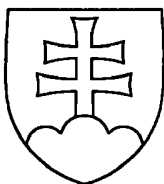


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) SK



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

ZVEREJNENÁ
PRIHLÁŠKA VYNÁLEZU

- (22) Dátum podania prihlášky: 20. 7. 1999
(31) Číslo prioritnej prihlášky: 198 33 105.3
(32) Dátum podania prioritnej prihlášky: 23. 7. 1998
(33) Krajina alebo regionálna organizácia priority: DE
(40) Dátum zverejnenia prihlášky: 6. 8. 2001
Vestník ÚPV SR č.: 08/2001
(62) Číslo pôvodnej prihlášky v prípade vylúčenej prihlášky:
(86) Číslo podania medzinárodnej prihlášky podľa PCT: PCT/EP99/05161
(87) Číslo zverejnenia medzinárodnej prihlášky podľa PCT: WO00/05207

(11), (21) Číslo dokumentu:

105-2001

(13) Druh dokumentu: A3

(51) Int. Cl.7 :

C07D 211/34

(71) Prihlasovateľ: **Boehringer Ingelheim Pharma KG, Ingelheim am Rhein, DE;**

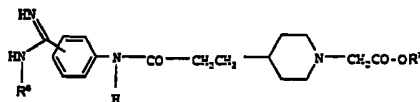
(72) Pôvodca: **Himmelsbach Frank, Mittelbiberach, DE;**
Guth Brian, Warthausen, DE;
Schubert Hans Dieter, Biberach, DE;

(74) Zástupca: **Majlingová Marta, Ing., Bratislava, SK;**

(54) Názov: **Fenylamidin, spôsob ich výroby, farmaceutický prostriedok s ich obsahom a ich použitie**

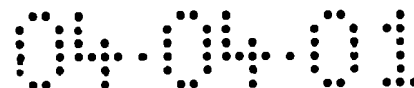
(57) Anotácia:

Sú opísané fenylamidíny vzorca (I), ich tautoméry, stereoisoméry vrátane ich zmesí a ich solí, najmä fyziologicky prijateľných solí s anorganickými alebo organickými kyselinami alebo bázami, ktoré majú cenné farmakologické vlastnosti, výhodnejšie antitrombotický účinok, farmaceutické prostriedky obsahujúce tieto zlúčeniny, ich použitie a spôsob ich výroby.



(1)

SK 105-2001 A3



- 1 -

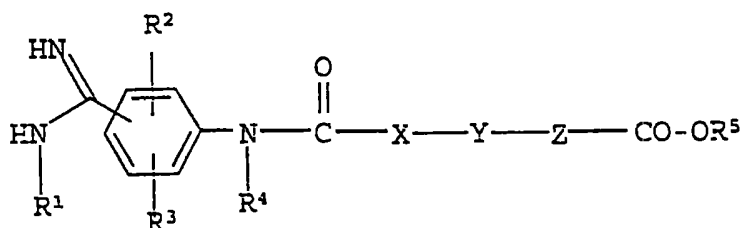
Fenylamidíny, spôsob ich výroby, farmaceutický prostriedok s ich obsahom a ich použitie

Oblasť techniky

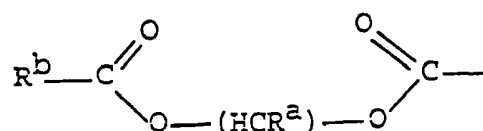
Tento vynález sa týka fenylamidínových zlúčenín, spôsobu ich výroby, afarmaceutických prostriedkov s ich obsahom a ich použitia ako antitrombotických zlúčenín.

Doterajší stav techniky

Do rozsahu ochrany WO 96/33970 spadajú fenylamidíny všeobecného vzorca



v ktorom okrem iného znamená R^1 C_{1-4} -alkyloxykarbonylovú skupinu, aryl- C_{1-3} -alkyloxykarbonylovú skupinu alebo skupinu vzorca



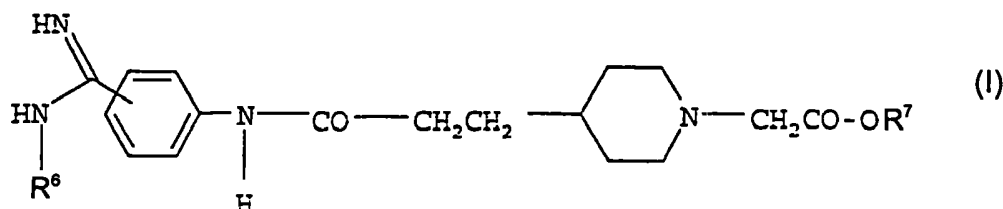
kde

R^a znamená vodíkový atóm alebo alkylovú skupinu a

R^b znamená alkylovú skupinu alebo 3- až 7-člennú cykloalkylovú skupinu, pričom žiadna taká zlúčenina expressis verbis nebola v tomto spise opísaná.

Podstata vynálezu

Podstatou vynálezu sú fenylamidíny všeobecného vzorca I



v ktorom

R^6 znamená C_{1-18} -alkyloxykarbonylovú alebo fenyl- C_{1-4} -alkyloxykarbonylovú skupinu,

R^7 znamená vodíkový atóm, C_{1-8} -alkylovú skupinu, C_{4-7} -cykloalkylovú skupinu, fenyl- C_{1-4} -alkylovú skupinu alebo skupinu R^8 -CO-OCHR⁹, v ktorej znamená

R^8 C_{1-4} -alkylovú skupinu, C_{1-4} -alkoxylovú skupinu, C_{3-7} -cykloalkylovú skupinu alebo C_{4-7} -cykloalkoxylovú skupinu a

R^9 atóm vodíka alebo C_{1-4} -alkylovú skupinu,

ich tautoméry, ich stereoizoméry a ich soli, najmä ich fyziologicky prijateľné soli s anorganickými alebo organickými kyselinami alebo zásadami, farmaceutické prostriedky obsahujúce tieto zlúčeniny, spôsob ich výroby a ich použitie ako antitrombotické látok.

