

PATENTOVÝ SPIS

(11) Číslo dokumentu:

289 376

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: 1997 - 66

(22) Přihlášeno: 03.06.1995

(30) Právo přednosti:
13.07.1994 DE 1994/4424713

(40) Zveřejněno: 18.02.1998
(Věstník č. 2/1998)

(47) Uděleno: 13.11.2001

(24) Oznámeno udělení ve Věstníku: 16.01.2002
(Věstník č. 1/2002)

(86) PCT číslo: PCT/EP95/02112

(87) PCT číslo zveřejnění: WO 96/02497

(13) Druh dokumentu: B6

(51) Int. Cl. ⁷:

C 07 C 259/18	A 61 P 17/06
C 07 C 271/64	A 61 P 25/28
C 07 C 257/20	A 61 P 9/10
C 07 C 257/18	
A 61 K 31/155	
A 61 P 19/02	
A 61 P 11/06	
A 61 P 11/08	

(73) Majitel patentu:

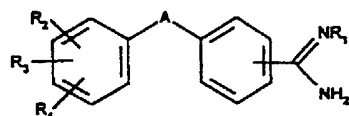
BOEHRINGER INGELHEIM KG, Ingelheim,
DE;

(72) Původce vynálezu:

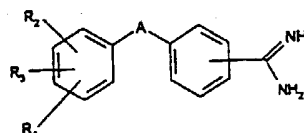
Anderskewitz Ralf, Bingen, DE;
Schromm Kurt, Ingelheim, DE;
Renth Ernst Otto, Ingelheim, DE;
Birke Franz, Ingelheim, DE;
Fügner Armin, Gau-Algesheim, DE;
Heuer Hubert, Schwabenheim, DE;
Meade Christopher, Bingen, DE;

(74) Zástupce:

Korejzová Zdeňka JUDr., Spálená 29, Praha 1,
11000;



(I)



(V)

(54) Název vynálezu:

**Substituované benzamidiny, způsob jejich
výroby a farmaceutický prostředek s jejich
obsahem**

(57) Anotace:

Nové sloučeniny obecného vzorce I, kde význam A a R₁ až R₄ je uveden v popisu, způsob jejich výroby například reakcí amidinu obecného vzorce V se sloučeninou obecného vzorce VI L-R', kde R' má stejný význam jako R₁ s výjimkou OH, a L představuje nukleofilní výchozí skupinu jako je atom halogenu nebo acyloxy. Dále se popisují farmaceutické prostředky s jejich obsahem a jejich použití v lékařství, mj. jako antagonistů LTB₄.

CZ 289376 B6

Substituované benzamidiny, způsob jejich výroby a farmaceutický prostředek s jejich obsahem

5 Oblast techniky

Vynález se týká nových substituovaných benzamidinů, jejich výroby podle obvyklých metod a jejich použití jako farmaceutických prostředků, zvláště s antagonistickým účinkem proti LTB_4 .

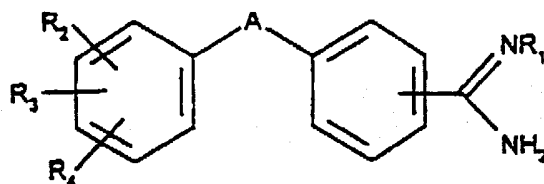
10

Dosavadní stav techniky

Strukturně podobné sloučeniny s podobným typem účinnosti jsou známy ze stavu techniky, například z evropských patentových přihlášek EP-A-0 515 818, EP-A-0 518 819 a EP-A-0 601 977 a z mezinárodních patentových přihlášek WO 94/11341 a WO-A-93/16036, avšak z dosavadního stavu techniky nejsou známy takové sloučeniny, které by měly silnější antagonistický účinek na LTB_4 při orálním podávání.

20 Podstata vynálezu

Podstatu vynálezu tvoří nové substituované benzamidiny obecného vzorce I



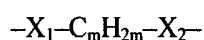
(I),

25

ve kterém

A znamená skupinu obecného vzorce II

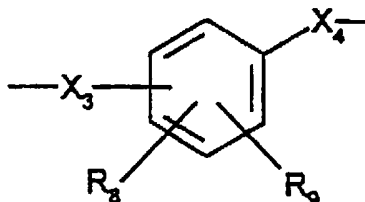
30



(II),

kde $m = 2$ až 6 ,

35 nebo skupinu obecného vzorce III

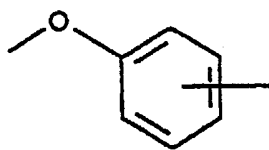


(III),

40

X_1 znamená O, NH nebo NCH_3 ,

X_2 znamená O, NH, NCH_3 nebo skupinu vzorce IV



(IV),

- 5 X_3 znamená $-X-C_nH_{2n}-$;
- X_4 znamená $-C_nH_{2n}-X-$, kde $n = 1$ nebo 2 , $X = O$, NH nebo NCH_3);
- 10 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, $C(CH_3)_2-R_7$;
- 15 a kromě toho atom vodíku, když A je zbytek obecného vzorce III nebo když X_2 je zbytek vzorce IV;
- a kromě toho C_1-C_6 -alkoxy, když A je skupina obecného vzorce II, X_1 a m mají výše uvedený význam a X_2 znamená NH , NCH_3 nebo skupinu vzorce IV,
- 20 nebo když A znamená skupinu obecného vzorce III, X_3 má výše uvedený význam a ve skupině 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 vzorce IV;
- 25 R_2 a R_3 mohou společně s mezilehlými atomy uhlíku fenylové skupiny, ke které jsou připojeny, znamenat kondenzovaný aromatický nebo heteroaromatický kruh;
- R_4 znamená H nebo C_1-C_6 -alkyl;
- 30 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 ;
- 35 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;
- 40 R_{10} znamená H , C_1-C_6 -alkyl, fenylyl, fenylyl- $(C_1-C_6$ -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 dvakrát substituován skupinami Cl , F , CF_3 , C_1-C_4 -alkyl, OH , C_1-C_4 -alkoxy;
- 45 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;
- 50 R_{12} znamená C_1-C_6 -alkyl, C_5-C_7 -cykloalkyl, aryl, heteroaryl, aryl- $(C_1-C_6$ -alkyl) nebo heteroaryl- $(C_1-C_6$ -alkyl), přičemž skupiny arylové nebo heteroarylové mohou být popřípadě

R₁₂ znamená C₁-C₆-alkyl, C₅-C₇-cykloalkyl, aryl, heteroaryl, aryl-(C₁-C₆-alkyl) nebo heteroaryl-(C₁-C₆-alkyl), přičemž skupiny arylové nebo heteroarylové mohou být popřípadě jednou nebo dvakrát substituovány skupinami Cl, F, CF₃, C₁-C₄-alkyl, OH nebo C₁-C₄-alkoxy,

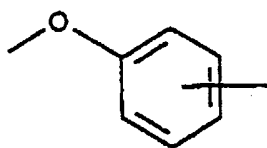
s podmínkou, že v případě, že

A znamená skupinu -X₁-C_mH_{2m}-X₂-, kde

m je celé číslo 2, 3 nebo 4 a

X₁ znamená O, NH

X₂ znamená O, NH nebo skupinu vzorce



a

R₂ znamená atom vodíku, Br, Cl, F, CF₃, C₁-C₆-alkyl, fenyl,

R₃ znamená atom vodíku, C₁-C₆-alkyl, hydroxy, Cl, F, C₁-C₆-alkoxy, a

R₄ znamená atom vodíku, C₁-C₆-alkyl,

R₁ nesmí znamenat skupinu OH;

přičemž, kromě významu skupiny R₁₂,

termíny aryl nebo aromatický kruh použité pro označení skupiny nebo části molekuly znamenají skupinu naftyl nebo fenyl, které mohou být substituovány jedním nebo dvěma substituenty zvolenými ze skupiny zahrnující Cl, F, Br, OH, C₁-C₆ alkyl, C₁-C₆ alkoxy a CF₃; a termíny heteroaryl nebo heteroaromatický kruh použité pro označení skupiny nebo části molekuly znamenají skupinu pyridyl, pyrimidinyl, pyridazinyl, pyrazinyl, thienyl nebo furyl, které mohou být substituovány jedním nebo dvěma substituenty zvolenými ze skupiny zahrnující Cl, F, Br, OH, C₁-C₆ alkyl, C₁-C₆ alkoxy a CF₃;

a jejich adiční soli s kyselinami.

