 ml metanolu a zmes sa udržiava 14 hodín na teplote spätného toku. Obvyklým spracovaním sa získa 2,17 g metylesteru (3'-kyán-5-metylbifenyl-3-yloxy)octovej kyseliny ("AC").

Roztok 1,2 g ("AC") a 0,765 g NBS v tetrachlórmetáne sa pri teplote miestnosti ožiari UV-svetlom. Obvyklým spracovaním sa získa 1,54 g metylesteru (3'kyán-5-brómmetylbifenyl-3-yloxy)octovej kyseliny ("AD").

Roztok 185 mg ("AD"), 63,1 mg 4-hydroxybenzonnitrilu a 172,7 mg uhličitanu cézneho v 10 ml acetonitrilu sa mieša 4 dni pri teplote miestnosti. Obvyklým spracovaním sa získa metylester [3'-kyán-5-(4-kyánfenoxy)metyl]bifenyl-3-yloxy]octovej kyseliny ("AE").

Roztok 60 mg ("AE"), 69,5 mg hydroxylamóniumchloridu a 101 mg trietylaminu v 10 ml metanolu sa udržiava 14 hodín na teplote spätného toku. Po odstránení rozpúšťadla sa zmes vyberie do vody. Po oddelení sa získa 70 mg metylesteru [3'-N-hydroxyamidino-5-(4-N-hydroxyamidinofenoxy)metyl]bifenyl-3-yloxy]octovej kyseliny ("AF"). Redukciou systémom H<sub>2</sub>/Raney-nikel sa získa metylester [3'-amidino-5-(4-amidinofenoxy)metyl]bifenyl-3-yloxy]octovej kyseliny, FAB 433.



Obdobne sa získajú nasledujúce zlúčeniny:

- metylester [4'-amidino-5-(4-amidinofenoxymetyl)-bifenyl-3-yloxy]octovej kyseliny, FAB 433,
- metylester [3'-amidino-5-(3-amidinofenoxymetyl)-bifenyl-3-yloxy]octovej kyseliny, FAB 433,
- metylester [4'-amidino-5-(3-amidinofenoxymetyl)-bifenyl-3-yloxy]octovej kyseliny, FAB 433.

Keď sa nahradí v prvom stupni metylester brómooctovej kyseliny terc.-butylesterom brómooctovej kyseliny, môžu sa štiepiť terc.-butylestery získané v poslednom stupni trifluóroctovou kyselinou a získajú sa príslušné karboxylové kyseliny:

- [3'-amidino-5-(4-amidinofenoxymetyl)bifenyl-3-yloxy]octová kyselina, bistrifluóracetát FAB 419,
- [4'-amidino-5-(4-amidinofenoxymetyl)-bifenyl-3-yloxy]octová kyselina,
- [3'-amidino-5-(3-amidinofenoxymetyl)-bifenyl-3-yloxy]octová kyselina,
- [4'-amidino-5-(3-amidinofenoxymetyl)-bifenyl-3-yloxy]octová kyselina.

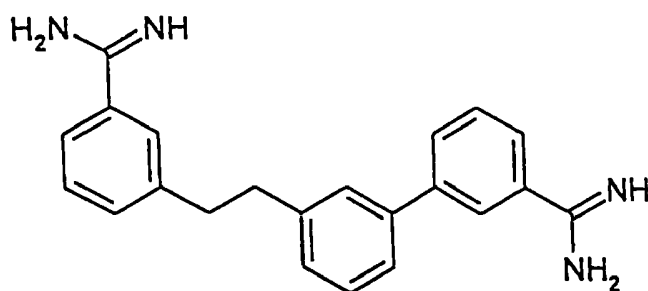
### Príklad 6

Spojí sa roztok 5,0 g 3'-brómmetylbifenyl-3-karbonitrilu a 5 ml trietylfosfínu a pomaly sa zahrejú na teplotu 150°C. Mieša sa počas šiestich hodín pri teplote 150°C a obvyklým spracovaním sa získa 6,05 g dietylésteru (3'kyánbifenyl-3-ylmetyl)fosfónovej kyseliny ("BA").

