

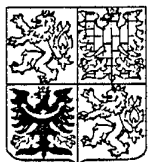
# PATENTOVÝ SPIS

(11) Číslo dokumentu:

# 277 999

ČESKÁ  
REPUBLIKA

(19)



ÚŘAD  
PRŮMYSLOVÉHO  
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: **354-90**

(22) Přihlášeno: 25. 01. 90

(30) Právo přednosti:

31. 01. 89 CH 89/326

13. 11. 89 CH 89/4069

(40) Zveřejněno: 17. 03. 93

(47) Uděleno: 26. 05. 93

(24) Oznámeno udělení ve Věstníku: 14. 07. 93

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl.<sup>5</sup>:

**C 07 C 103/84**

**C 07 C 143/78**

**A 61 K 31/155**

**A 61 K 31/18**

(73) Majitel patentu:

F. HOFFMANN-LA ROCHE AG, Basilej, CH;

(72) Původce vynálezu:

Alig Leo dr., Kaiseraugust, CH;

Edenhofer Albrecht dr., Riehen, CH;

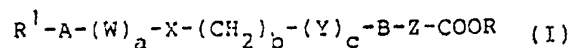
Müller Marcel dr., Frenkendorf, CH;

Trzeciak Arnold, Schopfheim, DE;

Weller Thomas dr., Basilej, CH;

(54) Název vynálezu:

**Amidy karboxylové kyseliny a amidy  
sulfonové kyseliny, způsob jejich výroby  
a jejich použití**



(57) Anotace:

Nové sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém A, B, W, X, Y, Z, R, R sup. 1, a, b a c mají v popise uvedené významy, jakož i fyziologicky snášitelné soli uvedených sloučenin, způsob výroby sloučenin vzorce I a použití sloučenin vzorce I jako účinných látek k výrobě léčiv účinných proti apoplexi, srdečnímu infarktu, zánětům, arterioskleroze, jakož i nádorům.

CZ 277 999 B6

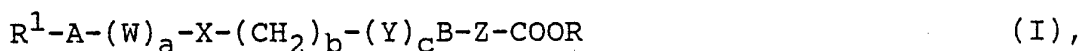
Amidy karboxylové kyseliny a amidy sulfonové kyseliny, způsob jejich výroby a jejich použití

### Oblast techniky

Předložený vynález se týká nových amidů karboxylové kyseliny a amidů sulfonové kyseliny. Dále se vynález týká způsobu výroby těchto nových sloučenin a jejich použití jako léčiv.

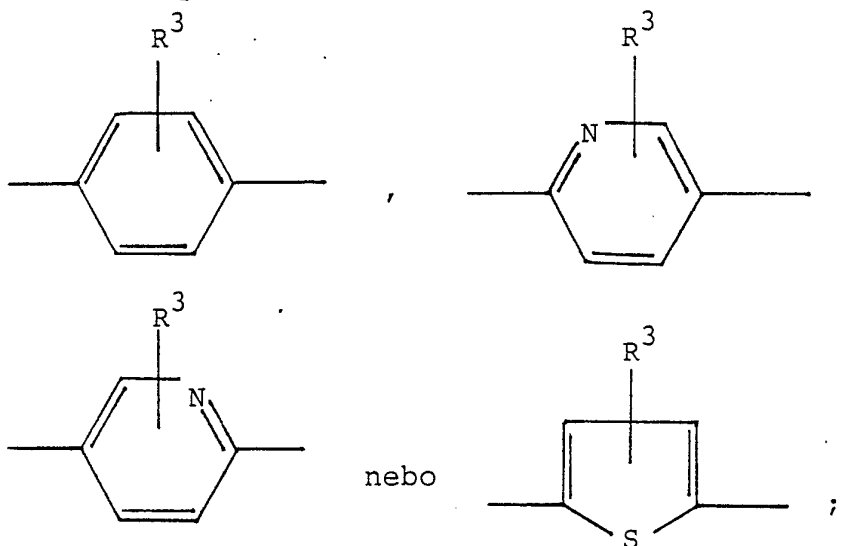
### Podstata vynálezu

Byly vynalezeny nové amidy karboxylové kyseliny a amidy sulfonové kyseliny obecného vzorce I

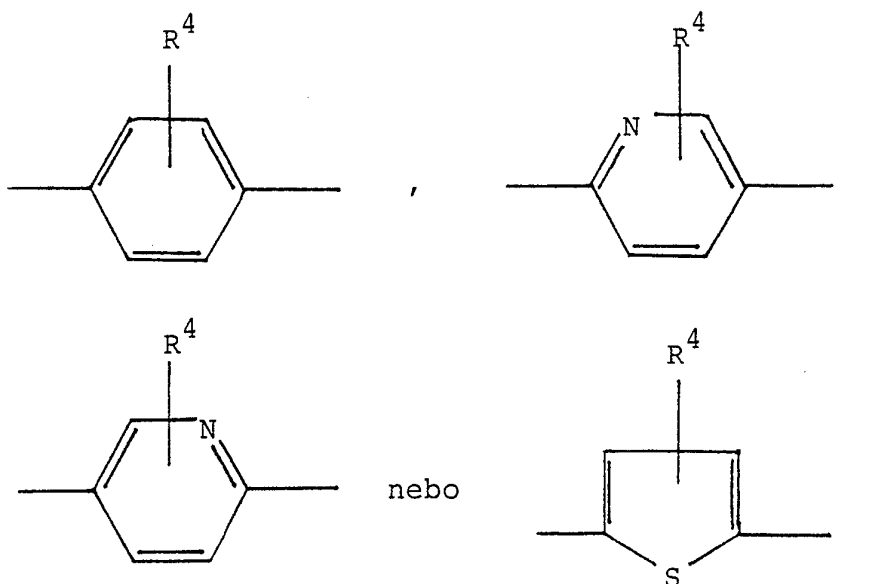


ve kterém

A znamená skupinu vzorce



B znamená skupinu vzorce



- W znamená skupinu  $-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}=\text{CH}-$ ,  $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-$ ,  $-(\text{CH}_2)_3-$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)-$ ,  $-\text{COCH}_2-$ ,  $-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2-$  nebo  $-\text{CH}_2\text{COCH}_2-$ ;
- X znamená skupinu  $-\text{CONR}^2-$ ,  $-\text{NR}^2\text{CO}-$ ,  $\text{SO}_2\text{NR}^2-$  nebo  $-\text{NR}^2\text{SO}_2-$ ;
- Y znamená skupinu  $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$ ,  $-\text{OCH}_2-$ ,  $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}=\text{CH}-$ ,  $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-$ ,  $-\text{C}(\text{Q}^1, \text{Q}^2)-\text{CO}(\text{CH}_2)_d-$ ,  $-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2\text{COCH}_2-$ ,  $-\text{C}(\text{Q}^1, \text{Q}^2)\text{CH}(\text{OH})-$ ,  $-\text{C}(\text{Q}^1, \text{Q}^2)\text{CH}(\text{SSCH}_3)-$ ,  $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})\text{CH}_2-$  nebo  $\text{CH}(\text{COOR})\text{CH}_2-$ , přičemž karbonylové skupiny mohou být přítomny také ve formě oximu, oximetheru, ketalu nebo thioketalu nebo enoletheru a hydroxylové skupiny mohou být přítomny ve formě alkyletheru s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, dialkylaminoalkyletheru s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylových částech nebo ve formě esteru odvozeného od alkankarboxylových kyselin s 1 až 4 atomy uhlíku;
- Z znamená skupinu  $-\text{OCH}_2-$ ,  $-\text{NR}^6\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}=\text{CH}-$  nebo  $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}-$ ;
- R znamená atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku fenylovou skupinu nebo benzylovou skupinu;
- $\text{Q}^1$  a  $\text{Q}^2$  znamenají atom vodíku nebo methylovou skupinu;
- $\text{R}^1$  znamená amidinoskupinu nebo guanidinoskupinu;
- $\text{R}^2$  znamená atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, benzylovou skupinu, dále znamená benzylovou skupinu, která je ve fenylové části substituována skupinou  $-\text{COOR}$  nebo znamená skupinu  $-\text{CH}_2\text{COOR}$  nebo skupinu  $-\text{Y}-\text{B}-\text{Z}-\text{COOR}$ ;
- $\text{R}^3$  znamená atom vodíku;
- $\text{R}^4$  znamená atom vodíku, alkoxykupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, atom halogenu nebo skupinu  $-\text{Z}-\text{COOR}$  nebo skupinu  $-\text{CH}=\text{CH}-(\text{CH}_2)_n\text{COOR}$ ;
- $\text{R}^6$  znamená atom vodíku nebo benzylovou skupinu;
- $n$  znamená celé číslo od 0 do 4;
- $\underline{a}$ ,  $\underline{c}$  a  $\underline{d}$  znamenají číslo 0 nebo 1;
- $\underline{b}$  znamená celé číslo od nuly do 2, přičemž  $\underline{a}$  a  $\underline{b}$  představují nulu, jestliže  $\underline{c}$  znamená číslo 1, a  $\underline{c}$  znamená nulu, jestliže  $\underline{a}$  nebo  $\underline{b}$  má jiný význam než nulu;

jakož i jejich fyziologicky snášitelné soli.

Předmětem předloženého vynálezu jsou nové sloučeniny obecného vzorce I jakož i jejich farmakologicky použitelné soli, které mají cenné farmakologické účinky a mohou se používat jako léčiva.

Předmětem vynálezu je dále způsob výroby nových sloučenin vzorce I, jakož i použití uvedených sloučenin k výrobě léčiv k léčení trombóz, apoplexie, srdečního infarktu, zánětlivých

onemocnění, arteriosklerosy, jakož i nádorů. Předmětem vynálezu jsou rovněž léčiva, která obsahují uvedené sloučeniny obecného vzorce I.

Jako příklady alkylových skupin s 1 až 6 atomy uhlíku a to samotných nebo jako součástí alkoxy skupin nebo alkylaminoskupin lze jmenovat methylovou skupinu, ethylovou skupinu, propylovou skupinu, isopropylovou skupinu, n-butylovou skupinu, sek. butylovou skupinu nebo terc. butylovou skupinu.

Jako příklady alkankarboxylových kyselin s 1 až 4 atomy uhlíku, pomocí kterých mohou být esterifikovány hydroxylové skupiny přítomné ve významu symbolu Y, lze uvést octovou kyselinu, propionovou kyselinu a máselnou kyselinu. Jako příklady ketalových skupin a thioketalových skupin lze jmenovat alkyl- a alkylen-ketaly popřípadě -thioketaly, jako dimethoxy-, ethylendioxy, dimethylthio- a ethylendithioskupiny. Jako příklady alkyletherů lze uvést methylether a ethylether. Jako příklady enoetherových skupin ve významu symbolu Y lze uvést skupiny  $-\text{CH}=\text{C}(\text{OCH}_3)-$  a  $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{OCH}_3)=\text{CH}-$ .

Sloučeniny obecného vzorce I mohou být solvatovány, zejména hydratovány. K hydrataci může docházet v souvislosti se způsobem výroby nebo pozvolna jako důsledek hygroskopických vlastností zprvu bezvodé sloučeniny vzorce I.

Jako příklady fyziologicky snášitelných solí sloučenin obecného vzorce I jsou soli s fyziologicky snášitelnými minerálními kyselinami, jako s kyselinou chlorovodíkovou, a kyselinou sírovou nebo s kyselinou fosforečnou, nebo s organickými kyselinami, jako s methansulfonovou kyselinou, s p-toluensulfonovou kyselinou, octovou kyselinou, trifluorocetovou kyselinou, citronovou kyselinou, fumarovou kyselinou, jantarovou kyselinou nebo salicylovou kyselinou. Sloučeniny vzorce I mohou tvořit také soli s fyziologicky snášitelnými báze. Jako příklady takových solí lze jmenovat soli s alkalickými kovy, soli s kovy alkalických zemin, amonné soli a alkylamonné soli, jako je sůl sodná, sůl draselná, sůl vápenatá nebo trimethylamonná sůl. Sloučeniny vzorce I se mohou rovněž vyskytovat ve formě obojetného iontu.

Sloučeniny vzorce I, které obsahují jeden nebo několik asymetrických atomů uhlíku, mohou být přítomny ve formě enantiomerů, ve formě diastereomerů nebo jejich směsí, například ve formě racemátů.

Jednu z podskupin sloučenin obecného vzorce I tvoří sloučeniny obecného vzorce Ia



Další z podskupin sloučenin obecného vzorce I tvoří sloučeniny obecného vzorce Ib



Výhodnými sloučeninami obecného vzorce I jsou takové sloučeniny, ve kterých součet atomů uhlíku, kyslíku, dusíku a síry ve skupinách (W)<sub>a</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>b</sub>, (Y)<sub>c</sub>, X a Z, které jsou přítomny v přímém řetězci, činí číslo 6.

Jako příklady takovýchto výhodných sloučenin lze uvést sloučeniny obecného vzorce Ia, ve kterém

Y znamená skupinu -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CO-, -CH(CH<sub>3</sub>)-CO-,  
-CH(CH<sub>3</sub>)CH(SSCH<sub>3</sub>)-, -CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>-, -CH=CH-, -CH<sub>2</sub>CHOH- nebo  
-CH(COOR)CH<sub>2</sub>-, a

Z znamená skupinu -OCH<sub>2</sub>-, -NR<sup>6</sup>CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>-,  
-CH=CH- nebo -C(CH<sub>3</sub>)-CH-;

nebo sloučeniny obecného vzorce Ib, ve kterém

W znamená skupinu -CH<sub>2</sub>-,

b znamená číslo 1 a

Z znamená skupinu -OCH<sub>2</sub>-, NR<sup>6</sup>CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>-,  
-CH=CH- nebo -C(CH<sub>3</sub>)-CH-.

Výhodné jsou dále sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém  
Y znamená skupinu -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>- nebo -CH<sub>2</sub>CO; Z znamená skupinu -OCH<sub>2</sub>-  
nebo -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>- a X znamená skupinu -NHCO- nebo -CONH.  
R znamená výhodně atom vodíku.

Výhodnými sloučeninami podle vynálezu jsou sloučeniny zvolené ze souboru, který je tvořen

methylesterem p-/2-(p-amidinobenzamido)ethyl/fenoxyoctové  
kyseliny,

/p-/2-(p-amidinobenzamido)ethyl/fenoxy/octovou kyselinou,

methyl-/4-/2-(p-amidinobenzamido)ethyl/-2-jodfenoxy/acetátem,

/4-/2-(p-amidinobenzamido)ethyl/-2-jodfenoxy/octovou kyselinou,

benzylesterem

(E)-5-/5-/2-(p-amidinobenzamido)ethyl/-2-(methoxykarbonylmethoxy)fenyl/-4-pentenové kyseliny,

(E)-5-/5-/2-(p-amidinobenzamido)ethyl/-2-karboxylmethoxy)fenyl/-4-pentenové kyseliny,

methylesterem p-/2-(p-amidinobenzamido)ethoxyfenyl/octové  
kyseliny,

p-/2-(p-amidinobenzamido)ethoxy/fenyloctovou kyselinou,

methylesterem p-/2-(p-amidinofenylsulfonamido)ethoxy/fenyloctové  
kyseliny,

p-/2-(amidinofenylsulfonamido)ethoxy)fenylocotou kyselinou,  
methylesterem p-/2-(p-amidinobenzensulfonamido)ethyl/fenoxyoctové  
kyseliny,

p-/2-(p-amidinobenzensulfonamido)ethyl/fenoxyoctovou kyselinou,

acetátem methylesteru

p-/(S)-2-(p-amidinobenzensulfonamido)-propyl/fenoxyoctové  
kyseliny,

p-/(S)-2-(p-amidinobenzensulfonamido)-propyl/fenoxyoctovou  
kyselinou,

methylesterem

p-/2-(p-amidino-N-methylfenylsulfonamido)ethyl/-fenoxyoctové  
kyseliny,

p-/2-(p-amidino-N-methylfenylsulfonamido)ethyl/-fenoxyoctovou  
kyselinou,

methylesterem p-/2-(p-amidino-N-benzylfenylsulfonamido)ethyl/  
/fenoxyoctové kyseliny,

p-/2-(p-amidino-N-benzylfenylsulfonamido)ethyl/-fenoxyoctovou  
kyselinou,

methylesterem p-/2-(p-amidinobenzensulfonamido)-1-hydroxyethyl/  
/fenoxyoctové kyseliny,

p-/2-(p-amidinobenzensulfonamido)-1-hydroxyethyl/fenoxyoctovou  
kyselinou,

methylesterem

p-/2-(p-amidinobenzamido)-1-hydroxyethyl/fenoxyoctové kyseliny,

p-/2-(p-amidinobenzamido)-1-hydroxyethyl/fenoxyoctovou kyselinou,

methylesterem

p-/(p-amidinofenylsulfonamido)acetyl/fenoxyoctové kyseliny,

p-/(p-amidinofenylsulfonamido)acetyl/fenoxyoctovou kyselinou,

methylesterem p/(p-amidinobenzamido)acetyl/fenoxyoctové kyseliny,

p-/(p-amidinobenzamido)acetyl/fenoxyoctovou kyselinou,

methylesterem p-/2-/p-amidino-N-(p-methoxykarbonylbenzyl)fenyl-  
sulfonamido/ethyl/fenoxyoctové kyseliny,

p-/2-/p-amidino-N-(p-karboxybenzyl)fenylsulfonamido/ethyl/  
fenoxyoctovou kyselinou,

dimethylesterem

//4-/2-(p-amidinofenylsulfonamido)ethyl/-o-fenylene/dioxy/dioctové  
kyseliny,

//4-/2-(p-amidinofenylsulfonamido)ethyl/-o-fenylen/dioxy/dioctovou kyselinou,

methylesterem

/4-/2-(p-amidinofenylsulfonamido)ethyl/-2-methoxyfenoxy/octové kyseliny,

/4-/2-(p-amidinofenylsulfonamido)ethyl/-2-methoxyfenoxy/octovou kyselinou,

methylesterem

(E)-p-/2-(p-amidinofenylsulfonamido)ethyl/-beta-methylskořicové kyseliny,

(E)-p-/2-(p-amidinofenylsulfonamido)ethyl/-beta-methylskořicovou kyselinou,

methylesterem

p-/2-(p-amidinofenylsulfonamido)ethyl/-beta-methylhydroskořicové kyseliny,

p-/2-(p-amidinofenylsulfonamido)ethyl/-beta-methylhydroskořicovou kyselinou,

ethylesterem

(E)-5-/(RS)-2-(p-amidinobenzamido)propyl/-beta-methyl-2-thiofenakrylové kyseliny,

