

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

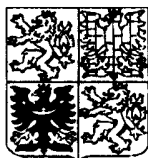
zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(21) Číslo dokumentu:

976-98

(19)

ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **31. 03. 98**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **01.04.97**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **97/19713427**

(33) Země priority: **DE**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **11. 11. 98**
(Věstník č. 11/98)

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.⁶:

C 07 C 279/22
A 61 K 31/155

(71) Přihlašovatel:

HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT,
Frankfurt am Main, DE;

(72) Původce:

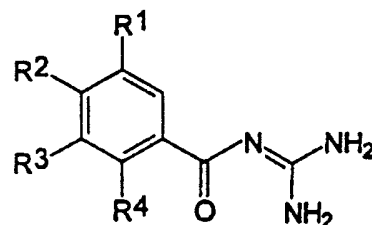
Weichert Andreas dr., Egelsbach, DE;
Brendel Joachim dr., Bad Vilbel, DE;
Kleemann Heinz-Werner dr., Bischofsheim,
DE;

Lang Hans Jochen dr., Hofheim, DE;
Schwark Jan-Robert dr., Frankfurt, DE;
Albus Udo dr., Florstadt, DE;
Scholz Wolfgang dr., Eschborn, DE;

(74) Zástupce:

Kubát Jan Ing., Přístavní 24, Praha 7,
17000;

přípravy těchto sloučenin, léčiva, která
je obsahují, a jejich použití.



(54) Název přihlášky vynálezu:

**Ortho-substituované benzoylguanidiny,
způsob jejich přípravy, léčivo, které je
obsahuje, a jejich použití**

(57) Anotace:

Popisují se ortho-substituované benzoylguanidiny obecného vzorce I, ve kterém R¹ je trifluormethyl, jeden ze substituentů R² a R³ je vodík, a vždy druhý substituent R² nebo R³ je skupina -C/OH/ /CH₃/-CH₂OH, -CH/CH₃/-CH₂OH nebo -C/OH/ /CH₃/2, a R⁴ je methyl, methoxyskupina, chlor nebo trifluormethyl, jakož i jejich farmaceuticky přijatelné soli, které jsou vhodně jako antiarytmická léčiva s kardioprotektivní složkou pro použití k profylaxi infarktu a léčení infarktu, jakož i k léčení anginy pectoris. Inhibují rovněž preventivně patofyziologické procesy při vzniku ischemicky indukovaných poruch, obzvláště při vzniku ischemicky indukovaných srdečních arytmií. Dále se popisuje způsob

CZ 976-98 A3

Ortho-substituované benzoylguanidiny, způsob jejich přípravy, léčivo, které je obsahuje, a jejich použití

Oblast techniky

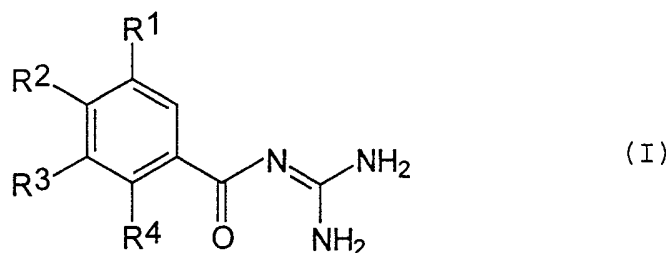
Vynález se týká ortho-substituovaných benzoylguanidinů, způsobu jejich přípravy, jejich použití jako léčiva nebo diagnostického činidla, jakož i léčiv, která je obsahují.

Dosavadní stav techniky

Sloučeniny podobné sloučeninám níže uvedeného obecného vzorce I jsou známy z evropské přihlášky zveřejněné pod číslem 640 588, přičemž sloučeniny podle vynálezu spadají do rozsahu obecného vzorce uvedené evropské přihlášky. Sloučeniny podle vynálezu se však ve srovnání se známými sloučeninami vyznačují neobvyklou a překvapivě mnohem vyšší účinností inhibice výměnného systému Na^+/H^+ , která je spojena s výbornou rozpustností ve vodě.

Podstata vynálezu

Vynález se týká benzoylguanidinů obecného vzorce I



ve kterém

R^1 představuje trifluormethylovou skupinu,

jeden ze substituentů R^2 a R^3 znamená atom vodíku,

a vždy druhý substituent R^2 nebo R^3 představuje skupinu

31.03.96

$-C(OH)(CH_3)-CH_2OH$, $-CH(CH_3)-CH_2OH$ nebo $-C(OH)(CH_3)_2$, a

R⁴ znamená methylovou skupinu, methoxyskupinu, atom chloru nebo trifluormethylovou skupinu,

jakož i jejich farmaceuticky přijatelných solí.

Výhodné jsou sloučeniny obecného vzorce I, ve kterých

R¹ představuje trifluormethylovou skupinu,

jeden ze substituentů R² a R³ znamená atom vodíku,

a vždy druhý substituent R² nebo R³ představuje skupinu
 $-C(OH)(CH_3)-CH_2OH$, $-CH(CH_3)-CH_2OH$ nebo $-C(OH)(CH_3)_2$, a

R⁴ znamená methylovou skupinu,

jakož i jejich farmaceuticky přijatelné soli.