Ve výhodném provedení vynález zahrnuje výše uvedené substituované benzamidiny obecného vzorce I, kde aryl znamená fenyl nebo jednou nebo dvakrát substituovaný fenyl a heteroaryl znamená pyridyl, pyridazinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, thienyl nebo furyl.

Další výhodnou skupinu sloučenin tvoří substituované benzamidiny obecného vzorce I, kde

A, m, n, X₃, X₄ a R₁ a aryl mají význam uvedený výše;

X₁ znamená O;

- 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 vzorce IV, znamená také C_1-C_6 -alkoxy;
- 5 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;
- R_4 znamená H;
- 10 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 ;
- 15 R_5 a R_6 společně také znamenají C_4-C_5 -alkyly;
- R_8, R_9 znamenají H, F nebo OH.
- Dále jsou výhodné substituované benzamidiny obecného vzorce I, kde
- 20 X_1 znamená O;
- X_2 znamená skupinu vzorce IV (kde X_1 je O);
- 25 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;
- 30 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;
- 35 R_5, R_6 znamená C_1-C_3 -alkyl nebo CF_3 ;
- R_8, R_9 znamená H;
- 40 R_{12} znamená C_1-C_6 -alkyl, aryl(C_1-C_6 -alkyl) nebo C_7-C_8 -cykloalkyl, a ostatní substituenty mají význam uvedený výše.
- Výhodnou sloučeninou je substituovaný benzamidin obecného vzorce I, kterým je (methoxykarbonylimino-{4'-[2-(2-propylfenoxy)ethoxy]bifenyl-4-yl}methyl)amin, a jeho adiční soli s kyselinami.
- 45
- Další výhodnou sloučeninou je substituovaný benzamidin obecného vzorce I, kterým je (benzyl-oxykarbonylimino-{4'-[2-(2-propylfenoxy)ethoxy]bifenyl-4-yl}methyl)amin, a jeho adiční soli s kyselinami.
- 50
- Další výhodnou sloučeninou je substituovaný benzamidin obecného vzorce I, kterým je [hydroxyimino(4-{3-[4-(1-methyl-1-fenylethyl)fenoxy]methyl}benzyloxy)fenyl)methyl]amin a jeho adiční soli s kyselinami.

Další výhodnou sloučeninou je substituovaný benzamidin obecného vzorce I, kterým je [ethoxykarbonylimino(4-{3-[4-(1-methyl-1-fenylethyl)fenoxymethyl]benzyloxy}fenyl)-methyl]amin, a jeho adiční soli s kyselinami.

5

Další výhodnou sloučeninou je substituovaný benzamidin obecného vzorce I, kterým je [3'-pyridylkarbonylimino(4-{3-[4-(1-methyl-1-fenylethyl)fenoxymethyl]benzyloxy}fenyl)-methyl]amin, a jeho adiční soli s kyselinami.

10

Další výhodnou sloučeninou je substituovaný benzamidin obecného vzorce I, kterým je [ethoxykarbonylimino(4-{3-[4-(1-methyl-1-(4-hydroxyfenyl)ethyl)fenoxymethyl]benzyloxy}-fenyl)methyl]amin, a jeho adiční soli s kyselinami.

15

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 chiralit, jsou nárokovány jako racemáty, v čisté enantiomerní, popřípadě obohacené formě, popřípadě jako diastereomerní páry. Jsou zahrnuty také tautomery (se skupinou $-C(NH)-NHR_1$).

Výhodné jsou sloučeniny vzorce I, kde

20

A, m, n, X_3 , X_4 a R_1 mají výše uvedený význam;

X_1 znamená O;

25

X_2 znamená O nebo skupinu vzorce IV (kde X_1 znamená O);

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 vzorce IV, znamená také C_1-C_6 -alkoxy;

30

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;

35

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 ,

40

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

R_8 , R_9 znamenají H, F nebo OH.

45

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

X_1 znamená O;

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

50

X znamená O;

R_1 znamená $COOR_{12}$;

55

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;

5 R_4 znamená H;

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

R_8, R_9 znamená H;

10

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

15

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

20

Cl, F, Br, OH, C_1-C_6 -alkyl, C_1-C_6 -alkoxy; CF_3 ; mimo to jsou možné skupiny, které jsou zpravidla přítomné pouze jednou, jako NH_2 , $NH(C_1-C_6-alkyl)$, $N(C_1-C_6-alkyl)_2$, $NH(SO_2-(C_1-C_6-alkyl))$, $NH(SO_2-fenyl)$, přičemž fenylový zbytek může být na své straně substituován zvláště skupinami F, Cl, CF_3 , C_1-C_4 -alkyl, C_1-C_4 -alkoxy nebo OH. Termínem „aralkyl“ se označuje

25

C_1-C_6 -alkylová skupina, která je substituována arylovou skupinou, jak je definováno výše. Pod pojmem „heteroaryl“ se s výhodou rozumí pyridyl, pyrimidinyl, pyridazinyl a pyrazinyl, thienyl a furyl, které mohou být jednou nebo vícekrát substituovány zvláště skupinami Cl, F, Br, OH, C_1-C_6 -alkyl, C_1-C_6 -alkoxy, CF_3 . Cykloalkylové skupiny mohou být substituovány C_1-C_6 -alkylovými skupinami jako je tomu např. u menthylu.

30

Pokud R_2 a R_3 spolu znamenají kondenzovaný kruh, který může vytvořit základ výše uvedeného arylu a heteroarylů.

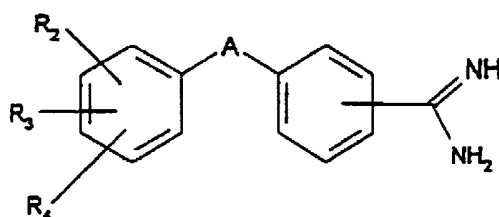
35

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 $C(NH_2)NR_1$ se s s výhodou nachází v para-poloze vzhledem k poloze A.

40

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

1. Reakce amidinu obecného vzorce V



(V)

45

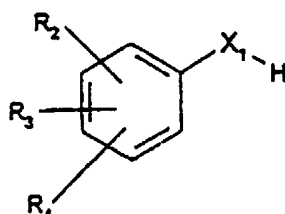
se sloučeninou obecného vzorce VI



přičemž ve sloučenině obecného vzorce (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 nukleofilní výchozí skupinu, jako je atom halogenu jako Cl a Br , nebo acyloxy.