Výhodné zlúčeniny hore uvedeného všeobecného vzorca I sú také, v ktorých je substituovaná amidínová skupina v polohe 4, najmä také zlúčeniny, v ktorých R^6 znamená C_{1-18} -alkyloxykarbonylovú alebo fenyl- C_{1-4} -alkyloxykarbonylovú skupinu a

R^7 znamená vodíkový atóm, C_{1-8} -alkylovú skupinu, C_{5-7} -cykloalkylovú skupinu alebo fenyl- C_{1-4} -alkylovú skupinu,

ich tautoméry, ich stereoizoméry a ich soli.

Zvlášť výhodné zlúčeniny hore uvedeného všeobecného vzorca I sú také, v ktorých

R^6 znamená C_{1-12} -alkyloxykarbonylovú alebo fenyl- C_{1-2} -alkyloxykarbonylovú skupinu a

R⁷ znamená C₁₋₈-alkylovú skupinu alebo C₅₋₇-cykloalkylovú skupinu, ich tautoméry, ich stereoizoméry a ich soli.

Najvýhodnejšie zlúčeniny hore uvedeného všeobecného vzorca I sú také, v ktorých

R⁶ znamená C₅₋₁₂-alkyloxykarbonylovú alebo benzyloxykarbonylovú skupinu a

R⁷ znamená C₁₋₄-alkylovú skupinu alebo C₅₋₆-cykloalkylovú skupinu,

ich tautoméry, ich stereoizoméry a ich soli.

Ako zvlášť výhodné zlúčeniny uveďme napríklad nasledujúce zlúčeniny:

(1) 4-[2-[[4-oktyloxykarbonylamidino)fenyl]aminokarbonyl]-etyl]-1-[(etoxykarbonyl)-metyl]piperidín,

(2) 4-[2-[[4-hexyloxykarbonylamidino)fenyl]aminokarbonyl]-etyl]-1-[(etoxykarbonyl)-metyl]piperidín,

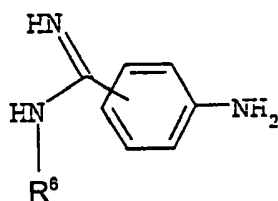
(3) 4-[2-[[4-hexyloxykarbonylamidino)fenyl]aminokarbonyl]etyl]-1-[(metoxykarbonyl)-metyl]piperidín a

(4) 4-[2-[[4-oktyloxykarbonylamidino)fenyl]aminokarbonyl]-etyl]-1-[(metoxykarbonyl)-metyl]piperidín

ako aj ich soli.

Podľa vynálezu sa získajú nové zlúčeniny všeobecného vzorca I napríklad nasledujúcimi spôsobmi:

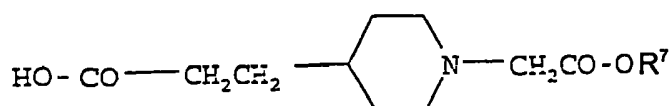
Reakciou zlúčeniny všeobecného vzorca II



(II)

v ktorom

R⁶ je určené v úvode, so zlúčeninou všeobecného vzorca



(III)



v ktorom

R^7 je určené v úvode, alebo ich reaktívnych derivátov a prípadne následnou premenou zvyšku R^7 na vodíkový atóm.

Ako reaktívne deriváty zlúčeniny všeobecného vzorca III prichádzajú do úvahy napríklad jej chloridy kyselín, azidy kyselín, zmiešané anhydridy s alifatickými alebo aromatickými karboxylovými kyselinami alebo monoestermi kyseliny uhličitej, jej imidazolidy a jej estery ako jej alkyl-, aryl- a aralkylestery ako metyl-, etyl-, izopropyl-, pentyl-, fenyl-, nitrofenyl- alebo benzylester.

Reakcia sa uskutoční najúčelnejšie v rozpúšťadle alebo v zmesi rozpúšťadiel ako metylénchlorid, dimetylformamid, dimetylsulfoxid, benzén, toluén, chlórbenzén, tetrahydrofurán, pyridín, pyridín/metylénchlorid, pyridín/dimetylformamid, benzén/tetrahydrofurán alebo dioxán prípadne v prítomnosti dehydratačného prostriedku, napríklad v prítomnosti izobutylesteru kyseliny chlórnavčej, tionylchloridu, trimetylchlórsilánu, kyseliny sírovej, kyseliny metánsulfónovej, kyseliny *p*-toluénsulfónovej, fosfórtrichloridu, fosfórpentoxidu, *N,N*-dicyklohexylkarbodiimidu, *N,N*-dicyklohexylkarbodiimid/*N*-hydroxysukcinimidu, 2-(1*H*-benztriazolyl)-1,1,3,3,-tetrametyl-uróniových solí, *N,N*-karbonyldiimidazolu, *N,N*-tionyldiimidazolu, 2-chlór-1-metylpyridíniumjodidu alebo trifenylfosfín/tetrachlórmetánu, prípadne v prítomnosti dimetylaminy pyridínu alebo 1-hydroxy-benztriazolu a/alebo bázy ako je trietylamín, *N*-etyl-diizopropylamín, pyridín alebo *N*-metyl-morfolín, najúčelnejšie pri teplote od -10 do 180 °C, výhodnejšie pri teplote od 0 do 120 °C.

Následná zámena zvyšku R^7 za atóm vodíka sa uskutoční vhodne buď v prítomnosti kyseliny ako kyseliny chlorovodíkovej, kyseliny sírovej, kyseliny fosforečnej, kyseliny octovej, kyseliny trichlóroctovej, kyseliny trifluóroctovej alebo ich zmesi alebo v prítomnosti bázy ako hydroxid lítny, hydroxid sodný alebo hydroxid draselný vo vhodnom rozpúšťadle ako voda, voda/metanol, voda/etanol, voda/izopropanol, metanol, etanol, voda/tetrahydrofurán alebo voda/dioxán pri teplote od -10 do 120 °C, napríklad pri teplote medzi izbovou teplotou a teplotou varu reakčnej zmesi.