Do roztoku 1,0 g ("BA") a 3-kyánbenzaldehydu v 20 ml etylénglykoldimetyléteru sa za chladenia ľadom a v prostredí dusíka pridá 150 mg natriumhydridu. Zmes sa mieša 4 hodiny, spracuje sa obvyklým spôsobom a získa sa 0,93 g 3'-[2-(3-kyánfenyl)vinyl]bifenyl-3-karbonitrilu ("BB").

Hydrogenáciou 360 mg ("BB") v prítomnosti 5% paládia na uhlí v metanole sa získa 360 mg 3'-[2-(3-kyánfenyl)etyl]bifenyl-3-karbonitrilu ("BC").

Reakciou s hydroxyamóniumchloridom a hydrogenáciou v prítomnosti Raney-niklu sa získa obdobne ako podľa príkladu 1 3'-[2-(3-amidinofenyletyl]bifenyl-3-karboxamidín, FAB 343.



Obdobne sa získa 3'-[2-(4-amidinofenyletyl]bifenyl-3-karboxamidín, FAB 343.

Nasledujúce príklady objasňujú farmaceutické prostriedky.

#### Príklad A. Injekčné ampulky

Roztok 100 g účinnej látky všeobecného vzorca I a 5 g dinátriumhydrogenfosfátu v 3 l dvakrát destilovanej vody sa nastaví 2n kyselinou chlorovodíkovou na hodnotu pH 6,5, sterilne sa sfiltruje a plní sa do injekčných ampuliek, lyofilizuje sa za sterilných podmienok a ampulky sa sterilne uzavrujú. Každá injekčná ampulka obsahuje 5 mg účinnej látky.

#### Príklad B. Čapíky

Roztopí sa zmes 20 g účinnej látky všeobecného vzorca I so 100 g sójového lecitínu a 1400 g kakaového masla, vleje sa do formičiek a nechá sa vychladnúť. Každý čapík obsahuje 20 mg účinnej látky.

#### Príklad C. Roztok

Pripraví sa roztok 1 g účinnej zlúčeniny všeobecného vzorca I, 9,38 g dihydrátu natriumdihydrogenfosfátu, 28,48 g dinátriumhydrogenfosfátu s 12 molekulami vody a 0,1 g benzalkóniumchloridu v 940 ml dvakrát destilovanej vody. Hodnota pH roztoku sa upraví na 6,8, doplní sa na jeden liter a sterilizuje sa ožiarením. Tento roztok je možné používať vo forme očných kvapiek.

#### Príklad D. Masť

500 mg účinnej látky všeobecného vzorca I sa zmieša s 99,5 g vazelíny za aseptických podmienok.

#### Príklad E. Tablety

Zo zmesi 1 kg účinnej látky všeobecného vzorca I, 4 kg laktózy, 1,2 kg zemiakového škrobu, 0,2 kg mastenca 0,1 kg

stearátu horečnatého sa obvyklým spôsobom vylisujú tablety, tak, že každá tableta obsahuje 10 mg účinnej látky.

#### Príklad F. Dražé

Obdobne ako podľa príkladu E sa vylisujú tablety, ktoré sa potom obvyklým spôsobom potiahnu povlakom zo sacharózy, zemiakového škrobu, mastenca, tragantu a farbiva.

#### Príklad G. Kapsuly

Znáмым spôsobom sa plnia do kapsúl z tvrdej želatíny 2 kg účinnej látky všeobecného vzorca I tak, že každá kapsula obsahuje 20 mg účinnej látky.

#### Príklad H. Ampuly

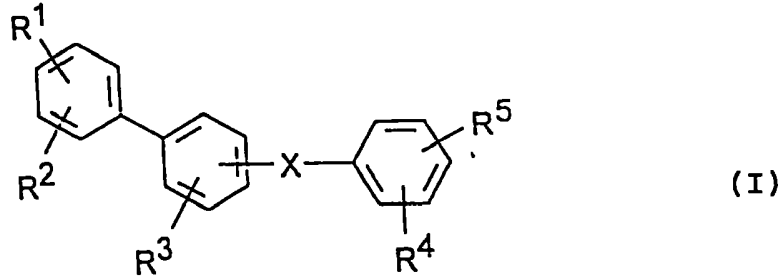
Roztok 1 kg účinnej látky všeobecného vzorca I v 60 l dvakrát destilovanej vody sa sterilne sfiltruje a plní sa do ampúl, lyofilizuje sa za sterilných podmienok a ampuly sa sterilne uzatvoria. Každá ampula obsahuje 10 mg účinnej látky.

