



УКРАЇНА

(19) UA (11) 58593 (13) C2

(51) 7 C07C257/18, 279/22, A61K31/155

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) ПОХІДНІ БІФЕНІЛУ

1

2

(21) 2000116686

(22) 12 04 1999

(24) 15 08 2003

(86) PCT/EP99/02457, 12 04 1999

(31) 198 19 548 6

(32) 30 04 1998

(33) DE

(46) 15 08 2003, Бюл. № 8, 2003 р

(72) Дорш Дтер, DE, Юрачак Хорст, DE, Медерскі Вернер, DE, Вурзігер Ханс, DE, Буштапплер Ханс-Птер, DE, Бернотат-Даніловскі Сабіне, DE, Мелзер Гудо, AT

(73) МЕРК ПАТЕНТ ГМБХ, DE

(56) EP 0 774 458 A, 21 05 1997

EP 0 574 808 A, 22 12 1993

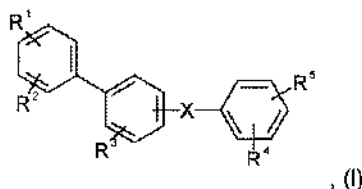
EP 0 496 378 A, 29 07 1992

WO 97 25310 A, 17 07 1997

US 4 108 894, 22 08 1978

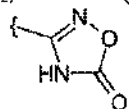
US 4 064 169 A, 20 12 1977

(57) 1. Сполуки формули I

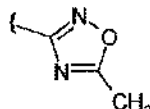


у якій

R^1, R^4 кожен незалежно один від одного означає -C(=NH)-NH₂, який може бути також заміщений групою -COA, -CO-[C(R⁶)₂]_n-Ar, -COOAr, -OH або звичайною амінозахисною групою, NH-C(=NH)-NH₂, -CO-N=C(NH₂)₂,



або



R^2, R^3, R^5 кожен незалежно один від одного означає H, A, OR⁶, N(R⁶)₂, NO₂, CN, Hal, NHCOA, NHCOAr, NHSO₂A, NHSO₂Ar, COOR⁶, CON(R⁶)₂, CONHAr, COR⁶, COAr, S(O)_nA, S(O)_nAr, -O-[C(R⁶)₂]_m-COOR⁶, -[C(R⁶)₂]_p-COOR⁶, -O-[C(R⁶)₂]_m-CON(R⁶)₂, -[C(R⁶)₂]_p-CON(R⁶)₂, -O-[C(R⁶)₂]_m-CONHAr чи -[C(R⁶)₂]_p-CONHAr, X означає -[C(R⁶)₂]_n-, -CR⁶=CR⁶-, -[C(R⁶)₂]_n-O-, -O-

[C(R⁶)₂]_n-, -COO-, -OOC-, -CONR⁶- або -NR⁶CO-,

R⁶ означає H, A чи бензил,

A означає алкіл з 1-20 C-атомами, де одна або дві CH₂-групи можуть бути замінені на O- чи S-атоми або на -CR⁶=CR⁶-групи та/або 1-7 H-атомів можуть бути замінені на F,

Ar означає незаміщений чи одно-, дво- або тризаміщений групою A, Ar', OR⁶, OAr', N(R⁶)₂, NO₂, CN, Hal, NHCOA, NHCOAr', NHSO₂A, NHSO₂Ar', COOR⁶, CON(R⁶)₂, CONHAr', COR⁶, COAr', S(O)_nA або S(O)_nAr' феніл або нафтил,

Ar' означає незаміщений чи одно-, дво- або тризаміщений групою A, OR⁶, N(R⁶)₂, NO₂, CN, Hal, NHCOA, COOR⁶, CON(R⁶)₂, COR⁶ або S(O)_nA феніл або нафтил, Hal означає F, Cl, Br або I,

n означає 0, 1 або 2,

m означає 1 або 2,

p означає 1 або 2, а також їх солі

2. Сполука за п 1, обрана з групи, що включає

а) 3'-(3-карбімідоілфеноксиметил)біфеніл-3-карбоксамідин,

б) 3'-(3-карбімідоілбензилокси)біфеніл-3-карбоксамідин,

в) 3'-карбімідоіл-5-(3-карбімідоілфеноксиметил)біфеніл-3-карбонову кислоту,

г) N-[3'-(3-гуанідинокарбонілфеноксиметил)біфеніл-3-карбоніл]гуанідин,

д) метиловий ефір [3'-амідино-5-(4-амідинофеноксиметил)біфеніл-3-ілоксі]оцтової кислоти,

е) [3'-амідино-5-(4-амідинофеноксиметил)біфеніл-3-ілоксі]оцтову кислоту, а також їх солі

3. Спосіб одержання сполук формули I за п 1, а також їх солей, який відрізняється тим, що

а) їх вивільняють з одного з їх функціональних похідних за рахунок обробки агентом сольволізу чи гідрогенолізу, при цьому

1) амідинову групу вивільняють шляхом гідрогенолізу з її оксадіазольного похідного,

2) звичайну амінозахисну групу шляхом обробки агентом сольволізу чи гідрогенолізу замінюють на гідроген або вивільняють аміногрупу, захищену звичайною захисною групою, або

б) у сполуці формули I один чи кілька залишків Y, R¹, R², R³, R⁴ та/або R⁵ перетворюють на інший,

(13) C2

(11) 58593

(19) UA

відповідно, на кілька інших залишків R^1 , R^2 , R^3 , R^4 та/або R^5 , наприклад,

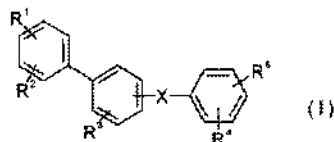
- 1) підрозпуючи складноефірну групу до карбоксильної групи,
 - 2) перетворюючи гідроксильовану амідінову групу на амідінову групу,
 - 3) відновлюючи нітрогрупу,
 - 4) ацилюючи аміногрупу та/або
 - в) основу чи кислоту формули I переводять у одну з їх солей
- 4 Спосіб одержання фармацевтичних композицій, який **відрізняється** тим, що зі сполуки формули 1 за п 1 та/або однієї з її фізіологічно прийнятних

солей спільно з принаймні одним твердим, рідким чи напіврідким носієм або допоміжною речовиною виготовляють відповідну дозовану форму

5 Фармацевтична композиція, яка **відрізняється** тим, що вона містить у своєму складі принаймні одну сполуку формули I за п 1 та/або одну з її фізіологічно прийнятних солей

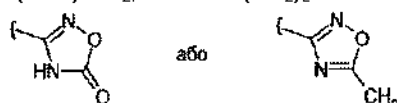
6 Сполуки формули I за п 1 та їх фізіологічно прийнятні солі, призначені для лікування тромбозів, інфаркту міокарда, артеросклерозу, запалення, апоплексії, стенокардії, рестенозу після ангіопластики та переміжного кульгання

Даний винахід стосується сполук формули I



у якій

R^1 , R^4 кожен незалежно один від одного позначає $-C(=NH)-NH_2$, який може бути однократно заміщений групою $-COA$, $-CO-[C(R^6)_2]_n-Ar$, $-COOA$, $-OH$ або звичайною амінозахисною групою, $NH-C(=NH)-NH_2$, $-CO-N=C(NH_2)_2$