Zvláště výhodné jsou sloučeniny obecného vzorce I, ve kterých

R¹ představuje trifluormethylovou skupinu,

jeden ze substituentů R² a R³ znamená atom vodíku,

a vždy druhý substituent R² nebo R³ představuje skupinu
 $-CH(CH_3)-CH_2OH$, a

R⁴ znamená methylovou skupinu,

jakož i jejich farmaceuticky přijatelné soli.

Obzvláště výhodná je sloučenina obecného vzorce I, ve které

R¹ představuje trifluormethylovou skupinu,

R² znamená skupinu $-CH(CH_3)-CH_2OH$,

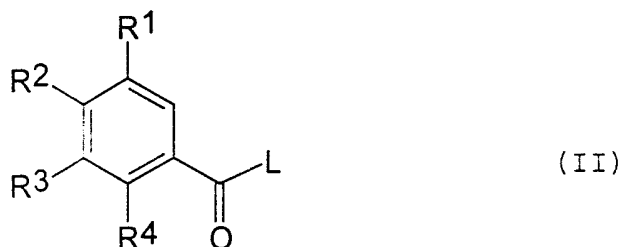
R³ představuje atom vodíku, a

R⁴ znamená methylovou skupinu,

jakož i její farmaceuticky přijatelné soli.

Pokud některý ze substituentů R^2 nebo R^3 obsahuje centrum asymetrie, mohou být tato centra jak v S- tak rovněž v R-konfiguraci. Sloučeniny podle vynálezu se mohou vyskytovat jako optické izomery, jako diastereomery, jako racemáty nebo jako jejich směsi.

Vynález se kromě toho týká způsobu přípravy sloučeniny obecného vzorce I, který se vyznačuje tím, že se sloučenina obecného vzorce II



ve kterém mají symboly R^1 až R^4 významy uvedené výše a L znamená snadno nukleofilní substitucí nahraditelnou odstupující skupinu, podrobí reakci s guanidinem.

Aktivované deriváty kyselin obecného vzorce II, ve kterých L představuje alkoxy skupinu, zvláště methoxy skupinu, fenoxyskupinu, fenylthioskupinu, methylthioskupinu, 2-pyridylthioskupinu nebo dusíkatý heterocyklický zbytek, zvláště 1-imidazolylovou skupinu, se získají výhodně o sobě známým způsobem z výchozích chloridů karboxylových kyselin (sloučenin obecného vzorce II, kde L znamená atom chloru), které lze zase připravit o sobě známým způsobem z výchozích karboxylových kyselin (sloučenin obecného vzorce II, kde L znamená hydroxylovou skupinu), například reakcí s thionylchloridem.

Kromě chloridů karboxylových kyselin obecného vzorce II (ve kterém L znamená atom chloru) lze z výchozích derivátů benzoové kyseliny (sloučenin obecného vzorce II, kde L představuje hydroxylovou skupinu) o sobě známým způsobem

11.03.98

přímo připravit rovněž další aktivované deriváty kyselin obecného vzorce II, jako methylester obecného vzorce II, kde L znamená methoxyskupinu, reakcí s plynným chlorovodíkem v methanolu, imidazolid obecného vzorce II reakcí s karbonyldiimidazolem (L představuje 1-imidazolylovou skupinu, Staab, Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 1, 351 - 367 (1962)) či směsné anhydridy obecného vzorce II reakcí s $\text{Cl-COOC}_2\text{H}_5$ nebo tosylchloridem za přítomnosti triethylaminu v inertním rozpouštědle. Aktivaci benzoových kyselin lze provádět rovněž dicyklohexylkarbodiimidem (DCC) nebo O-[(kyan(ethoxykarbonyl)methylen)amino]-1,1,3,3-tetramethyluronium-tetrafluoroborátem ("TOTU") (Proceedings of the 21. European Peptide Symposium, Peptides 1990, editoři E. Giralt a D. Andreu, Escom, Leiden, 1991). Řada vhodných způsobů přípravy aktivovaných derivátů karboxylových kyselin obecného vzorce II je popsána v odborné literatuře, jejíž seznam je uveden v práci J. March, Advanced Organic Chemistry, třetí vydání (John Wiley and Sons, 1985), strana 350.

Reakce aktivovaného derivátu karboxylové kyseliny obecného vzorce II s guanidinem se provádí o sobě známým způsobem v protickém nebo aprotickém polárním ale inertním organickém rozpouštědle. Při reakci methylesteru benzoové kyseliny (sloučeniny obecného vzorce II, kde L představuje methoxyskupinu) s guanidinem se přitom účelně používá methanol, isopropanol nebo tetrahydrofuran při teplotě od 20 °C do teploty varu těchto rozpouštědel. Většina reakcí sloučenin obecného vzorce II s guanidinem neobsahujícím soli se výhodně provádí v aprotických inertních rozpouštědlech, jako je tetrahydrofuran, dimethoxyethan nebo dioxan. Jako rozpouštědlo lze však při reakci sloučeniny obecného vzorce II s guanidinem upotřebit rovněž vodu za použití báze, jako například hydroxidu sodného.