Ďalej je možné získané zlúčeniny všeobecného vzorca I, ako bolo už v úvode spomenuté, prípadne rozdeliť na ich enantioméry a/alebo ich diastereoizoméry. Tak



je možné rozdeliť napríklad *cis/trans*-zmesi na *cis*- a *trans*-izoméry, a zlúčeniny s minimálne jedným opticky aktívnym uhlíkovým atómom na ich enantioméry.

Tak je možné napríklad získané *cis/trans*-zmesi rozdeliť chromatograficky na ich *cis*- a *trans*-izoméry, získané zlúčeniny všeobecného vzorca I, ktoré sa vyskytujú v racemátoch, je možné pomocou známych metód (pozri Allinger N.L. a Eliel E.L. v „Topics in Stereochemistry“, Vol. 6, Wiley Interscience, 1971) rozdeliť na ich optické antipódy a zlúčeniny všeobecného vzorca I s minimálne 2 asymetrickými uhlíkovými atómami je možné na základe ich fyzikálno-chemických odlišností rozdeliť pomocou známych metód, napríklad chromatograficky a/alebo frakčnou kryštalizáciou na ich diastereoizoméry, ktoré, v prípade vzniku v racemickej forme, je možné následne, ako bolo vyššie uvedené, rozdeliť na enantioméry.

Delenie enantiomérov sa uskutočňuje výhodnejšie delením na kolóne na chirálnych fázach alebo pomocou rekryštalizácie z opticky aktívneho rozpúšťadla alebo reakciou s opticky aktívnou látkou tvoriacou s racemickou zlúčeninou soli alebo deriváty ako napríklad estery alebo amidy, najmä s kyselinami a ich aktivovanými derivátmi alebo alkoholmi, a delením diastereomérskej zmesi solí alebo derivátov získaných týmto spôsobom, napríklad na základe rozdielnej rozpustnosti, pričom z čistých diastereoizomérnych solí alebo derivátov je možné pôsobením vhodných prostriedkov získať voľné antipódy. Obzvlášť používané, opticky aktívne kyseliny sú napríklad *D*- a *L*-formy kyseliny vínnej alebo kyseliny dibenzoylvínnej, kyseliny di-*o*-tolylvínnej, kyseliny jablčnej, kyseliny mandľovej, kyseliny gáforsulfónovej, kyseliny glutámovej, kyseliny asparagínovej alebo kyseliny chinínovej. Ako opticky aktívny alkohol prichádza do úvahy napríklad (+)- alebo (-)-mentol a ako opticky aktívny acylový zvyšok v amidoch napríklad (+)- alebo (-)-mentyloxykarbonyl.

Ďalej je možné previesť získané zlúčeniny vzorca I na ich soli, najmä pre farmaceutické účely na ich fyziologicky prijateľné soli s anorganickými alebo organickými kyselinami. Ako kyseliny prichádzajú do úvahy tu napríklad kyselina chlorovodíková, kyselina bromovodíková, kyselina sírová, kyselina metánsulfónová, kyselina fosforečná, kyselina fumarová, kyselina jantárová, kyselina mliečna, kyselina citrónová, kyselina vínna alebo kyselina maleínová.



Okrem toho je možné získať nové zlúčeniny vzorca I, ak tieto obsahujú karboxylovú skupinu, následne v prípade želania pomocou anorganických alebo organických báz previesť na ich soli, najmä pre farmaceutické použitie na ich fyziologicky prijateľné soli. Ako bázy tu prichádzajú do úvahy napríklad hydroxid sodný, hydroxid draselný, arginín, cyklohexylamín, etanolamín, dietanolamín a trietanolamín.

Zlúčeniny použité ako východzie látky sú čiastočne známe z literatúry alebo sa získajú spôsobmi známymi z literatúry (pozri príklady).

Ako už bolo v úvode spomenuté, majú nové fenylamidíny všeobecného vzorca I a ich soli, najmä ich fyziologicky prijateľné soli s anorganickými alebo organickými kyselinami alebo bázami, cenné vlastnosti. Tak sa dosiahne pomocou nových zlúčenín všeobecného vzorca I po orálnej dávke vysoká a dlhodobá hladina plazmy v porovnaní k zlúčenine potláčajúcej agregáciu 4-[2-[(4-amidinofenyl)amino-karbonyl]-etyl]-1-karboxymetyl-piperidín opísanej v WO 96/33970 (zlúčenina A). Tak majú nové fenylamidíny všeobecného vzorca I a ich soli cenné farmakologické vlastnosti, okrem účinku potlačenia zápalu a potlačenia úbytku kostí najmä antitrombotický, antiagregatorický účinok a účinok potlačenia tumorov prípadne metastáz.

Napríklad bola v plazme stanovená koncentrácia zlúčeniny A po orálnej dávke zlúčenín príkladu 1 (zlúčenina B) a 1 (1) (zlúčenina C) podľa predloženého vynálezu a porovnaná s koncentráciou zlúčeniny A v plazme po orálnej dávke zlúčeniny A.

Po orálnej dávke 1 mg/kg skúmanej zlúčeniny makakom rézus sa meria koncentrácia zlúčeniny A v plazme po 4, 8, 12 a 24 hodinách po dávke. Za týmto účelom sa inkubuje plazma makakov suspenziou ľudských trombocytov v plazme a ³H-BIBU 52 (pozri DE-A-4,214,245) ako ligandom. Voľný a viazaný ligand sa oddelí centrifugáciou a je kvantitatívne stanovený scintilačným počítaním. Z množstva viazaného ligandu sa na základe kalibračnej krivky vypočíta koncentrácia zlúčeniny A.