(E)-5-/(RS)-2-(p-amidinobenzamido)propyl/-beta-methyl-2-thiofenakrylovou kyselinou

ethylesterem

(RS)-5-/(RS)-2-(p-amidinobenzamido)propyl/-beta-methyl-2-thiofenpropionové kyseliny,

(RS)-5-/(RS)-2-(p-amidinobenzamido)propyl/-beta-methyl-2-thiofenpropionovou kyselinou,

methylesterem p-/2-(p-amidinobenzamido)ethyl/hydroskořicové kyseliny,

p-/2-(p-amidinobenzamido)ethyl/hydroskořicovou kyselinou,

methylesterem p-/3-(p-amidinobenzamido)propyl/fenylloctové kyseliny,

p-/3-(p-amidinobenzamido)propyl/fenylloctovou kyselinou,

methylesterem p-/3-(p-amidinofenylsulfonamido)propyl/fenylloctové kyseliny,

p-/3-(p-amidinofenylsulfonamido)propyl/fenylloctovou kyselinou,  
methylesterem p-/2-(4-amidino-3-pyridylamido)ethyl/fenoxyoctové kyseliny,

p-/2-(4-amidino-3-pyridylamido)ethyl/fenoxyoctovou kyselinou,

dimethylesterem

p,p'-//(p-amidinobenzoyl)imino/diethylen/dihydroskořicové  
kyseliny,

p,p'-//(p-amidinobenzoyl)imino/diethylen/dihydroskořicovou  
kyselinou,

methylesterem p-/2-/(p-amidinofenyl)karbamoyl/ethyl/fenoxyoctové  
kyseliny,

p-/2-/(p-amidinofenyl)karbamoyl/ethyl/fenoxyoctovou  
kyselinou,

methylesterem

p-/2-(p-amidinobenzamido)-1-hydroxyethyl/hydroskořicové kyseliny,

p-/2-(p-amidinobenzamido)-1-hydroxyethyl/hydroskořicovou  
kyselinou,

methylesterem p-/(p-amidinobenzamido)acetyl/hydroskořicové  
kyseliny,

p-/(p-amidinobenzamido)acetyl/hydroskořicovou kyselinou,

methylesterem p-/2-(p-guanidinobenzamido)ethyl/hydroskořicové  
kyseliny,

p-/2-(p-guanidinobenzamido)ethyl/hydroskořicovou kyselinou,

methylesterem /alfa-(p-guanidinobenzamido)-p-tolyl/oxyoctové  
kyseliny,

/alfa-(p-guanidinobenzamido)-p-tolyl/oxyoctovou kyselinou,

methylesterem p-/(p-guanidinobenzamido)methyl/hydroskořicové  
kyseliny,

p-/(p-guanidinobenzamido)methyl/hydroskořicovou kyselinou,

methylesterem N-(p-amidinobenzoyl)-3-/p-(terc.  
butoxykarbonyl)methoxy)fenyl/-D-alaninu,

/p-/(R)-2-(p-amidinobenzamido)-2-(methoxykarbonyl)ethyl/fenoxy/  
/octovou kyselinou,

N-(p-amidinobenzoyl)-3-/p-karoxymethoxy)fenyl/-D-alaninem,

methylesterem

(R)-p-/2-p-amidinobenzamido)ethyl/-beta-methylskořicové kyseliny,

methylesterem

rac-p-/2-(p-amidinobenzamido)ethyl/-beta-methyl-hydroskořicové  
kyseliny,

methylesterem p-/2-(p-guanidinobenzamido)ethyl/fenoxyoctové  
kyseliny,



methylesterem

N-benzyl-N-(p--2-(p-amidinobenzamido)ethyl/-fenyl/glycinu,

/p-/2-(p-guanidinobenzamido)ethyl/fenoxy/octovou kyselinou,

terc. butylesterem

p-/(R)-2-(p-amidinobenzamido)ethyl/-3-hydroxypropyl/fenoxyoctové kyseliny,

p-/(R)-2-(p-amidinobenzamido)ethyl/-3-hydroxypropyl/fenoxyoctovou kyselinou,

dimethylesterem

//4-(p-amidino-N-methylbenzamido)acetyl/-o-fenylen/dioxy/octové kyseliny,

/4-(p-amidino-N-methylbenzamido)acetyl/-o-fenylen/dioxy/dioctovou kyselinou,

methylesterem p-/N-(p-amidinobenzoyl)-(RS)-alanyl/fenoxyoctové kyseliny,

p-/N-(p-amidinobenzoyl)-(R,S)-alanyl/fenoxy/octovou kyselinou,

methylesterem

p-/2-/p-amidino-N-(p-methoxykarbonylbenzyl)-benzamido/-1-hydroxyethyl/fenoxyoctové kyseliny,

p-/2-/p-amidino-N-(p-karboxybenzyl)-benzamido/-1-hydroxyethyl/fenoxyoctovou kyselinou,

methylesterem

p-//p-amidino-N-(p-methoxykarbonylbenzyl)benzamido/acetyl/fenoxyoctové kyseliny a

p-//p-amidino-N-(p-karboxybenzyl)benzamido/acetyl/fenoxyoctovou kyselinou.

Rovněž výhodnými sloučeninami vzorce I jsou sloučeniny zvolené ze souboru, který je tvořen

methylesterem alfa-/(p-amidinobenzyl)karbamoyl/-p-tolyloxyoctové kyseliny,

alfa-/(p-amidinobenzyl)karbamoyl/-p-tolyloxyoctovou kyselinou,

methylesterem p-/(p-amidinofenethyl)karbamoyl/fenoxyoctové kyseliny,

p-/(p-amidinofenethyl)karbamoyl/fenoxyoctovou kyselinou,

//alfa-(p-amidinohydrocinnamido)-p-tolyl/oxy/octovou kyselinou,

/p-(p-amidinohydrocinnamido)fenoxy/octovou kyselinou,

/p-/(E)-p-amidinocinnamido/fenoxy/octovou kyselinou,

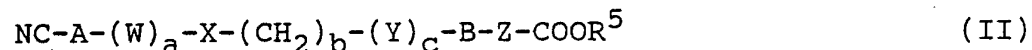
methylesterem

//alfa-/2-(p-amidinofenyl)acetamido/-p-tolyl/-oxy/octové  
kyseliny a

//p-/2-(p-amidinofenyl)acetamido/-p-tolyl/oxy/octovou kyselinou.

Předmětem vynálezu je dále způsob výroby sloučenin obecného vzorce I a jejich soli, který spočívá v tom, že se

a) ve sloučenině obecného vzorce II

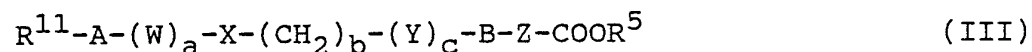


ve kterém

$R^5$  znamená nižší alkylovou skupinu nebo benzylovou skupinu a

A, B, W, X, Y, Z, a, b a c mají shora uvedený význam, přičemž karboxyskupiny, které jsou popřípadě přítomny v molekule, se vyskytují ve formě esteru, převede nitrilová skupina na amidinoskupinu, nebo se

b) ze sloučeniny obecného vzorce III



ve kterém

A, B, W, X, Y, Z,  $R^5$ , a, b a c mají shora uvedený význam a

$R^{11}$  znamená chráněnou amidinoskupinu nebo guanidinoskupinu,

odštěpí chránicí skupiny amidinoskupiny nebo guanidinoskupiny, načež se popřípadě obmění funkční skupiny přítomné v takto získané sloučenině obecného vzorce I.

Benzylesterová skupina  $R^5$  obsažená v reakčním produktu se může odštěpit hydrogenolyticky o sobě známým způsobem, například hydrogenací v přítomnosti katalyzátoru na bázi ušlechtilého kovu, jako paladia nebo oxidu platičitého. Jakožto obměna funkčních skupin ve sloučenině vzorce I přichází v úvahu zmýdelnění esterových skupin  $R^5$  a esterových skupin, které mohou být přítomny ve skupinách  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  a Y; štěpení etherových nebo enoetherových skupin, ketalových skupin nebo thioketalových skupin, které mohou být přítomny ve zbytku Y; hydrogenace olefinických dvojných vazeb ve zbytku Y nebo Z; a převedení karboxylových skupin na soli.

Tyto obměny se mohou provádět o sobě známým způsobem, například reakcí s bázemi, jako s vodně-alkoholickým hydroxidem sodným za účelem zmýdelnění esterových skupin nebo reakcí s kyselinami, jako s vodně-alkoholickou chlorovodíkovou kyselinou, za účelem štěpení etherových a ketalových skupin, nebo katalytickou hydrogenací vazby  $\text{-C=C-}$  obsažené ve zbytku Y nebo Z.

Výchozí látky obecného vzorce II se mohou připravovat dále popsaným způsobem:

Derivát kyseliny obecného vzorce VII



nebo obecného vzorce VIII



ve kterých

$R^X$  znamená skupinu -CN, skupinu  $R^{11}$  nebo chráněnou aminoskupinu a

E znamená aktivovanou esterovou skupinu nebo atom chloru nebo atom bromu, a

A, W a a mají shora uvedené významy,

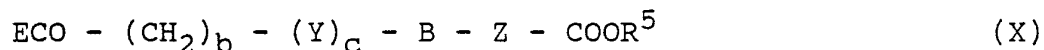
se může nechat reagovat s aminem obecného vzorce IX



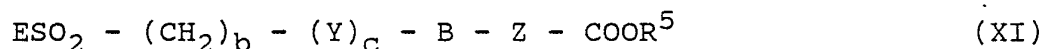
ve kterém

$R^2$ ,  $R^5$ , B, Y a Z a b a c mají shora uvedené významy, za vzniku sloučenin obecného vzorce II, ve kterém X znamená skupinu -CONR<sup>2</sup>- nebo -SO<sub>2</sub>NR<sup>2</sup>-.

Analogicky se může nechat reagovat derivát kyseliny obecného vzorce X



nebo obecného vzorce XI



s aminem obecného vzorce XII



za vzniku sloučeniny obecného vzorce II, ve kterém X znamená skupinu -NR<sup>2</sup>CO- nebo -NR<sup>2</sup>SO<sub>2</sub>-.

Kondenzace se může provádět o sobě známým způsobem, například metodou aktivovaného esteru nebo smíšených anhydridů nebo přes chloridy kyselin. Tak například se za účelem výroby sloučeniny vzorce VII nebo VIII nechá reagovat odpovídající kyselina s 2-chlor-4,6-dimethoxy-1,3,5-triazinem v přítomnosti N-methylmorfolinu za vzniku aktivovaného esteru, který se může nechat reagovat in situ s aminem vzorce IX. Jako aktivovaný ester se může používat také p-nitrofenylester. Smíšené anhydridy se mohou získat reakcí kyseliny s isobutylesterem chlormravenčí kyseliny. Alternativně lze nechat reagovat halogenid vzorce VII nebo VIII v přítomnosti báze, jako triethylaminu, s aminem vzorce IX.

Pokud obsahují reakční složky ve skupinách A a B primární nebo sekundární aminoskupiny nebo karboxylové skupiny, pak se tyto skupiny účelně chrání. Vhodnou chránicí skupinou pro aminoskupiny je například terc. butoxykarbonylová skupina. Karboxyskupina se může chránit esterifikací, například ve formě alkylesteru. Zavedení a odstranění takovýchto skupin se může provádět o sobě známým způsobem.

Chráněná guanidinoskupina, jako například skupina -NBC(N-Boc)-NH-Boc, se může vytvořit z aminoskupiny reakcí aminu v terc. butanolu, vodě a triethylaminu s N,N'-bis-(terc. butoxykarbonyl)-S-methylisothiomočovinou.

Výchozí sloučeniny obecného vzorce VII nebo VIII s chráněnou amidinoskupinou se mohou vyrobit tím, že se odpovídající nitril, jak je popsáno shora pro sloučeninu vzorce II, převede na amidin a ten se nechá reagovat s reakčním činidlem poskytujícím chránicí skupinu. Tak například lze reakcí amidinů s benzylolesterem chlormravenčí kyseliny v přítomnosti triethylaminu připravit chráněnou amidinoskupinu vzorce -C(NH)NH-CO-O-benzyl.

Sloučeniny obecného vzorce I, jejich solváty a jejich soli inhibují jak vazbu fibrinogenu, fibronektinu a Willebrandova faktoru na receptor fibrinogenu krevních destiček (glykoprotein IIb/IIIa) tak i vazbu těchto látek a dalších adhezivních proteinů, jako vitronektinu, kolagenu a lamininu, na odpovídající receptory na povrchu různých typů buněk. Sloučeniny podle předloženého vynálezu ovlivňují tudíž vzájemné působení (interakce) buňka-buňka a buňka-matrice. Zejména pak tyto sloučeniny zabraňují vzniku sraženin krevních destiček (trombocytů) a mohou se tudíž používat k léčení popřípadě k prevenci chorob, jako jsou trombóza, apoplexie, srdeční infarkt, zánětlivá onemocnění a arteriosklerosa. Dále mají uvedené sloučeniny účinek na nádorové buňky tím, že potlačují vznik jejich metastáz. Na základě tohoto účinku se mohou používat také jako protinádorové prostředky.

Inhibici vazby fibrinogenu na receptor fibrinogenu (glykoprotein IIb/IIIa) lze prokázat dále popsáním pokusem:

Glykoprotein IIb/IIIa se získá z extraktů lidských krevních destiček v tritonu X-100 a čistí se chromatografickým (chromatografie s afinitou na lektin; srov. Analytical Biochemistry 151, 1985, 169-177) jakož i sloupcovou chromatografií (afinita na Arg-Gly-Asp-Ser; srov. Science 231, 1986, 1559-62). Takto získaný proteinový receptor se váže na mikrotitrační desky. Specifická vazba fibrinogenu na imobilizovaný receptor se stanovuje pomocí systému ELISA ("enzyme-linked immunosorbent assay"). Následující hodnoty IC<sub>50</sub> odpovídají těm koncentracím testované látky, které jsou potřebné k tomu, aby o 50 % inhibovaly vazbu fibrinogenu na imobilizovaný receptor:

sloučenina z příkladu č.

IC<sub>50</sub> (μM)

---

1	0,37
2	0,04
10	0,64
12	0,1
18	0,72
20	0,47
36	0,1
40	0,04
46	0,3
48	0,03
71	0,97
73	0,08
74	0,0081
75	0,00007

---

Léčiva, která obsahují sloučeninu vzorce I, její solvát nebo její sůl, se mohou aplikovat enterálně, například orálně ve formě tablet, lakovaných tablet, dražé, tvrdých želatinových kapslí, měkkých želatinových kapslí, roztoků, emulzí nebo suspenzí, nebo rektálně, například ve formě čípků nebo sprayů. Aplikace se může provádět také parenterálně, například ve formě injekčních roztoků.

Za účelem výroby tablet, lakovaných tablet, dražé a tvrdých želatinových kapslí, se může účinná látka mísit s farmaceuticky inertními, anorganickými nebo organickými pomocnými látkami. Jako takovéto pomocné látky se mohou pro tablety, dražé a tvrdé želatinové kapsle používat například mléčný cukr, kukuřičný škrob nebo jeho deriváty, mastek, kyselina stearová nebo její soli. Pro měkké želatinové kapsle se jako pomocné látky hodí například rostlinné oleje, vosky, tuky, polopevné a kapalné polyoly; podle skupenství účinné látky není však v měkkých želatinových kapslích zapotřebí vůbec žádných pomocných látek. K výrobě roztoků a sirupů jsou vhodné jako pomocné látky například voda, polyoly, sacharosa, invertní cukr a glukosa, pro injekční roztoky se hodí například voda, alkoholy, polyoly, glycerol a rostlinné oleje a pro čípky se hodí například přírodní nebo ztužené oleje, vosky, tuky a polokapalné nebo kapalné polyoly. Farmaceutické přípravky mohou vedle toho obsahovat ještě konzervační prostředky, pomocná rozpouštědla, stabilizátory, smáčedla, emulgátory, sladidla, barviva, aromatizující prostředky, soli ke změně osmotického tlaku, pufry, povlakové prostředky nebo antioxidační prostředky.

K léčení popřípadě za účelem prevence shora uvedených chorob se může dávka účinné látky měnit v širokých mezích a může se přirozeně přizpůsobit v každém jednotlivém případě individuálním okolnostem. Obecně by při perorální aplikaci měla činit dávka účinné látky od asi 0,1 do 20 mg/kg, výhodně od asi 0,5 do 4 mg/kg/den pro dospělé pacienty.

Následující příklady vynález blíže objasňují. Tyto příklady však rozsah vynálezu v žádném směru neomezují.