Pokud L představuje atom chloru, pracuje se výhodně za přidání činidla vázajícího kyselinu, například ve formě

nadbytečného guanidinu, pro vázání halogenovodíkové kyseliny.

Část výchozích derivátů benzoové kyseliny obecného vzorce II je známá a popsána v literatuře. Neznámé sloučeniny obecného vzorce II lze připravit pomocí způsobů známých z literatury. Získané deriváty benzoové kyseliny se přemění jednou z výše popsaných variant způsobů na sloučeniny obecného vzorce I podle vynálezu.

Zavedení substituentů v poloze 2, 3, 4 a 5 se provádí způsoby známými z literatury pomocí palladiem zprostředkované křížové reakce (cross-coupling) arylhalogenidů, popřípadě aryltrifluormethansulfonátů, například s organostannáty, organickými kyselinami boru nebo organoborany nebo organickými sloučeninami mědi popřípadě zinku.

Benzoylguanidiny obecného vzorce I jsou obecně slabými bázemi a mohou vázat kyseliny za vzniku solí. Jako adiční soli s kyselinami přicházejí v úvahu soli všech farmakologicky přijatelných kyselin, například halogenidy, obzvláště hydrochloridy, laktáty, sulfáty, citráty, tartráty, acetáty, fosfáty, methylsulfonáty a p-toluensulfonáty.

Sloučeniny obecného vzorce I jsou substituovanými acylguanidiny.

Ve srovnání se známými sloučeninami se vyznačují sloučeniny podle vynálezu neobvyklou a překvapivě mnohem vyšší účinností inhibice výměnného systému Na^+/H^+ , která je spojená s výbornou rozpustností ve vodě.

Právě tak jako známé sloučeniny nevykazují sloučeniny podle vynálezu žádné nežádoucí a nepříznivé salidiuretické vlastnosti, vykazují však velmi dobré antiarytmické vlastnosti, které jsou významné například při ošetření nemocí vyskytujících se při stavech kyslíkové nedostatečnosti. Sloučeniny podle vynálezu jsou v důsledku jejich farmakologických vlastností velmi vhodné jako antiarytmická

léčiva s kardioprotektivní složkou pro profylaxi infarktu a léčení infarktu, jakož i pro léčení anginy pectoris, přičemž také preventivně inhibují nebo silně omezují patofyziologické procesy při vzniku ischemicky indukovaných poruch, obzvláště při vzniku ischemicky indukovaných srdečních arytmií. Vzhledem k jejich ochranným účinkům proti patologickým hypoxickým a ischemickým stavům mohou být sloučeniny obecného vzorce I podle vynálezu v důsledku inhibice buněčného výměnného mechanismu Na^+ / H^+ použity jako léčiva pro léčení všech akutních nebo chronických poruch vyvolaných ischemií nebo takto primárně nebo sekundárně indukovaných nemocí. To se týká jejich použití jako léčiv pro operační zákroky, například při transplantacích orgánů, přičemž tyto sloučeniny mohou být použity jak pro ochranu orgánů v dárci před odebráním orgánů a v průběhu odebírání orgánů, pro ochranu odebraných orgánů například při manipulaci s těmito orgány nebo jejich skladování ve fyziologických tekutinách, jakož i při převedení do organismu příjemce. Tyto sloučeniny jsou rovněž cennými ochranně působícími léčivy při provádění angioplastických operačních zákroků například na srdci, jakož i na periferních cévách. Vzhledem k jejich ochrannému působení proti ischemicky indukovaným poruchám jsou tyto sloučeniny vhodné rovněž jako léčiva pro léčení ischemií nervového systému, obzvláště centrálního nervového systému, přičemž jsou například vhodné k léčení apoplexie (záchvatu mrtvice) nebo mozkového edému. Kromě toho jsou sloučeniny obecného vzorce I podle vynálezu vhodné rovněž pro léčení různých forem šoků, jako je například alergický, kardiogenní, hypovolemický a bakteriální šok.

Kromě toho se sloučeniny obecného vzorce I podle vynálezu vyznačují silným inhibičním působením na proliferaci buněk, například na buněčnou proliferaci fibroblastů a proliferaci buněk hladkých svalů cév. Proto přicházejí sloučeniny obecného vzorce I v úvahu jako účinná terapeutika pro onemocnění, při kterých představuje buněčná proliferace

primární nebo sekundární příčinu, a lze je tudíž použít jako antiatherosklerotika, prostředky proti pozdním diabetickým komplikacím, proti rakovinným onemocněním, proti fibrotickým onemocněním jako je fibrosa plic, fibrosa jater nebo fibrosa ledvin, a proti hypertrofiím a hyperplaziím orgánů, zvláště hyperplazii prostaty popřípadě hypertrofii prostaty.