Na tento účel sa odoberie antikubitálna darovaná krv a antikoaguluje pomocou trinátriumcitrátu (konečná koncentrácia: 13 mmol/l). Krv sa centrifuguje 10 minút pri 170 x g a horná plazma bohatá na doštičky (PRP) sa odoberie. Zvyšná



krv sa ešte raz rýchlo centrifuguje pri 3200 x g a horná na doštičky chudobná plazma (PPP) sa odoberie.

Pre kalibračnú krivku na vypočítanie koncentrácie sa k 995 μl PPP pridá 5 μl roztoku zlúčeniny A (konečná koncentrácia 5000 nmol/l). Z tejto vzorky plazmy sa zriedia až po konečnú koncentráciu 2,5 nmol/l ďalšie vzorky plazmy.

K 150 μl vzorky plazmy makakov rézus alebo plazmy na kalibračnú krivku sa pridá 10 μl ^3H -BIBU 52 (konečná koncentrácia 10 nmol/l), μl ^{14}C -sacharózy (370 Bq) a 80 μl PRP a pri izbovej teplote sa inkubuje 20 minút. Následne sa vzorky 5 minút centrifugujú pri 2000 x g a horná vrstva sa odtiahne. 100 μl hornej vrstvy sa zmieša so 100 μl NaOH 0,2 mol/l, 15 μl HCl 5 mol/l a 2 ml scintilátora a kvantitatívne sa meria ^3H - a ^{14}C -radioaktivita. Peleta sa rozpustí v 200 μl NaOH 0,2 mol/l. 180 μl z tohto sa zmieša s 15 μl HCl 5 mol/l a 2 ml scintilátora a meria sa ^3H - a ^{14}C -rádioaktivita. Vo zvyškovej plazme zostávajúcej ešte v pelete sa stanoví obsah ^{14}C a odtiahne sa. Množstvo viazaného ligandu sa stanoví z obsahu ^3H . Množstvo viazaného ligandu sa nanesie proti koncentrácii plazmy kalibračnej krivky. Koncentrácia zlúčeniny A v plazme makakov sa vypočíta z množstva viazaného ligandu v danej vzorke plazmy v porovnaní s kalibračnou krivkou.

Nasledujúca tabuľka obsahuje nájdené hodnoty:

Látka	Koncentrácia A v [nM], 4 h	Koncentrácia A v [nM], 8 h	Koncentrácia A v [nM], 12 h	Koncentrácia A v [nM], 24 h
A	174	38	25	3
B	133	127	81	51
C	170	123	80	52

Na základe ich biologických vlastností sú nové zlúčeniny podľa vynálezu všeobecného vzorca I a ich fyziologicky prijateľné soli vhodné na liečbu prípadne na prevenciu chorôb, pri ktorých sa vyskytujú menšie alebo väčšie agregáty buniek alebo hrajú úlohu interakcie matrica-bunka, napríklad pri liečbe prípadne prevencii venóznej a arteriálnej trombózy, cerebrovaskulárnych ochorení, pľúcnych embólií, srdcového infarktu, artériosklerózy, osteoporózy a metastazovania tumorov a na



terapiu geneticky podmienených alebo aj získaných porúch interakcií buniek navzájom alebo so solídnymi štruktúrami. Ďalej sú tieto vhodné na sprievodnú terapiu pri trombolýze pomocou fibrinolytika alebo cievnych intervenciách ako je transluminárna angioplastia alebo aj pri terapii šokových stavov, psoriáze, cukrovke alebo zápaloch.

Na liečbu prípadne prevenciu predtým uvedených ochorení je dávka od 0,1 μg až do 15 mg/kg telesnej hmotnosti, výhodnejšie od 1 μg do 15 mg/kg telesnej hmotnosti, pri až do 4 dávok za deň. Tu je možné zapracovať zlúčeniny všeobecného vzorca I vyrobené podľa vynálezu, prípadne v kombinácii s ostatnými účinnými látkami ako antagonistami tromboxán-receptoru a blokátor syntézy tromboxánu alebo ich kombináciou, antagonistami ADP-receptoru, klopidogrelom, triklopidínom, antagonistami serotonínu, antagonistami α -receptoru, alkylnitrátmi ako glyceríntrinitrát, blokátorom fosfodiesterázy, prostacyklínom a jeho analógmi, fibrinolytikmi ako tPA, prourokinázou, urokinázou, streptokinázou, alebo antikoagulantmi ako heparínom, dermatansulfátom, aktivovaným proteínom C, antagonistami vitamínu K, hirudínom, inhibítormi trombínu alebo ostatnými aktivovanými zrážacími faktormi, spoločne s jedným alebo viacerými inertnými bežnými látkami nosiča a/alebo zriedčovadlami, napríklad kukuričným škrobom, mliečnym cukrom, trstinovým cukrom, mikrokryštalickou celulórou, stearanom horečnatým, polyvinylpyrolidónom, kyselinou citrónovou, kyselinou vínou, vodou, voda/etanolom, voda/glycerínom, voda/sorbitom, voda/polyetylénglykolom, propylénglykolom, stearylalkoholom, karboxymetylcelulórou alebo látkami obsahujúcimi tuky ako stužený tuk alebo ich vhodnými zmesami, na bežné galenické prípravky ako sú tablety, dražé, kapsuly, prášky, suspenzie, roztoky, spreje alebo čapíky.

Nasledujúce príklady majú bližšie ozrejmiť vynález.

Príklady uskutočnenia vynálezu

Výroba východných zlúčenín

Príprava 1

4-(Hexyloxykarbonylamidino)-anilín



5,1 g 4-(hexyloxykarbonylamidino)nitrobenzénu sa hydrogenizuje v 100 ml tetrahydrofuránu v prítomnosti 0,5 g paládia na aktívnom uhlí pri izbovej teplote a tlaku vodíka 344,7 kPa (50 psi). Následne sa katalyzátor odsaje a filtrát sa zahustí.