Příklad 1

Suspenzi 2,0 g methylesteru 4-[2-(p-kyanbenzamido)ethyl]-fenoxyoctové kyseliny ve 24 ml směsi pyridinu a triethylaminu v poměru 7:1 se po dobu 45 minut při teplotě 0 °C vede proud sirovodíku. Po 12 hodinách se vzniklý roztok zahustí, zbytek po zahuštění se suspenduje v methanolu a suspenze se poté zfiltruje. Zbytek na filtru se suspenduje ve 30 ml acetonu a k získané suspenzi se přidají 4 ml methyljodidu. Po 2,5 hodině se reakční směs zfiltruje, sraženina se promyje malým množstvím acetonu a po vysušení se rozpustí ve 20 ml methanolu. Po přidání 2,0 g octanu amonného se směs nechá reagovat 2 hodiny při teplotě místnosti, přičemž se vzniklá sraženina odfiltruje a překrystaluje se z methanolu. Po vysušení ve vysokém vakuu se získá methylester p-[2-(p-amidinobenzamido)ethyl]fenoxyoctové kyseliny ve formě soli s octovou kyselinou o teplotě tání nad 200 °C.

## Výroba výchozí látky:

K suspenzi 1,47 g p-kyanbenzoové kyseliny a 1,79 g 2-chlor-4,6-dimethoxy-1,3,5-triazinu ve 40 ml dichlormethanu, ochlazené na teplotu 0 °C se přidá 40 ml dichlormethanu a 1,12 ml N-methylmorfolinu. Po 3 hodinách reakce při teplotě místnosti se reakční směs ochladí na teplotu 0 °C a přidá se k ní suspenze 2,45 g methylesteru 4-(2-aminoethyl)fenoxyoctové kyseliny (přípraveného analogicky podle výroby ethylesteru, která je popsána v DE-OS 2809377) a 1,1 ml N-methylmorfolinu ve 40 ml dichlormethanu. Reakční směs se míchá přes noc při teplotě místnosti a potom se zahustí. Zbytek se suspenduje ve směsi ethylacetátu a vody, suspenze se zfiltruje, filtrát se postupně promyje 1N roztokem chlorovodíkové kyseliny, vodou, nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a vodou, vysuší se síranem sodným a odpaří se. Po suspendování zbytku ve směsi etheru, dichlormethanu a hexanu se směs zfiltruje a získaný methylester 4-[2-(p-kyanbenzamido)ethyl]fenoxyoctové kyseliny se vysuší. Teplota tání 149 až 151 °C.

Příklad 2

K suspenzi 800 mg acetátu methylesteru p-[2-p-amidino-benzamido)ethyl]fenoxyoctové kyseliny v methanolu se přidá roztok 99 mg hydroxidu sodného v 1,5 ml vody. Po 2 hodinách při teplotě 63 °C se reakční směs zahustí, zbytek se suspenduje ve 20 ml vody a suspenze se zneutralizuje 822 mg monohydrátu p-toluensulfonové kyseliny. Sraženina se odfiltruje, promyje se malým množstvím vody a vysuší se ve vysokém vakuu, přičemž se získá p-toluensulfonát [p-[2-(p-amidinobenzamido)ethyl]fenoxy]octové kyseliny o teplotě tání nad 200 °C.

Příklad 3

Analogickým postupem jako je popsán v příkladu 1 se z methyl-[4-[2-(p-kyanbenzamido)ethyl]-2-jodfenoxy]acetátu vyrobí sůl methyl-[4-[2-(p-amidinobenzamido)ethyl]-2-jodfenoxy]acetátu s kyselinou octovou. Teplota tání 205 až 206 °C.

Výchozí látka se připraví následujícím způsobem:

K suspenzi 6,85 g tyraminu v 75 ml tetrahydrofuranu se přikape roztok 8,25 g chloridu 4-kyanbenzoové kyseliny ve 25 ml tetrahydrofuranu. Po přidání 4 ml pyridinu se vytvoří hustá kaše, která se zahustí po 1 hodině při teplotě místnosti. Zbytek se rozdělí mezi směs ethylacetátu a 1N roztok chlorovodíkové kyseliny, potom se směs dvakrát extrahuje ethylacetátem, extrakt se promyje vodou, vysuší se síranem sodným a odpaří se. Po rozmíchání zbytku v methylenchloridu se získá 5,8 g bezbarvého prášku, který se suspenduje v 50 ml octové kyseliny a přidá se 6,5 g chloridu jodného ve 30 ml octové kyseliny. Po 3 hodinách při teplotě místnosti se reakční směs zahustí a znovu se rozmíchá s methylenchloridem. Vzniklá sraženina se odfiltruje a vysuší se. Zbytek se rozpustí v 50 ml dimethylformamidu, k získanému roztoku se přidá 4,5 g práškového uhličitanu draselného a 3,7 g methylesteru bromoctové kyseliny a směs se udržuje 1 hodinu při teplotě místnosti. Potom se reakční směs rozdělí mezi ethylacetát a 0,5N roztok chlorovodíkové kyseliny, provede se extrakce ethylacetátem a získaný produkt se překrystaluje z ethanolu, přičemž se získá methyl-[4-[2-(p-kyanbenzamido)ethyl]-2-jodfenoxy]acetát. Teplota tání 160 °C.

#### Příklad 4

Ze soli methyl-[4-[2-(p-amidinobenzamido)ethyl]-2-jodfenoxy]acetátu s kyselinou octovou se působením vodně-methanolického hydroxidu sodného při teplotě místnosti získá [4-[2-(p-amidinobenzamido)ethyl]-2-jodfenoxy]octové kyseliny o teplotě tání nad 250 °C.

#### Příklad 5

Analogickým způsobem jako je popsán v příkladu 1 se z benzylesteru (E)-5-[5-[2-(p-kyanbenzamido)ethyl]-2-(methoxykarbonylmethoxy)fenyl]-4-pentenové kyseliny postupným působením sirovodíku, methyljodidu a octanu amonného získá benzylester (E)-5-[5-[2-amidinobenzamido)ethyl]-2-(methoxymethoxykarbonyl)fenyl]-4-pentenové kyseliny (běžová pěna po chromatografování na silikagelu za použití směsi dichlormethanu a methanolu v poměru 19:1 až 4:1 jako eluční činidla).

Výchozí látka se připravuje následujícím způsobem:

Směs 464 mg methylesteru 4-[2-(p-kyanbenzamido)ethyl]-2-jodfenoxyoctové kyseliny, 2 ml benzylesteru allyloctové kyseliny, 5,2 mg trifenylofosfinu, 5,2 mg octanu paladnatého a 0,2 ml triethylaminu se zahřívá pod atmosférou argonu 6 hodin na teplotu 100 °C, přičemž se po 5 hodinách znovu přidají stejná množství triethylaminu, trifenylofosfinu a octanu paladnatého. Potom se nechá reakční směs ochladit na teplotu místnosti a zředí se dichlormethanem. Po chromatografování na silikagelu (za použití směsi etheru a petroletheru v poměru 1:1 jako elučního činidla) se získá 480 mg benzylesteru (E)-5-[5-[2-p-kyanbenzamido)ethyl]-2-(methoxymethoxykarbonyl)fenyl]-4-pentenové kyseliny ve formě běžové pryskyřice.

Příklad 6

Hydrolyzou za zásaditých podmínek se analogicky jako v příkladu 2 z benzylesteru (E)-5-[5-[2-p-amidinobenzamido)ethyl]-2-(methoxymethoxykarbonyl)fenyl]-4-pentenové kyseliny získá (E)-5-[5-[2-(p-amidinobenzamido)ethyl]-2-(karboxymethoxy)fenyl]-4-pentenová kyselina ve formě monohydrátu o teplotě tání 247 až 248 °C (ze směsi acetonitrilu a vody).

Příklad 7

Z methylesteru p-[2-(p-kyanbenzamido)ethoxyfenyl]octové kyseliny se analogickým postupem jako je popsán v příkladu 1 získá methylester p-[2-(p-amidinobenzamido)ethoxyfenyl]octové kyseliny ve formě soli s kyselinou octovou o teplotě tání 222 až 223 °C (z ethanolu).

Výchozí látka se připraví následujícím způsobem:

1,66 g methylesteru 4-hydroxyfenyloctové kyseliny se nechá reagovat ve 30 ml N,N-dimethylformamidu v přítomnosti 2,8 g uhličitanu draselného s 3,05 g N-benzyloxykarbonyl-2-aminoethyljodidem. Po 2 hodinách při teplotě 100 °C se reakční směs odpaří, zbytek se rozdělí mezi směs vody a etheru a provede se extrakce etherem. Po chromatografování surového produktu se získá 2,1 g benzyl-[2-( $\alpha$ -acetoxy-p-tolyl)oxy]karbamátu ve formě bezbarvého, viskosního oleje.

Roztok 1 g benzyl-[2-[( $\alpha$ -acetoxy-p-tolyl)oxy]ethyl]karbamátu v methanolu hydrogenuje v přítomnosti 10% paladia na uhlí až do nasycení. Zbytek získaný po filtraci a odpaření se rozpustí v chloroformu, a po přidavku 0,75 ml triethylaminu a 660 mg 4-kyanbenzoylchloridu se reakční směs míchá po dobu 30 minut. Potom se reakční směs promyje 0,5N roztokem hydroxidu sodného, 0,5N roztokem chlorovodíkové kyseliny a vodou, vysuší se a zahustí. Zbytek se překrystaluje z ethylacetátu, přičemž se získá 620 mg methylesteru p-[2-(p-kyanbenzamido)ethoxyfenyl]octové kyseliny. Teplota tání 143 až 144 °C.

Příklad 8

Analogickým postupem jako je popsán v příkladu 2 se ze soli methylesteru p-[2-(p-amidinobenzamido)ethoxyfenyl]octové kyseliny s kyselinou octovou získá p-toluensulfonát p-[2-(p-amidinobenzamido)ethoxy]fenyloctové kyseliny ve formě bezbarvých jehlic o teplotě tání 183 až 184 °C (ze směsi vody a acetonitrilu).

Příklad 9

Analogickým postupem jako je popsán v příkladu 1 se z methylesteru p-[2-(p-kyanfenylsulfonamido)ethoxy]fenyloctové kyseliny získá sůl v methylesteru p-[2-(p-amidinofenylsulfonamido)ethoxy]fenyloctové kyseliny s kyselinou octovou o teplotě tání 221 až 222 °C (z ethanolu).



### Výroba výchozí látky:

Výchozí látka se získá z benzyl-[2-[( $\alpha$ -acetoxy-p-tolyl)-oxy]ethyl]karbamátu hydrogenolýzou benzyloxykarbonylového zbytku a následující reakcí s 4-kyanbenzensulfonfylchloridem v přítomnosti triethylaminu.

### Příklad 10

Analogickým postupem jako je popsán v příkladu 2 se ze soli methylesteru p-[2-(p-amidinofenylsulfonamido)ethoxy]fenyloctové kyseliny s kyselinou octovou získá p-toluensulfonát p-[2-(p-amidinofenylsulfonamid)ethoxy]fenyloctové kyseliny ve formě bezbarvých krystalů o teplotě tání 210 až 211 °C (z vody).

### Příklad 11

Do roztoku 1,49 g methylesteru p-[2-(p-kyanbenzensulfonamido)ethyl]fenoxyoctové kyseliny v 15 ml pyridinu a 1,5 ml triethylaminu se zavádí při teplotě 0 až 5 °C sirovodík po dobu 60 minut. Reakční směs se potom udržuje přes noc při teplotě místnosti a potom se odpaří za sníženého tlaku k suchu. Získá se 1,65 g thioamidu, který se zahřívá v 15 ml acetonu s 15 ml methyljodidu po dobu 3 hodin k varu pod zpětným chladičem. Reakční směs se znovu odpaří za sníženého tlaku a zbytek po odpaření se míchá ve 120 ml chloroformu s 1,30 g octanu amonného a 1,0 ml octové kyseliny podobu 3 dnů při teplotě místnosti. Zbytek, který se získá po odpaření rozpouštědla, se rozpustí ve směsi methanolu a vody a získaný roztok se zfiltruje přes 30 g Levatitu M-5080. Filtrát se odpaří a zbytek se chromatografuje přes 35 g gelu MCI za použití směsi vody a methanolu v poměru 10:1 jako elučního činidla. Získá se 1,0 g čistého, amorfního hydrochloridu methylesteru p-[2-(p-amidinobenzensulfonamido)-ethyl]fenoxyoctové kyseliny.

IČ spektrum (technika KBr):

3117, 3053, 1756, 1681, 1512, 1333, 1228, 1155, 849  $\text{cm}^{-1}$ .

Výchozí látka se připraví následujícím způsobem:

Do roztoku 1,47 g hydrochloridu methylesteru 4-(2-aminoethyl)fenoxyoctové kyseliny (teplota tání 190 °C) v 75 ml methylenchloridu a 1,85 ml triethylaminu se při teplotě 0 až 5 °C během 20 minut za míchání přidá roztok 1,21 g p-kyanbenzen-sulfochloridu ve 20 ml methylenchloridu. Po 2 hodinách míchání při teplotě místnosti se reakční směs zpracuje obvyklým způsobem a surový produkt se chromatografuje na silikagelu za použití směsi chloroformu, n-propanolu a 30% amoniaku v poměru 1000:10:1 jako elučního činidla. Po překrytlování frakcí, které jsou podle chromatografie na tenké vrstvě čisté, ze směsi acetonu a hexanu se získá 1,95 g čistého methylesteru p-[2-(p-kyanbenzensulfonamido)ethyl]fenoxyoctové kyseliny ve formě bezbarvých jehlic. Teplota tání 148 až 149 °C.

### Příklad 12

Roztok 2,0 g hydrochloridu methylesteru p-[2-(p-amidinobenzensulfonamido)ethyl]fenoxyoctové kyseliny ve 100 ml ethanolu

a 50 ml 1N roztoku hydroxidu sodného se míchá 90 minut pod atmosférou argonu. Za účelem zpracování se reakční směs zneutralizuje přidáním zředěné chlorovodíkové kyseliny na pH 6 až 7 a potom se zahustí za sníženého tlaku při teplotě 50 °C. Vyloučené krystaly se odfiltrují a vysuší se při teplotě 50 °C nad hydroxidem draselným. Izoluje se 1,70 g čisté p-[2-(p-amidinobenzensulfonamido)ethyl]fenoxyoctové kyseliny. Teplota tání 292 až 293 °C.

#### Příklad 13

Postupem podle příkladu 11 se z 1,16 g methylesteru p-[(S)-2-(p-kyanbenzensulfonamido)propyl]fenoxyoctové kyseliny získá 470 mg soli methylesteru p-[(S)-2-(p-amidinobenzensulfonamido)propyl]fenoxyoctové kyseliny s kyselinou octovou o teplotě tání 208 až 210 °C (z methanolu).

Výchozí látka se získá reakcí hydrochloridu methylesteru p-[(S)-2-aminopropyl]fenoxyoctové kyseliny (teplota tání 150 až 152 °C) a p-kyanbenzensulfochloridu v pyridinu. Teplota tání 120 až 122 °C.

#### Příklad 14

Postupem popsáním v příkladu 12 a následující reakcí s jedním ekvivalentem chlorovodíkové kyseliny se ze soli methylesteru p-[(S)-2-(p-amidinobenzensulfonamido)propyl]fenoxyoctové kyseliny s kyselinou octovou (srov. příklad 13) získá čistý, amorfni hydrochlorid p-[(S)-2-(p-amidinobenzensulfonamido)propyl]fenoxyoctové kyseliny.

IČ spektrum (technika KBr):

pásky při 3342, 3102, 1680, 1609, 1510, 1324, 1206, 1161,  
847  $\text{cm}^{-1}$ .

#### Příklad 15

Postupem podle příkladu 11 se z 700 mg methylesteru p-[2-(p-kyan-N-methylfenylsulfonamido)ethyl]fenoxyoctové kyseliny získá 450 mg čistého, amorfniho hydrochloridu methylesteru p-[2-(p-amidino-N-methylfenylsulfonamido)ethyl]fenoxyoctové kyseliny.

IČ spektrum (technika KBr):

pásky při 3372, 3136, 3047, 1754, 1682, 1610, 1519, 1341,  
1219, 1159, 828  $\text{cm}^{-1}$ .

Výchozí látka se může připravit reakcí methylesteru p-[2-(p-kyanbenzensulfonamido)ethyl]fenoxyoctové kyseliny (srov. příklad 1) s butyllithiem a methyljodidem v dimethoxyethanu při teplotě místnosti. Teplota tání 82 až 83 °C.

#### Příklad 16

Postupem podle příkladu 14 se z hydrochloridu methylesteru p-[2-(p-amidino-N-methylfenylsulfonamido)ethyl]fenoxyoctové kyseliny (srov. příklad 15) získá čistý, amorfni hydrochlorid p-[2-(p-amidino-N-methylfenylsulfonamido)ethyl]fenoxyoctové kyseliny.

IČ spektrum (technika KBr):

pásky při 3277, 2942, 1692, 1609, 1512, 1421, 1335, 1227,  
1156, 823  $\text{cm}^{-1}$ .

#### Příklad 17

Postupem podle příkladu 11 se z 1,0 g methylesteru p-[2-(p-kyan-N-benzylfenylsulfonamido)ethyl]fenoxyoctové kyseliny získá 400 mg čistého, amorfního hydrochloridu methylesteru p-[2-(p-amidino-N-benzylfenylsulfonamido)ethyl]fenoxyoctové kyseliny.

IČ spektrum (technika KBr):

pásky při 3348, 3031, 1756, 1678, 1607, 1510, 1340, 1210,  
1159, 852, 724, 697  $\text{cm}^{-1}$ .

Výchozí látka se získá reakcí methylesteru p-[2-(p-kyanbenzensulfonamido)ethyl]fenoxyoctové kyseliny (srov. příklad 1) s butyllií a benzylbromidem v dimethoxyethanu při teplotě místnosti. Teplota tání 108 až 109 °C (ze směsi acetonu a hexanu).