Sloučeniny podle vynálezu jsou účinnými inhibitory buněčného výměnného systému Na^+ / H^+ , který je při četných onemocněních (esenciální hypertonie, atheroskleróza, diabetes atd.) zvýšen rovněž u takových buněk, které jsou snadno přístupné jeho měření, jako jsou například erythrocyty, thrombocyty nebo leukocyty. Sloučeniny podle vynálezu jsou tedy vhodné jako výborné a jednoduché vědecké nástroje, například při jejich použití jako diagnostických činidel pro stanovení a rozlišení určitých forem hypertonie, ale také atherosklerózy, diabetes, proliferativních onemocnění atd. Kromě toho jsou sloučeniny obecného vzorce I vhodné k preventivní terapii k zabránění vzniku vysokého krevního tlaku, například esenciální hypertonie.

Kromě toho bylo zjištěno, že sloučeniny obecného vzorce I příznivě ovlivňují sérové lipoproteiny. Obecně je uznáváno, že pro vznik arteriosklerotických změn cév, zejména koronární choroby srdeční, představují příliš vysoké hladiny krevního tuku, takzvaná hyperlipoproteinemie, podstatný rizikový faktor. Pro profylaxi a regresi atherosklerotických změn má tedy snižování zvýšené hladiny sérových lipoproteinů mimořádný význam. Kromě snížení celkové hladiny sérového cholesterolu má zvláštní význam snižování podílu konkrétních atherogenních lipidových frakcí tohoto celkového cholesterolu, zejména nízkohustotních lipoproteinů (low density lipoproteins, LDL) a lipoproteinů s velmi nízkou hustotou (very low density lipoproteins, VLDL), jelikož tyto lipidové frakce představují atherogenní rizikový faktor. Naproti tomu vysokohustotním lipoproteinům se připisuje ochranná funkce

proti koronární chorobě srdeční. V souladu s tím mají být hypolipidemika schopná snižovat hladinu nejen celkového cholesterolu, ale zejména hladinu VLDL- a LDL-frakcí sérového cholesterolu. Nyní bylo zjištěno, že sloučeniny obecného vzorce I v důsledku ovlivňování hladiny sérového lipidu vykazují cenné terapeuticky využitelné vlastnosti. Tak tyto sloučeniny podstatně snižují zvýšené koncentrace LDL a VLDL v séru, které jsou pozorovány například v důsledku zvýšeného dietetického příjmu stravy bohaté na cholesterol a lipidy nebo při patologických změnách metabolismu, například geneticky podmíněné hyperlipidemii. Lze je tudíž použít k profylaxi a regresi atherosklerotických změn, kdy vyřazují z působení kauzální rizikový faktor. Patří sem nejen primární hyperlipidemie, ale rovněž určité sekundární hyperlipidemie, ke kterým dochází například při cukrovce. Kromě toho vedou sloučeniny obecného vzorce I ke zřetelné redukci infarktů vyvolaných metabolickými anomáliemi, a zejména k podstatnému snížení vyvolaného rozsahu infarktu a stupně jeho závažnosti. Dále sloučeniny obecného vzorce I poskytují účinnou ochranu proti poškozením endotelu vyvolaným metabolickými anomáliemi. V důsledku této ochrany cév proti syndromu endoteliální dysfunkce jsou sloučeniny obecného vzorce I účinnými léčivy k prevenci a k léčení křečí (spasem) koronárních cév, atherogenese a atherosklerosy, levokomorové hypertrofie a dilatované kardiomyopatie, a thrombotických onemocnění.

Uvedené sloučeniny se tedy výhodně používají k přípravě léčiva pro léčení hypercholesterolemie, k přípravě léčiva pro prevenci atherogenese, k přípravě léčiva pro prevenci a léčení atherosklerosy, k přípravě léčiva pro prevenci a léčení onemocnění, která jsou vyvolávána zvýšenou hladinou cholesterolu, k přípravě léčiva pro prevenci a léčení onemocnění, která jsou vyvolávána endoteliální dysfunkcí, k přípravě léčiva pro prevenci a léčení atherosklerosou indukované hypertonie, k přípravě léčiva pro prevenci a léčení atherosklerosou indukovaných thrombos, k přípravě

31.03.98

léčiva pro prevenci a léčení hypercholesterolemií a endoteliální dysfunkcí indukovaných ischemických poškození a postischemických reperfusních poškození, k přípravě léčiva pro prevenci a léčení hypercholesterolemií a endoteliální dysfunkcí indukovaných kardiálních hypertrofií a kardiomyopatií, k přípravě léčiva pro prevenci a léčení hypercholesterolemií a endoteliální dysfunkcí indukovaných křečí (spasem) koronárních cév a infarktu myokardu či k přípravě léčiva pro léčení výše uvedených onemocnění v kombinaci s látkami snižujícími krevní tlak, výhodně s inhibitory enzymu konvertujícího angiotensin (ACE) a antagonisty receptoru angiotensinu. Jako vhodná kombinace se zesíleným působením a sníženým množstvím používané účinné látky se osvědčuje kombinace inhibitoru NHE obecného vzorce I s účinnou látkou snižující hladinu tuku v krvi, výhodně s inhibitorem HMG-CoA-reduktasy (například lovastatinem nebo pravastatinem), přičemž posledně uvedená látka vykazuje hypolipidemické působení a tím zesiluje hypolipidemické vlastnosti inhibitoru NHE obecného vzorce I.