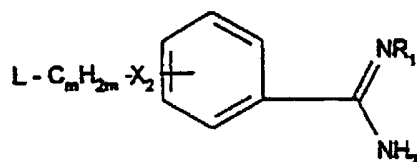
Reakce se výhodně provádí v rozpouštědle jako tetrahydrofuran, methylenchlorid, chloroform nebo dimethylformamid, s výhodou v přítomnosti báze, jako je uhličitán sodný, draselný nebo hydroxid sodný, nebo v přítomnosti terciární organické báze jako triethylamin, N -ethyl-diisopropylamin, N -methylnorfolin 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 obecného vzorce obecného vzorce VII



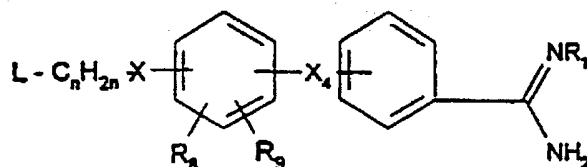
(VII) ,

kde R_2 , R_3 , R_4 a X_1 mají výše uvedený význam, s benzamidinovým derivátem obecného vzorce VIII



(VIII)

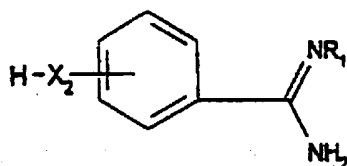
nebo obecného vzorce IX



(IX) ,

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

3. Reakce sloučenin obecného vzorce X



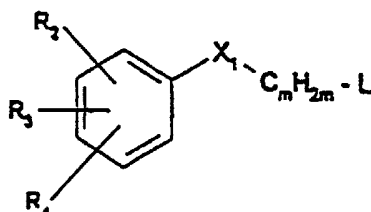
(X),

5

kde R_1 a X_2 mají výše uvedený význam

se sloučeninou obecného vzorce XI

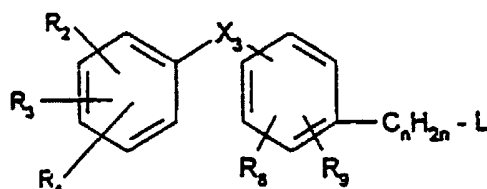
10



(XI)

nebo sloučeninou obecného vzorce XII

15



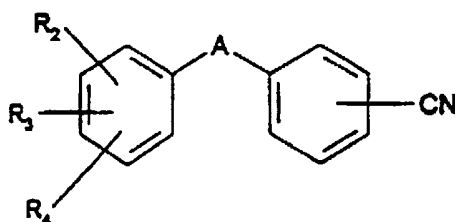
(XII),

kde L , m , n , R_2 , R_3 , R_4 , R_8 , R_9 , X_1 a X_3 mají výše uvedený význam.

20 Způsoby 2 a 3 se provádějí s výhodou v aprotických rozpouštědlech, jako je dimethylsulfoxid, dimethylformamid, acetonitril nebo alkoholy (např. methanol, ethanol, izopropylalkohol), nebo za přídavku bázičkových látek (jako kovové uhličitany, hydroxidy kovů nebo hydridy kovů) při teplotách mezi přibližně 0 a 140 °C, popřípadě při teplotě varu reakční směsi.

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

Reakce nitrilů obecného vzorce XIII



(XIII),

kde A, R₂, R₃, a R₄ mají výše uvedený význam, s hydroxylaminem.

5 Způsob 4 se provádí s výhodou v alkoholu (methanolu, ethanolu, propanolu), nebo aprotickém rozpouštědle, jako 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. uhličitan sodný.

10 Výchozí látky je možno syntetizovat obvyklými způsoby.

Jak bylo zjištěno, vyznačují se sloučeniny obecného vzorce I mnohostrannou použitelností v lékařství. Výhodné jsou takové možnosti použití, ve kterých hrají roli vlastností antagonistů LTB₄ – receptorů. Zde jmenujeme zvláště:

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

20 Novými sloučeninami je možno léčit také onemocnění nebo stavy, při kterých má význam pronikání buněk z krve přes cévní endothel do tkáně (jako metastázy), nebo onemocnění a stavy, při kterých má kombinace LTB₄ nebo jiné molekuly (např. 12–HETE) s receptorem LTB₄ vliv na buněčnou proliferaci (jako chronická myelocytární leukémie).

25 Nové sloučeniny je možno používat také v kombinaci s jinými účinnými látkami, jako jsou sloučeniny, použitelné pro stejné indikace, nebo např. s antialergiky, sekretolytiky, β₂–adrenergiky, 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.

30 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
35 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.

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

Příklady provedení vynálezu

45

Příklady složení prostředku

1. Tablety

50

Složení:

Účinná látka podle vynálezu	20 hmotn. dílů
Kyselina stearová	6 hmotn. dílů
Hroznový cukr	474 hmotn. dílů

55

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

5 2. Čípky

Složení:

Účinná látka podle vynálezu	100 hmotn. dílů
10 Prášková laktóza	45 hmotn. dílů
Kakaové máslo	1555 hmotn. dílů

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

15 3. Inhalační prášek

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

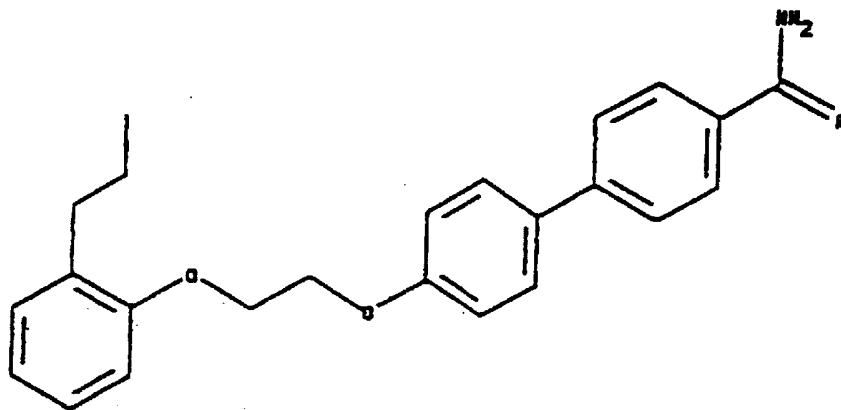
20

Následující příklady naznačují základní způsoby výroby nových sloučenin.

Příklad 1

25

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



30

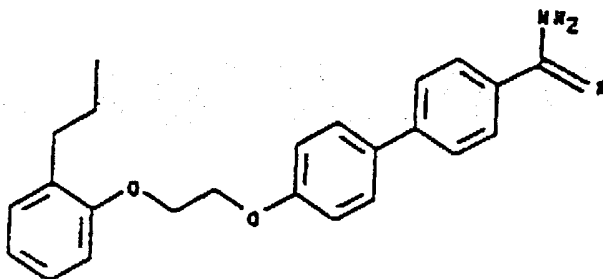
3,8 g amidinové sloučeniny výše uvedeného vzorce (R znamená NH), kterou je možno získat obvyklými způsoby, např. způsobem podle WO 93/16036, se resuspenduje ve 200 ml chloroformu. Při pokojové teplotě se přidá 1,6 ml triethylaminu a přikapává se 0,8 ml methylesteru kyseliny chlormravenčí. Roztok složek 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_3 je 3,7 g, teplota tání 170 až 176 °C.

35

Příklad 2

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

5



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 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 až 131 °C.