#### Příklad 18

Postupem podle příkladu 12 se z 340 mg hydrochloridu methylesteru p-[2-(p-amidino-N-benzylfenylsulfonamido)-ethyl]fenoxyoctové kyseliny (srov. příklad 17) získá 240 mg čisté p-[2-(p-amidino-N-benzylfenylsulfonamido)ethyl]fenoxyoctové kyseliny. Teplota tání 275 až 276 °C (rozklad).

#### Příklad 19

Postupem podle příkladu 11 se z 660 mg methylesteru p-[2-(p-kyanbenzensulfonamido)-1-hydroxyethyl]fenoxyoctové kyseliny získá 300 mg čistého hydrochloridu methylesteru p-[2-(p-amidinobenzensulfonamido)-1-hydroxyethyl]fenoxyoctové kyseliny. Teplota tání 227 °C (rozklad).

Výchozí látka se získá reakcí hydrochloridu methylesteru 4-(2-amino-1-hydroxyethyl)fenoxyoctové kyseliny (teplota tání 123 až 125 °C) a p-kyanbenzylsulfonamidu v pyridinu. Teplota tání 126 až 129 °C (ze směsi acetonu a etheru).

#### Příklad 20

Postupem podle příkladu 12 se z 260 mg hydrochloridu methylesteru p-[2-(p-amidinobenzensulfonamido)-1-hydroxyethyl]fenoxyoctové kyseliny (srov. příklad 19) získá 150 mg čisté, amorfní p-[2-p-aminidobenzensulfonamido)-1-hydroxyethyl]fenoxyoctové kyseliny

IČ spektrum (technika KBr):

pásky při 3431, 3036, 1688, 1608, 1572, 1511, 1419, 1321,  
1152, 831  $\text{cm}^{-1}$ .

#### Příklad 21

Postupem podle příkladu 11 se z 650 mg methylesteru p-[2-(p-kyanbenzamid)-1-hydroxyethyl]fenoxyoctové kyseliny získá

450 mg čistého hydrochloridu methylesteru p-[2-(p-amidinobenzamido)-1-hydroxyethyl]fenoxyoctové kyseliny o teplotě tání 215 až 218 °C.

Výchozí látka se připravuje reakcí hydrochloridu methylesteru 4-(2-amino-1-hydroxyethyl)fenoxyoctové kyseliny (teplota tání 123 až 125 °C) a chloridu p-kyanbenzoové kyseliny v pyridinu. Teplota tání 140 až 142 °C (ze směsi acetonu a hexanu).

#### Příklad 23

Postupem podle příkladu 11 se z 460 mg methylesteru p-[(p-kyanfenylsulfonamido)acetyl]fenoxyoctové kyseliny získá 250 mg čistého hydrochloridu methylesteru p-[(p-amidinofenylsulfonamido)acetyl]fenoxyoctové kyseliny ve formě bílého prášku.

IČ spektrum (technika KBr):

pásky při 3375, 3078, 1751, 1680, 1599, 1511, 1333, 1217, 1170, 832  $\text{cm}^{-1}$ .

Výchozí látka se získá oxidací methylesteru p-[2-(p-kyanbensulfonamido)-1-hydroxyethyl]fenoxyoctové kyseliny oxidem manganičitým v chloroformu. Teplota tání 160 až 162 °C (ze směsi acetonu a hexanu).

#### Příklad 24

Postupem podle příkladu 12 se ze 180 mg hydrochloridu methylesteru p-[(p-amidinofenylsulfonamido)acetyl]fenoxyoctové kyseliny (příklad 23) získá 80 mg čisté, krystalické p-[(p-amidinofenylsulfonamido)acetyl]fenoxyoctové kyseliny. NMR spektrum: hodnoty  $\delta$  při 2,49, 2,50, 3,30, 4,44 (d) a 4,35 ppm.

#### Příklad 25

Postupem podle příkladu 11 se z 300 mg methylesteru p-[(p-kyanbenzamido)acetyl]fenoxyoctové kyseliny získá 120 mg čistého, krystalického hydrochloridu methylesteru p-[(p-amidinobenzamido)acetyl]fenoxyoctové kyseliny. Teplota tání 270 až 271 °C (rozklad).

Výchozí látka se získá oxidací methylesteru p-[2-(p-kyanbenzamido)-1-hydroxyethyl]fenoxyoctové kyseliny oxidem manganičitým v chloroformu. Teplota tání 200 až 203 °C.

#### Příklad 26

Směs 80 mg methylesteru p-[(p-amidinobenzamido)acetyl]fenoxyoctové kyseliny (příklad 25), 40 mg uhličitanu draselného, 10 ml ethanolu a 4 ml vody se míchá po dobu 4 hodin při teplotě místnosti pod atmosférou argonu. Ke směsi se potom přidá 10 ml vody a směs se zneutralizuje přidáním 1N roztoku kyseliny chlorovodíkové na pH 6. Potom se reakční směs zahustí za sníženého tlaku na objem 10 ml a nechá se v klidu přes noc v chladničce. Vyloučená sraženina se odfiltruje a vysuší se nad oxidem draselným ve vakuu při teplotě 50 °C. Získá se 52 mg amorfni p-[(p-amidinobenzamido)acetyl]fenoxyoctové kyseliny.

IČ spektrum (technika KBr):

pásky při 3354, 3286, 3042, 1647, 1598, 1542, 1485, 1422,  
1360, 1232, 1177, 994 a  $710\text{ cm}^{-1}$ .

#### Příklad 27

Postupem podle příkladu 11 se z 300 mg methylesteru p-[2-[p-kyan-N-(p-methoxykarbonylbenzyl)fenylsulfonamido]ethyl]fenoxyoctové kyseliny získá 170 mg čistého hydrochloridu methylesteru p-[2-[p-amidino-N-(p-methoxykarbonylbenzyl)fenylsulfonamido]ethyl]fenoxyoctové kyseliny.

IČ spektrum (technika KBr):

pásky při 3380, 2952, 1757, 1719, 1684, 1611, 1511, 1285,  
1210, 1156 a  $586\text{ cm}^{-1}$ .

Výchozí látka se získá reakcí methylesteru p-[2-(p-kyanbenzensulfonamido)ethyl]fenoxyoctové kyseliny (srov. příklad 1) s butyllithiem a p-methoxykarbonylbenzylbromidem v dimethoxyethanu při teplotě místnosti. Teplota tání 118 až 119 °C (ze směsi acetonu a hexanu).

#### Příklad 28

Postupem podle příkladu 12 se ze 150 mg hydrochloridu methylesteru p-[2-[p-amidino-N-(p-methoxykarbonylbenzyl)fenylsulfonamido]ethyl]fenoxyoctové kyseliny (srov. příklad 27) se získá 84 mg čisté, amorfni p-[2-[p-amidino-N-(p-karboxybenzyl)fenylsulfonamido]ethyl]fenoxyoctové kyseliny.

IČ spektrum (technika KBr):

pásky při 3381, 2930, 1689, 1609, 1546, 1511, 1386, 1335,  
1156, 823,  $592\text{ cm}^{-1}$ .

#### Příklad 29

Postupem podle příkladu 11 se z 2,31 g dimethylesteru [[4-[2-(p-kyanfenylsulfonamido)ethyl]-o-fenylen]dioxy]dioctové kyseliny získá 1,3 g čistého hydrochloridu dimethylesteru [[4-[2-(p-amidinofenylsulfonamido)ethyl]-o-fenylen]-dioxy]dioctové kyseliny ve formě bílého, amorfniho prášku.

IČ spektrum (technika KBr):

pásky při 3351, 3087, 2857, 1759, 1680, 1596, 1515, 1479,  
1330, 1218, 1156,  $850\text{ cm}^{-1}$ .

Výchozí látka se získá reakcí dimethylesteru 3,4-(2-aminoethyl)fenylendioxydioctové kyseliny s p-kyanbenzensulfochloridem v pyridinu. Teplota tání 130 až 131 °C (ze směsi acetonu a hexanu).

#### Příklad 30

Postupem podle příkladu 12 se z 500 mg hydrochloridu dimethylesteru [[4-[2-(p-amidinofenylsulfonamido)ethyl]-o-fenylen]dioxy]dioctové kyseliny získá 400 mg čisté, krystalické [[4-[2-(p-amidinofenylsulfonamido)ethyl]-o-fenylen]dioxy]dioctové kyseliny o teplotě tání 203 až 205 °C.

Příklad 31

Postupem podle příkladu 11 se z 960 mg methylesteru [4-[2-(p-kyanfenylsulfonamido)ethyl]-2-methoxyfenoxy]octové kyseliny se získá 830 mg čistého hydrochloridu methylesteru [4-[2-(p-amidinofenylsulfonamido)ethyl]-2-methoxyfenoxy]octové kyseliny ve formě amorfního produktu.

IČ spektrum (technika KBr):

pásky při 3365, 3091, 1749, 1681, 1605, 1515, 1329, 1262, 1219, 1151, 850, 806  $\text{cm}^{-1}$ .

Výchozí látka se získá reakcí hydrochloridu methylesteru 4-(2-aminoethyl)-2-methoxyfenoxyoctové kyseliny (teplota tání 152 až 154 °C) a p-kyanbenzensulfochloridu v pyridinu. Teplota tání 132 až 133 °C.

Příklad 32

Postupem popsaným v příkladu 12 se z 770 mg hydrochloridu methylesteru [4-[2-(p-amidinofenylsulfonamido)ethyl]-2-methoxyfenoxy]octové kyseliny (srov. příklad 31) získá 570 čisté krystalické [4-[2-(p-amidinofenylsulfonamido)ethyl]-2-methoxyfenoxy]octové kyseliny o teplotě tání 190 až 192 °C (rozklad).

Příklad 33

Postupem podle příkladu 11 se z 1,0 g methylesteru (E)-p-[2-(p-kyanfenylsulfonamido)ethyl]- $\beta$ -methylskořicové kyseliny získá 0,80 g čistého, amorfního hydrochloridu methylesteru (E)-p-[2-(p-amidinofenylsulfonamido)ethyl]- $\beta$ -methylskořicové kyseliny.

Výchozí látka se získá reakcí hydrochloridu methylesteru 4-(2-aminoethyl)- $\beta$ -methylskořicové kyseliny (teplota tání 197 až 199 °C) a p-kyanbenzensulfochloridu v pyridinu. Teplota tání 118 až 120 °C.

Příklad 34

Postupem podle příkladu 12 se za prodloužení reakční doby na 24 hodin z 300 mg hydrochloridu methylesteru (E)-p-[2-(p-amidinofenylsulfonamido)ethyl]- $\beta$ -methylskořicové kyseliny získá 140 mg čisté, amorfní (E)-p-[2-(p-amidinofenylsulfonamido)ethyl]- $\beta$ -methylskořicové kyseliny.

IČ spektrum (technika KBr):

při 3393, 2926, 1698, 1627, 1556, 1479, 1385, 1329, 1246, 1156, 1093, 832, 597  $\text{cm}^{-1}$ .

Příklad 35

300 mg hydrochloridu methylesteru (E)-p-[2-(p-amidinofenylsulfonamido)ethyl]- $\beta$ -methylskořicové kyseliny se rozpustí ve 40 ml methanolu a 40 ml octové kyseliny a po přidání 300 mg 10% paladia na aktivním uhlí jako katalyzátoru se hydrogenuje až do spotřebování 1 ekvivalentu vodíku při atmosférickém tlaku a při teplotě místnosti. Po odfiltrování katalyzátoru a po odpaření rozpouštědla se získá 273 mg amorfního

hydrochloridu methylesteru p-[2-(p-amidinofenylsulfonamido)ethyl]- $\beta$ -methylhydroskořicové kyseliny.

#### Příklad 36

Postupem podle příkladu 12 za prodloužení reakční doby na 4 hodiny se z 200 mg hydrochloridu methylesteru p-[2-(p-amidinofenylsulfonamido)ethyl]- $\beta$ -methylhydroskořicové kyseliny získá 120 mg čisté, krystalické p-[2-(p-amidinofenylsulfonamido)ethyl]- $\beta$ -methylhydroskořicové kyseliny o teplotě tání nad 200 °C.

#### Příklad 37

Postupem podle příkladu 11 se z 3,70 g hydrochloridu ethylesteru (E)-5-[(RS)-2-(p-kyanbenzamido)propyl]- $\beta$ -methyl-2-thiofenakrylové kyseliny získá 2,3 g amorfního hydrochloridu ethylesteru (E)-5-[(RS)-2-(p-amidinobenzamido)propyl]- $\beta$ -methyl-2-thiofenakrylové kyseliny.

IČ spektrum (technika KBr):

pásky při 3254, 3057, 1700, 1679, 1638, 1611, 1541, 1485, 1290, 1164, 861, 712  $\text{cm}^{-1}$ .

Výchozí látka se připravuje reakcí ethylesteru (E)-5-[(RS)-2-aminopropyl]- $\beta$ -methyl-2-thiofenakrylové kyseliny s p-kyanbenzoylchloridem v pyridinu. Teplota tání 153 až 154 °C (ze směsi acetonu a hexanu).

#### Příklad 38

Postupem podle příkladu 34 se z 435 mg hydrochloridu ethylesteru (E)-5-[(RS)-2-(p-amidinobenzamido)propyl]- $\beta$ -methyl-2-thiofenakrylové kyseliny (příklad 37) se získá 220 mg čisté (E)-5-[(RS)-2-(p-amidinobenzamido)propyl]- $\beta$ -methyl-2-thiofenakrylové kyseliny. Teplota tání nad 230 °C.

#### Příklad 39

Postupem podle příkladu 35 se ze 700 mg hydrochloridu ethylesteru (E)-5-[(RS)-2-(p-amidinobenzamido)propyl]- $\beta$ -methyl-2-thiofenakrylové kyseliny získá 360 mg čistého, krystalického hydrochloridu ethylesteru (RS)-5-[(RS)-2-(p-amidinobenzamido)propyl]- $\beta$ -methyl-2-thiofenpropionové kyseliny.

IČ spektrum (technika KBr):

pásky při 3397, 2929, 1733, 1680, 1636, 1548, 1485, 1278, 1021, 864  $\text{cm}^{-1}$ .

#### Příklad 40

Postupem podle příkladu 12 se z 320 mg hydrochloridu ethylesteru (RS)-5-[(RS)-2-(p-amidinobenzamido)propyl]- $\beta$ -methyl-2-thiofenpropionové kyseliny (srov. příklad 39) se získá 260 mg bezbarvé, amorfni (RS)-5-[(RS)-2-(p-amidinobenzamido)propyl]- $\beta$ -methyl-2-thiofenpropionové kyseliny.

IČ spektrum (technika KBr):

pásky při 3262, 2928, 1633, 1557, 1499, 1401, 1155, 869, 698  $\text{cm}^{-1}$ .

Příklad 41

Postupem podle příkladu 11 se ze 770 mg methylesteru p-[2-(p-kyanbenzamido)ethyl]hydroskořicové kyseliny získá 530 mg čistého hydrochloridu methylesteru p-[2-(p-amidinobenzamido)ethyl]hydroskořicové kyseliny.

IČ spektrum (technika KBr):

pásky při 3297, 3088, 1735, 1682, 1633, 1548, 1487, 1295,  
1172, 864  $\text{cm}^{-1}$ .

Výchozí látka se získá reakcí hydrochloridu methylesteru 4-(2-aminoethyl)hydroskořicové kyseliny s p-kyanbenzoylchloridem v methylenchloridu v přítomnosti triethylaminu. Teplota tání 142 až 144 °C.

Příklad 42

Postupem podle příkladu 12 se z 490 mg hydrochloridu methylesteru p-[2-(p-amidinobenzamido)ethyl]hydroskořicové kyseliny se získá 3430 mg čisté krystalické p-[2-(p-amidinobenzamido)ethyl]hydroskořicové kyseliny o teplotě tání nad 230 °C.

Příklad 43

Postupem podle příkladu 11 se z 1,0 g hydrochloridu methylesteru p-[3-(p-kyanbenzamido)propyl]fenyloctové kyseliny získá 0,75 g čistého hydrochloridu methylesteru p-[3-(p-amidinobenzamido)propyl]fenyloctové kyseliny.

IČ spektrum (technika KBr):

pásky při 3261, 3059, 1734, 1680, 1638, 1545, 1484, 1436,  
1155, 1014, 863  $\text{cm}^{-1}$ .

Výchozí látka se získá reakcí hydrochloridu methylesteru 4-(3-aminopropyl)fenyloctové kyseliny (teplota tání 168 až 171 °C) s p-kyanbenzoylchloridu v methylenchloridu v přítomnosti triethylaminu. Teplota tání 122 až 124 °C (ze směsi acetonu a hexanu).

Příklad 44

Postupem podle příkladu 12 a následujícím převedením na hydrochlorid pomocí chlorovodíkové kyseliny se ze 650 mg hydrochloridu methylesteru p-[3-(p-amidinobenzamido)propyl]fenyloctové kyseliny získá 420 mg hydrochloridu p-[3-aminidobenzamido)propyl]fenyloctové kyseliny ve formě amorfního prášku.

IČ spektrum (technika KBr):

pásky při 3498, 2923, 1670, 1643, 1545, 1517, 1389, 1280,  
1136, 839, 707  $\text{cm}^{-1}$ .

Příklad 45

Postupem podle příkladu 11 se z 1,0 g methylesteru p-[3-(p-kyanfenylsulfonamido)propyl]fenyloctové kyseliny získá 510 mg čistého, amorfního hydrochloridu methylesteru p-[3(p-amidinofenylsulfonamido)propyl]fenyloctové kyseliny.



IČ spektrum (technika KBr):

pásky při 3420, 3257, 3105, 1718, 1659, 1775, 1520, 1477,  
1339, 1227, 1152, 851, 806  $\text{cm}^{-1}$ .