Vynález se rovněž týká podání inhibitorů výměny sodíku s protony obecného vzorce I jako nového léčiva ke snižování zvýšené hladiny tuku v krvi, jakož i kombinace inhibitorů výměny sodíku s protony s léčivy, která snižují krevní tlak nebo/a působí hypolipidemicky.

Léčiva obsahující sloučeninu obecného vzorce I mohou být přitom aplikována orálně, parenterálně, intravenózně, rektálně nebo prostřednictvím inhalace, přičemž výhodný způsob aplikace je závislý na momentálních projevech onemocnění. Sloučeniny obecného vzorce I lze přitom použít samotné nebo společně s galenickými pomocnými látkami, a to jak ve veterinární tak v humánní medicíně.

Pro odborníka je na základě jeho odborných znalostí zřejmé, které pomocné látky jsou vhodné pro požadovanou formulaci léčiva. Kromě rozpouštědel, činidel tvořících gely,

31.03.98

čípkových základů, pomocných látek pro tablety a dalších nosičů účinných látek lze použít například antioxidanty, dispergační činidla, emulgátory, odpěňující činidla, látky upravující chuť, konzervační činidla, solubilizační přísady nebo barviva.

Pro orální použití se účinné sloučeniny smíchají s přísadami vhodnými pro tento účel, jako jsou nosné látky, stabilizátory nebo inertní ředidla, a pomocí obvyklých způsobů se zpracují do vhodných aplikačních forem, jako jsou tablety, dražé, zasunovatelné kapsle a vodné, alkoholické nebo olejové roztoky. Jako inertní nosiče mohou být použity například arabská guma, magnézia, uhličitan hořečnatý, fosforečnan draselný, mléčný cukr, glukosa nebo škroby, obzvláště kukuřičný škrob. Přitom se může provádět příprava jak ve formě suchého tak rovněž vlhkého granulátu. Jako olejové nosné látky nebo jako rozpouštědla přicházejí v úvahu například rostlinné nebo živočišné oleje, jako slunečnicový olej nebo rybí tuk.

Pro subkutánní nebo intravenózní aplikaci se účinné sloučeniny, pokud je to žádoucí spolu s látkami obvyklými pro tento účel, jako jsou solubilizační přísady, emulgátory nebo další pomocné látky, upraví do formy roztoku, suspenze nebo emulze. Jako rozpouštědla přicházejí v úvahu například voda, fyziologický roztok chloridu sodného nebo alkoholu, například ethanol, propanol, glycerol, a kromě toho rovněž cukerné roztoky, jako jsou roztoky glukosy nebo mannitolu, nebo rovněž směsi různých uvedených rozpouštědel.

Jako farmaceutické formulace pro podání ve formě aerosolů nebo sprayů jsou vhodné například roztoky, suspenze nebo emulze účinné látky obecného vzorce I ve farmaceuticky přijatelném rozpouštědle, jako je obzvláště ethanol nebo voda, nebo ve směsi takových rozpouštědel.

Formulace může v případě potřeby obsahovat ještě další

farmaceutické pomocné látky, jako jsou tenzidy, emulgátory a stabilizátory, jakož i hnací plyn. Takový přípravek obsahuje účinnou látku obvykle v koncentraci od přibližně 0,1 do 10, obzvláště od přibližně 0,3 do 3 % hmot..

Dávkování podávané účinné látky obecného vzorce I a četnost podávání závisí na síle a době trvání účinku použitých sloučenin, a kromě toho také na druhu a závažnosti léčeného onemocnění jakož i na pohlaví, věku, hmotnosti a individuálních reakcích léčeného savce.

V průměru činí denní dávka sloučeniny obecného vzorce I u pacienta o hmotnosti přibližně 75 kg nejméně 0,001 mg / kg tělesné hmotnosti, zvláště 0,01 mg / kg tělesné hmotnosti, až nejvýše 10 mg / kg tělesné hmotnosti, zvláště 1 mg / kg tělesné hmotnosti. Při akutním propuknutí nemoci, například bezprostředně po zasažení srdečním infarktem, mohou být nutné ještě vyšší a především častější dávky, například až 4 dílčí dávky denně. Obzvláště při intravenózním použití, například u pacientů s infarktem na jednotce intenzivní péče, mohou být nutné dávky činící až 200 mg denně.

Příklady provedení vynálezu

Obecný způsob přípravy benzoylguanidinů obecného vzorce I:

Varianta A: z benzoových kyselin (sloučenin obecného vzorce II, ve kterém L znamená hydroxyskupinu)

1,0 ekvivalentu derivátu benzoové kyseliny obecného vzorce II se rozpustí popřípadě suspenduje v bezvodém tetrahydrofuranu (5 ml / mmol) a poté se přidá 1,1 ekvivalentu karbonyldiimidazolu. Směs se míchá dvě hodiny při teplotě místnosti a poté se do reakčního roztoku přidá 5,0 ekvivalentu guanidinu. Směs se míchá přes noc, poté se za sníženého tlaku na rotační odparce oddestiluje tetrahydrofuran, přidá se voda, pH se upraví na hodnotu 6 až 7 2N

kyselinou chlorovodíkovou a odfiltruje se odpovídající benzoylguanidin (sloučenina obecného vzorce I). Takto získané benzoylguanidiny lze převést na odpovídající soli působením vodné, methanolické nebo etherické kyseliny chlorovodíkové nebo jiných farmakologicky přijatelných kyselin.