#### Priemyselná využiteľnosť

Deriváty bifenyly a jeho farmaceuticky prijateľné soli sú ako inhibítory koagulačného faktoru Xa vhodné na výrobu farmaceutických prostriedkov na ošetrovanie a na predchádzanie tromboembolických chorôb.

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Derivát bifenyly všeobecného vzorca I



kde znamená

$R^1, R^4$  od seba nezávisle skupinu  $-C(=NH)-NH_2$  prípadne substituovanú jednou skupinou  $-COA$ ,  $-CO-[C(R^6)_2]_n-Ar$ ,  $-COOA$ ,  $-OH$  alebo obvyklou skupinou chrániacu aminoskupinu alebo znamená skupinu  $NH-C(=NH)-NH_2$ ,  $-CO-N=C(NH_2)_2$  alebo skupinu vzorca



$R^2, R^3, R^5$  od seba nezávisle atóm vodíka, skupinu A,  $OR^6$ ,  $N(R^6)_2$ ,  $NO_2$ ,  $CN$ , Hal,  $NHCOA$ ,  $NHCOAr$ ,  $NHSO_2A$ ,  $NHSO_2Ar$ ,  $COOR^6$ ,  $CON(R^6)_2$ ,  $CONHAr$ ,  $COR^6$ ,  $COAr$ ,  $S(O)_nA$ ,  $S(O)_nAr$ ,  $-O-[C(R^6)_2]_m-COOR^6$ ,  $-[C(R^6)_2]_p-COOR^6$ ,  $-O-[C(R^6)_2]_m-CON(R^6)_2$ ,  $-[C(R^6)_2]_p-CON(R^6)_2$ ,  $-O-[C(R^6)_2]_m-CONHAr$  alebo  $-[C(R^6)_2]_p-CONHAr$ ,

X  $-[C(R^6)_2]_n-$ ,  $-CR^6=CR^6-$ ,  $-[C(R^6)_2]_n-O-$ ,  $-O-[C(R^6)_2]_n-$ ,  $-COO-$ ,  $-OOC-$ ,  $-CONR^6-$  alebo  $-NR^6CO-$ ,

- $R^6$  atóm vodíka, skupinu A alebo benzylovú skupinu,
- A alkylovú skupinu s 1 až 20 atómami uhlíka, pričom jedna alebo dve skupiny  $-CH_2-$  sú prípadne nahradené atómom kyslíka alebo atómom síry alebo skupinami  $-CR^6=CR^6-$  a/alebo jeden až sedem atómov vodíka sú nahradené atómami fluóru,
- Ar fenylovú alebo naftylovú skupinu nesubstituovanú alebo substituovanú jednou, dvoma alebo tromi skupinami zo súboru zahŕňajúceho skupinu A,  $Ar'$ ,  $OR^6$ ,  $OAr'$ ,  $N(R^6)_2$ ,  $NO_2$ , CN, Hal,  $NHCOA$ ,  $NHCOAr'$ ,  $NHSO_2A$ ,  $NHSO_2Ar'$ ,  $COOR^6$ ,  $CON(R^6)_2$ ,  $CONHAr'$ ,  $COR^6$ ,  $COAr'$ ,  $S(O)_nA$  a  $S(O)_nAr'$ ,
- $Ar'$  fenylovú alebo naftylovú skupinu nesubstituovanú alebo substituovanú jednou, dvoma alebo tromi skupinami zo súboru zahŕňajúceho skupinu A,  $OR^6$ ,  $N(R^6)_2$ ,  $NO_2$ , CN, Hal,  $NHCOA$ ,  $COOR^6$ ,  $CON(R^6)_2$ ,  $COR^6$  a  $S(O)_nA$ ,
- Hal atóm fluóru, chlóru, brómu alebo jódu,
- n 0, 1 alebo 2,
- m 1 alebo 2,
- p 1 alebo 2,
- a jeho soli.