Výťažok: 4,5 g 100 % teórie

R_F-faktor: 0,23 (silikagél; cyklohexán/acetát = 1:1)

Analogicky k príprave 1 sa získajú nasledujúce zlúčeniny:

(1) 4-(oktyloxykarbonylamidino)-anilín

R_F-faktor: 0,25 (silikagél; cyklohexán/acetát = 1:1)

(2) 4-(metoxykarbonylamidino)-anilín

R_F-faktor: 0,35 (silikagél; metylénchlorid/metanol = 9:1)

(3) 4-(benzyloxykarbonylamidino)-anilín

R_F-faktor: 0,35 (silikagél; metylénchlorid/metanol/koncentrovaný vodný amoniak = 9:1:0,1)

Príprava 2

4-(Hexyloxykarbonylamidino)-nitrobenzén

K 3,5 g hydrochloridu 4-nitrobenzamidínu a 7,2 g uhličitanu draselného v zmesi 350 ml tetrahydrofuránu a 70 ml vody sa pri chladení ľadom prikvapká 2,8 ml hexylesteru kyseliny chlórnavčej v 80 ml tetrahydrofuránu. Po jednoodinovom miešaní v ľadovom kúpeli sa nechá cez noc stáť pri izbovej teplote. Organická fáza sa oddelí, dvakrát sa vyperie roztokom chloridu sodného, vysuší sa a zahustí.

Výťažok: 5,1 g 100 % teórie

R_F-faktor: 0,72 (silikagél; cyklohexán/acetát = 1:1)

Analogicky k príprave 2 sa získajú nasledujúce zlúčeniny:

(1) 4-(oktyloxykarbonylamidino)-nitrobenzén

hmotnostné spektrum: M⁺ = 321



(2) 4-(metoxykarbonylamidino)-nitrobenzén

Teplota topenia: 183 až 185 °C

(3) 4-(benzyloxykarbonylamidino)-nitrobenzén

R_f-faktor: 0,88 (silikagél; metylénchlorid/metanol/koncentrovaný vodný amoniak = 9:1:0,1)

Príprava 3

Hydrochlorid 4-[2-(chlórkarbonyl)etyl]-1-[(etoxykarbonyl)metyl]-piperidínu

K 1,46 g 4-(2-karboxyetyl)-1-[(etoxykarbonyl)metyl]-piperidínu v 10 ml metylénchloridu sa za miešania pridá 1 ml nasýtenej éterickej kyseliny chlorovodíkovej. Pridá sa 1,2 g tionylchloridu a 3 hodiny sa mieša pri izbovej teplote. Reakčná zmes sa zahustí a k zvyšku sa dvakrát pridá toluén a vždy sa opäť zahustí. Surový produkt ďalej reaguje bez čistenia v príklade 1.

Analogicky k príprave 3 sa získajú nasledujúce zlúčeniny:

(1) hydrochlorid 1-[2-(chlórkarbonyl)etyl]-4-[(metoxykarbonyl)metyl]-piperidínu

(2) hydrochlorid 4-[2-(chlórkarbonyl)etyl]-1-[(cyklohexyloxykarbonyl)metyl]-piperidínu

(3) hydrochlorid 4-[2-(chlórkarbonyl)etyl]-1-[(izopropoxykarbonyl)metyl]-piperidínu

Príprava 4

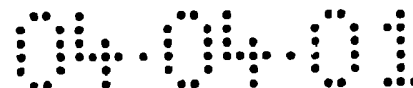
4-[2-(Karboxy)etyl]-1-[(etoxykarbonyl)metyl]-piperidín

10 g 4-[2-(benzyloxykarbonyl)etyl]-1-[(etoxykarbonyl)metyl]-piperidínu sa hydrogenizuje v 150 ml tetrahydrofuránu 4 hodiny pri izbovej teplote a tlaku vodíka 344,7 kPa (50 psi) v prítomnosti 1,3 g paládia na aktívnom uhlí. Reakčná zmes sa zahustí a kryštalizuje sa dietyléterom s malým množstvom acetónu.

Výťažok: 5,8 g (79 % teoretického)

Teplota topenia: 65 až 67 °C

Analogicky k príkladu IV sa získajú nasledujúce zlúčeniny:



(1) 4-(2-karboxyetyl)-1-[(cyklohexyloxykarbonyl)metyl]-piperidín

Teplota topenia: 85 až 88 °C

(2) 4-(2-karboxyetyl)-1-[(izopropoxykarbonyl)metyl]-piperidín

R_F-hodnota: 0,41 (obrátené fázy silikagél; metanol/ 5 %-ný roztok chloridu sodného = 6:4)

(3) 4-(2-karboxyetyl)-1-[(metoxykarbonyl)metyl]-piperidín

Teplota topenia: 82 až 83 °C

Príprava 5

4-[2-(benzyloxykarbonyl)etyl]-1-[(etoxykarbonyl)metyl]-piperidín

K 9,0 g 4-[2-(benzyloxykarbonyl)etyl]-piperidínu a 5,2 g *N*-etyl-diizopropylamínu v 70 ml acetonitrilu sa prikvapká pri miešaní v ľadovom kúpeli 6,35 g etylesteru kyseliny brómoctovej v 20 ml acetonitrilu a 18 hodín sa mieša pri izbovej teplote. Reakčná zmes sa zahustí a zvyšok sa rýchlo rozdelí medzi *tert*-butylmetyléter, ľadovú vodu a 10 ml 2N hydroxidu sodného. Organická fáza sa oddelí pomocou ľadovej vody a vyperie sa nasýteným roztokom chloridu sodného, vysuší sa a zahustí sa.