R^2 , R^3 , R^5 кожен незалежно один від одного позначає H, A, OR^6 , $N(R^6)_2$, NO_2 , CM, Hal, $NHCOA$, $NHCOAr$, $NHSO_2A$, $NHSO_2Ar$, $COOR^6$, $CON(R^6)_2$, $CONHAr$, COR^6 , $COAr$,

$S(O)_nA$, $S(O)_nAr$, $-O-[C(R^6)_2]_m-COOR^6$, $-[C(R^6)_2]_p-COOR^6$, $-O-[C(R^6)_2]_m-CON(R^6)_2$, $-[C(R^6)_2]_p-CON(R^6)_2$, $-O-[C(R^6)_2]_m-CONHAr$ чи $-[C(R^6)_2]_p-CONHAr$,

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

R^6 позначає H, A чи бензил,

A позначає алкіл з 1-20 C-атомами, де одна або дві CH_2 -групи можуть бути замінені

на O- чи S-атоми або на $-CR^6=CR^6-$ групи та/або 1-7 H-атомів можуть бути замінені на F,

Ar позначає незаміщений чи одно-, дво- або тризаміщений групою A, Ar' , OR^6 , OA' ,

$N(R^6)_2$, NO_2 , CN, Hal, $NHCOA$, $NHCOAr'$, $NHSO_2A$, $NHSO_2Ar'$, $COOR^6$, $CON(R^6)_2$, $CONHAr'$, COR^6 , $COAr'$, $S(O)_nA$, або $S(O)_nAr'$ феніл або нафтил,

Ar' позначає незаміщений чи одно-, дво- або тризаміщений групою A, OR^6 , $N(R^6)_2$, NO_2 , CN, Hal, $NHCOA$, $COOR^6$, $CON(R^6)_2$, COR^6 або $S(O)_nA$ феніл або нафтил,

Hal позначає F, Cl, Br або I,

n позначає 0, 1 або 2,

m позначає 1 або 2,

p позначає 1 або 2, а також їх солей

Об'єктом винаходу є також гідрати і сольвати вказаних сполук

В основу винаходу було покладено задачу одержати нові сполуки з цінними властивостями і перш за все такі сполуки, які можна було б застосовувати для виготовлення відповідних лікарських засобів

Як було встановлено, сполуки формули I та їх солі поряд з доброю сумісністю мають дуже цінні фармакологічні властивості. Перш за все вони виявляють інгібуючий фактор згортання крові (ФЗК) Ха властивості, завдяки чому їх можна застосовувати для боротьби та запобігання тромбоемболічних захворювань, таких як тромбоз, інфаркт міокарда, атеросклероз, запалення, апоплексія, стенокардія (Angina pectoris), рестеноз після ангіопластики та переміжне кульгання (Claudicatio intermittens)

Ароматичні похідні амідину з антитромботичною дією відомі, наприклад, з заявки EP 0540051 B1 Циклічні гуанідини, що використовуються при лікуванні тромбоемболічних захворювань, описані, наприклад, у міжнародній заявці WO 97/08165 Ароматичні гетероцикли з інгібуючою активністю по відношенню до ФЗК Ха відомі, наприклад, з міжнародної заявки WO 96/10022

Антитромботичний та антикоагулянтний ефект сполук за винаходом зумовлений інгібуючою дією по відношенню до активованої протеази у системі згортання крові, відомою під назвою ФЗК Ха

Фактор Ха є однією з протеаз, що включені до комплексного процесу згортання крові. ФЗК Ха каталізує перетворення протромбіну у тромбін, який у свою чергу сприяє утворенню тромбів. Активація тромбіну, отже, може привести до появи тромбоемболії

Інгібування ФЗК Ха може тим самим перешкоджати утворенню тромбіну. Запропоновані у винаході сполуки формули I, а також їх солі завдяки інгібуванию ФЗК Ха чинять ефективний вплив на процес згортання крові та пригнічують таким чином утворення тромбів

Для визначення ефективності інгібування ФЗК Ха сполуками за винаходом і виявлення антикоагулянтної та антитромботичної активності можуть використовуватись звичайні in vitro- або in vivo-методи. Один з подібних методів описується, наприклад, J Hauptmann та ін у Thrombosis and Haemostasis 63, стор 220-223 (1990). Визначати

ефективність інгібування ФЗК Ха можна, наприклад, за методом Т Нага та ін., описаному у Thromb Haemostas 71, стор 314-319 (1994)

Сполуки формули I можуть застосовуватись як активні речовини у лікарських засобах, призначених для використання у медицині і ветеринарії, перш за все для боротьби і запобігання тромбоемболічних захворювань, таких як тромбоз, інфаркт міокарду, артеросклероз, запалення, апоплексія, стенокардія, рестеноз після ангіопластики і переміжне кульгання

Об'єктом винаходу згідно з цим є сполуки формули I та їх солі, а також спосіб одержання сполук формули I за пунктом 1 та їх солей, який відрізняється тим, що

а) їх вивільняють з одного з їх функціональних похідних за рахунок обробки агентом сольволізу або гідрогенлізу, при цьому

1) амідинову групу вивільняють шляхом гідрогенлізу з її оксадіазольного похідного,

2) звичайну амінозахисну групу шляхом обробки агентом сольволізу або гідрогенлізу замінюють на гідроген або вивільняють аміногрупу, захищену звичайною захисною групою, або

б) у сполуці формули I один або кілька залишків Y, R¹, R², R³, R⁴ та/або R⁵ перетворюють на інший, відповідно, на кілька інших залишків R¹, R², R³, R⁴ та/або R⁵, наприклад,

1) гідролізуючи складноєфірну групу до карбоксильної групи,

2) перетворюючи гідроксиловану амідинову групу на амідинову групу,

3) відновлюючи нітрогрупу,

4) ацилюючи аміногрупу, та/або

в) основу або кислоту формули I перетворюють на одну з їх солей

Для усіх залишків, що є присутніми у сполуках неодноразово, таких, наприклад, як R⁶, вірно те, що їх значення не залежать одне від одного

Під поняттям «підрати» та «сольвати» маються на увазі напівпідрати, моно- чи дипідрати, під поняттям «сольвати» маються на увазі, поміж інших, продукти приєднання спиртів, наприклад, з метанолом чи етанолом

У вищенаведених формулах A позначає алкіл, лінійний чи розгалужений, і має

1-20, краще 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 чи 12 C-атомів Кращими значеннями A є метил, крім того, етил, пропіл, ізопропіл, бутил, ізобутил, втор-бутил чи трет-бутил, а також пентил, 1-, 2- чи 3-метилбутил, 1,1-, 1,2- чи 2,2-диметилпропіл, 1-етилпропіл, гексил, 1- 2-, 3- чи 4-метилфеніл, 1,1-, 1,2-, 1,3-, 2,2-, 2,3- чи 3,3-диметилбутил, 1- чи 2-етилбутил, 1-етил-1-метилпропіл, 1-етил-2-метилпропіл, 1,1,2- чи 1,2,2-триметилпропіл, гептил, октил, ноніл або децил Крім того, алкіл позначає, наприклад, трифторметил, пентафторетил, аліл або кротил