Obecný způsob přípravy benzoylguanidinů obecného vzorce I:

Varianta B: z alkylesterů benzoových kyselin (sloučenin obecného vzorce II, ve kterém L znamená skupinu O-alkyl)

1,0 ekvivalentu alkylesteru benzoové kyseliny obecného vzorce II a 5,0 ekvivalentu guanidinu (volné báze) se rozpustí v isopropanolu nebo se suspenduje v tetrahydrofuranu a získaný roztok nebo suspenze se zahřívá k varu až do úplného proběhnutí reakce (kontrola průběhu reakce se provádí chromatografií na tenké vrstvě), přičemž typická reakční doba činí 2 až 5 hodin. Rozpouštědlo se oddestiluje za sníženého tlaku na rotační odparce, zbytek se vyjme ethylacetátem a třikrát se promyje roztokem hydrogenuhličitanu sodného. Vysuší se nad síranem sodným, rozpouštědlo se oddestiluje ve vakuu a zbytek se podrobí chromatografii na silikagelu za použití vhodného elučního činidla, například směsi ethylacetátu a methanolu v poměru 5 : 1. (Tvorba soli se provádí jako v případě varianty A).

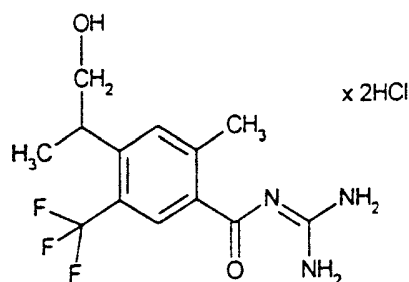
Příklad 1

4-(1'-hydroxy-2'-propyl)-2-methyl-5-trifluormethylbenzoylguanidin-hydrochlorid

Jedná se o bezbarvé krystaly rozkládající se při teplotě 100° C.

Hmotová spektrometrie (elektrosprayová ionizace, ES):

$$M^+ + H = 304$$



Způsob syntézy:

a) Methylester 4-hydroxy-2-chlor-5-jodbenzoové kyseliny

Sloučenina uvedená v názvu se připraví z methylesteru 4-hydroxy-2-chlorbenzoové kyseliny jodací dle Olaha 1 ekvivalentem N-jodsukcinimidu v 5 ekvivalentech trifluormethansulfonové kyseliny při teplotě místnosti po dobu 24 hodin, ve formě bezbarvých krystalů o teplotě tání 188 - 189° C.

Hmotová spektrometrie (ionizace nárazem elektronů, EI):

$$M^+ = 312$$

b) Methylester 4-benzyloxy-2-chlor-5-jodbenzoové kyseliny

Sloučenina uvedená v názvu se připraví ze sloučeniny z příkladu 1a) reakcí s 1 ekvivalentem benzylbromidu za přítomnosti 1,5 ekvivalentu uhličitanu draselného v absolutním N,N-dimethylformamidu při teplotě místnosti. Zpracováním vodou a následným překrystalováním z isopropanolu se získají bezbarvé krystaly o teplotě tání 107 - 108° C.

Hmotová spektrometrie (ES): $M^+ + H = 403$

c) Methylester 4-benzyloxy-2-chlor-5-trifluormethylbenzoové kyseliny

Sloučenina uvedená v názvu se připraví ze sloučeniny z příkladu 1b) reakcí s 1 ekvivalentem kalium-trifluoracetátu a 1,1 ekvivalentem jodidu měďného v N,N-dimethylformamidu za varu pod zpětným chladičem. Sloupcovou chromatografií se získá bezbarvá pevná látka o teplotě tání 127 - 128° C.

Hmotová spektrometrie (ES): $M^+ + H = 345$

- d) Methylester 4-benzyloxy-2-methyl-5-trifluormethylbenzoové kyseliny

Sloučenina uvedená v názvu se připraví ze sloučeniny z příkladu 1c) křížovou reakcí s 5 ekvivalenty methylzinkiumchloridu ve směsi tetrahydrofuranu a N,N-dimethylformamidu za varu pod zpětným chladičem za přítomnosti katalytického množství 0,1 ekvivalentu octanu paladnatého, 0,2 ekvivalentu trifenylofosfinu a 0,11 ekvivalentu jodidu měďného. Po zpracování vodou, extrakci ethylacetátem a následné sloupcové chromatografii na silikagelu se získá bezbarvá pevná látka o teplotě tání 105°C .

Hmotová spektrometrie (ES): $M^+ + H = 325$

- e) Methylester 4-hydroxy-2-methyl-5-trifluormethylbenzoové kyseliny

Sloučenina uvedená v názvu se připraví ze sloučeniny z příkladu 1d) hydrogenolýzou za přítomnosti 10% palladia na uhlí v methanolu při teplotě místnosti. Přidáním cyklohexanu se vykrystaluje bezbarvá pevná látka o teplotě tání 162 až 163°C .