Výťažok: 10,05 g (83 % teoretického),

R_F-hodnota: 0,84 (silikagél; metylénchlorid / metanol / koncentrovaný vodný amoniak = 95:5:1)

Analogicky k príprave 5 sa získajú nasledujúce zlúčeniny:

(1) 4-[2-(benzyloxykarbonyl)etyl]-1-[(cyklohexyloxykarbonyl)metyl]-piperidín

R_F-hodnota: 0,47 (silikagél; metylénchlorid / metanol / koncentrovaný vodný amoniak = 98:2:0,5)

(2) 4-[2-(benzyloxykarbonyl)etyl]-1-[(izopropoxykarbonyl)metyl]-piperidín

Hmotnostné spektrum: M⁺ = 347



(3) 4-[2-(benzyloxykarbonyl)etyl]-1-[(metoxykarbonyl)metyl]-piperidín

R_F-hodnota: 0,40 (silikagél; metylénchlorid / metanol / koncentrovaný vodný amoniak = 9:1:0,1)

Príprava 6

4-[2-(benzyloxykarbonyl)etyl]-piperidín

9,7 g hydrochloridu 4-(2-karboxyetyl)-piperidínu (teplota topenia od 240 do 250 °C, vyrobený hydrogenáciou kyseliny 3-(4-pyridyl)-akrylovej v ľadovej kyseline octovej v prítomnosti oxidu platiny a následnou úpravou pomocou kyseliny chlorovodíkovej), 30 ml benzylalkoholu, 3 g kyseliny *p*-toluénsulfónovej a 50 ml toluénu sa zohrievajú 75 minút na odlučovači vody. Reakčná zmes sa zahustí vo vákuu, zvyšok sa zmieša s 50 ml ľadovej vody a trikrát sa extrahuje pomocou *tert*-butyl-metyléru. Vodná fáza sa nastaví na alkalickú a extrahuje sa pomocou *tert*-butyl-metyléru. Extrakt sa vyperie roztokom chloridu sodného, vysuší a zahustí.

Výťažok: 9,0 g (73 % teoretického),

R_F-hodnota: 0,18 (silikagél; metylénchlorid/metanol/koncentrovaný vodný amoniak = 95:5:1)

Výroba konečných zlúčenín

Príklad 1

4-[2-[[4-oktyloxykarbonylamidino)fenyl]aminokarbonyl]etyl]-1-[(etoxykarbonyl)metyl]-piperidín

K 5,1 g 4-(oktyloxykarbonylamidino)-anilínu a 100 mg 4-*di*-metylamino-pyridínu v 30 ml pyridínu sa počas 30 minút prikvapká pri chladiení ľadom 5,7 g hydrochloridu 4-[2-(chlórkarbonyl)etyl]-1-[(etoxykarbonyl)metyl]-piperidínu v 30 ml metylénchloridu. Po státi pri izbovej teplote cez noc sa reakčná zmes zahustí a zvyšok sa vyčistí chromatograficky na stĺpci silikagélu pomocou zmesi metylénchlorid/metanol/koncentrovaný vodný amoniak (9:1:0,1).

Výťažok: 2,9 g (32 % teoretického),

teplota topenia: 151 až 153 °C

hmotnostné spektrum: $(M+H)^+ = 517$

Analogicky k príkladu 1 sa získajú nasledujúce zlúčeniny:

(1) 4-[2-[[4-hexyloxykarbonylamidino)fenyl]aminokarbonyl]etyl]-1-[(etoxykarbonyl)-metyl]-piperidín

Teplota topenia: 151 až 153 °C

Hmotnostné spektrum: $M^+ = 489$

(2) 4-[2-[[4-hexyloxykarbonylamidino)fenyl]aminokarbonyl]etyl]-1-[(izopropoxykarbonyl)metyl]-piperidín

Teplota topenia: 161 až 162 °C

R_f -hodnota: 0,20 (silikagél; metylénchlorid/metanol/koncentrovaný vodný amoniak = 9:1:0,1)

(3) 4-[2-[[4-oktyloxykarbonylamidino)fenyl]aminokarbonyl]etyl]-1-[(izopropoxykarbonyl)metyl]-piperidín

Teplota topenia: 151 až 152 °C

Hmotnostné spektrum: $M^+ = 531$

(4) 4-[2-[[4-hexyloxykarbonylamidino)fenyl]aminokarbonyl]etyl]-1-[(cyklohexyloxykarbonyl)metyl]-piperidín

Teplota topenia: 149 až 151 °C

Hmotnostné spektrum: $(M+H)^+ = 543$

(5) 4-[2-[[4-oktyloxykarbonylamidino)fenyl]aminokarbonyl]etyl]-1-[(cyklohexyloxykarbonyl)metyl]-piperidín

Teplota topenia: 157 až 162 °C

Hmotnostné spektrum: $(M+H)^+ = 571$

(6) 4-[2-[[4-hexyloxykarbonylamidino)fenyl]aminokarbonyl]etyl]-1-[(metoxykarbonyl)metyl]-piperidín

Teplota topenia: 153 až 155 °C

R_f-hodnota: 0,32 (silikagél; metylénchlorid/metanol/koncentrovaný vodný amoniak = 9:1:0,1)

(7) 4-[2-[[4-oktyloxykarbonylamidino)fenyl]aminokarbonyl]etyl]-1-[(metoxykarbonyl)-metyl]-piperidín

Teplota topenia: 149 až 150 °C

Hmotnostné spektrum: (M+H)⁺ = 503

(8) 4-[2-[[4-metoxykarbonylamidino)fenyl]aminokarbonyl]etyl]-1-[(etoxykarbonyl)-metyl]-piperidín

Teplota topenia: 175 až 177 °C

Hmotnostné spektrum: (M+H)⁺ = 419

(9) 4-[2-[[4-benzyloxykarbonylamidino)fenyl]aminokarbonyl]etyl]-1-[(metoxykarbonyl)metyl]-piperidín

Teplota topenia: 150 až 152 °C

Namiesto chloridu kyseliny karboxylovej sa použije zodpovedajúca karboxylová kyselina v prítomnosti *N*-metyl-morfolínu a 2-chlór-1-metylpyridíniumjodid v dimetylformamide.