COR⁶ є ацилом і позначає краще форміл, ацетил, пропіоніл, а також бути рил, пентаноіл чи гексаноіл

COOR⁶ позначає краще метоксикарбоніл, етоксикарбоніл, пропоксикарбоніл чи бутоксикарбоніл

Hal позначає краще F, Cl, Br, а також I

R², R³ та R⁵ кожен незалежно один від одного позначає краще H, фтор, хлор, бром, йод, гідрокси-, метокси-, етокси-, пропокси-, нітро-, аміно-, метиламіно-, диметиламіно-, етиламіно-, діетиламіно-, ацетамідо-, сульфонамідо-, метилсульфонамідо-, метилтіо-, етилтіогрупу, метилсульфініл, етилсульфініл, метилсульфоніл, етилсульфоніл, фенілсульфініл, фенілсульфоніл, ціан-, карбоксигрупу, метоксикарбоніл, етоксикарбоніл, карбоксиметокси-, метоксикарбонілметоксигрупу, карбоксиметил, метоксикарбонілметил, амінокарбонілметоксигрупу, амінокарбонілметил, N-феніламінокарбонілметоксигрупу, N-феніламінокарбонілметил, а також ацил чи бензоіл Насамперед R² та R⁵ позначають H

R³ позначає краще, наприклад, H, COOH чи -OCH₂COOR⁶, де R⁶ позначає H чи алкіл з 1-4 C-атомами

R⁶ позначає H, A чи бензил, але найкраще H чи алкіл з 1-4 C-атомами

X позначає краще, наприклад, -CH₂-, -CH=CH-, -CH₂O-, -O-CH₂-, -COO-, -OOC-, -CONH- чи -NHCO-, найкращими значеннями є -CH₂O-, -O-CH₂- чи -CH₂-CH₂-

Ag позначає краще незаміщений феніл чи нафтил, а також краще, наприклад, одно-, дво- чи тризаміщений групою A, фтором, хлором, бромом, йодом, гідрокси-, метокси-, етокси-, пропокси-, бутокси-, пентилокси-, гексилокси-, бензилокси-, фенетилокси-, метилтіо-, етилтіогрупою, метилсульфінілом, етилсульфінілом, метилсульфонілом, етилсульфонілом, фенілсульфінілом, фенілсульфонілом, нітро-, зміню-, метиламіно-, етиламіно-, диметиламіно-, діетиламіно-, формамідо-, ацетамідо-, пропіонаміно-, бутириламіно-, метилсульфонамідо-, етилсульфонамідо-, пропілсульфонамідо-, бутилсульфонамідо-, фенілсульфонамідо-, (4-метилфеніл)сульфонамідо-, карбоксиметокси-, карбоксиетокси-, метоксикарбонілметокси-, метоксикарбонілетокси-, гідроксиметокси-, гідроксиетокси-, метоксиетокси-, карбоксигрупою, метоксикарбонілом, етоксикарбонілом, ціаном, феніламінокарбонілом, ацилом чи бензоїлом феніл чи нафтил, а також біфеніл

З урахуванням цього Ag позначає краще, наприклад, о-, м- чи п-топіл, о-, м- чи п-етилфеніл, о-, м- чи п-пропілфеніл, о-, м- чи п-ізопропілфеніл, о-, м- чи п-трет-бутилфеніл, о-, м- чи п-гідроксифеніл, о-, м- чи п-нітрофеніл, о-, м- чи п-амінофеніл, о-, м- чи п-(N-метиламіно)феніл, о-, м- чи п-ацетамідофеніл, о-, м- чи п-метоксифеніл, о-, м- чи п-етоксифеніл, о-, м- чи п-карбоксифеніл, о-, м- чи п-метоксикарбонілфеніл, о-, м- чи п-(N,N-диметиламіно)феніл, о-, м- чи п-(N-етиламіно)феніл, о-, м- чи п-(N,N-діетиламіно)феніл, о-, м- чи п-ацетилфеніл, о-, м- чи п-формілфеніл, о-, м- чи п-фторфеніл, о-, м- чи п-бромфеніл, о-, м- чи п-хлорфеніл, о-, м- чи п-метилсульфонілфеніл, о-, м- чи п-(фенілсульфонамідо)феніл, (метилсульфонамідо)феніл, о-, м- чи п-метилтіофеніл, а також краще 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- чи 3,5-дифторфеніл, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4-

чи 3,5-дихлорфеніл, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- чи 3,5-дибромфеніл, 2,4- чи 2,5-динітрофеніл, 2,5- чи 3,4-диметоксифеніл, 3-нітро-4-хлорфеніл, 3-аміно-4-хлор-, 2-аміно-3-хлор-, 2-аміно-4-хлор-, 2-аміно-5-хлор- чи 2-аміно-6-хлорфеніл, 2-нітро-4-ІМ,М-диметиламіно- чи 3-нітро-4-М,М-диметиламінофеніл, 2,3-діамінофеніл, 2,3,4-, 2,3,5-, 2,3,6-, 2,4,6- чи 3,4,5-трихлорфеніл, 2,4,6-триметоксифеніл, 2-гідрокси-3,5-дихлорфеніл, п-йодфеніл, 3,6-дихлор-4-амінофеніл, 4-фтор-3-хлорфеніл, 2-фтор-4-бромфеніл, 2,5-дифтор-4-бромфеніл, 3-бром-6-метоксифеніл, 3-хлор-6-метоксифеніл, 3-хлор-4-ацетамідофеніл, 3-фтор-4-метоксифеніл, 3-аміно-6-метилфеніл, 3-хлор-4-ацетамідофеніл чи 2,5-диметил-4-хлорфеніл

Аг¹ позначає насамперед феніл чи нафтил, кращими далі є і такі значення, як, наприклад, о-, м- чи п-толіл, о-, м- чи етилфеніл, о-, м- чи п-пропілфеніл, о-, м- чи п-ізопропілфеніл, о-, м- чи п-трет-бутилфеніл, о-, м- чи п-гідроксифеніл, о-, м- чи п-нітрофеніл, о-, м- чи п-амінофеніл, о-, м- чи п-(N-метиламіно)феніл, о-, м- чи п-ацетамідофеніл, о-, м- чи п-метоксифеніл, о-, м- чи п-етоксифеніл, о-, м- чи п-карбоксифеніл, о-, м- чи п-метоксикарбонілфеніл, о-, м- чи п-(N,N-диметиламіно)феніл, о-, м- чи п-(N-етиламіно)феніл, о-, м- чи п-(N,N-діетиламіно)феніл, о-, м- чи п-ацетилфеніл, о-, м- чи п-формілфеніл, о-, м- чи п-фторфеніл, о-, м- чи п-бромфеніл, о-, м- чи п-хлорфеніл чи о-, м- чи п-метилсульфонілфеніл

Згідно з цим об'єктом винаходу є насамперед такі сполуки формули І, у яких принаймні один з названих залишків має одно з вищевказаних кращих значень. Деякі кращі групи сполук можуть бути представлені такими субформулами Іа-Іі, які підпадають під формулу І і у яких не розшифровані більш детально залишки мають значення, вказані у формулі І, але при цьому є деякі відмінності, а саме

у Іа R¹, R⁴ кожен незалежно один від одного позначає -C(=NH)-NH₂, який може бути також однозаміщеним OH, або позначає -CO-N=C(NH₂)₂,