Hmotová spektrometrie (ES): $M^+ + H = 235$

- f) Methylester 4-trifluormethansulfonyloxy-2-methyl-5-trifluormethylbenzové kyseliny

Sloučenina uvedená v názvu se připraví ze sloučeniny z příkladu 1e) reakcí s 1,1 ekvivalentem anhydridu trifluormethansulfonové kyseliny za přítomnosti 1,1 ekvivalentu triethylaminu v absolutním methylenchloridu při teplotě 0°C . Sloupcovou chromatografií se získá amorfnní pevná látka.

g) Methylester 4-isopropenyl-2-methyl-5-trifluormethylbenzoové kyseliny

Sloučenina uvedená v názvu se připraví ze sloučeniny z příkladu 1f) křížovou reakcí s 5 ekvivalenty isopropenyl-zinkiumchloridu ve směsi tetrahydrofuranu a N,N-dimethylformamidu za varu pod zpětným chladičem za přítomnosti katalytického množství 0,1 ekvivalentu octanu paladnatého, 0,2 ekvivalentu trifenylfosfinu a 0,11 ekvivalentu jodidu měďného. Po zpracování vodou, extrakci ethylacetátem a následné sloupcové chromatografii na silikagelu se získá bezbarvý olej.

Hmotová spektrometrie (ES): $M^+ + H = 259$

h) Methylester 4-(1'-hydroxy-2'-propyl)-2-methyl-5-trifluormethylbenzoové kyseliny

Sloučenina uvedená v názvu se připraví ze sloučeniny z příkladu 1g) hydroborací 1,05 ekvivalentem komplexu boranu s tetrahydrofuranem, a následujícím provedením oxidační reakce za použití alkalického peroxidu vodíku. Po zpracování vodou, extrakci ethylacetátem a vyčištění sloupcovou chromatografií se získá bezbarvý olej.

Hmotová spektrometrie (ES): $M^+ + H = 277$

i) 4-(1'-hydroxy-2'-propyl)-2-methyl-5-trifluormethylbenzoylguanidin-hydrochlorid

Sloučenina uvedená v názvu se připraví podle varianty B obecného způsobu přípravy.

Farmakologické údaje:

Inhibice výměnného systému Na^+/H^+ v erythrocytech králíků

Bílí novozélandští králíci (Ivanovas) dostávají po dobu šesti týdnů standardní dietu s 2 % cholesterolu za účelem

aktivace výměny Na^+/H^+ a tím získání možnosti stanovení plamenovou fotometrií přílivu Na^+ do erythrocytů prostřednictvím výměny Na^+/H^+ . Z ušní tepny se odebere krev a zabrání se jejímu srážení 25 IE kalium-heparinu. Část každého vzorku se použije pro zdvojené stanovení hematokritu odstředěním. Části o objemu vždy 100 μl slouží k měření výchozího obsahu Na^+ v erythrocytech.

Za účelem stanovení přílivu sodíku citlivého na amilorid se vždy 100 μl každého vzorku krve inkubuje ve vždy 5 ml hyperosmolárního solného sacharosového média (140 mmol/l chloridu sodného, 3 mmol/l chloridu draselného, 150 mmol/l sacharosy, 0,1 mmol/l ouabainu, 20 mmol/l trishydroxymethylaminomethanu) při pH 7,4 a teplotě 37° C. Erythrocyty se poté třikrát promyjí ledově chladným roztokem chloridu hořečnatého a ouabainu (112 mmol/l chloridu hořečnatého, 0,1 mmol/l ouabainu) a hemolyzují ve 2,0 ml destilované vody. Intracelulární obsah sodíku se stanoví plamenovou fotometrií.

Čistý příliv Na^+ se vypočítá z rozdílu mezi výchozím obsahem sodíku a obsahem sodíku v erythrocytech po inkubaci. Amiloridem inhibovatelný příliv sodíku se získá z rozdílu obsahů sodíku v erythrocytech po inkubaci za přítomnosti a za nepřítomnosti amiloridu v množství 3×10^{-4} mol/l. Tímto způsobem se postupuje rovněž v případě sloučenin podle vynálezu.

Výsledky:

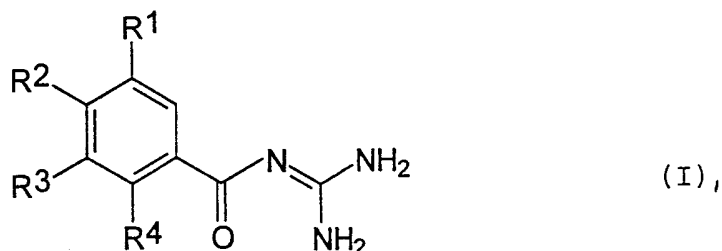
Inhibice výměnného systému Na^+/H^+ :

sloučenina z příkladu	IC_{50} (mol/l)
1	$0,0012 \times 10^{-6}$

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Ortho-substituované benzoylguanidiny obecného vzorce

I



ve kterém

R^1 představuje trifluormethylovou skupinu,

jeden ze substituentů R^2 a R^3 znamená atom vodíku,

a vždy druhý substituent R^2 nebo R^3 představuje skupinu
 $-C(OH)(CH_3)-CH_2OH$, $-CH(CH_3)-CH_2OH$ nebo $-C(OH)(CH_3)_2$, a

R^4 znamená methylovou skupinu, methoxyskupinu, atom chloru
nebo trifluormethylovou skupinu,

jakož i jejich farmaceuticky přijatelné soli.