(10) 4-[2-[[4-decyloxykarbonylamidino)fenyl]aminokarbonyl]etyl]-1-[(etoxykarbonyl)-metyl]-piperidín

(11) 4-[2-[[4-dodecyloxykarbonylamidino)fenyl]aminokarbonyl]etyl]-1-[(etoxykarbonyl)metyl]-piperidín

(12) 4-[2-[[4-tetradecyloxykarbonylamidino)fenyl]aminokarbonyl]etyl]-1-[(etoxykarbonyl)metyl]-piperidín

(13) 4-[2-[[4-hexadecyloxykarbonylamidino)fenyl]aminokarbonyl]etyl]-1-[(etoxykarbonyl)metyl]-piperidín

(14) 4-[2-[[4-oktadecyloxykarbonylamidino)fenyl]aminokarbonyl]etyl]-1-[(etoxykarbonyl)metyl]-piperidín

Príklad 2

4-[2-[[4-Hexyloxykarbonylamidino)fenyl]aminokarbonyl]etyl]-1-[(etoxykarbonyl)metyl]-piperidín-metánsulfonát

K 600 mg 4-[2-[[4-hexyloxykarbonylamidino)fenyl]aminokarbonyl]etyl]-1-[(etoxykarbonyl)metyl]-piperidínu v 30 ml acetóne sa prikvapká 1,228 ml jednomolárneho roztoku kyseliny metánsulfónovej v acetóne. Po státi cez noc a rozotrení sklenenou paličkou sa získa tuhá látka, ktorá sa odsaje a dvakrát preperie acetónom. Následne sa vysuší vo vákuu pri 40 °C.

Výťažok: 560 mg (78 % teoretického),

teplota topenia: 117 až 120 °C

Vypočítané: C 55,46 H 7,58 N 9,58 S 5,48

Nájdené: 55,56 7,85 9,72 5,54

Analogicky k príkladu 2 sa získajú nasledujúce zlúčeniny:

(1) 4-[2-[[4-oktyloxykarbonylamidino)fenyl]aminokarbonyl]etyl]-1-[(etoxykarbonyl)metyl]-piperidín-metánsulfonát

teplota topenia: 125 až 127 °C

Vypočítané: C 56,84 H 7,90 N 9,14 S 5,23

Nájdené: 56,94 7,88 9,32 5,27

Príklad 3

Tableta s 50 mg účinnej látky

Zloženie:

(1) účinná látka	50,0 mg
(2) mliečny cukor	98,0 mg
(3) kukuričný škrob	50,0 mg
(4) polyvinylpyrolidón	15,0 mg

(5) stearan horečnatý	<u>2,0 mg</u>
	215,0 mg

Výroba:

(1), (2) a (3) sa zmiešajú a granulujú vo vodnom roztoku (4). K suchému granulátu sa primieša (5). Z tejto zmesi sa vylisujú tablety, s dvomi plochami s obojstrannou fazetou a jednostranným čiastočným zárezom.

Priemer tablety: 9 mm.

Príklad 4

Tableta s 350 mg účinnej látky

Zloženie:

(1) účinná látka	350,0 mg
(2) mliečny cukor	136,0 mg
(3) kukuričný škrob	80,0 mg
(4) polyvinylpyrolidón	30,0 mg
(5) stearan horečnatý	<u>4,0 mg</u>
	600,0 mg

Výroba:

(1), (2) a (3) sa zmiešajú a granulujú vo vodnom roztoku (4). K suchému granulátu sa primieša (5). Z tejto zmesi sa vylisujú tablety, s dvomi plochami s obojstrannou fazetou a jednostranným čiastočným zárezom.

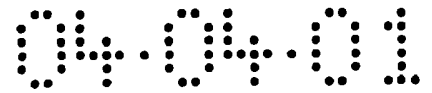
Priemer tablety: 12 mm.

Príklad 5

Kapsula s 50 mg účinnej látky

Zloženie:

(1) účinná látka	50,0 mg
(2) kukuričný škrob usušený	58,0 mg
(3) mliečny cukor, práškový	50,0 mg



- 17 -

(4) stearan horečnatý	<u>2,0 mg</u>
	160,0 mg

Výroba:

(1) sa trie s (3). Táto zmes sa pridá k zmesi z (2) a (4) pri intenzívnom miešaní. Táto prášková zmes sa naplní pomocou plničky kapsúl do kapsuly s vrchnáčikom veľkosti 3 z tvrdej želatíny.

Příklad 6

Kapsula s 350 mg účinnej látky

Zloženie:

(1) účinná látka	350,0 mg
(2) kukuričný škrob usušený	46,0 mg
(3) mliečny cukor, práškový	30,0 mg
(4) stearan horečnatý	<u>4,0 mg</u>
	430,0 mg

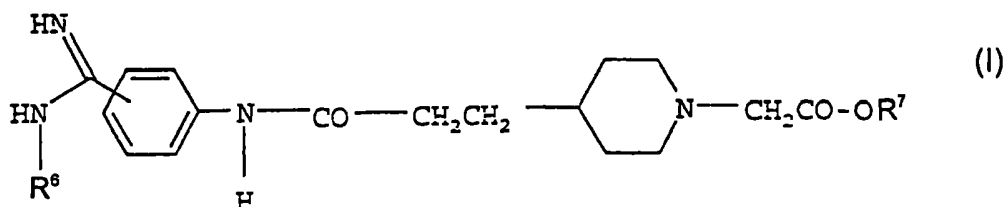
Výroba:

(1) sa trie s (3). Táto zmes sa pri intenzívnom miešaní pridá k zmesi z (2) a (4). Táto prášková zmes sa naplní pomocou plničky kapsúl do kapsule s vrchnáčikom veľkosti 0 z tvrdej želatíny.