у Іб R², R⁵ позначають H,

у Іс R¹, R⁴ кожен незалежно один від одного позначає -C(=NH)-NH₂, який може бути також однозаміщеним OH, або позначає -CO-N=C(NH₂)₂,

R², R⁵ позначають H,

R³ позначає H чи COOR⁶,

у Ід R¹, R⁴ кожен незалежно один від одного позначає -C(=NH)-NH₂, який може бути також однозаміщеним OH, або позначає -CO-N=C(NH₂)₂,

R², R⁵ позначають H, і

R³ позначає H, COOR⁶ чи -O-(CH₂)COOR⁶,

у Іе X позначає -CH₂-O- чи -O-CH₂-,

у Іф R¹, R⁴ кожен незалежно один від одного позначає -C(=NH)-NH₂, який може бути також однозаміщеним OH, або позначає -CO-N=C(NH₂)₂,

R², R⁵ позначають H,

R³ позначає H чи COOR⁶, і

X позначає -CH₂-O- чи -O-CH₂-,

у Іг R¹, R⁴ кожен незалежно один від одного позначає -C(=NH)-NH₂, який може бути також однозаміщеним OH, або позначає -CO-N=C(NH₂)₂,

R², R⁵ позначають H,

R³ позначає H, COOR⁶ чи -O-(CH₂)COOR⁶, і

X позначає -CH₂-O-, -O-CH₂- чи -CH₂-CH₂-,

Ін R¹, R⁴ кожен незалежно один від одного позначає -C(=NH)-NH₂, який може бути також однозаміщеним OH, або позначає -CO-N=C(NH₂)₂,

R², R⁵ позначають H,

R³ позначає H, COOR⁶, -O-CH₂-COOR⁶, CH₂-COOR⁶, -O-CH₂-CON(R⁶)₂, CH₂-CON(R⁶)₂, -O-CH₂-CONHAg чи CH₂-CONHAg,

X позначає -CH₂-O-, -O-CH₂- чи -CH₂-CH₂-,

R⁶ позначає H чи A,

A позначає алкіл з 1-4 C-атомами,

у Іі R¹, R⁴ кожен незалежно один від одного позначає -C(=NH)-NH₂, який може бути також однозаміщеним OH, або позначає -CO-N=C(NH₂)₂,

R², R⁵ позначають H,

R³ позначає H, COOR⁶, -O-CH₂-COOR⁶, CH₂-COOR⁶, -O-CH₂-CON(R⁶)₂ чи CH₂-CON(R⁶)₂,

X позначає -CH₂-O-, -O-CH₂- чи -CH₂-CH₂-,

R⁶ позначає H чи A,

A позначає алкіл з 1-4 C-атомами

Сполуки формули І, так само як і вихідні речовини для їх одержання в іншому одержують за відомими методами, описаними у літературі (наприклад, у таких основоположних публікаціях, як Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie, видавництво Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart), а саме, за дотримання умов, відомих та придатних для здійснення вказаних реакцій. При цьому можуть використовуватись також відомі варіанти, які не пояснюються в даному описі більш детально.

Вихідні речовини при необхідності можуть бути також утворені in situ, що виключає можливість їх виділення з реакційної суміші та дозволяє безпосередньо використовувати їх для наступного перетворення на сполуки формули І.

Одна з кращих можливостей одержання сполук формули І полягає у тому, що ці сполуки формули І вивільняють з одного з їх функціональних похідних шляхом обробки агентом сольволізу чи гідрогенлізу. Кращими вихідними речовинами для здійснення сольволізу, відповідно, гідрогенлізу, є такі речовини, які у принципі підпадають під формулу І, але замість однієї чи кількох вільних зміню- та/або гідроксильних груп містять відповідні захищені аміно- та/або гідроксильні групи, краще такі, що замість H-атома, зв'язаного з N-атомом, несуть амінозахисну групу, насамперед такі, які замість HN-групи несуть R'-N-групу, де R' позначає амінозахисну групу, та/або такі, що замість H-атома гідроксильної групи несуть гідроксизахисну групу, наприклад, такі, що підпадають під формулу І, але замість групи -COOH несуть групу -COOR", де R" позначає гідроксизахисну групу. До кращих вихідних речовин належать і похідні оксадіазолу, які можна переводити у відповідні аміносполуки. Успішно вводити оксадіазольну групу можна, наприклад, взаємодією ціаносполук з гідроксиламіном та реакцією з фосгеном, діалкілкарбонатом, ефіром хлормурашиної кислоти, N,N'-карбонілдімідазолом чи ацетангідридом. В молекулі вихідної речовини може бути також кілька - ідентичних чи різних - захищених зміню- та/або гідроксильних груп. При наявності захисних груп, що відрізняються одна

від одної, останні можна у багатьох випадках відщеплювати селективно

Поняття «амінозахисна група» є загальновідомим і стосується груп, які є здатними захищати (блокувати) аміногрупу від хімічних перетворень, але які можна легко видалити після завершення потрібної хімічної реакції в інших місцях молекули. Типовими представниками таких груп є насамперед незаміщені чи заміщені ацильні, арильні, аралкоксиметильні чи аралкільні групи. Оскільки амінозахисні групи після завершення потрібної реакції (або відповідної стадії) видаляють, їх тип та величина в іншому не відіграють істотної ролі, але кращими є групи з 1-20, насамперед, з 1-8 С-атомами

Поняття «ацильна група» стосовно запропонованого способу трактується у найширшому сенсі. Воно включає ацильні групи, дериватизовані з аліфатичних, араліфатичних, ароматичних чи гетероциклічних карбонових кислот чи сульфокислот, а також насамперед алкоксикарбонільні, арилоксикарбонільні та у першу чергу аралкоксикарбонільні групи. Як приклади таких ацильних груп можна назвати алканойл, такий як ацетил, пропіоніл, бутирил, аралканойл, такий як фенілацетил, ароїл, такий як бензоїл чи толуїл, арилоксикалканойл, такий як ФОА, алкоксикарбоніл, такий як метоксикарбоніл, етоксикарбоніл, 2,2,2-трихлоретоксикарбоніл, БОК (трет-бутоксикарбоніл), 2-йодетоксикарбоніл, аралкилоксикарбоніл, такий як БзОК («карбобензоксид»), 4-метоксибензилоксикарбоніл, Fmoc (9-флуоренілметоксикарбоніл), арилсульфоніл, такий як Мтр (4-метоксид-2,3,6-триметилфенілсульфоніл). Кращими амінозахисними групами є БОК та Мтр, а також БзОК, Fmoc, бензил та ацетил

Поняття «гідроксизахисна група» також є загальновідомим і стосується груп, які є здатними захищати гідроксигрупу від хімічних перетворень, але які можна легко видалити після завершення потрібної хімічної реакції в інших місцях молекули. Типовими представниками таких груп є вказані вище незаміщені чи заміщені арильні, аралкільні чи ацильні групи, а також алкільні групи. Тип та величина гідроксизахисних груп не відіграють істотної ролі, оскільки їх після завершення потрібної хімічної реакції чи відповідної стадії знов видаляють, кращими є групи з 1-20, насамперед з 1-10 С-атомами. Як приклади гідроксизахисних груп можна назвати поміж інших бензил, п-нітробензоїл, п-толуолсульфоніл, трет-бутил та ацетил, причому особливо кращими з них є бензил та трет-бутил