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

15

$R = NCOOC_2H_5$; teplota tání 120 až 123 °C,
 $R = NCOO-n-C_3H_7$; teplota tání 113 až 114 °C,
 $R = NCOO-i-C_3H_7$; teplota tání 110 až 117 °C,
 $R = NCOO-n-C_4H_9$; teplota tání 135 až 138 °C,
 $R = NCOO-i-C_4H_9$; teplota tání 103 °C,
 $R = NCOO-t-C_4H_9$; teplota tání 129 až 132 °C,
 $R = NCOO-n-C_6H_{13}$; teplota tání 117 až 121 °C.

20

25 Příklad 3

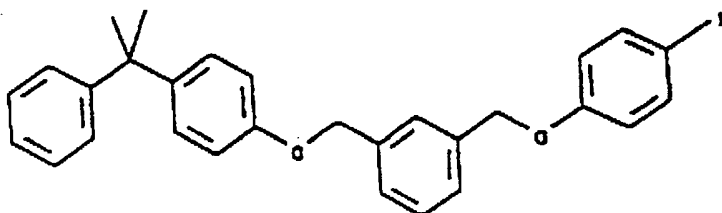
3,5 g amidinové sloučeniny výše uvedeného vzorce ($R = NH$) se rozpustí ve 150 ml chloroformu. Při pokojové teplotě se přidá 2 ml triethylaminu a přikapává se 1 ml di-terc.butyldikarbonátu. Roztok složek se míchá tři hodiny, potom třikrát vytřepá s vodou, odpaří a zbytek se míchá s etherem a odsaje.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

30

Příklad 4

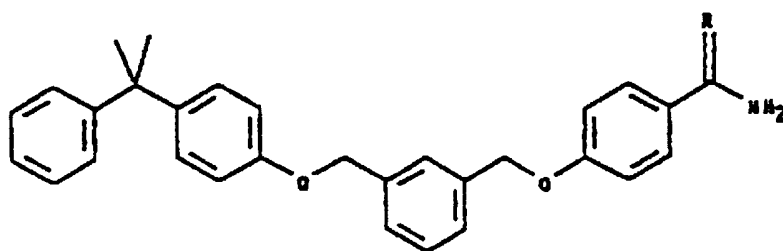
35

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



5,25 g nitrilu výše uvedeného vzorce ($R = CN$, 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 $MgSO_4$, filtrují a zahustí. Krystaly se převedou do 20 ml acetonu a okyslí etherovým roztokem kyseliny chlorovodíkové. Vytvoří se 5,3 g hydrochloridu amidoximu výše uvedeného vzorce, kde $R = C(NO_2)NH_2$, teplota tání 180 až 181 °C.

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



- 5,1 g amidoximu výše uvedeného vzorce ($R = NOH$) 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 okyslí ethanolovým roztokem kyseliny chlorovodíkové, roztok se zahustí a překrystaluje z ethanolu. Výtěžek je 3,3 g amidinové sloučeniny (výše uvedený vzorec, $R = NH$).

Teplota tání je 160 °C.

- (c) [ethoxykarbonylimino(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 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 ($R = NCOOC_2H_5$), 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 až 103 °C

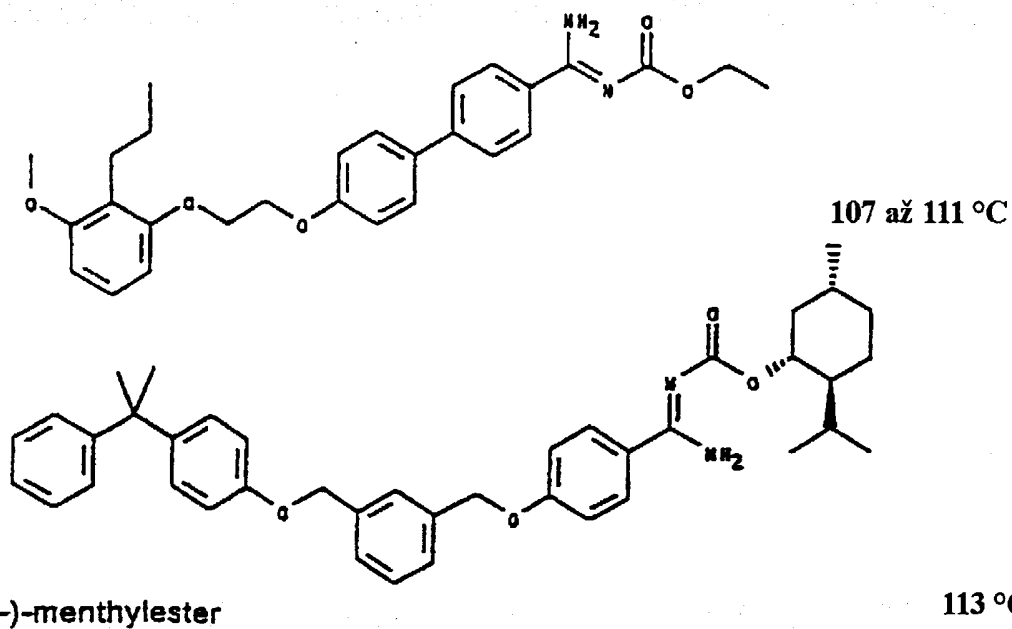
Příklad 5

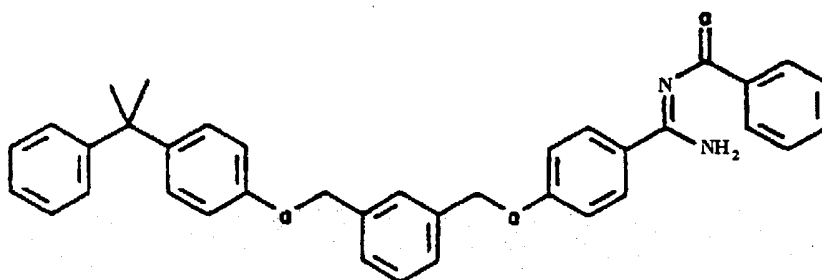
[3'-pyridylkarbonyl-imino-(4-{3-[4-(1-methyl-1-fenylethyl)fenoxy]methyl}benzyloxy}fenyl)methyl]amin

- 5,0 g amidinové sloučeniny výše uvedeného vzorce ($R = NH$, srovnej příklad 4(b)) se rozpustí ve 250 ml dichlormethanu. V průběhu 10 min se přikapává při pokojové teplotě roztok 3,9 g hydrochloridu kyseliny nikotinové a 16,3 ml triethylaminu v 50 ml dichlormethanu. Po 15 h

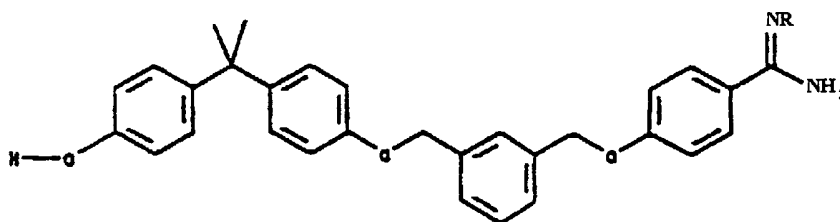
- při pokojové teplotě se roztok extrahuje dvakrát vždy 300 ml vody, organická fáze se vysuší nad síranem sodným, filtruje a filtrát se zahustí. Zbytek se čistí nízkotlakou chromatografií na nosiči silikagel 60 v kyselině octové, produkt se rozpustí v 50 ml acetonu, okyselí ethanolovým roztokem kyseliny chlorovodíkové a vysráží etherem jako hydrochlorid. Výtěžek činí 2,0 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:

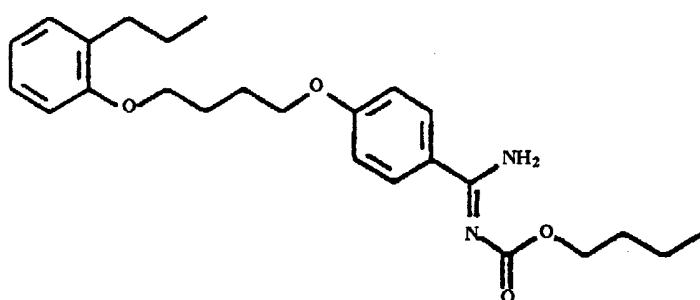
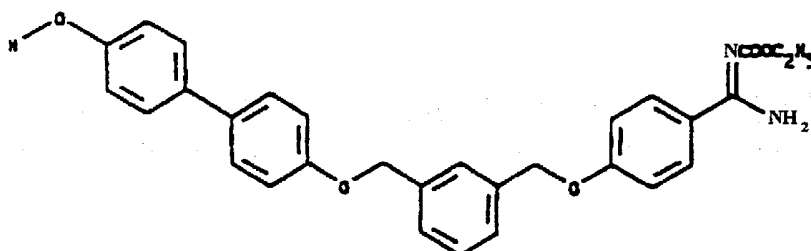
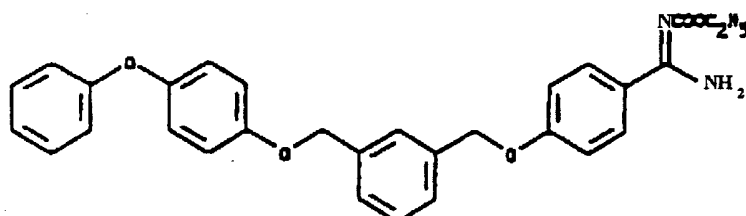
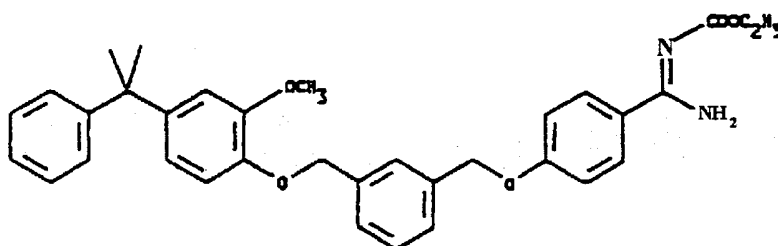


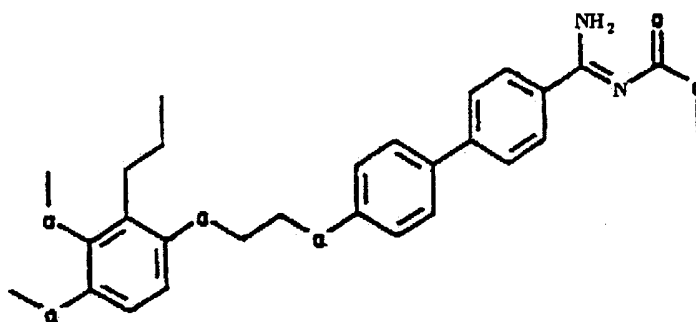
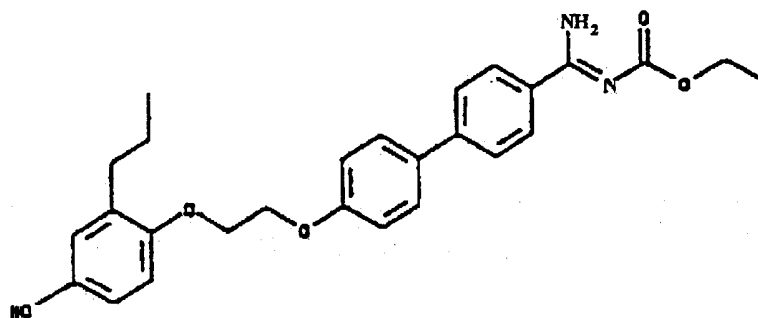
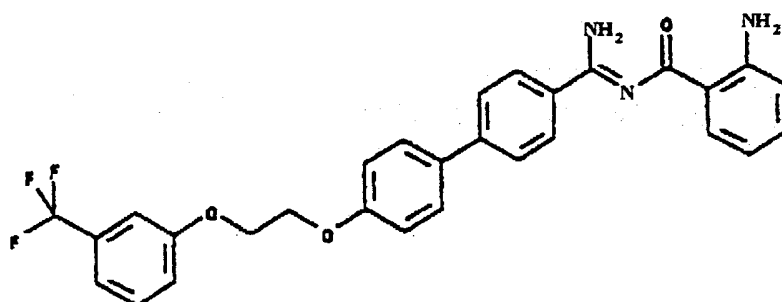
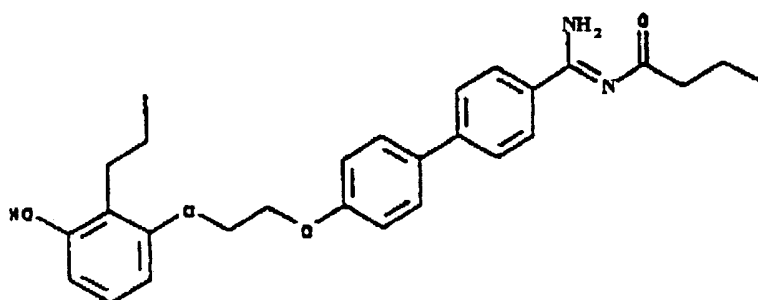
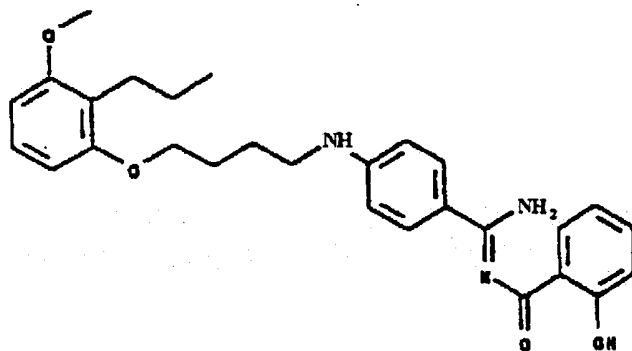