Výchozí látka se získá reakcí hydrochloridu methylesteru 4-(3-aminopropyl)fenyloctové kyseliny (teplota tání 168 až 171 °C) s p-kyanbenzensulfochloridem v methylenchloridu a v přítomnosti triethylaminu. Teplota tání 149 až 151 °C (ze směsi acetonu a hexanu).

#### Příklad 46

Postupem podle příkladu 12 se z 510 mg hydrochloridu methylesteru p-[3-(p-amidinofenylsulfonamid)propyl]fenyloctové kyseliny (srov. příklad 45) získá 340 mg čisté, krystalické p-[3-(p-amidinofenylsulfonamido)propyl]fenyloctové kyseliny o teplotě tání nad 250 °C.

#### Příklad 47

Postupem podle příkladu 11 se z 1,0 g methylesteru p-[2-(4-kyan-3-pyridylamido)ethyl]fenoxyoctové kyseliny získá 890 mg čistého, amorfního hydrochloridu methylesteru p-[2-(4-amidino-3-pyridylamido)ethyl]fenoxyoctové kyseliny.

IČ spektrum (technika KBr):

pásky při 3430, 3242, 3063, 1762, 1695, 1643, 1515, 1437,  
1215, 1081  $\text{cm}^{-1}$ .

Výchozí látka se připraví reakcí 6-kyannikotinové kyseliny (teplota tání 184 až 186 °C) s ethylesterem chlormravenčí kyseliny v přítomnosti 4-ethylmorfolinu a následující reakcí s hydrochloridem methylesteru 4-(2-aminoethyl)fenoxyoctové kyseliny v tetrahydrofuranu. Teplota tání 147 až 149 °C (ze směsi acetonu a hexanu).

#### Příklad 48

Postupem podle příkladu 12 se z 800 mg hydrochloridu methylesteru p-[2-(4-amidino-3-pyridylamido)ethyl]fenoxyoctové kyseliny (srov. příklad 47) získá 625 mg čisté, krystalické p-[2-(4-amidino-3-pyridylamido)ethyl]fenoxyoctové kyseliny. Teplota tání nad 200 °C.

#### Příklad 49

Postupem podle příkladu 11 se z 530 mg dimethylesteru p,p'-[[p-kyanbenzoyl]imino]diethylen]dihydroskořicové kyseliny získá 220 mg čistého, amorfního hydrochloridu dimethylesteru p,p'-[[p-amidinobenzoyl]imino]diethylen]dihydroskořicové kyseliny.

IČ spektrum (technika KBr):

pásky při 3010, 2945, 1794, 1682, 1612, 1514, 1495, 1205,  
1018, 851  $\text{cm}^{-1}$ .

Výchozí látka se získá reakcí p-kyanbenzolchloridu s dimethylesterem N,N-bis-[4-(2-aminoethyl)dihydroskořicové kyseliny. Posléze zmíněná sloučenina se získá katalytickou hydrogenací methylesteru 4-(2-nitroethylen)skořicové kyseliny

v methanolu v přítomnosti paladia na uhlí.

#### Příklad 50

Postupem podle příkladu 12 se z 210 mg hydrochloridu dimethylesteru p,p'[[p-amidinobenzoyl]imino]diethylen]dihydroskořicové kyseliny získá 115 mg čisté, krystalické p,p'-[[p-amidoinobenzoyl]imino]diethylen]dihydroskořicové kyseliny. Teplota tání nad 220 °C.

#### Příklad 51

Postupem podle příkladu 11 se z 940 mg methylesteru p-[2-[(p-kyanfenyl)karbamoyl]ethyl]fenoxyoctové kyseliny získá 600 mg krystalického hydrochloridu methylesteru p-[2-[(p-amidinofenyl)karbamoyl]ethyl]fenoxyoctové kyseliny o teplotě tání 230 až 232 °C.

Výchozí látka se získá reakcí 3-(4-hydroxyfenyl)propionové kyseliny s ethylesterem chlormravenčí kyseliny, 4-ethylmorfolinem a p-aminobenzonitrilem za vzniku p-[2-[(p-kyanfenyl)karbamoyl]-fenolu (teplota tání 169 až 172 °C) a následující etherifikací za použití směsi methylesteru bromoctové kyseliny a hydroxidu draselného v acetonu. Teplota tání 140 až 143 °C (ze směsi acetonu a hexanu).

#### Příklad 52

Postupem podle příkladu 12 se z 570 mg hydrochloridu methylesteru p-[2-[(p-amidinofenyl)karbamoyl]ethyl]fenoxyoctové kyseliny získá 450 mg p-[2-[(p-amidinofenyl)karbamoyl]-ethyl]fenoxyoctové kyseliny o teplotě tání nad 250 °C.

#### Příklad 53

Postupem podle příkladu 11 se z 1,02 g methylesteru  $\alpha$ -[(p-kyanbenzyl)karbamoyl]-p-tolyloxyoctové kyseliny získá 0,8 g čistého amorfního hydrochloridu methylesteru  $\alpha$ -[(p-amidobenzyl)karbamoyl]-p-tolyloxyoctové kyseliny.

IČ spektrum (technika KBr):

pásky při 3376, 3263, 3060, 1751, 1654, 1612, 1511, 1180, 1080  $\text{cm}^{-1}$ .

Výchozí látka se získá reakcí 4-hydroxyfenyloctové kyseliny s ethylesterem chlormravenčí kyseliny a 4-ethylmorfolinem a následující reakcí s p-kyanbenzylaminem za vzniku p-[(p-kyanbenzyl)karbamoyl]methyl]fenolu (teplota tání 176 až 178 °C) a následující etherifikací za použití směsi methylesteru bromoctové kyseliny a hydroxidu draselného v acetonu. Teplota 143 až 145 °C (ze směsi acetonu a hexanu).

IČ spektrum (technika KBr):

pásky při 3284, 3034, 2232, 1747, 1637, 1610, 1536, 1509, 1374, 1219, 1093, 810  $\text{cm}^{-1}$ .

#### Příklad 54

Postupem podle příkladu 12 se z 391 mg hydrochloridu methylesteru  $\alpha$ -[(p-amidinobenzyl)karbamoyl]-p-tolyloxyoctové

kyseliny získá 305 mg amorfni  $\alpha$ -[(p-amidinobenzyl)karbamoyl]-p-tolyloxyoctové kyseliny.

IČ spektrum (technika KBr):

pásky při 3289, 3044, 1697, 1651, 1612, 1409, 1249, 1222, 1057, 850, 775  $\text{cm}^{-1}$ .

#### Příklad 55

Postupem podle příkladu 11 se z 400 mg methylesteru p-[(p-kyanfenylethyl)karbamoyl]fenoxyoctové kyseliny získá 322 mg čistého amorfni hydrochloridu methylesteru p-[(p-amidino-fenylethyl)karbamoyl]fenoxyoctové kyseliny.

IČ spektrum (technika KBr):

pásky při 3400, 3175, 1755, 1694, 1640, 1608, 1550, 1509, 1435, 1294, 1086, 764  $\text{cm}^{-1}$ .

Výchozí látka se získá reakcí 4-hydroxybenzoové kyseliny s ethylesterem chlormravenčí kyseliny a 4-ethylmorfolinem a následujícím přidáním p-kyanfenethylaminu za vzniku p-[(p-kyanfenethyl)karbamoyl]fenolu a následující etherifikací za použití směsi methylesteru bromoctové kyseliny a hydroxidu draselného v acetonu.

#### Příklad 56

Postupem podle příkladu 12 se z 260 mg hydrochloridu methylesteru p-[(p-amidinofenethyl)karbamoyl]fenoxyoctové kyseliny získá 190 mg bezbarvé, amorfni p-[(p-amidinofenethyl)karbamoyl]fenoxyoctové kyseliny.

IČ spektrum (technika KBr):

pásky při 3373, 3057, 1694, 1638, 1608, 1575, 1542, 1500, 1409, 1313, 1227, 1179, 1055, 766  $\text{cm}^{-1}$ .

#### Příklad 57

Postupem podle příkladu 11 se z 1,0 g methylesteru p-[2-(p-kyanbenzamido)-1-hydroxyethyl]hydroskořicové kyseliny získá 0,9 g hydrochloridu methylesteru p-[2-(p-amidinobenzamido)-1-hydroxyethyl]hydroskořicové kyseliny ve formě čistého amorfni produktu.

IČ spektrum (technika KBr):

pásky při 3294, 3087, 1729, 1682, 1651, 1545, 1483, 1292, 863  $\text{m}^{-1}$ .

Výchozí látka se získá reakcí hydrochloridu methylesteru 4-(2-amino-1-hydroxyethyl)hydroskořicové kyseliny (teplota tání 141 až 144 °C) a chloridu p-kyanbenzoové kyseliny ve směsi methylenchloridu a triethylaminu. Teplota tání 139 až 141 °C (ze směsi acetonu a hexanu).

IČ spektrum (technika KBr):

pásky při 3324, 2237, 1736, 1644, 1549, 1501, 1293, 1170, 841  $\text{cm}^{-1}$ .

Příklad 58

Postupem podle příkladu 12 se z 920 mg hydrochloridu methylesteru p-[2-(p-amidinobenzamido)-1-hydroxyethyl]hydro-skořicové kyseliny získá 690 mg čisté p-[2-(p-amidinobenzamido)-1-hydroxyethyl]hydro-skořicové kyseliny. Teplota tání nad 250 °C.

Příklad 59

Postupem podle příkladu 11 se z 2,1 g methylesteru p-[(p-kyanbenzamido)acetyl]hydro-skořicové kyseliny získá 1,41 g bezbarvého, amorfního hydrochloridu methylesteru p-[(p-amidinobenzamido)acetyl]acetyl]hydro-skořicové kyseliny.

IČ spektrum (technika KBr):

pásky při 3371, 3045, 1737, 1680, 1650, 1605, 1538, 1484, 1229, 864  $\text{cm}^{-1}$ .

Výchozí látka se získá oxidací methylesteru p-[2-(p-kyanbenzamido)-1-hydroxyethyl]hydro-skořicové kyseliny (srov. příklad 47) pomocí oxidu manganického v chloroformu. Teplota tání 160 až 161 °C (ze směsi acetonu a hexanu).

Příklad 60

100 mg hydrochloridu methylesteru p-[(p-amidinobenzamido)acetyl]hydro-skořicové kyseliny se zahřívá se 4 ml 2N roztoku chlorovodíkové kyseliny po dobu 60 minut na teplotu 100 °C. Potom se reakční směs ochladí, přidají se k ní 4 ml vody a směs se míchá 2 hodiny při teplotě 5 °C. Potom se vyloučené krystaly odfiltrují a vysuší se za sníženého tlaku nad oxidem draselným. Získá se 70 mg čistého hydrochloridu p-[(p-amidinobenzamido)acetyl]hydro-skořicové kyseliny o teplotě tání 273 až 274 °C (rozklad).

Příklad 61

Roztok 200 hydrojodidu methylesteru [[ $\alpha$ -(p-amidinohydro-cinnamamido)-p-tolyl]oxy]octové kyseliny (5:4) v 10 ml methanolu a 0,5 ml 1N roztoku hydroxidu sodného se míchá 2 hodiny a po přidání další části 0,5 ml 1N roztoku hydroxidu sodného se znovu míchá 2 hodiny při teplotě místnosti. Po přidání 2 ml vody se rozpouštědlo odpaří, zbylý vodný roztok se upraví přidáním 1M roztoku hydrogensíranu draselného na pH 2 a provede se extrakce ethylacetátem. Odfiltrováním nerozpustných podílů a čištěním zbytku z organické fáze chromatografickým (reversní fáze) na silikagelu Merck RP18 derivatisovaného oktadecylovými skupinami za použití vody jako elučního činidla se získá 77 mg [[ $\alpha$ -(p-amidinohydrocinnamamido)-p-tolyl]oxy]octové kyseliny ve formě bílého prášku o teplotě tání 180 °C (rozklad).

Ester, kterého se používá jako výchozí látky, se může vyrobit následujícím způsobem:

A. K suspenzi 350 mg p-kyanhydro-skořicové kyseliny a 463 mg hydrochloridu methylesteru p-aminomethylfenoxycetové kyseliny ve 20 ml směsi dimethylformamidu a tetrahydrofuranu (1:1)

se přidá ze míchání a za chlazení na teplotu 0 °C 404 mg N-methylmorfolinu a 758 mg O-benzotriazolyl-N,N,N,N-tetramethyluroniumhexafluorofosfátu. Po 90 minutách reakční doby při teplotě místnosti se reakční směs odpaří ve vysokém vakuu k suchu, olejovitý zbytek se rozpustí v ethylacetátu a tento roztok se promyje 5% roztokem hydrogenuhličitanu sodného, vodou, 2M roztokem hydrogensíranu draselného a nasyceným roztokem chloridu sodného. Surový produkt získaný z organické fáze se čistí chromatografickým na silikagelu za použití ethylacetátu jako elučního činidla a produkt se překrystaluje ze směsi ethylacetátu a hexanu. Získá se 630 mg methyl-[ $\alpha$ -(p-kyanhydrocinnamamido)-p-tolyloxy]acetátu.

B. Roztok 585 mg produktu z odstavce A) v 60 ml pyridinu a 4 ml triethylaminu se při teplotě místnosti nasatí sirovodíkem a ponechá se přes noc při teplotě místnosti. Po odpaření za sníženého tlaku se zbytek vyjme vodou a provede se extrakce ethylacetátem. Surový olejovitý produkt se čistí chromatografickým na silikagelu za použití směsi ethylacetátu a methanolu (99:1, objem/objem) jako elučního činidla. Výtěžek: 560 mg methyl-[( $\alpha$ -[p-(thiokarbamoyl)hydrocinnamamido]-p-tolyl]-oxy]acetátu.  
Teplota tání 135 °C.

C. 560 mg thioamidu produktu z odstavce B) se rozpustí v 50 ml acetonu, k získanému roztoku se přidají 2 ml methyljodidu a reakční směs se zahřívá 45 minut k varu pod zpětným chladičem. Surový methyl-[[ $\alpha$ -(p-methylthiokarboximidohydrocinnamamido)-p-tolyl]oxy]acetát-hydrojodid, získaný po odpaření rozpouštědla za sníženého tlaku, se bez dalšího čištění použije pro příští stupeň. Roztok 575 g produktu z tohoto předstupně ve 40 ml methanolu se smísí s přísávkem 125 mg amoniumacetátu a reakční směs se zahřívá 6 hodin k varu pod zpětným chladičem. Zbytek získaný po odpaření rozpouštědla za sníženého tlaku se přivede ke krystalizaci za použití směsi ethylacetátu a hexanu. Získá se 401 mg methyl-[[ $\alpha$ -(p-amidinohydrocinnamamido)-p-tolyl]oxy]-acetát-hydrojodidu (5:4) o teplotě 155 °C.

Hmotové spektrum (FAB): 370 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Příklad 62

Analogickým postupem jako je popsán v příkladu 61 se zmýdelněním methyl-[p-(p-amidinohydrocinnamamido)fenoxy]acetát-hydrojodidu (1:1) získá [p-(p-amidinohydrocinnamamido)fenoxy]octová kyselina o teplotě tání nad 300 °C (z vody.).

Ester, který se používá jako výchozí látka, se může připravit následujícím způsobem:

A. Analogickým postupem jako je popsán v příkladu 61, odstavec A), se kopulací p-kyanhydroskořicové kyseliny a hydrochloridu methylesteru p-aminofenoxyoctové kyseliny získá methyl-[p-(p-kyanhydrocinnamamido)fenoxy]acetát o teplotě tání 141 °C (ze směsi ethylacetátu a hexanu) a z této sloučeniny se analogickým postupem jako je popsán v příkladu 61, odstavec B), thionací methyl-[p-[p-(thiokarbamoyl)hydrocinnamamido]fenoxy]acetátu,

teplota tání 80 °C (z ethylacetátu), získá po methylaci methyljodidem methyl-[p-[p-[1-(methylthio)formimidoyl]hydrocin-namamido]fenoxy]acetát-hydrojodid, teplota tání 189 °C (z acetonu), ze kterého se amonolýzou získá methyl-[p-(p-amidinohydrocinnamamido)fenoxy]acetát-hydrojodid, teplota tání 203 až 205 °C (ze směsi ethylacetátu a hexanu).

#### Příklad 63

120 mg methylesteru [p-[(E)-p-amidinocinnamamido]fenoxy]-octové kyseliny se zahřívá ve 12 ml koncentrované chlorovodíkové kyseliny za zavádění proudu argonu k varu pod zpětným chladičem a reakční směs se ještě za horka zfiltruje. Získaný hydrochlorid [p-[(E)-p-amidinocinnamamido]fenoxy]octové kyseliny se promyje malým množstvím koncentrované chlorovodíkové kyseliny a hexanem a vysuší se nad hydroxidem draselným při 40 °C. Získají se žluté krystaly o teplotě tání 290 °C (rozklad).

Výchozí látka se může připravit následujícím způsobem:

A. Analogickým postupem jako je popsán v příkladu 61, odstavec A) se kopulací p-kyanskořicové kyseliny a hydrochloridu methylesteru p-aminofenoxyoctové kyseliny získá methyl-[p-[(E)-p-kyancinnamamido]fenoxy]acetát. Produkt se získá ve formě žlutých krystalů o teplotě tání 197 °C (ze směsi ethylacetátu a hexanu).

B. 1,52 g produktu z odstavce A) se suspenduje ve 106 ml dioxanu, načež se přidají 2 ml etheru a 0,42 g methanolu a směs se ochladí na teplotu 5 °C. Za silného míchání se zavede 1,40 g plynného chlorovodíku při této teplotě. V míchání a chlazení se pokračuje ještě 3 hodiny. Reakční směs se dále míchá po dobu 2 dnů při teplotě místnosti, poté se nerozpustný podíl odfiltruje, promyje se etherem a vysuší se za sníženého tlaku.