Вивільнення сполук формули I з їх функціональних похідних здійснюють - в залежності від захисної групи, що використовується - наприклад, з використанням сильних кислот, краще трифтороцтової кислоти (ТФОК) чи перхлорної кислоти, а також за допомогою інших сильних неорганічних кислот, таких як соляна кислота чи сірчана кислота, сильних органічних карбонових кислот, таких як трихлороцтова кислота, або сульфокислот, таких як бензол- чи п-толуолсульфокислота. Присутність додаткового інертного розчинника можлива, але

не завжди обов'язкова. Як інертні розчинники придатні краще органічні розчинники, наприклад, карбонові кислоти, такі як оцтова кислота, прості ефіри, такі як тетрагідрофуран чи діоксан, амід, такі як ДМФ, галогеновані вуглеводні, такі як дихлорметан, крім того, спирти, такі як метанол, етанол чи ізопропанол, а також вода. Можливо використання і сумішей названих розчинників. ТФОК використовують краще у надлишку без додання іншого розчинника. Перхлорну кислоту використовують у вигляді суміші з оцтовою кислотою та 70%-ою перхлорною кислотою у співвідношенні 9:1. Температура, потрібна для відщеплення, знаходиться краще в інтервалі від приблизно 0 до приблизно 50°C, доцільно працювати в інтервалі від 15 до 30°C (кімнатна температура)

Відщеплення груп БОК, Обут та Мтр може здійснюватись, наприклад, краще за допомогою ТФОК у дихлорметані чи за допомогою приблизно 3н-5н НСІ у діоксані при 15-30°C, Fmoc-групу можна відщепляти за допомогою приблизно 5-30%-ого розчину диметиламіну, діетиламіну чи піперидину у ДМФ при 15-30°C

Захисні групи, що видаляються гідрогенолітичним шляхом (наприклад, БзОК, бензил чи вивільнення амідинової групи з її оксидазольного похідного), можуть відщеплятись, наприклад, за рахунок обробки воднем у присутності каталізатора (наприклад, каталізатора на основі благородного металу, такого як паладій, краще на носії, такому як вугілля чи вологий нікель Ренея з домішками, наприклад, вугільної кислоти). Як розчинники при цьому можна використовувати такі, з вказаних вище, насамперед, спирти, такі як метанол чи етанол, або амід, такі як ДМФ. Гідрогеноліз здійснюють, як правило, при температурах в інтервалі від приблизно 0 до 100°C та тиску 1-10 бар. Гідрогеноліз БзОК-групи доцільно проводити, наприклад, у присутності 5-10%-ого Pd/C у метанолі або за допомогою форміату амонію (замість водню) у присутності Pd/C у метанолі/ДМФ при 20-30°C

Сполуки формули I, у якій R¹ та R⁴ позначають -C(=NH)-NH₂, можуть бути краще одержані, крім того, з відповідної ціаносполуки. Перетворення ціаногрупи на амідинову групу здійснюють взаємодією, наприклад, з гідроксиламіном, і наступним відновленням N-гідроксиламідину за допомогою водню у присутності каталізатора, такого, зокрема, як Pd/C або нікель Ренея

Для одержання амідину формули I [R¹ позначає -C(=NH)-NH₂] до нітрилу формули I (R¹ позначає CN) можна приєднувати і аміак. Таке приєднання доцільно здійснювати у кількох стадіях за відомою технологією, а саме а) перетворювати нітрил за допомогою H₂S на тіоамід, який під дією алкилувального агента, наприклад, CH₃I, переводять у відповідний S-алкілтіодіоефір, що реагує у свою чергу з MN₃ з утворенням в результаті амідину, б) перетворювати нітрил за допомогою спирту, наприклад, етанолу, у присутності НСІ на відповідний імідоефір і обробляти цей імідоефір аміаком або в) піддавати нітрил взаємодії з біс(триметилсиліл)амідом літію, після чого гідролізувати одержаний продукт

Процес одержання ціаносполук здійснюють за відомими методами

Сполуки формули I, у яких R^1 та R^4 позначають $-\text{CON}(=\text{NH})-\text{NH}_2$, можуть бути одержані краще з відповідних алкоксикарбонільних сполук взаємодією з гуанідином

Згідно з іншим варіантом сполуку формули I можна трансформувати на іншу сполуку формули I за рахунок перетворення одного чи кількох залишків R^1 , R^2 , R^3 , R^4 та/або R^5 на інший, відповідно, інші залишки R^1 , R^2 , R^3 , R^4 та/або R^5 , наприклад, шляхом ацилювання аміногрупи чи відновлення нітрогруп (зокрема, підруванням у присутності нікелю Ренея чи паладію на вугіллі у інертному розчиннику, такому як метанол чи етанол) до аміногруп

Складні ефіри можна омилювати, наприклад, оцтовою кислотою або NaOH чи KOH у воді, у суміші води та ТГФ або у суміші води та діоксану при температурах в інтервалі від 0 до 100°C

Далі, вільні аміногрупи можна за звичайною технологією ацилювати хлорангідридом чи ангідридом кислоти або алкилювати незаміщеним чи заміщеним алкілгалогенідом, доцільно у інертному розчиннику, такому як дихлорметан чи ТГФ, та/або у присутності основи, такої як триетиламін чи піридин, при температурах в інтервалі від -60 до $+30^\circ\text{C}$

Реакцію здійснюють, як правило, у інертному розчиннику у присутності агента, що зв'язує кислоту, краще гідроксиду, карбонату чи бікарбонату лужного чи лужноземельного металу або іншої солі слабкої кислоти лужного чи лужноземельного металу, краще калію, натрію, кальцію чи цезію. Доцільним може виявитись і додання органічної основи, такої як триетиламін, диметиланілін, піридин чи хінолін, або надлишкової кількості амінового компонента формули II, відповідно, алкилувального похідного формули II. Тривалість реакції у залежності від умов її проведення становить від кількох хвилин до 14 днів, а температура реакції знаходиться у інтервалі від порядку 0°C до 150°C , звичайно від 20°C до 130°C

Як інертні розчинники придатні поміж інших вуглеводні, такі як гексан, петролейний ефір, бензол, толуол чи ксилол, хлоровані вуглеводні, такі як трихлоретилен, 1,2-дихлоретан, тетрахлорметан, хлороформ чи дихлорметан, спирти, такі як метанол, етанол, ізопропанол, н-пропанол, н-бутанол чи трет-бутанол, прості ефіри, такі як діетиловий ефір, діізопропіловий ефір, тетрагидрофуран (ТГФ) чи діоксан, прості гліколеві ефіри, такі як монометиловий чи моноетилловий ефір етиленгліколю (метилгліколь чи етилгліколь), метилові ефіри етиленгліколю (дигліколи), кетони, такі як ацетон чи бутанон, аміді, такі як ацетамід, диметилацетамід, N-метилпіролідон (N-MP) чи диметилформамід (ДМФ), нітрили, такі як ацетонітрил, сульфоксиди, такі як диметилсульфоксид (ДМСО), сірковуглець, карбонів кислоти, такі як мурашина кислота чи вугільна кислота, нітросполуки, такі як ніторметан чи нітробензол, складні ефіри, такі як етилацетат, або ж суміші вказаних розчинників