2. Derivát bifenyly podľa nároku 1 všeobecného vzorca I zvolený zo súboru zahŕňajúceho

- 3'-(3-karbamimidoylfenoxymetyl)bifenyl-3-karboxamidín,
- 3'-(3-karbamimidoylbenzyloxy)bifenyl-3-karboxamidín,
- 3'-karbamimidoyl-5-(3-karbamimidoylfenoxymetyl)bifenyl-3-karboxylovú kyselinu,

- d) N-[3'-(3-guanidinokarbonylfenoxymetyl)bifenyl-3-karbonyl]-  
-guanidín,
- e) metylester [3'-amidino-5-(4-amidinofenoxymetyl)bifenyl-  
-3-yloxy]octovej kyseliny,
- f) [3'-amidino-5-(4-amidinofenoxymetyl)bifenyl-3-yloxy]octovú  
kyselinu.

3. Spôsob prípravy derivátu bifenyly podľa nároku 1 vše-  
obecného vzorca I, kde jednotlivé symboly majú v nároku 1  
uvedený význam, a jeho solí, v y z n a č u j ú c i s a t ý m,  
že

- a) sa zlúčeniny uvoľňujú zo svojho funkčného derivátu spraco-  
vaním solvolyzačnými a hydrogenolyzačnými činidlami pri
  - i) uvoľňovaní amidínovej skupiny z jej oxadiazolového  
derivátu hydrogenolýzou,
  - ii) náhradou známej skupiny chrániacej aminoskupinu  
vodíkom spracovaním solvolyzačnými a hydrogenoly-  
začnými činidlami alebo uvoľnením aminoskupiny,  
ktorá je chránená známou skupinou na ochranu amino-  
skupiny,alebo
- b) sa v zlúčenine všeobecného vzorca I jedna alebo niekoľko  
skupín symbolu Y, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> a/alebo R<sup>5</sup> mení na jednu  
alebo niekoľko iných skupín symbolu R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> a/alebo  
R<sup>5</sup> napríklad tým, že sa
  - i) hydrolyzuje esterová skupina za získania karboxylovej  
skupiny,
  - ii) mení sa hydroxylovaná amidinoskupina za získania  
amidinoskupiny,
  - iii) redukuje sa nitroskupina,
  - iv) acyluje sa aminoskupina
- c) a/alebo sa mení zásada alebo kyselina všeobecného vzorca I  
na svoju soľ.

4. Spôsob prípravy farmaceutického prostriedku, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že sa spracováva zlúčenina všeobecného vzorca I, kde jednotlivé symboly majú v nároku 1 uvedený význam, a/alebo jej fyziologicky prijateľné soli s aspoň jedným pevným, kvapalným alebo polokvapalným nosičom alebo pomocnou látkou na vhodnú dávkovaciú formu.

5. Farmaceutický prostriedok, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že obsahuje ako účinnú látku aspoň jednu zlúčeninu podľa nároku 1 všeobecného vzorca I, kde jednotlivé symboly majú v nároku 1 uvedený význam a/alebo jej fyziologicky vhodné soli.

6. Zlúčeniny podľa nároku 1 všeobecného vzorca I, kde jednotlivé symboly majú v nároku 1 uvedený význam, a ich fyziologicky prijateľné soli na liečbu trombóz, infarktu myokardu, arteriosklerózy, zápalov, apoplexie, angíny pectoris, restenózy po angioplastii a bolesti lýtkových svalov pri chôdzi.

7. Zlúčeniny podľa nároku 1 všeobecného vzorca I, kde jednotlivé symboly majú v nároku 1 uvedený význam a ich fyziologicky prijateľné soli ako inhibítory koagulačného faktoru Xa.

8. Použitie zlúčenín podľa nároku 1 všeobecného vzorca I, kde jednotlivé symboly majú v nároku 1 uvedený význam, a/alebo ich fyziologicky prijateľných solí na výrobu liečiva.

9. Zlúčeniny podľa nároku 1 všeobecného vzorca I, kde jednotlivé symboly majú v nároku 1 uvedený význam, a/alebo ich fyziologicky prijateľné soli na liečbu trombóz, infarktu myokardu, arteriosklerózy, zápalov, apoplexie, angíny pectoris, restenózy po angioplastii a bolesti lýtkových svalov pri chôdi.