209 mg tohoto produktu se suspenduje v 50 ml ethanolu a směs se ochladí na teplotu 5 °C. K této ochlazené směsi se přidává tak dlouho ethanolický roztok amoniaku (9 g/100 ml), až vznikne patrný nadbytek amoniaku. Reakční směs se zahřívá přes noc za míchání na teplotu 70 °C a zfiltruje se ještě v horkém stavu za účelem odstranění nerozpustných podílů. Rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku na objem asi 8 ml a methylester [p-[(E)-p-amidinocinnamamido]fenoxy]octové kyseliny se přivede přidáním hexanu ke krystalizaci. Získají se žluté krystaly o teplotě tání od 235 °C.

Výtěžek: 136 mg (68 % teorie).

#### Příklad 64

Analogickým způsobem jako je popsán v příkladu 1 se z methylesteru N-(p-kyanbenzoyl)-3-[p-[(p-[(ter.butoxykarbonyl)-methoxy)fenyl]-D-alaninu získá methylester N-(p-amidinobenzoyl)-3-[p-(terc.butoxykarbonyl)methoxy)fenyl]-D-alaninu ve formě světležluté pěny.

Výchozí látka se může vyrobit následujícím způsobem:

Methylester (R)-N-benzyloxykarbonyltyrosinu se může nechat reagovat analogickým způsobem jako je popsán v příkladu 3 s terc.butylesterem bromoctové kyseliny v přítomnosti uhličitanu draselného za vzniku methylesteru N-benzyloxykarbonyl-3-[p-[(terc.butoxykarbonyl)methoxy]fenyl]-D-alaninu. Bezbarvý olej se hydrogenuje v methanolu po přidání 5% paladia na uhlí v třepací aparatuře při teplotě místnosti za atmosférického tlaku, přičemž se po filtraci a po odstranění rozpouštědla může získat ve formě bezbarvého oleje methylester 3-[p-[(terc.butoxykarbonyl)methoxy]fenyl]-D-alaninu.

Z 1,65 g methylesteru 3-[p-[(terc.butoxykarbonyl)methoxy]fenyl]-D-alaninu se může po reakci s 0,87 g chloridu 4-kyanbenzoové kyseliny a 1,08 g triethylaminu v chloroformu po obvyklém zpracování a chromatografování na silikagelu za použití směsi etheru a petroletheru v poměru 1:1 jako elučního činidla získat 1,8 g methylesteru N-(p-kyanbenzoyl)-3-[p-[(terc.butoxykarbonyl)methoxy]fenyl]-D-alaninu ve formě bezbarvé pryskyřice.

#### Příklad 65

462 mg methylesteru N-(p-amidinobenzoyl)-3-[p-[(terc.butoxykarbonyl)methoxy]fenyl]-D-alaninu se ponechá v klidu ve směsi 4,5 ml methylenchloridu a 3,5 ml trifluoroctové kyseliny 2 hodiny při teplotě místnosti. Potom se reakční směs zahustí za sníženého tlaku a zbytek se rozmíchá s diethyletherem. Získaný oranžový prášek se chromatografuje na silikagelu za použití vody a poté směsi vody a acetonitrilu v poměru 9:1 jako elučního činidla. Žluté krystaly získané po odstranění rozpouštědla, tj. 160 mg trifluoracetátu [p-[(R)-2-(p-amidinobenzamido)-2-(methoxykarbonyl)ethyl]fenoxy]-octové kyseliny, tají při 153 až 155 °C. Optická otáčivost  $[\alpha]_D^{20} = + 48,6^\circ$  (methanol, c = 0,97).

#### Příklad 66

Analogickým postupem jako je popsán v příkladu 2 se z 232 mg soli [p-[(R)-2-(p-amidinobenzamido)-2-(methoxykarbonyl)ethyl]fenoxy]octové kyseliny s trifluoroctovou kyselinou hydrolyzou methanolickým, vodným roztokem hydroxidu sodného a následující neutralizací p-toluensulfonovou kyselinou získá 98 mg monohdrátu N-(p-amidinobenzoyl)-3-[p-(karboxymethoxy)fenyl]-D-alaninu ve formě bezbarvých krystalů o teplotě tání 191 až 193 °C.

#### Příklad 67

Analogickým postupem jako je popsán v příkladu 1 se z methylesteru p-[2-(p-kyanbenzamid)ethyl]-β-methylskořicové kyseliny získá sůl methylesteru (E)-p-[2-(p-amidinobenzamid)ethyl]-β-methylskořicové kyseliny s kyselinou octovou. Teplota tání 196 °C.

Výchozí látka se může vyrobit z hydrochloridu methylesteru p-2-aminoethyl-β-methylskořicové kyseliny (srov. EP-A1-25331) a p-kyanbenzoylchloridu. Teplota tání 162 až 164 °C.

Příklad 68

190 mg methylestru (E)-p-[2-(p-amidinobenzamido)ethyl]- $\beta$ -methylskořicové kyseliny skýtá po hydrogenaci v methanolu v přítomnosti 10% paladia na uhlí za atmosférického tlaku při teplotě místnosti po 24 hodinách 113 mg krystalické soli methylesteru rac-p-[2-(p-amidinobenzamido)ethyl]- $\beta$ -methylhydroskořicové kyseliny s kyselinou octovou.

Příklad 69

113 mg methylesteru rac-p-[2-(p-amidinobenzamido)ethyl]- $\beta$ -methylhydroskořicové kyseliny se rozpustí ve směsi methanolu a 2N roztoku hydroxidu sodného a směs se ponechá v klidu přes noc při teplotě místnosti. Po odstranění rozpouštědla se zbytek rozpustí v horkém methanolu a k získanému roztoku se přidá ether. Vyloučené krystaly se odfiltrují a vysuší se ve vysokém vakuu, přičemž se získá 52 mg sodné soli rac-p-[2-(p-amidinobenzamido)ethyl]- $\beta$ -methylhydroskořicové kyseliny. Teplota tání nad 200 °C.

Příklad 70

Analogickým postupem jako je popsán v příkladu 1 se z methylesteru [[ $\alpha$ -[2-(p-kyanfenyl)acetamido]-p-tolyl]oxy]octové kyseliny získá sůl methylesteru [[ $\alpha$ -[2-(p-amidinofenyl)acetamido]-p-tolyl]octové kyseliny s kyselinou octovou. Teplota tání 97 °C (z methanolu).

Výchozí látka se může vyrobit následujícím způsobem (srov. DE-OS 2320387):

1,61 g hydrochloridu methylesteru p-aminomethylfenoxyoctové kyseliny se nechá reagovat s 2,32 g p-kyanfenyloctovou kyselinou v přítomnosti 1,79 g 2-chlor-4,6-dimethoxy-1,3,5-triazinu, způsobem popsáným v příkladu 1. Po zpracování a překrystalování surového produktu ze směsi dichlormethanu a etheru se získá 680 mg methylesteru [[ $\alpha$ -[2-(p-kyanfenyl)acetamido]-p-tolyl]oxy]octové kyseliny o teplotě tání 147 °C.

Příklad 71

200 mg acetátu methylesteru [[ $\alpha$ -[2-(p-amidinofenyl)acetamido]-p-tolyl]oxy]octové kyseliny se ponechá přes noc při teplotě místnosti ve 4 ml směsi methanolu a 2N roztoku hydroxidu sodného (3:1). Vyloučené krystaly se promyjí směsí vody a etheru a vysuší se ve vysokém vakuu. Získá se 117 mg sodné soli [[p-[2-(p-amidinofenyl)acetamido]-p-tolyl]octové kyseliny. Teplota tání nad 200 °C.

Příklad 72

Analogickým postupem jako je popsán v příkladu 1 se z methylesteru N-benzyl-N-[p-[2-(p-kyanbenzamido)ethyl]fenyl]glycinu získá methylester N-benzyl-N-[p-[2-(p-amidinobenzamido)ethyl]fenyl]glycinu o teplotě tání 193 až 194 °C (z ethanolu).



Výroba výchozí látky (srov. DE-OS 3622865):

920 mg sulfátu methylesteru N-[p-[2-aminoethyl]fenyl]glycinu se nechá reagovat analogickým postupem jako je popsán v příkladu 3 s 4-kyanbenzoylchloridem za vzniku methylesteru N-[p-[2-(p-kyanbenzamido)ethyl]fenyl]glycinu. Teplota tání 161 až 162 °C (z toluenu).

K roztoku 675 mg methylesteru N-[p-[2-(p-kyanbenzamido)ethyl]fenyl]glycinu v 15 ml chloroformu se přidá 1,2 ml triethylaminu a 3 ml benzylesteru chlormravenčí kyseliny (50% roztok v toluenu). Reakční směs se udržuje přes noc při teplotě 50 °C. Po zpracování a chromatografování na silikagelu za použití směsi etheru a petroletheru v poměru 2:1 se může izolovat 500 mg krystalického methylesteru N-benzyl-N-[p-[2-(p-kyanbenzamido)ethyl]fenyl]glycinu. Teplota tání 123 až 124 °C.

### Příklad 73

a) Z 3,14 g terc.butylesteru p-[(R)-2-(p-kyanbenzamido)-3-hydroxypropyl]fenoxyoctové kyseliny lze po sobě následujícími reakcemi se směsí sirovodíku a pyridinu, se směsí methyljodidu a acetonu a se směsí octanu amonného a methanolu, způsobem popsaným v příkladu 1, získat po chromatografování na silikagelu za použití směsi vody a methanolu (100:0 → 1:1) jako elučního činidla získat terc.butylester p-[(R)-2-(p-amidinobenzamido)-3-hydroxypropyl]fenoxyoctové kyseliny ve formě bílé pěny.

Výtěžek 1,2 g.

Hmotové spektrum: 428 (M+1).

b) Z 427 mg produktu získaného v příkladu 73a) lze po hydrolýze za použití směsi 2N roztoku kyseliny chlorovodíkové a tetrahydrofuranu (1:1) při teplotě 50 °C a následujícím chromatografováním na silikagelu za použití směsi vody a methanolu (100:0 → 0:100) jako elučního činidla získat 136 mg p-[(R)-2-(p-amidinobenzamido)-3-hydroxypropyl]fenoxyoctové kyseliny o teplotě tání 238 až 240 °C.

Výroba výchozí látky:

Redukcí 7,63 g methylesteru 3-[p-[(terc.butoxykarbonyl)methoxy]fenyl]-N-(p-kyanbenzoyl)-D-alaninu (srov. příklad 64) lithiumborhydridem v methanolu se získá po zpracování a chromatografování na silikagelu za použití směsi methylenchloridu a methanolu (100:0 → 9:1) jako elučního činidla 3,14 g terc.butylesteru p-[(R)-2-(p-kyanbenzamido)-3-hydroxypropyl]fenoxyoctové kyseliny ve formě bílé pěny.

IČ spektrum: 3389, 2231, 1752, 1645  $\text{cm}^{-1}$ .

### Příklad 74

Po reakci 1,4 g dimethylesteru [4-[p-kyan-N-methylbenzamido)acetyl-o-fenyl]endioxo]dioctové kyseliny, tak jak je popsána v příkladu 1, se po chromatografování na silikagelu za použití směsi vody a methanolu (100:0 → 4:1) jako elučního činidla izoluje 205 mg dimethylesteru [[4-[p-amidino-N-methylbenzamido)-acetyl]-O-fenyl]endioxo]dioctové kyseliny o teplotě tání 177 až 178 °C.

## Výroba výchozí látky:

1) K roztoku 2,17 g adrenalon-hydrochloridu ve 26 ml směsi dimethylformamidu a pyridinu v poměru 10:3 se přidá 1,65 g chloridu 4-kyanbenzoové kyseliny. Po 1 hodině se reakční směs vylíje na ledovou vodu. Reakce se upraví přidáním 2N roztoku kyseliny chlorovodíkové na kyselou hodnotu pH, směs se míchá 35 minut a vyloučené krystaly se odfiltrují. Po chromatografování na sílikagelu za použití směsi methylenchloridu a methanolu (100:0 → 98:2) jako elučního činidla se získá 1,06 g p-kyan-N-methylbenzamido-3,4-dihydroxyacetofenonu o teplotě tání 223 až 225 °C (rozklad).

2) Roztok 3,9 g p-kyan-N-methylbenzamido-3,4-dihydroxyacetofenonu v 50 ml acetonu se zahřívá v přítomnosti 3,47 g uhličitanu draselného 1 hodinu na teplotu 65 °C. Potom se při teplotě místnosti přikape 4,8 g methylesteru bromoctové kyseliny. Reakční směs se udržuje 12 hodin při teplotě místnosti a potom 6 hodin při teplotě 50 °C. Potom se rozpouštědlo odstraní, zbytek se rozmíchá s ledovou vodou a vyloučená sraženina se odfiltruje. Lepivá pevná látka překrystaluje ze směsi etheru a ethylacetátu (2:1), přičemž se získá 4,4 g bezbarvého dimethylesteru [4-[(p-kyan-N-methylbenzamido)acetyl-o-fenylen]dioxy]dioctové kyseliny o teplotě tání 115 až 117 °C.

Příklad 75

Roztok 600 mg dimethylesteru [[4-(p-amidino-N-methylbenzamido)acetyl]-o-fenylen]dioxy]dioctové kyseliny (srov. příklad 82) ve 20 ml 10% vodné kyseliny octové se udržuje přes noc na teplotě varu. Potom se směs zahustí a zbytek se přidáním ethanolu přivede ke krystalizaci. Po překrystalování ze směsi vody a ethanolu se získá 110 mg [4-(p-amidino-N-methylbenzamido)acetyl-o-fenylen]dioxy]dioctové kyseliny o teplotě tání 230 °C (teplota jhnutí 190 °C).

Příklad 76

Postupem podle příkladu 1 se z 5,40 g methylesteru p-[N-(p-kyanbenzoyl)-(RS)-alanyl]fenoxyoctové kyseliny získá:

a) 1,75 g hydrochloridu methylesteru p-[N-(p-amidinobenzoyl)-(RS)-alanyl]fenoxyoctové kyseliny.

IČ spektrum (technika KBr);

pásky při 3377,3049, 1755, 1681, 1600, 1540, 1509, 1483, 1215, 971  $\text{cm}^{-1}$  a

b) 700 mg hydrochloridu methylesteru [p-[(all-RS)-2-(p-amidino-benzamido)-1-(methylđithio)propyl]fenoxy]octové kyseliny;

IČ spektrum (technika KBr):

pásky při 3249, 3036, 1744, 1680, 1639, 1542, 1484, 1210, 1177, 1079, 708  $\text{cm}^{-1}$ .

Výchozí látka se získá reakcí methylesteru p-[(p-kyanbenzamido)acetyl]fenoxyoctové kyseliny (teplota tání 200 až 203 °C; srov. příklad 25) se směsí butyllithia a methyljodidu v 1,1-dimethoxyethanu při teplotě místnosti. Teplota tání 190 až 192 °C.

Příklad 77

500 mg hydrochloridu methylesteru p-[(p-amidino-benzoyl)-alanyl]fenoxyoctové kyseliny (srov. příklad 76) se míchá v 10 ml 2N roztoku chlorovodíkové kyseliny 1 hodinu při teplotě 0 až 5 °C. Vyloučené krystaly se odfiltrují a vysuší se za sníženého tlaku. Získá se 250 mg čistého krystalického hydrochloridu [p-[N-(p-amidinobenzoyl)-(R,S)-alanyl]fenoxy]octové kyseliny.

Teplota tání 146 až 151 °C.

Příklad 78

Postupem podle příkladu 11 se z 502 mg methylesteru p-[2-[p-(kyan-N-(p-methoxykarbonylbenzyl)benzamido)-1-hydroxyethyl]fenoxyoctové kyseliny získá 390 mg amorfního hydrochloridu methylesteru p-[2-[p-amidino-N-(p-methoxykarbonylbenzyl)benzamido]-1-hydroxyethyl]fenoxyoctové kyseliny.

IČ spektrum (technika KBr):

pásky při 2922, 2853, 1744, 1718, 1680, 1608, 1511, 1461,  
1281, 1110, 1016, 857  $\text{cm}^{-1}$ .

Výchozí látka se získá reakcí methylesteru p-[2-[N-(p-methoxykarbonylbenzyl)amino]-1-hydroxyethyl]fenoxyoctové kyseliny (teplota tání 97 až 100 °C, získaného reakcí methylesteru 4-formylbenzoové kyseliny s methylesterem 4-(2-amino-1-hydroxyethyl)fenoxyoctovou kyselinou a natriumkyanborhydridem) a p-kyanbenzoylchloridem v pyridinu. Získaný produkt má amorfni charakter.

IČ spektrum (technika KBr):

pásky při 3429, 2953, 2230, 1759, 1720, 1612, 1510, 1436,  
1285, 1110, 1017, 850, 758  $\text{cm}^{-1}$ .

Příklad 79

Postupem podle příkladu 12 se ze 190 mg hydrochloridu methylesteru p-[2-[p-(amidino-N-(p-methoxykarbonylbenzyl)benzamido)-1-hydroxyethyl]fenoxyoctové kyseliny (srov. příklad 78) získá 110 mg bezbarvé, amorfni p-[2-[p-(amidino-N-(p-karboxybenzyl)benzamido)-1-hydroxyethyl]fenoxyoctové kyseliny.

IČ spektrum (technika KBr):

pásky při 3387, 2933, 1685, 1610, 1510, 1412, 1222, 1177,  
1064, 1016  $\text{cm}^{-1}$ .