Основа формули I може переводитись за

допомогою кислоти у відповідну кислотну-адитивну сіль, наприклад, взаємодією еквівалентних кількостей основи та кислоти у інертному розчиннику, такому як етанол, і наступним упарюванням. Для такої реакції придатні насамперед кислоти, які утворюють фізіологічне прийнятні солі. Так, зокрема, можна використовувати такі неорганічні кислоти, як, наприклад, сірчана кислота, азотна кислота, галогеноводневі кислоти, такі як хлористоводнева кислота чи бромистоводнева кислота, фосфорні кислоти, такі як ортофосфорна кислота, сульфамінокислота, а також органічні кислоти, насамперед аліфатичні, аlicиклічні, ароматичні чи гетероциклічні одно- чи багатоосновні карбонові, сульфонові чи сірчані кислоти, як, наприклад, мурашина кислота, оцтова кислота, пропіонова кислота, півалінова кислота, діетилоцтова кислота, малінова кислота, бурштинова кислота, пімелінова кислота, фумарова кислота, малеїнова кислота, молочна кислота, винна кислота, яблучна кислота, лимонна кислота, глюконова кислота, аскорбінова кислота, нікотинова кислота, ізонікотинова кислота, метан- чи етансульфокислота, етандисульфокислота, 2-гідроксіетансульфокислота, бензолсульфокислота, п-толуолсульфокислота, нафталінмоно- та -дисульфокислоти, лаурилсірчана кислота. Стосовно солей фізіологічне неприйнятних кислот, наприклад, пікратів, слід відзначити, що вони можуть використовуватись для виділення та/або очистки сполук формули I.

З іншого боку, сполуки формули I за допомогою основ (наприклад, гідроксиду чи карбонату натрію чи калію) можна перетворювати на відповідні солі металів, насамперед лужних чи лужноземельних металів, або на відповідні солі амонію. Можливо використання і фізіологічне неприйнятних органічних основ, таких, наприклад, як етіламінів.

Об'єктом винаходу є далі фармацевтичні композиції, які містять у своєму складі принаймні одну сполуку формули I та/або одну з його фізіологічне прийнятних солей. Ці композиції можуть застосовуватись як лікарські засоби у медицині та ветеринарії. Як носії для цих композицій можуть розглядатись органічні чи неорганічні речовини, придатні для ентерального (наприклад, орального), парентерального чи місцевого введення, що не реагують з новими сполуками, наприклад, вода, масла рослинного походження, бензилові спирти, алкіленгліколи, поліетиленгліколи, триацетат гліцерину, желатин, вуглеводи, такі як лактоза чи крохмаль, стеарат магнію, тальк, вазеліни. Для орального призначення спужать насамперед таблетки, пілюлі, драже, капсули, порошки, грануляти, сиропи, мікстури чи краплі, для ректального застосування - супозиторії, для парентерального введення - розчини, краще, масляні чи водні розчини, крім того, суспензії, емульсії чи імплантати, для місцевого застосування придатні мазі, креми чи пудра. Нові сполуки можна також піддавати ліофілізації і одержані ліофілізати використовувати, наприклад, для виготовлення

ін'єкційних препаратів. Вказані композиції можна стерилізувати та/або вони можуть містити у своєму складі допоміжні речовини, такі як замаслювачі, консерванти, стабілізатори та/або змочувачі, емульгатори, солі для регуляції осмотичного тиску, буферні субстанції, барвники, смакові домішки та/або одну чи кілька інших активних речовин, наприклад, один чи кілька вітамінів.

Сполуки формули I та їх фізіологічне прийнятні солі можуть застосовуватись для боротьби та попередження тромбоемболічних захворювань, таких як тромбоз, інфаркт міокарду, артеросклероз, запалення, апоплексія, стенокардія, рестеноз після ангіопластики та переміжне кульгання.

При цьому запропоновані згідно з винаходом субстанції рекомендуються вводити, як правило, у дозуваннях від порядку 1 до 500 мг, насамперед від 5 до 100 мг на одну уніфіковану дозу. Добова доза складає краще від порядку 0,02 до 10 мг/кг ваги тіла пацієнта. Однак при призначенні конкретно тому чи іншому пацієнту спеціальної дози остання залежить від самих різних факторів, наприклад, від ефективності сполуки, що використовується, від віку та ваги тіла пацієнта, загального стану його здоров'я, статі, особливостей харчування, від часу та методу введення препарату, швидкості виділення, комбінації лікарських засобів та ступеню тяжкості відповідного захворювання, яке потребує даної терапії. Кращим є оральне застосування.

Вище та надалі усі температури вказані у градусах Цельсія. Під поняттям «звичайна переробка» що використовується у наведених нижче прикладах, мається на увазі таке при необхідності додають воду, в залежності від структурних особливостей кінцевого продукту величину pH встановлюють при необхідності на значення у межах від 2 до 10, екстрагують етилацетатом чи дихлорметаном, фази розділяють, органічну фазу сушать над сульфатом натрію, упарюють і проводять очистку за допомогою хроматографії на силікагелі та/або шляхом кристалізації.

Мас-спектрометрія (МС) ЕІ (іонізація електронним ударом) M^+ , FAB (бомбардування прискореними атомами) $(M+H)^+$

Приклад 1

До розчину 2,06 г 3-бромбензонтрилу та 1,50 г 3-толілборонової кислоти у 50 мл диметоксетану примішують 247 мг ацетату пападію(II), 335 мг три-о-толілфосфіну, 20 мл води та 954 мг безводного карбонату натрію і нагрівають при перемішуванні протягом 18 годин при 100°C. Потім проводять звичайну переробку, залишок хроматографують на силікагельній колонці петролейним ефіром/етилацетатом у співвідношенні 9:1 і у результаті одержують 3'-метилбіфеніл-3-карбонтрил у вигляді безбарвної твердої речовини (сполука «А»), E1193.

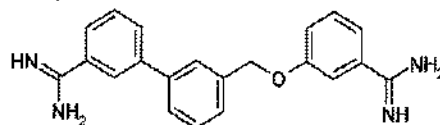
До розчину 1,17 г сполуки «А» у 10 мл тетрагидрометану примішують 1,09 г N-бромсукциніміду (М-БС) та 60 мг азобіс(ізобутиронитрилу) і протягом 18 годин нагрівають при 70°C. Потім проводять звичайну

переробку, залишок хроматографують на силікагельній колонці петролейним ефіром/етилацетатом у співвідношенні 9:1 і в результаті одержують 3'-бромметилбіфеніл-3-карбонтрил у вигляді безбарвної твердої речовини (сполука «Б»).

До розчину 500 мг сполуки «Б» та 238 мг 3-гідроксибензонтрилу у 10 мл ацетонитрилу примішують 652 мг карбонату цезію і протягом 40 годин перемішують при кімнатній температурі. Після звичайної переробки залишок хроматографують на колонці з оберненою фазою ацетонитрилом/водою у співвідношенні 65:35 і в результаті одержують 3'-(3-ціанфеноксиметил)біфеніл-3-карбонтрил (сполука «В»), FAB311.