2. Ortho-substituované benzoylguanidiny obecného vzorce

I podle nároku 1, ve kterých

R^1 představuje trifluormethylovou skupinu,

jeden ze substituentů R^2 a R^3 znamená atom vodíku,

a vždy druhý substituent R^2 nebo R^3 představuje skupinu
 $-C(OH)(CH_3)-CH_2OH$, $-CH(CH_3)-CH_2OH$ nebo $-C(OH)(CH_3)_2$, a

R^4 znamená methylovou skupinu.

3. Ortho-substituované benzoylguanidiny obecného vzorce

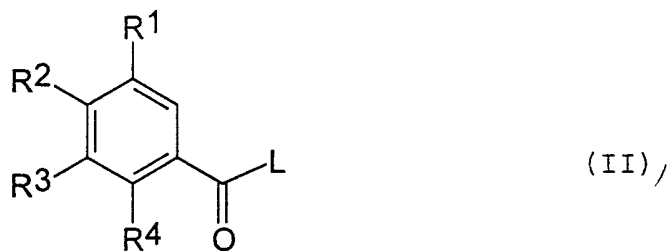
I podle nároku 1 nebo 2, ve kterých

R^1 představuje trifluormethylovou skupinu,

jeden ze substituentů R^2 a R^3 znamená atom vodíku,
a vždy druhý substituent R^2 nebo R^3 představuje skupinu
-CH(CH₃)-CH₂OH, a
 R^4 znamená methylovou skupinu.

4. Ortho-substituovaný benzoylguanidin obecného vzorce
I podle libovolného z nároků 1 až 3, ve kterém
 R^1 představuje trifluormethylovou skupinu,
 R^2 znamená skupinu -CH(CH₃)-CH₂OH,
 R^3 představuje atom vodíku, a
 R^4 znamená methylovou skupinu,
jakož i jeho farmaceuticky přijatelné soli.

5. Způsob přípravy ortho-substituovaného benzoylguanidinu obecného vzorce I podle nároku 1, v y z n a č u j í -
c í s e t í m , že se sloučenina obecného vzorce II



ve kterém mají symboly R^1 až R^4 významy uvedené výše a L
znamená snadno nukleofilní substitucí nahraditelnou odstupující skupinu, podrobí reakci s guanidinem.

6. Použití ortho-substituovaného benzoylguanidinu obecného vzorce I podle nároku 1 pro přípravu léčiva pro léčení nebo profylaxi onemocnění způsobených ischemickými stavy.

7. Použití ortho-substituovaného benzoylguanidinu obecného vzorce I podle nároku 1 pro přípravu léčiva pro léčení

nebo profylaxi srdečního infarktu.

8. Použití ortho-substituovaného benzoylguanidinu obecného vzorce I podle nároku 1 pro přípravu léčiva pro léčení nebo profylaxi anginy pectoris.

9. Použití ortho-substituovaného benzoylguanidinu obecného vzorce I podle nároku 1 pro přípravu léčiva pro léčení nebo profylaxi ischemických stavů srdce.

10. Použití ortho-substituovaného benzoylguanidinu obecného vzorce I podle nároku 1 pro přípravu léčiva pro léčení nebo profylaxi ischemických stavů periferního a centrálního nervového systému a apoplexie.

11. Použití ortho-substituovaného benzoylguanidinu obecného vzorce I podle nároku 1 pro přípravu léčiva pro léčení nebo profylaxi ischemických stavů periferních orgánů a končetin.

12. Použití ortho-substituovaného benzoylguanidinu obecného vzorce I podle nároku 1 pro přípravu léčiva pro léčení šokových stavů.

13. Použití ortho-substituovaného benzoylguanidinu obecného vzorce I podle nároku 1 pro přípravu léčiva k nasazení při chirurgických operacích a transplantacích orgánů.

14. Použití ortho-substituovaného benzoylguanidinu obecného vzorce I podle nároku 1 pro přípravu léčiva ke konzervování a skladování transplantátů pro chirurgické zákroky.

15. Použití ortho-substituovaného benzoylguanidinu obecného vzorce I podle nároku 1 pro přípravu léčiva pro léčení onemocnění, jejichž primární nebo sekundární příčinou je buněčná proliferace, a tedy jeho použití pro přípravu antiaterosklerotika, prostředku proti pozdním diabetickým komplikacím, proti rakovinným onemocněním, proti fibrotickým onemocněním jako je fibrosa plic, fibrosa jater nebo fibrosa ledvin, a proti hyperplazii prostaty.

16. Použití ortho-substituovaného benzoylguanidinu obecného vzorce I podle nároku 1 pro přípravu léčiva pro léčení nebo profylaxi poruch metabolismu tuků.

17. Léčivo, v y z n a č u j í c í s e t í m , že obsahuje účinné množství ortho-substituovaného benzoylguanidinu obecného vzorce I podle nároků 1 až 4.