PATENTOVÉ NÁROKY

1. Fenylamidíny všeobecného vzorca I



v ktorom

R^6 znamená C_{1-18} -alkyloxykarbonylovú alebo fenyloxy- C_{1-4} -alkyloxykarbonylovú skupinu,

R^7 znamená vodíkový atóm, C_{1-8} -alkylovú skupinu, C_{4-7} -cykloalkylovú skupinu, fenyloxy- C_{1-4} -alkylovú skupinu alebo skupinu R^8 -CO-OCHR⁹, v ktorej znamená

R^8 C_{1-4} -alkylovú skupinu, C_{1-4} -alkoxylovú skupinu, C_{3-7} -cykloalkylovú skupinu alebo C_{4-7} -cykloalkoxylovú skupinu a

R^9 atóm vodíka alebo C_{1-4} -alkylovú skupinu,

ich tautoméry, ich stereoizoméry a ich soli.

2. Fenylamidíny všeobecného vzorca I podľa nároku 1, v ktorých je substituovaná amidínová skupina v polohe 4, ich tautoméry, ich stereoizoméry a ich soli.

3. Fenylamidíny všeobecného vzorca I podľa nároku 2, v ktorých

R^6 znamená C_{1-18} -alkyloxykarbonylovú alebo fenyloxy- C_{1-4} -alkyloxykarbonylovú skupinu a

R^7 znamená vodíkový atóm, C_{1-8} -alkylovú skupinu, C_{5-7} -cykloalkylovú skupinu alebo fenyloxy- C_{1-4} -alkylovú skupinu,

ich tautoméry, ich stereoizoméry a ich soli.

4. Fenylamidíny všeobecného vzorca I podľa nároku 2, v ktorých R^6 znamená C_{1-12} -alkyloxykarbonylovú alebo fenyl- C_{1-2} -alkyloxykarbonylovú skupinu a R^7 znamená C_{1-8} -alkylovú skupinu alebo C_{5-7} -cykloalkylovú skupinu, ich tautoméry, ich stereoizoméry a ich soli.

5. Fenylamidíny všeobecného vzorca I podľa nároku 2, v ktorých R^6 znamená C_{5-12} -alkyloxykarbonylovú alebo benzyloxykarbonylovú skupinu a R^7 znamená C_{1-4} -alkylovú skupinu alebo C_{5-6} -cykloalkylovú skupinu, ich tautoméry, ich stereoizoméry a ich soli.

6. Fenylamidíny všeobecného vzorca I podľa nároku 1, ktoré sú vybraté zo skupiny zahrnujúcej:

(1) 4-[2-[[4-oktyloxykarbonylamidino)fenyl]aminokarbonyl]-etyl]-1-[(etoxykarbonyl)-metyl]-piperidín,

(2) 4-[2-[[4-hexyloxykarbonylamidino)fenyl]aminokarbonyl]-etyl]-1-[(etoxykarbonyl)-metyl]-piperidín,

(3) 4-[2-[[4-hexyloxykarbonylamidino)fenyl]aminokarbonyl]etyl]-1-[(metoxykarbonyl)-metyl]-piperidín a

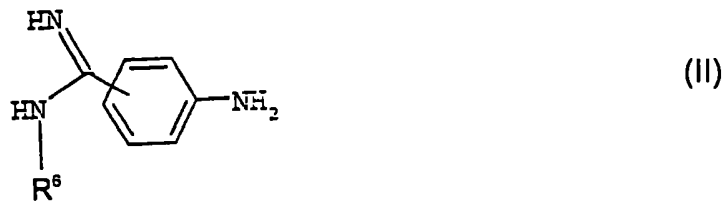
(4) 4-[2-[[4-oktyloxykarbonylamidino)fenyl]aminokarbonyl]-etyl]-1-[(metoxykarbonyl)-metyl]-piperidín
ako aj ich soli.

7. Fenylamidín všeobecného vzorca I podľa nároku 6, ktorým je 4-[2-[[4-hexyloxykarbonylamidino)fenyl]aminokarbonyl]-etyl]-1-[(etoxykarbonyl)metyl]-piperidín a jeho soli.

8. Fenylamidín všeobecného vzorca I podľa nároku 6, ktorým je 4-[2-[[4-oktyloxykarbonylamidino)fenyl]aminokarbonyl]-etyl]-1-[(etoxykarbonyl)metyl]-piperidín a jeho soli.

9. Fyziologicky prijateľné soli fenylamidínu podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 8 s anorganickými alebo organickými kyselinami alebo bázami.

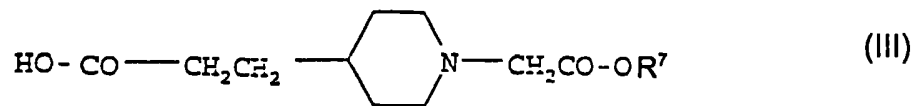
10. Spôsob výroby fenylamidínov všeobecného vzorca I podľa nárokov 1 až 9, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že na zlúčeninu všeobecného vzorca II



v ktorom

R^6 je určené v nárokoch 1 až 8,

pôsobí zlúčeninou všeobecného vzorca III



v ktorom

R^7 je určené v nárokoch 1 až 8,

alebo jej reaktívnymi derivátmi a

prípadne sa následne zamení zvyšok R^7 za vodíkový atóm a

prípadne sa rozdelí takto získaná zlúčenina všeobecného vzorca I na jej stereoizoméry a/alebo

sa takto získaná zlúčenina všeobecného vzorca I premení na jej soľ, najmä na jej fyziologicky prijateľnú soľ na farmaceutické použitie.

11. Farmaceutický prostriedok, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že obsahuje zlúčeninu podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 8 alebo jej fyziologicky prijateľnú soľ podľa nároku 9 spolu s prípadne jednou alebo viacerými inertnými látkami nosiča a/alebo zriedčovacími prostriedkami.

12. Spôsob výroby farmaceutického prostriedku podľa nároku 11, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že sa nechemickou cestou zapracuje fenylamidín podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 9 do jednej alebo viacerých inertných látok nosiča a/alebo zriedovacích prostriedkov.

13. Použitie fenylamidínov podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 9 na výrobu lieku na liečenie alebo prevenciu ochorení, pri ktorých sa vyskytujú menšie alebo väčšie agregáty buniek alebo hrajú úlohu interakcie bunka-matrica.