До розчину 90 мг сполуки «В» та 125 мг хлориду гідроксиламонію у 10 мл етанолу примішують 1,2 г іммобілізованого на полімері диметиламінопіридину (ДМАП) і протягом 18 годин перемішують при кімнатній температурі. Потім відфільтровують, розчинник видаляють і одержують у результаті N-гідрокси-3'-(3-(N-гідроксикарбамідоіл)феноксиметил)біфеніл-3-карбоксамідин (сполука «Г») у вигляді безбарвної твердої речовини, FAB 377.

До розчину 76 мг сполуки «Г» у 10 мл метанолу примішують 100 мг безводного нікелю Ренея і 30 мг оцтової кислоти і протягом 18 годин підрують при кімнатній температурі та нормальному тиску. Потім відфільтровують, розчинник видаляють і в результаті одержують 3'-(3-карбамідоілфеноксиметил)біфеніл-3-карбоксамідин, ацетат, EI 327 ($M^+ - NH_3$), 310 ($M^+ - 2NH_3$).



Аналогічним шляхом одержують такі сполуки
3'-(3-карбамідоілфеноксиметил)біфеніл-4-карбоксамідин, діацетат, FAB 345,
3'-(4-карбамідоілфеноксиметил)біфеніл-4-карбоксамідин, діацетат, FAB 345,
3'-(4-карбамідоілфеноксиметил)біфеніл-3-карбоксамідин, діацетат, FAB 345,
4'-(4-карбамідоілфеноксиметил)біфеніл-4-карбоксамідин,
4'-(4-карбамідоілфеноксиметил)біфеніл-3-карбоксамідин,
4'-(3-карбамідоілфеноксиметил)біфеніл-3-карбоксамідин та
4'-(3-карбамідоілфеноксиметил)біфеніл-4-карбоксамідин.

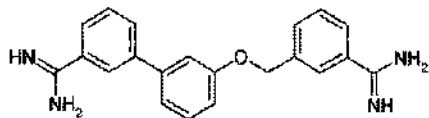
Приклад 2

Аналогічно прикладу 1 взаємодією 3-бромбензонтрилу з 3-метоксифенілбороновою кислотою одержують сполуку 3'-метоксибіфеніл-3-карбонтрил.

Наступним відщепленням ефіру за допомогою триїодиду алюмінію у ацетонитрил та взаємодією з 3-бромметилбензонтрилом одержують 3'-(3-ціанобензилокси)біфеніл-3-карбонтрил.

Взаємодією з гідроксиаміном та відновленням за допомогою водню при каталізі у

присутності нікелю Реня одержують 3'-(3-карбімідоілбензилокси)біфеніл-3-карбоксамідин



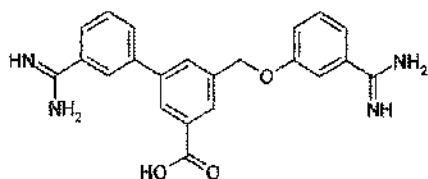
Аналогічним шляхом одержують такі сполуки
4'-(4-карбімідоілбензилокси)біфеніл-4-карбоксамідин, діацетат, FAV 345,
4'-(3-карбімідоілбензилокси)біфеніл-4-карбоксамідин, діацетат, FAV 345

Приклад 3

Аналогічним шляхом взаємодією 3-ціанфенілборонової кислоти з метиловим ефіром 3-бром-5-метилбензойної кислоти одержують метиловий ефір 3'-ціан-5-метилбіфеніл-3-карбонової кислоти. Бромованням N-бромсукцинімідом та взаємодією з 3-гідроксибензонтрилом одержують метиловий ефір 3'-ціан-5-(3-ціанфеноксиметил)біфеніл-3-карбонової кислоти

Реакцією з гідроксиаміном та відновленням за допомогою H_2 /нікелю Реня одержують метиловий ефір 3'-карбімідоіл-5-(3-карбімідоілфеноксиметил)біфеніл-3-карбонової кислоти

Омиленням ефіру водним NaOH з вказаної сполуки одержують 3'-карбімідоіл-5-(3-карбімідоілфеноксиметил)біфеніл-3-карбонову кислоту



Після хроматографії на колонці з оберненою фазою з використанням суміші ацетонітрилу, води та ТФОК одержують 3'-карбімідоіл-5-(3-карбімідоілфеноксиметил)біфеніл-3-карбонову кислоту, бістрифторацетат

Аналогічним шляхом одержують такі сполуки
метиловий ефір 4'-карбімідоіл-4-(4-карбімідоілфеноксиметил)біфеніл-3-карбонової кислоти, FAV 403,

метиловий ефір 4'-карбімідоіл-4-(3-карбімідоілфеноксиметил)біфеніл-2-карбонової кислоти, FAV 403,

метиловий ефір 3'-карбімідоіл-4-(4-карбімідоілфеноксиметил)біфеніл-2-карбонової кислоти, FAV 403,

метиловий ефір 3'-карбімідоіл-4-(3-карбімідоілфеноксиметил)біфеніл-2-карбонової кислоти, FAV 403,

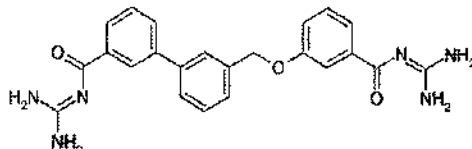
метиловий ефір 4'-карбімідоіл-5-(3-карбімідоілфеноксиметил)біфеніл-4-карбонової кислоти, FAV 403,

метиловий ефір 3'-карбімідоіл-5-(3-карбімідоілфеноксиметил)біфеніл-4-карбонової кислоти, FAV 403

Приклад 4

Аналогічно прикладу 1 взаємодією метилового ефіру 3-бромбензойної кислоти з 3-толілбороновою кислотою одержують метиловий

ефір 3'-метилбіфеніл-3-карбонової кислоти. Бромованням N-бромсукцинімідом та взаємодією з метиловим ефіром 3-гідроксибензойної кислоти з вказаної сполуки одержують метиловий ефір 3'-(3-метоксикарбонілдфеноксиметил)біфеніл-3-карбонової кислоти. Взаємодією з підрхлоридом гуанідину у метанольному розчині метаноляту натрію з вказаної сполуки одержують M-[3'-(3-гуанідинокарбонілдфеноксиметил)біфеніл-3-карбоніл]-гуанідин



Аналогічним шляхом одержують N-[4'-(4-гуанідинокарбонілдфеноксиметил)-біфеніл-4-карбоніл]-гуанідин

Приклад 5

Розчин 7,0г 3-бром-5-метилфенолу та 5,97г метилового ефіру бромцетової кислоти, а також 13г карбонату цезію у 100мл ацетонітрилу перемішують при кімнатній температурі протягом ночі. Після звичайної переробки одержують 9,70г метилового ефіру (3-бром-5-метилфенокси)оцтової кислоти (сполука «АБ»)

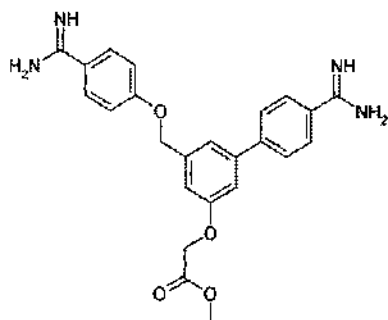
Суспензію 2,0г сполуки «АБ», 100мг тетракіс(трифенілфосфін)паладію та 0,85г карбонату натрію у 50мл толуолу нагрівають до кипіння. Потім по краплях додають розчин 2,94г 3-ціанфенілборонової кислоти у 30мл метанолу і протягом 14 годин нагрівають із зворотним холодильником. Далі проводять звичайну переробку і в результаті одержують 2,17г метилового ефіру (3'-ціан-5-метилбіфеніл-3-ілокси)оцтової кислоти (сполука «АВ»)

Розчин 1,2г сполуки «АВ» та 0,765г N-БС у 50мл тетрахлорметану піддають при кімнатній температурі УФ-опроміненню. Після звичайної переробки одержують 1,54г метилового ефіру (3'-ціан-5-бромметилбіфеніл-3-ілокси)оцтової кислоти (сполука «АГ»).