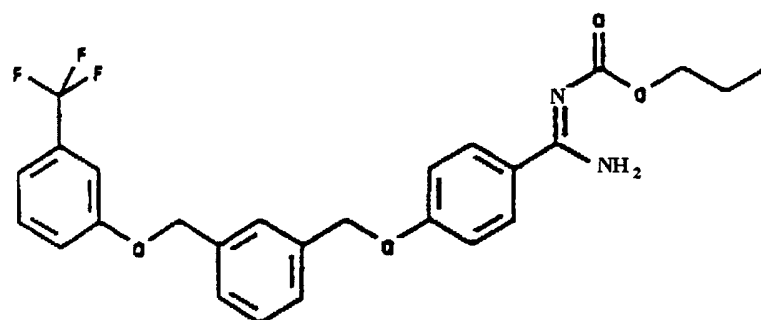
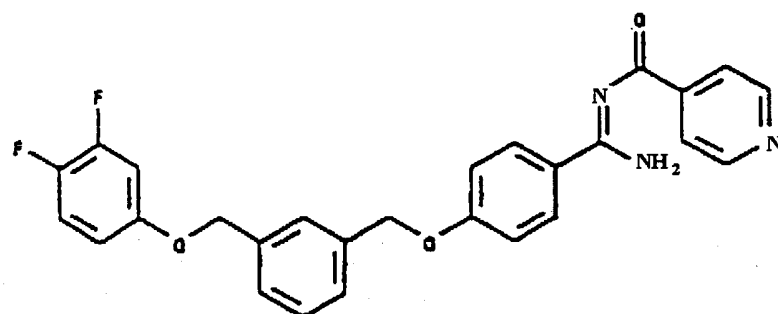
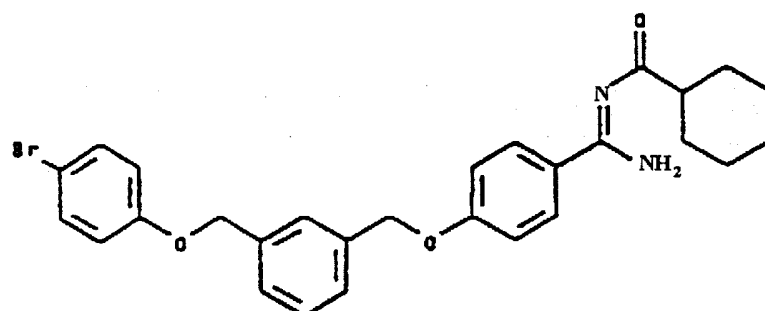
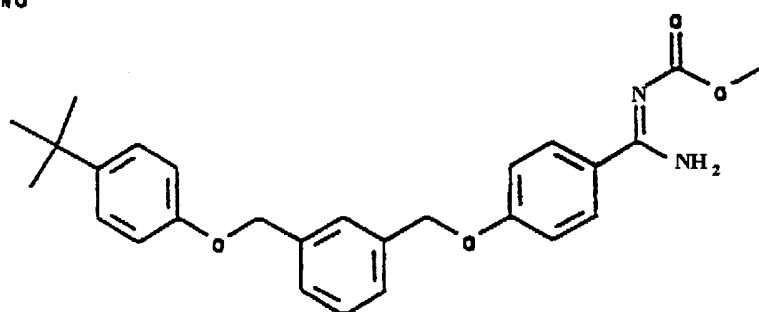
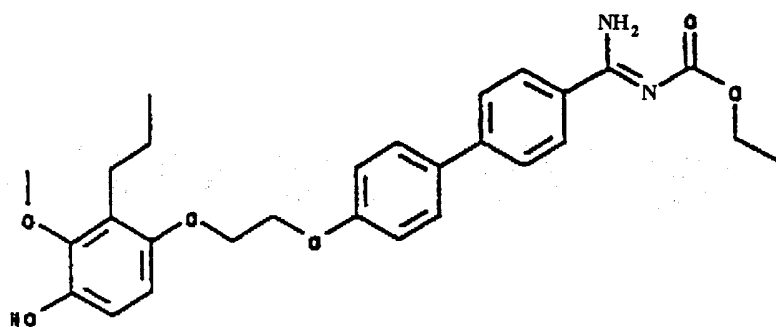
101-103 °C

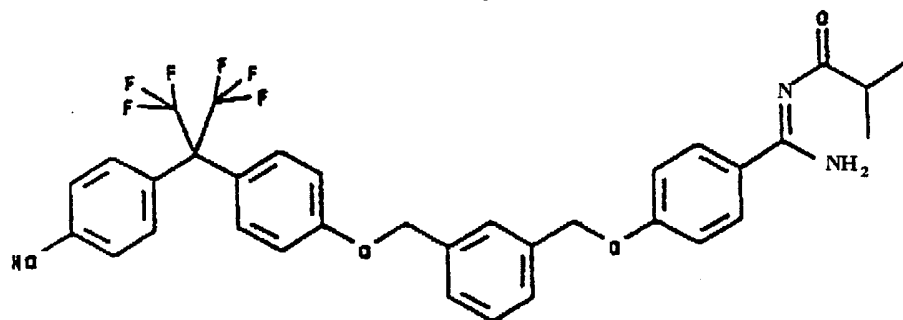
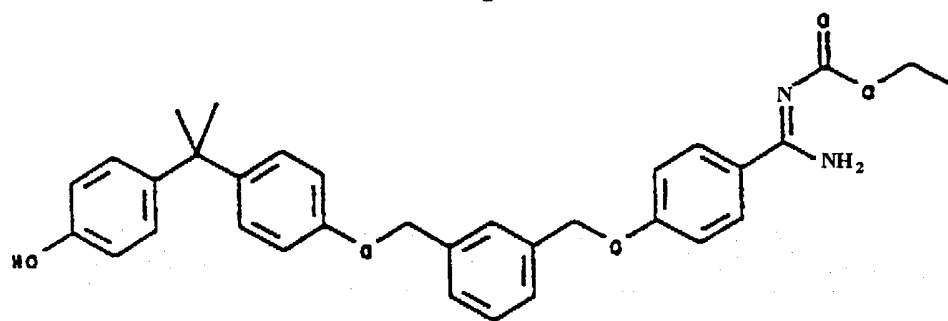
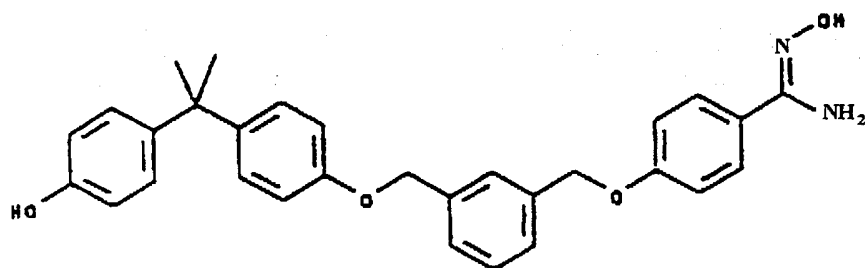
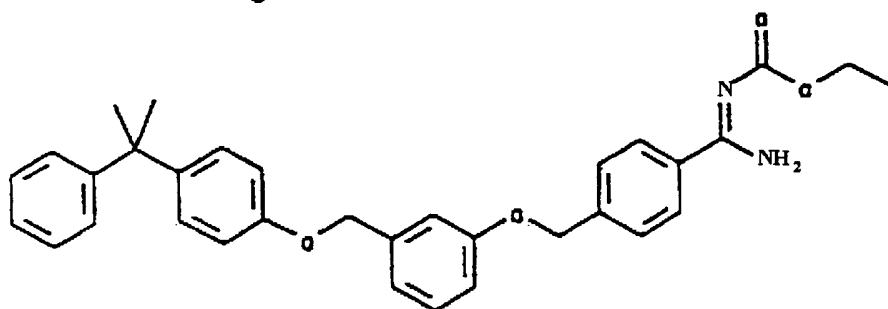
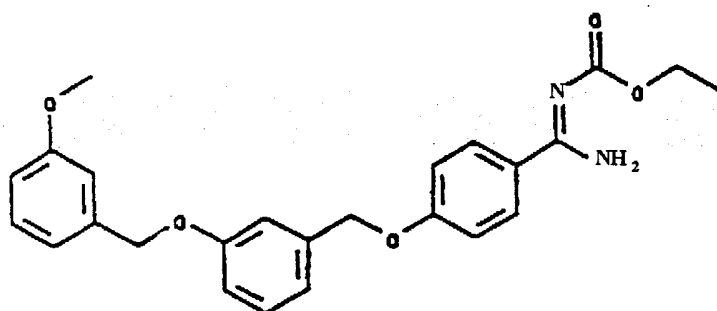