Příklad 80

Postupem podle příkladu 11 se z 800 mg hydrochloridu methylesteru p-[[p-kyan-N-(p-methoxykarbonylbenzyl)benzamido]-acetyl]fenoxyoctové kyseliny získá 540 mg čistého, amorfni hydrochloridu methylesteru p-[[p-amidino-N-(p-methoxykarbonylbenzyl)benzamido]acetyl]fenoxyoctové kyseliny.

IČ spektrum (technika KBr):

pásky při 3377, 2952, 1757, 1722, 1681, 1636, 1599, 1536,  
1438, 1285, 1171, 835  $\text{cm}^{-1}$ .

Výchozí látka se získá reakcí methylesteru p-[2-[p-(kyan-N-(p-methoxykarbonylbenzyl)benzamido)-1-hydroxyethyl]fenoxy-

octové kyseliny (srov. příklad 78) s oxidem manganickým v chloroformu. Získá se amorfni produkt.

IČ spektrum (technika KBr):

pásky při 2954, 2230, 1760, 1720, 1689, 1642, 1601, 1509,  
1436, 1356, 1110, 844, 757  $\text{cm}^{-1}$ .

#### Příklad 81

Postupem podle příkladu 12 se z 310 mg hydrochloridu methylesteru p-[[p-amidino-N-(p-methoxykarbonylbenzyl)benzamido]-acetyl]fenoxyoctové kyseliny (srov. příklad 80) získá 238 mg čisté, amorfni p-[[p-amidino-N-(p-karboxybenzyl)benzamido]acetyl]fenoxyoctové kyseliny.

IČ spektrum (technika KBr):

pásky při 2924, 2853, 1685, 1606, 1464, 1378, 1230,  
1174  $\text{cm}^{-1}$ .

#### Příklad 82

Postupem podle příkladu 11 se z 500 mg methylesteru [p-[(RS)-2-(p-kyanbenzamido)-1-methoxyethyl]fenoxy]octové kyseliny získá 330 mg amorfniho hydrochloridu [p-[(RS)-2-(p-amidinobenzamido)-1-methoxyethyl]fenoxy]octové kyseliny.

IČ spektrum (technika KBr):

pásky při 3252, 3052, 1756, 1681, 1643, 1545, 1485, 1211,  
1078, 714  $\text{cm}^{-1}$ .

Výchozí látka se získá reakcí methylesteru p-[2-(p-kyanbenzamido)-1-hydroxyethyl]fenoxyoctové kyseliny (srov. příklad 21) se směsí butyllithia a methyljodidu v 1,2-dimethoxyethanu.

IČ spektrum (technika KBr):

pásky při 3350, 2933, 2230, 1759, 1655, 1610, 1511, 1176,  
1081, 834  $\text{cm}^{-1}$ .

#### Příklad 83

Postupem podle příkladu 12 se z 63 mg hydrochloridu methylesteru [p-[(RS)-2-(p-amidinobenzamido)-1-methoxyethyl]fenoxy]octové kyseliny (srov. příklad 82) získá 33 mg [p-[(RS)-2-(p-amidinobenzamido)-1-methoxyethyl]fenoxy]octové kyseliny.

IČ spektrum (technika KBr):

pásky při 3270, 2932, 1674, 1609, 1511, 1482, 1424, 1336,  
1235, 1105, 721  $\text{cm}^{-1}$ .

#### Příklad 84

Postupem podle příkladu 77 se ze 100 mg hydrochloridu methylesteru [p-[(all-RS)-2-(p-amidinobenzamido)-1-(methyl-dithio)propyl]fenoxy]octové kyseliny (srov. příklad 76b)) získá 90 mg hydrochloridu [p-[(all-RS)-2-(p-amidinobenzamido)-1-(methyl-dithio)propyl]fenoxy]octové kyseliny.

IČ spektrum (technika KBr):

pásky při 3042, 2926, 1679, 1638, 1541, 1508, 1482, 1210,  
1177, 1072, 858  $\text{cm}^{-1}$ .

Příklad 85

Analogickým postupem jako je popsán v příkladu 11 se z methylesteru [p-[(RS)-2--(p-kyanbenzamido)-1-(2'-dimethylaminoethoxy)ethyl]fenoxy]octové kyseliny získá hydrochlorid methylesteru [p-[(RS)-2-(p-amidinobenzamido)-1-(2'-dimethylaminoethoxy)ethyl]fenoxy]octové kyseliny.

Výchozí látka se připraví reakcí methylesteru p-[2-(p-kyanbenzamido)-1-hydroxyethyl]fenoxyoctové kyseliny (srov. příklad 21) se směsí butyllithia a methyljodidu v 1,2-dimethoxyethanu.

Příklad 86

Analogickým postupem jako je popsán v předcházejících příkladech se vyrobí rovněž následující sloučeniny:

- a) [p-[(S)-2-(p-amidinobenzamido)propyl]fenoxy]octová kyselina,
- b) p-amidino-N-[(RS)-p-(karboxymethoxy)- $\beta$ -hydroxyfenethyl]benzamido]-p-toluylová kyselina.
- c) methylester rac-p-[2-(p-amidinobenzamido)-1-oxopropyl]fenoxyoctové kyseliny,
- d) rac-p-[2-(p-amidinobenzamido)-1-oxopropyl]fenoxyoctová kyselina,
- e) [p-[(p-amidino-N-methylbenzamido)acetyl]fenoxy]octová kyselina,
- f) methylester [p-[(E)-2-[(p-amidinofenyl)karbamoyl]fenyl]fenoxy]octové kyseliny.

Příklad 87

Analogickým postupem jako je popsán v příkladu 11 se z 114 mg methylesteru p-[2-(p-kyanfenyl)-2-oxazolidin-5-yl]fenoxyoctové kyseliny získá 38 mg hydrochloridu methylesteru p-[(E)-2-[p-amidinobenzamido]vinyl]fenoxyoctové kyseliny.

IČ spektrum (technika KBr):

pásky při 3424, 1747, 1609, 1508, 1484, 1437, 1216, 1177,  
1080  $\text{cm}^{-1}$ .

Výchozí látka se získá reakcí methylesteru p-[(RS)-1-hydroxy-2-(p-kyanbenzamido)ethyl]fenoxyoctové kyseliny (srov. příklad 21) s kyselým oxidem hlinitým v xylenu při teplotě varu.

Příklad 88

Analogickým postupem jako je popsán v příkladu 11 se z 1,59 g methylesteru p-[(RS)-1-acetoxy-2-(p-kyanbenzamido)ethyl]fenoxyoctové kyseliny získá 880 mg hydrochloridu methylesteru p-[(RS)-1-acetoxy-2-(p-amidinobenzamido)ethyl]fenoxyoctové kyseliny.

IČ spektrum (KBr):

pásky při 3374, 3084, 1739, 1680, 1646, 1545, 1512, 1485,  
1233, 1078, 711  $\text{cm}^{-1}$ .

Výchozí látka se získá reakcí methylesteru p-[(RS)-1-hydroxy-2-(p-kyanbenzamido)ethyl]fenoxyoctové kyseliny (srov. příklad 21) se směsí acetanhydridu a pyridinu.

IČ spektrum (technika KBr):

pásky při 3360, 2954, 2230, 1740, 1661, 1612, 1540, 1513,  
1373, 1081, 1032, 833  $\text{cm}^{-1}$ .

#### Příklad 89

Analogickým postupem jako v příkladu 11 se z 1,30 g methylesteru p-[2-[(p-kyanbenzoyl)methylamino]ethyl]fenoxyoctové kyseliny získá 860 mg hydrochloridu methylesteru p-[2-[(p-amidinobenzoyl)methylamino]ethyl]fenoxyoctové kyseliny.

IČ spektrum (technika KBr):

pásky při 3031, 1756, 1680, 1612, 1511, 1408, 1208, 1077,  
858  $\text{cm}^{-1}$ .

Výchozí látka se získá reakcí p-[2-[(p-kyanbenzoyl)methylamino]ethyl]fenolu s methylesterem bromoctové kyseliny v acetonu v přítomnosti uhličitanu draselného. Teplota tání 113 až 115 °C.

p-[2-[(p-kyanbenzoyl)methylamino]ethyl]fenol se získá reakcí N-methyltyraminu s chloridem p-kyanbenzoové kyseliny v pyridinu. Teplota tání 151 až 152 °C.

#### Příklad 90

Analogickým postupem jako je popsán v příkladu 12 se z 640 mg hydrochloridu methylesteru p-[2-[(p-amidinobenzoyl)methylamino]ethyl]fenoxyoctové kyseliny získá 580 mg hydrochloridu p-[2-[(p-amidinobenzoyl)methylamino]ethyl]fenoxyoctové kyseliny.

IČ spektrum (technika KBr):

pásky při 3382, 3042, 1680, 1609, 1511, 1405, 1210,  
1074  $\text{cm}^{-1}$ .

#### Příklad 91

Analogickým postupem jako je popsán v příkladu 11 se z 480 mg methylesteru p-[(6-kyannikotinamido)acetyl]fenoxyoctové kyseliny získá 166 mg hydrochloridu methylesteru p-[(6-amidinikotinamido)acetyl]fenoxyoctové kyseliny.

Výchozí látka se získá reakcí methylesteru p-[(RS)-2-(6-kyannikotinamido)-1-hydroxyethyl]fenoxyoctové kyseliny s oxidem manganičitým v chloroformu. Použitý meziprodukt vzniká reakcí hydrochloridu methylesteru 4-(2-amino-1-hydroxyethyl)fenoxyoctové kyseliny (teplota tání 123 až 125 °C s 6-nikotinovou kyselinou a se směsí esteru chlormravenčí kyseliny a 4-ethylmorfolinu (teplota tání 131 až 132 °C).

#### Příklad 92

Analogickým postupem jako je popsán v příkladu 77) se ze 125 mg hydrochloridu methylesteru p-[(6-amidinonikotinamido)acetyl]fenoxyoctové kyseliny získá 115 mg hydrochloridu p-[(6-amidinonikotinamido)acetyl]fenoxyoctové kyseliny.

IČ spektrum (technika KBr):

pásky při 3337, 3249, 3069, 1692, 1637, 1599, 1535, 1422,  
1178, 1059, 832  $\text{cm}^{-1}$ .

#### Příklad 93

Analogickým postupem jako je popsán v příkladu 92 se vyrobí:

a) hydrochlorid methylesteru p-[(5-amidinopikollinamido)acetyl]-fenoxyoctové kyseliny.

IČ spektrum (technika KBr):

pásky při 3380, 3265, 2954, 1760, 1657, 1519, 1221, 1074,  
987  $\text{cm}^{-1}$ ,

b) hydrochlorid p-[(5-amidinopikolinamido)acetyl]fenoxyoctové kyseliny.

IČ spektrum (technika KBr):

pásky při 3598, 3351, 3073, 2908, 1683, 1660, 1598, 1524,  
1360, 1178, 1072, 992  $\text{cm}^{-1}$ .

#### Příklad 94

Analogickým postupem jako je popsán v příkladu 11 se z 550 mg methylesteru [[ $\alpha$ -[(p-kyanbenzamido)oxy]-p-tolyl]oxy]octové kyseliny získá 200 mg hydrochloridu methylesteru [[ $\alpha$ -[(p-amidinobenzamido)oxy]-p-tolyl]oxy]octové kyseliny.

IČ spektrum (technika KBr):

pásky při 3128, 1738, 1668, 1511, 1477, 1431, 1231, 1077,  
714  $\text{cm}^{-1}$ .

Výchozí látka se získá reakcí methylesteru 4-aminoxymethylfenoxyoctové kyseliny s p-kyanbenzoylchloridem v pyridinu. Teplota tání 173 až 174 °C.

#### Příklad 95

Analogickým postupem jako je popsán v příkladu 11 se z 550 mg methyl-rac.-p-[2-(p-kyan-N-methylbenzamido)-1-oxopropyl]-fenoxyacetátu získá 220 mg hydrochloridu methyl-rac.-p-[2-(p-amidino-N-methylbenzamido)-1-oxopropyl]fenoxyacetátu ve formě amorfního produktu.

IČ spektrum (technika KBr):

pásky při 2952, 1767, 1686, 1603, 1214, 1174, 1081 a  
847  $\text{cm}^{-1}$ .

Výchozí látka se získá reakcí rac.-4-hydroxy-2-methylaminopropiofenonu s chloridem p-kyanbenzoové kyseliny ve směsi methylenchloridu a triethylaminu, přičemž se získá rac.-p-[2-(p-kyan-N-methylbenzamido)-1-oxopropyl]fenol (teplota tání 176 až 178 °C) a ten se nechá dále reagovat se směsí methylesteru bromoctové kyseliny a uhličitanu draselného za vzniku methylesteru rac.-p-[2-(p-kyan-N-methylbenzamido)-1-oxopropyl]fenoxyoctové kyseliny o teplotě tání 162 až 163 °C.

Příklad A

Sloučenina vzorce I se může použít o sobě známým způsobem jako účinná látka k výrobě tablet následujícího složení:

		<u>na 1 tabletu:</u>
účinná látka		200 mg
mikrokrystalická celulóza		155 mg
kukuřičný škrob		25 mg
mastek		25 mg
hydroxypropylmethylcelulóza		20 mg
		<hr/>
		425 mg

Příklad B

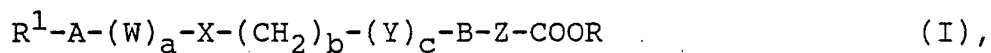
Sloučenina vzorce I se může použít o sobě známým způsobem jako účinná látka k výrobě kapslí následujícího složení:

		<u>na 1 kapsli:</u>
účinná látka		100,0 mg
kukuřičný škrob		20,0 mg
laktóza		95,0 mg
mastek		4,5 mg
hořečnatá sůl kyseliny stearové		0,5 mg
		<hr/>
		220,0 mg



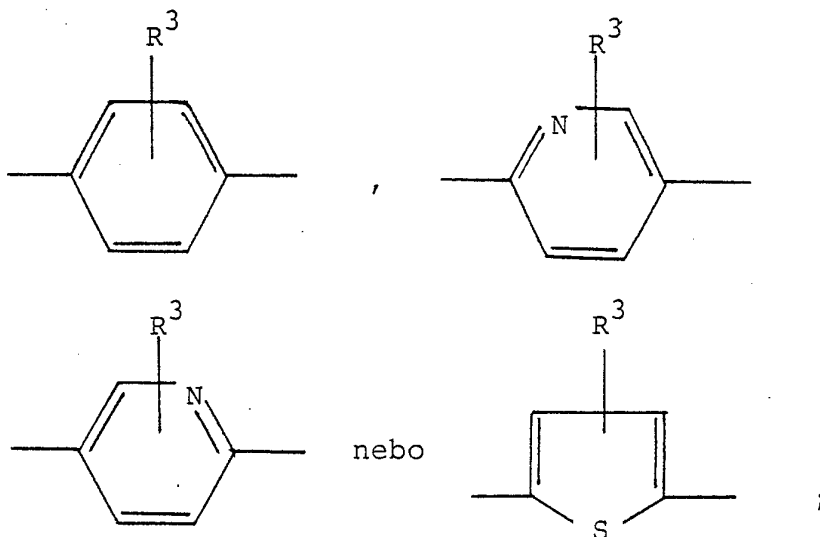
## P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Amidy karboxylové kyseliny a amidy sulfonové kyseliny obecného vzorce I

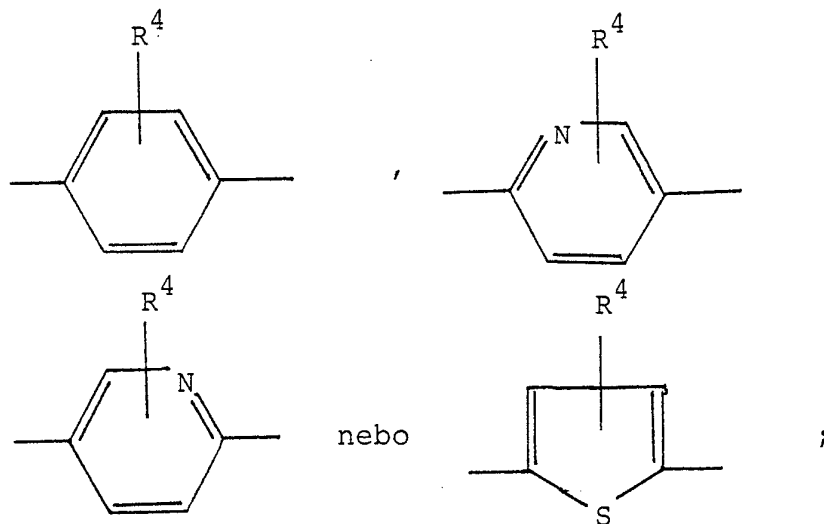


ve kterém

A znamená skupinu vzorce



B znamená skupinu vzorce



W znamená skupinu  $-CH_2-$ ,  $-CH_2CH_2-$ ,  $-CH=CH-$ ,  $-CH=CH-CH_2-$ ,  $-(CH_2)_3-$ ,  $-CH_2CH(CH_3)-$ ,  $-COCH_2-$ ,  $-CH(OH)CH_2-$  nebo  $-CH_2COCH_2-$ ;

X znamená skupinu  $-CONR^2-$ ,  $-NR^2CO-$ ,  $-SO_2NR^2-$  nebo  $-NR^2SO_2-$ ;

- Y znamená skupinu  $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$ ,  $-\text{OCH}_2-$ ,  
 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}=\text{CH}-$ ,  $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-$ ,  
 $-\text{C}(\text{Q}^1, \text{Q}^2)-\text{COCH}_2)_d-$ ,  $-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}-$ ,  
 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2\text{COCH}_2-$ ,  $-\text{C}(\text{Q}^1\text{Q}^2)\text{CH}(\text{OH})-$ ,  
 $-\text{C}(\text{Q}^1, \text{Q}^2)\text{CH}(\text{SSCH}_3)-$ ,  $\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})\text{CH}_2-$   
nebo  $-\text{CH}(\text{COOR})\text{CH}_2-$ ,  
příčemž karbonylové skupiny mohou být přítomny také  
ve formě oximu, oximetheru, ketalu nebo thioketalu nebo  
enoletteru a hydroxylové skupiny mohou být přítomny ve  
formě alkyletheru s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části,  
dialkylaminoalkyletheru s 1 až 4 atomy uhlíku  
v alkylových částech nebo ve formě esteru odvozeného od  
alkankarboxylových kyselin s 1 až 4 atomy uhlíku;
- Z znamená skupinu  $-\text{OCH}_2-$ ,  $-\text{NR}^6\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ,  
 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}=\text{CH}-$  nebo  $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}-$  ;
- R znamená atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 6  
atomy uhlíku, fenylovou skupinu nebo benzylovou  
skupinu;
- $\text{Q}^1$  a  $\text{Q}^2$  znamenají atom vodíku nebo methylovou skupinu;
- $\text{R}^1$  znamená amidinoskupinu nebo guanidinoskupinu;
- $\text{R}^2$  znamená atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 4  
atomy uhlíku, benzylovou skupinu, dále znamená  
benzylovou skupinu, která je ve fenylové části  
substituována skupinou  $-\text{COOR}$  nebo znamená skupinu  
 $-\text{CH}_2\text{COOR}$  nebo skupinu  $-\text{Y-B-Z-COOR}$ ;
- $\text{R}^3$  znamená atom vodíku;
- $\text{R}^4$  znamená atom vodíku, alkoxykupinu s 1 až 4 atomy  
uhlíku, atom halogenu nebo skupinu  $-\text{Z-COOR}$  nebo skupinu  
 $-\text{CH}=\text{CH}-(\text{CH}_2)_n\text{COOR}$ ;
- $\text{R}^6$  znamená atom vodíku nebo benzylovou skupinu;
- n znamená celé číslo od 0 do 4;
- a, c a d znamenají číslo 0 nebo 1;
- b znamená celé číslo od nuly do 2, přičemž  
a a b představují nulu, jestliže c znamená číslo 1,  
a c znamená nulu, jestliže a nebo b má jiný význam než  
nulu;

jakož i jejich fyziologicky snášenlivé soli.