Розчин 185мг сполуки «АГ», 63,1мг 4-гідроксибензонтрилу та 172,7мг карбонату цезію у 10 мл ацетонітрилу перемішують при кімнатній температурі протягом 4 днів. Після звичайної переробки одержують метиловий ефір [3'-ціан-5-(4-ціанфеноксиметил)біфеніл-3-ілокси]оцтової кислоти (сполука «АД»)

Розчин 60мг сполуки «АД», 69,5мг хлориду гідроксиламону та 101мг триетиламіну у 10мл метанолу нагрівають протягом 14 годин із зворотним холодильником. Після видалення розчинника розчиняють у воді, потім виділяють і у результаті одержують 70мг метилового ефіру [3'-М-гідроксамідино-5-(4-N-гідроксамідинофеноксиметил)біфеніл-3-ілокси]оцтової кислоти (сполука «АЕ»)

Відновленням за допомогою H_2 /нікелю Реня з вказаної сполуки одержують метиловий ефір [3'-амідино-5-(4-амідинофеноксиметил)біфеніл-3-ілокси]оцтової кислоти, FAV 433



Аналогічним шляхом одержують такі сполуки метиловий ефір [4'-амідино-5-(4-амідинофеноксиметил)біфеніл-3-ілокси]оцтової кислоти, FAV 433,

метиловий ефір [3'-амідино-5-(3-амідинофеноксиметил)біфеніл-3-ілокси]оцтової кислоти, FAV 433,

метиловий ефір [4'-амідино-5-(3-амідинофеноксиметил)біфеніл-3-ілокси]оцтової кислоти, FAV 433

Якщо на першій стадії метиловий ефір бромоцтової кислоти замінити на трет-бутиловий ефір бромоцтової кислоти, то одержані на останній стадії трет-бутилові ефіри можна відщеплювати за допомогою трифтороцтової кислоти, одержуючи таким чином відповідні карбонові кислоти

[3'-амідино-5-(4-амідинофеноксиметил)біфеніл-3-ілокси]оцтову кислоту, бістрифторацетат, FAV 419,

[4'-амідино-5-(4-амідинофеноксиметил)біфеніл-3-ілокси]оцтову кислоту,

[3'-амідино-5-(3-амідинофеноксиметил)біфеніл-3-ілокси]оцтову кислоту,

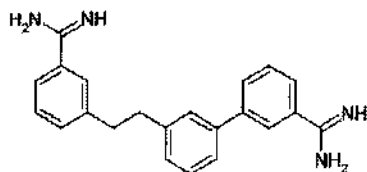
[4'-амідино-5-(3-амідинофеноксиметил)біфеніл-3-ілокси]оцтову кислоту

Приклад 6

Розчин 5,0г 3'-бромметилбіфеніл-3-карбонтрилу та 5мл триетилфосфату спільно завантажують до реактора і повільно нагрівають до 150°C. Потім протягом 6 годин перемішують при цій температурі і після звичайної переробки одержують 6,05г діетилового ефіру (3'-ціанбіфеніл-3-ілметил)фосфонової кислоти (сполука «БА»)

До розчину 1,0г сполуки «БА» та 3-ціанбензальдегіду у 20мл диметилового ефіру етиленгліколю при охолодженні льодом та у атмосфері азоту додають 150мг пдриду натрію. Після перемішування протягом 4 годин проводять звичайну переробку і в результаті одержують 0,93г 3'-[2-(3-ціанфеніл)вініл]біфеніл-3-карбонтрилу (сполука «ББ»)

Після підрування 360 мг сполуки «ББ» 5%-вим Pd/C у метанолі одержують 360 мг 3'-[2-(3-ціанфеніл)етил]біфеніл-3-карбонтрилу (сполука «БЕЗ»). Після взаємодії з хлоридом гідроксиламонію та підрування у присутності нікелю Ренея аналогічно прикладу 1 одержують 3'-[2-(3-амідинофеніл)етил]біфеніл-3-карбоксамідин, FAV 343



Аналогічним шляхом одержують 3'-[2-(4-амідинофеніл)етил]біфеніл-3-карбоксамідин, FAV 343

У подальших прикладах представлені фармацевтичні композиції та технологія їх приготування у відповідних дозованих формах

Приклад А Склянки для ін'єкційних розчинів

Розчин 100г активної речовини формули I та 5г гідрофосфату динатрію у 3л двічі дистильованої води за допомогою 2Н соляної кислоти встановлюють на рН 6,5, стерильно фільтрують, заповнюють склянки, ліофілізують у стерильних умовах і стерильно укупорюють. Кожна склянка містить 5мг активної речовини

Приклад Б Супозиторії

Спочатку виготовляють суміш з 20г активної речовини формули I, 100г соєвого лецитину та 1400г какаової олії, потім розплавляють, розливають до форм і дають застигнути. Кожну супозиторію містить 20мг активної речовини

Приклад В Розчин

Готують розчин з 1г активної речовини формули I, 9,38г $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, 28,44г $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$ та 0,1г хлориду бензалконію у 940мл двічі дистильованої води

Потім встановлюють рН 6,8, доводять до об'єму 1л та стерилізують опромінюванням. Цей розчин може використовуватись у вигляді очних крапель

Приклад Г Мазь

При дотриманні асептичних умов виготовляють суміш з 500мг активної речовини формули I та 99,5г вазеліну

Приклад Д Таблетки

Готують суміш 1кг активної речовини формули I, 4кг лактози, 1,2кг картопляного крохмалю, 0,2кг тальку та 0,1кг стеарату магнію, яку потім таблетують за звичайною технологією з одержанням таблеток, кожна з яких містить 10мг активної речовини

Приклад Е Драже

Аналогічно прикладу Д пресують таблетки, на які потім за звичайною технологією наносять покриття з сахарози, картопляного крохмалю, тальку, траганта та барвника

Приклад Ж Капсули

З 2кг активної речовини формули I за звичайною технологією виготовляють капсули з твердожелятиновим покриттям таким чином, що кожна капсула містить 20мг активної речовини

Приклад З Ампули

Розчин 1кг активної речовини у 60л двічі дистильованої води стерильно фільтрують, розливають до ампул, у стерильних умовах ліофілізують та стерильно укупорюють. Кожна ампула містить 10мг активної речовини