R = OH, teplota tání = 181 °C

R = COOC₂H₅, teplota tání = 131 °C (s 1 mol ethanolu)



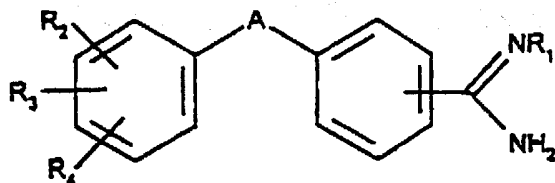




PATENTOVÉ NÁROKY

5

1. Substituované benzamidiny obecného vzorce I



(I),

10

ve kterém

A znamená skupinu obecného vzorce II

15

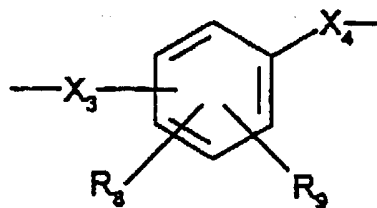


(II),

kde $m = 2$ až 6 ,

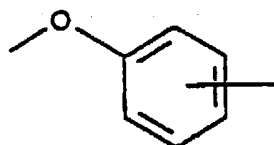
nebo skupinu obecného vzorce III

20



(III),

25

 X_1 znamená O, NH nebo NCH_3 , X_2 znamená O, NH, NCH_3 nebo skupinu vzorce IV

(IV),

30

 X_3 znamená $-X-C_nH_{2n}-$, X_4 znamená $-C_nH_{2n}-X-$, kde $n = 1$ nebo 2 , $X = O$, NH nebo NCH_3 ;

35

 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, $C(CH_3)_2-R_7$;

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

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

10 nebo když A znamená skupinu obecného vzorce III, X_3 má výše uvedený význam a ve skupině 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 $-(CH_3)_2-R_7$ nebo když X_2 znamená skupinu vzorce IV;

15 R_2 a R_3 mohou společně s mezilehlými atomy uhlíku fenylové skupiny, ke které jsou připojeny, znamenat kondenzovaný aromatický nebo heteroaromatický kruh;

R_4 znamená H nebo C_1-C_6 -alkyl;

20 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 ;

25 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;

30 R_{10} znamená H, C_1-C_6 -alkyl, fenylyl, fenylyl- $(C_1-C_6$ -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 dvakrát substituován skupinami Cl, F, CF_3 , C_1-C_4 -alkyl, OH, C_1-C_4 -alkoxy;

35 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;

40 R_{12} znamená C_1-C_6 -alkyl, C_5-C_7 -cykloalkyl, aryl, heteroaryl, aryl- $(C_1-C_6$ -alkyl) nebo heteroaryl- $(C_1-C_6$ -alkyl), kde aryl znamená skupinu naftyl nebo fenylyl a heteroaryl znamená skupinu pyridyl, pyrimidinyl, pyridazinyl, pyrazinyl, thienyl nebo furyl, přičemž skupiny arylové nebo heteroarylové mohou být popřípadě jednou nebo dvakrát substituovány skupinami Cl, F, CF_3 , C_1-C_4 -alkyl, OH nebo C_1-C_4 -alkoxy,

45 s podmínkou, že v případě, že

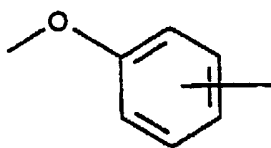
A znamená skupinu $-X_1-C_mH_{2m}-X_2-$, kde

m je celé číslo 2, 3 nebo 4 a

50 X_1 znamená O, NH,

X_2 znamená O, NH nebo skupinu vzorce

55



a

5 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, a

R_4 znamená atom vodíku, C_1-C_6 -alkyl,

10

R_1 nesmí znamenat skupinu OH;

příčemž, kromě významu skupiny R_{12} ,

15 termíny aryl nebo aromatický kruh použité pro označení skupiny nebo části molekuly znamenají skupinu naftyl nebo fenyl, které mohou být substituovány jedním nebo dvěma substituenty zvolenými ze skupiny zahrnující Cl, F, Br, OH, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxy a CF_3 ; a termíny heteroaryl nebo heteroaromatický kruh použité pro označení skupiny nebo části molekuly znamenají skupinu pyridyl, pyrimidinyl, pyridazinyl, pyrazinyl, thienyl nebo furyl, které mohou
20 být substituovány jedním nebo dvěma substituenty zvolenými ze skupiny zahrnující Cl, F, Br, OH, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxy a CF_3 ;

a jejich adiční soli s kyselinami.

25 2. Substituované benzamidiny podle nároku 1 obecného vzorce I, kde aryl znamená fenyl nebo jednou nebo dvakrát substituovaný fenyl a heteroaryl znamená pyridyl, pyridazinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, thienyl nebo furyl.

30 3. Substituované benzamidiny podle nároku 1 nebo 2 obecného vzorce I, kde

A, m, n, X_3 , X_4 a R_1 a aryl mají význam uvedený v předcházejících nárocích;

X_1 znamená O;

35 X_2 znamená O nebo skupinu vzorce IV (kde X_1 znamená O);

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 vzorce IV, znamená také C_1-C_6 -alkoxy;

40

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;

45 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 ,

50

R_5 a R_6 společně také znamenají C_4 – C_5 –alkyly;

R_8 , R_9 znamenají H, F nebo OH.

5 4. Substituované benzamidiny podle nároku 1 nebo 2 obecného vzorce I, kde

X_1 znamená O;

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

10

X znamená O;

R_1 znamená $COOR_{12}$;

15

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;

20

R_4 znamená H;

R_5 , R_6 znamená C_1 – C_3 –alkyl nebo CF_3 ;

R_8 , R_9 znamená H;

25

R_{12} znamená C_1 – C_6 –alkyl, aryl(C_1 – C_6 –alkyl) nebo C_7 – C_5 –cykloalkyl.

5. Substituovaný benzamidin podle nároku 1, kterým je (methoxykarbonylimino{4'–[2–(2–propylfenoxy)ethoxy]bifenyl–4–yl}methyl)amin, a jeho adiční soli s kyselinami.

30

6. Substituovaný benzamidin podle nároku 1, kterým je (benzyloxykarbonylimino{4'–[2–(2–propylfenoxy)ethoxy]bifenyl–4–yl}methyl)amin, a jeho adiční soli s kyselinami.

7. Substituovaný benzamidin podle nároku 1, kterým je [hydroxyimino(4–{3–[4–(1–methyl–1–fenylethyl)fenoxymethyl]benzyloxy}fenyl)methyl]amin a jeho adiční soli s kyselinami.

35

8. Substituovaný benzamidin podle nároku 1, kterým je [ethoxykarbonylimino(4–{3–[4–(1–methyl–1–fenylethyl)fenoxymethyl]benzyloxy}fenyl)methyl]amin, a jeho adiční soli s kyselinami.