## 2. Sloučeniny podle nároku 1, přičemž

- W a X mají význam uvedený v nároku 1,  
Y znamená skupinu  $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$ ,  $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$ ,  
 $-\text{CH}=\text{CH}-$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-$ ,  $-\text{CH}_2\text{CO}-$ ,  $-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ,  
 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2\text{CO}$   
 $\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2\text{CHOH}-$ ,  $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})\text{CH}_2-$   
nebo  $-\text{CH}(\text{COOR})\text{CH}_2-$ ,

přičemž karbonylové skupiny mohou být přítomny také ve formě oximu, ketalu nebo thioketalu nebo enoletheru a hydroxylové skupiny mohou být přítomny ve formě alkyletheru s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, nebo ve formě esteru alkankarboxylových kyselin s 1 až 4 atomy uhlíku.

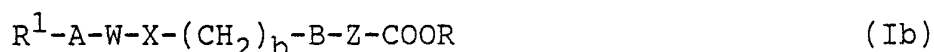
3. Sloučeniny podle nároku 1 nebo 2 obecného vzorce Ia



ve kterém

R,  $R^1$ , A, B, X, Y a Z mají význam uvedený v nároku 1 nebo 2.

4. Sloučeniny podle nároku 1 nebo 2 obecného vzorce Ib



ve kterém

R,  $R^1$ , A, B, W, X, Z a  $b$  mají významy uvedené v nároku 1 nebo 2.

5. Sloučeniny podle nároků 1 až 4 obecného vzorce I, ve kterém součet atomů uhlíku, kyslíku, dusíku a síry přítomných v přímém řetězci v substituentech  $(W)_a$ ,  $(CH_2)_b$ ,  $(Y)_c$ , X a Z činí 6, přičemž obecné symboly mají význam uvedený v nárocích 1 až 4.

6. Sloučeniny podle nároků 1 až 5, obecného vzorce I, ve kterém  $R^1$  znamená amidinoskupinu a ostatní substituenty mají význam uvedený v nárocích 1 až 5:

7. Sloučeniny podle nároků 1 až 6 obecného vzorce I, ve kterém Y znamená skupinu  $-CH(CH_3)CO-$ ,  $-CH_2CH_2-$  nebo  $-CH_2CO-$ , Z znamená skupinu nebo  $-OCH_2-$ , nebo  $-CH_2CH_2-$  a X znamená skupinu  $-NHCO-$  nebo  $-CONH-$  a ostatní substituenty mají význam uvedený v nárocích 1 až 6.

8. Sloučeniny podle nároků 1 až 7 obecného vzorce I, ve kterém R znamená atom vodíku a ostatní substituenty mají význam uvedený v nárocích 1 až 7.

9. Sloučeniny podle nároku 1, 2 nebo 3 zvolené ze souboru, který je tvořen

methylesterem p-/2-(p-amidinobenzamido)ethyl/  
fenoxyoctové kyseliny,

/p-/2-(p-amidinobenzamido)ethyl/fenoxy/octovou kyselinou,

methyl-/4-/2-(p-amidinobenzamido)ethyl/-2-jodfenoxo/acetátem,  
/4-/2-(p-amidinobenzamido)ethyl/-2-jodfenoxo/octovou kyselinou  
benzylesterem  
(E)-5-/5-/2-(p-amidinobenzamido)ethyl/-2-(methoxykarbonyl-  
methoxy)-fenyl/-4-pentenové kyseliny,  
(E)-5-/5-/2-(p-amidinobenzamido)ethyl/-2-(karboxymethoxy)  
fenyl/-4-pentenové kyseliny  
methylesterem p-/2-(p-amidinobenzamido)ethoxyfenyl/octové  
kyseliny,  
p-/2-(p-amidinobenzamido)ethoxy/fenyl/octovou kyselinou,  
methylesterem p-/2-(p-amidinofenylsulfonamido)ethoxy/  
fenyl/octové kyseliny,  
p-/2-(p-amidinofenylsulfonamido)ethoxy/fenyl/octovou kyselinou,  
methylesterem p-/2-(p-amidinobenzensulfonamido)ethyl/fenoxo-  
octové kyseliny,  
p-/2-(p-amidinobenzensulfonamido)ethyl/fenoxo/octovou kyselinou,  
acetátem methylesteru p-/(S)-2-(p-amidinobenzensulfonamido)  
propyl/fenoxo/octové kyseliny  
p-/(S)-2-(p-amidinobenzensulfonamido)propyl/fenoxo/octovou  
kyselinou,  
methylesterem p-/2-(p-amidino-N-methylfenylsulfonamido)ethyl/-  
fenoxo/octové kyseliny,  
p-/2-(p-amidino-N-methylfenylsulfonamido)ethyl/fenoxo/octovou  
kyselinou,  
methylesterem p-/2-(p-amidino-N-benzylfenylsulfonamido)  
ethyl/fenoxo/octové kyseliny,  
p-/2-(p-amidino-N-benzylfenylsulfonamido)ethyl/fenoxo/octovou  
kyselinou,  
methylesterem p-/2-(p-amidinobenzensulfonamido)-1-hydroxy-  
ethyl/-fenoxo/octové kyseliny,  
p-/2-(p-amidinobenzensulfonamido)-1-hydroxyethyl/fenoxo/octovou  
kyselinou,  
methylesterem p-/2-(p-amidinobenzamido)-1-hydroxyethyl/feno-  
xyoctové kyseliny,  
p-/2-(p-amidinobenzamido)-1-hydroxyethyl/fenoxo/octovou  
kyselinou,  
methylesterem p-/(p-amidinofenylsulfonamido)acetyl/fenoxo-  
octové kyseliny,  
p-/(p-amidinofenylsulfonamid)acetyl/fenoxo/octovou kyselinou,  
methylesterem p-/(p-amidinobenzamido)acetyl/fenoxo/octové  
kyseliny,  
p-/(p-amidinobenzamido)acetyl/fenoxo/octovou kyselinou,  
methylesterem  
p-/2-/p-amidino-N-(p-methoxykarbonylbenzyl)fenylsulfonamido/

/ethyl/fenoxyoctové kyseliny,  
p-/2-/p-amidino-N-(p-karboxybenzyl)fenylsulfonamido/ethyl/  
fenoxyoctovou kyselinou,  
dimethylesterem //4-/2-(p-amidinofenylsulfonamido)ethyl/-o-  
fenylén/dioxy/dioctové kyseliny,  
//4-/2-(p-amidinofenylsulfonamido)ethyl/-o-fenylén/dioxy/di-  
octovou kyselinou,  
methylesterem /4-/2-(p-amidinofenylsulfonamido)ethyl/-2-metho-  
xyfenoxy/octové kyseliny,  
/4-/2-(p-amidinofenylsulfonamido)ethyl/-2-methoxyfenoxy/octovou  
kyselinou,  
methylesterem (E)-p-/2(p-amidinofenylsulfonamido)ethyl/-beta-  
-methylskořicové kyseliny,  
(E)-p-/2-(p-amidinofenylsulfonamido)ethyl/-beta-methylskořicovou  
kyselinou,  
methylesterem p-/2-(p-amidinofenylsulfonamido)ethyl/-beta-  
-methylhydroskořicové kyseliny,  
p-/2-(p-amidinofenylsulfonamido)ethyl/-beta-methylhydroskoři-  
covou kyselinou,  
ethylesterem (E)-5-/(RS)-2-(p-amidinobenzamido)propyl/beta-  
-methyl-2-thiofenakrylové kyseliny,  
(E)-5-/(RS)-2-(p-amidinobenzamido)propyl/-beta-methyl-2-thio-  
fenakrylovou kyselinou,  
ethylesterem (RS)-5-/(RS)-2-(p-amidinobenzamido)propyl/-beta-  
-methyl-2-thiofenpropionové kyseliny,  
(RS)-5-/(RS)-2-(p-amidinobenzamido)propyl/-beta-methyl-2-thio-  
fenpropionovou kyselinou,  
methylesterem p-/2-(p-amidinobenzamido)ethyl/hydroskořicové  
kyseliny,  
p-/2-(p-amidinobenzamido)ethyl/hydroskořicovou kyselinou,  
methylesterem p-/3-(p-amidinobenzamido)propyl/fenylloctové  
kyseliny,  
p-/3-(p-amidinobenzamido)propyl/fenylloctovou kyselinou,  
methylesterem p-/3-(p-amidinofenylsulfonamido)propyl/fenyl-  
loctové kyseliny,  
p-/3-(p-amidinofenylsulfonamido)propyl/fenylloctovou kyselinou,  
methylesterem p-/2-(4-amidino-3-pyridylamido)ethyl/fenoxy-  
octové kyseliny,  
p-/2-(4-amidino-3-pyridylamido)ethyl/fenoxyoctovou kyselinou,  
dimethylesterem p,p'-/(p-amidinobenzoyl)imino/diethylen/di-  
hydroskořicové kyseliny,  
p,p'-/(p-amidinobenzoyl)imino/diethylen/dihydroskořicovou  
kyselinou,  
methylesterem p-/2-/(p-amidinofenyl)karbamoyl/ethyl/fenoxy-  
octové kyseliny,

p-/2-/(p-amidinofenyl)karbamoyl/ethyl/fenoxyoctovou kyselinou,  
methylesterem p-/2-(p-amidinobenzamido)-1-hydroxyethyl/hydro-  
skořicové kyseliny,  
p-/2-(p-amidinobenzamido)-1-hydroxyethyl/hydroskořicovou  
kyselinou,  
methylesterem p-/(p-amidinobenzamido)acetyl/hydroskořicové  
kyseliny,  
p-/(p-amidinobenzamido)acetyl/hydroskořicovou kyselinou,  
methylesterem p-/2-(p-guanidinobenzamido)ethyl/hydroskořicové  
kyseliny,  
p-/2-(p-guanidinobenzamido)ethyl/hydroskořicovou kyselinou,  
methylesterem /alfa-(p-guanidinobenzamido)-p-tolyl/oxyoctové  
kyseliny,  
/alfa-(p-guanidinobenzamido)-p-tolyl/oxyoctovou kyselinou,  
methylesterem p-/(p-guanidinobenzamido)methyl/hydroskořicové  
kyseliny,  
p-/(p-guanidinobenzamido)methyl/hydroskořicovou kyselinou,  
methylesterem N-(p-amidinobenzoyl)-3-p-(terc.butoxykarbonyl)  
methoxy)fenyl/-D-alaninu,  
/p/(R)-2-(p-amidinobenzamido)-2-(methoxykarbonyl)ethyl/feno-  
noxy/octovou kyselinou,  
N-(p-amidinobenzoyl)-3-/p-karboxymethoxy)fenyl/-D-alaninem,  
methylesterem (E)-p-/2-(p-amidinobenzamido)ethyl/-beta-methyl-  
skořicové kyseliny,  
methylesterem rac-p-/2-(p-amidinobenzamido)ethyl/-beta-methyl-  
hydroskořicové kyseliny,  
methylesterem p-/2-(p-guanidinobenzamido)ethyl/fenoxyoctové  
kyseliny,  
methylesterem N-benzyl-N-/p-/2-(p-amidinobenzamido)ethyl/-  
fenyl/glycinu,  
/p-/2-(p-guanidinobenzamido)ethyl/fenoxy/octovou kyselinou,  
terc.butylesterem p-/(R)-2-(p-amidinobenzamido)-3-hydroxypro-  
pyl/fenoxyoctové kyseliny,  
p-/(R)-2-(p-amidinobenzamido)-3-hydroxypropyl/fenoxyoctovou  
kyselinou,  
dimethylesterem //4-/p-amidino-N-methylbenzamido)acetyl/-o-  
-fenylen/dioxy/octové kyseliny,  
/4-(p-amidino-N-methylbenzamido)acetyl-o-fenylen/dioxy/di-  
octovou kyselinou,  
methylesterem p-/N-(p-amidinobenzoyl)-(RS),alanyl/fenoxyoctové  
kyseliny,  
/p-/N-(p-amidinobenzoyl)-(R,S)-alanyl/fenoxy/octovou kyselinou,  
methylesterem p-/2-/p-amidino-N-(p-methoxykarbonylbenzyl)-  
benzamido/-1-hydroxyethyl/fenoxyoctové kyseliny,

p-/2-/p-(amidino-N-(p-karaboxybenzyl)benzamido/-1-hydroxyethyl/fenoxyoctovou kyselinou,

methylesterem p-/p-amidino-N-(p-methoxykarbonylbenzyl)benzamido/acetyl/fenoxyoctové kyseliny a

p-//p-amidino-N-(p-karboxybenzyl)benzamido/acetyl/fenoxyoctovou kyselinou.

10. Sloučeniny podle nároku 1, 2 nebo 4 zvolené ze souboru, který je tvořen

methylesterem alfa-/(p-amidinobenzyl)karbamoyl/-p-tolyloxyoctové kyseliny,

alfa/(p-amidinobenzyl)karbamoyl/-p-tolyloxyoctovou kyselinou,

methylesterem p-/(p-amidinofenethyl)karbamoyl/fenoxyoctové kyseliny,

p-/(p-amidinofenethyl)karbamoyl/fenoxyoctovou kyselinou,

//alfa-(p-amidinohydrocinnamido)-p-tolyl/oxy/octovou kyselinou,

/p-(p-amidinohydrocinnamido)fenoxy/octovou kyselinou,

/p-/(E)-p-amidinocinnamido/fenoxy/octovou kyselinou,

methylesterem //alfa-/2-(p-amidinofenyl)acetamido/-p-tolyl/oxy/octové kyseliny a

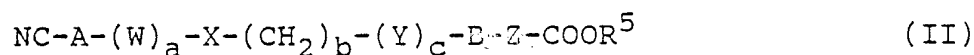
//p-/2-(p-amidinofenyl)acetamido/-p-tolyl/oxy/octovou kyselinou.

11. Použití sloučenin podle nároků 1 až 10 jako účinných látek při výrobě léčiv k léčení trombóz, appoplexie, srdečního infarktu, zánětů, arteriosklerozy jakož i nádorů.

12. Farmaceutický přípravek, vyznačující se tím, že obsahuje jako účinnou složku sloučeninu podle nároků 1 až 10 a obvyklé farmaceutické nosné látky.

13. Způsob výroby sloučenin obecného vzorce I podle nároku 1 a jejich solí, vyznačující se tím, že se

a) ve sloučenině obecného vzorce II



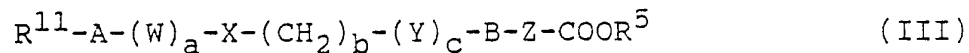
ve kterém

$\text{R}^5$  znamená nižší alkylovou skupinu nebo benzylovou skupinu a

A, B, W, X, Y, Z, a, b a c mají shora uvedený význam, přičemž karboxyskupiny, které jsou popřípadě přítomny v molekule, se vyskytují ve formě esteru,

převeďte nitrilová skupina na amidinoskupinu,  
nebo se

b) ze sloučeniny obecného vzorce III



ve kterém

A, B, W, X, Y, Z,  $R^5$ , a, b a c mají shora uvedený význam a  
 $R^{11}$  znamená chráněnou amidinoskupinu nebo guanidinoskupinu,

odštěpí chránicí skupiny amidinoskupiny nebo guanidinoskupiny,  
načež se popřípadě obmění funkční skupiny přítomné v takto  
získané sloučenině obecného vzorce I.

---

Konec dokumentu

---