40

9. Substituovaný benzamidin podle nároku 1, kterým je [3'–pyridylkarbonylimino(4–{3–[4–(1–methyl–1–fenylethyl)fenoxymethyl]benzyloxy}fenyl)methyl]amin, a jeho adiční soli s kyselinami.

45

10. Substituovaný benzamidin podle nároku 1, kterým je [ethoxykarbonylimino(4–{3–[4–(1–methyl–1–(4–hydroxyfenyl)ethyl)fenoxymethyl]benzyloxy}fenyl)methyl]amin, a jeho adiční soli s kyselinami.

11. Farmaceutické prostředky, obsahující obvyklé pomocné a/nebo nosné látky, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že obsahují substituovaný benzamidin obecného vzorce I podle některého z nároků 1 až 10 nebo jejich adiční sůl s kyselinami.

50

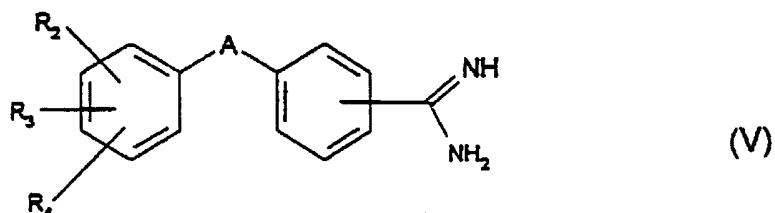
12. Použití substituovaných benzamidinů obecného vzorce I podle nároku 1 a jejich adičních solí s kyselinami pro výrobu prostředků pro léčení onemocnění, při kterých mohou být terapeuticky použity látky s antagonistickými účinky na LBT_4 .

55

13. Substituované benzamidiny obecného vzorce I podle některého z nároků 1 až 10 a jejich
 5 adiční soli s kyselinami pro použití při léčení onemocnění, při kterých hrají roli zánětlivé a/nebo
 alergické procesy, zvláště artritida, astma, chronická obstruktivní onemocnění plic, psoriáza,
 colitis ulcerosa, Alzheimerova choroba, šok, ateroskleróza a roztroušená skleróza, a k léčení
 gastropatií indukovaných nesteroidními antiflogistiky a metastáz a chronické myelocytární
 leukémie.

14. Způsob výroby substituovaných benzamidinů obecného vzorce I podle nároků 1 až 10,
 10 **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že se nechá reagovat

a) amidin obecného vzorce V



se sloučeninou obecného vzorce VI

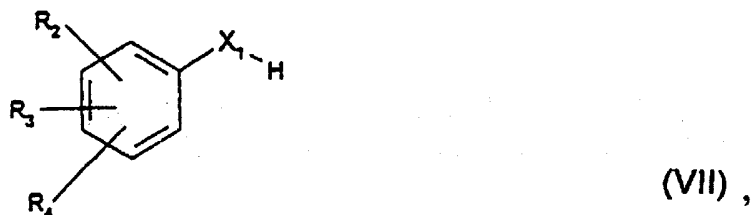


přičemž ve sloučenině obecného vzorce V mají A, R₂, R₃ a R₄ výše uvedený význam,

R'₁ má stejný význam jako R₁ s výjimkou OH, a L představuje nukleofilní výchozí skupinu,
 jako je atom halogenu, jako Cl a Br, nebo acyloxy,

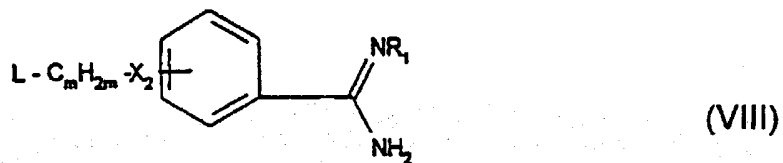
nebo že se provede reakce

b) sloučeniny obecného vzorce VII

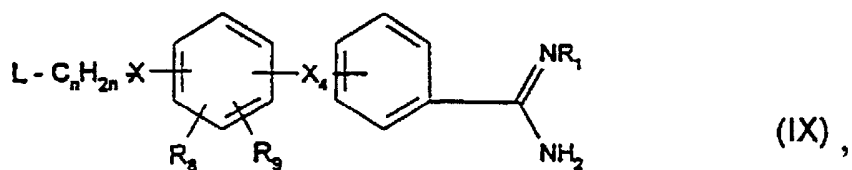


kde

R_2, R_3, R_4 a X_1 mají výše uvedený význam, s benzamidinovým derivátem obecného vzorce VIII



nebo obecného vzorce IX

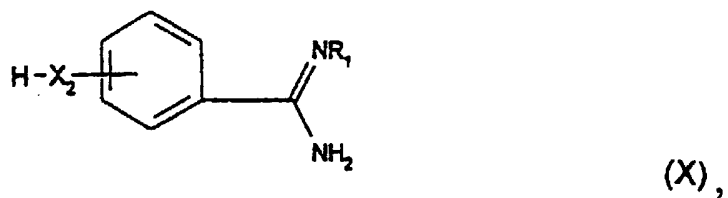


kde

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

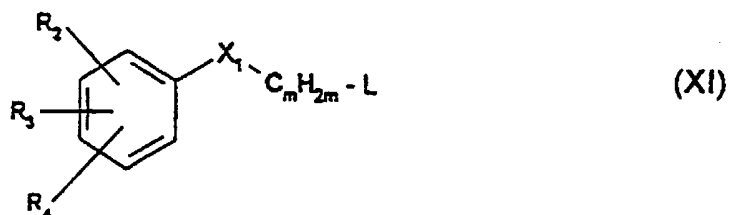
nebo že se provede reakce

c) sloučeniny obecného vzorce X

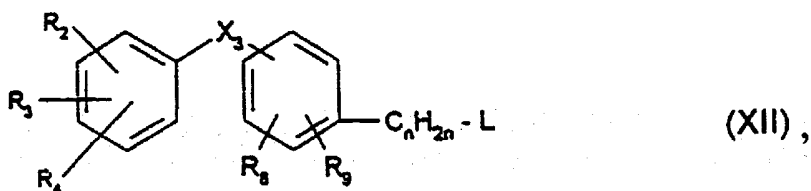


kde

R_1 a X_2 mají výše uvedený význam, se sloučeninou obecného vzorce XI



nebo sloučeninou obecného vzorce XII

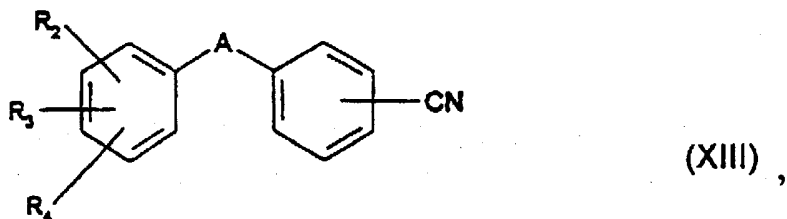


kde

L, m, n, R₂, R₃, R₄, R₈, R₉, X₁ a X₃ mají výše uvedený význam,

nebo že se

d) k výrobě takových sloučenin obecného vzorce I, ve kterých R₁ znamená skupinu OH, provede reakce nitrilu obecného vzorce XIII



kde A, R₂, R₃ a R₄ mají výše uvedený význam,

s hydroxylaminem

a že se získané produkty podle jejich druhu popřípadě převedou na optické antipody nebo diastereomerní páry antipodů, nebo že se získané báze převedou na adiční soli s kyselinou nebo dříve získané adiční soli s kyselinou se převedou na volné báze.

Konec dokumentu
