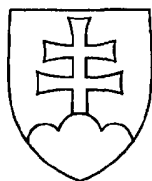


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) SK



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

PATENTOVÝ SPIS

(11) Číslo dokumentu:

282 632

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl.⁷:

C07C 279/22

C07C 277/08

A61K 31/155

- (21) Číslo prihlášky: **1138-97**
(22) Dátum podania prihlášky: **20. 8. 1997**
(24) Dátum nadobudnutia účinkov patentu: **8. 10. 2002**
Vestník ÚPV SR č.: **10/2002**
(31) Číslo prioritnej prihlášky: **196 33 966.9**
(32) Dátum podania prioritnej prihlášky: **22. 8. 1996**
(33) Krajina alebo regionálna organizácia priority: **DE**
(40) Dátum zverejnenia prihlášky: **4. 3. 1998**
Vestník ÚPV SR č.: **03/1998**
(47) Dátum sprístupnenia patentu verejnosti: **23. 9. 2002**
(62) Číslo pôvodnej prihlášky v prípade vylúčenej prihlášky:
(86) Číslo podania medzinárodnej prihlášky podľa PCT:
(87) Číslo zverejnenia medzinárodnej prihlášky podľa PCT:

(73) Majiteľ: **HOECHST AKTIENGESSELLSCHAFT, Frankfurt am Main, DE;**

(72) Pôvodca: **Schwark Jan-Robert, Dr., Frankfurt, DE;**
Brendel Joachim, Dr., Bad Vilbel, DE;
Kleemann Heinz-Werner, Dr., Bischofsheim, DE;
Lang Hans Jochen, Dr., Hofheim, DE;
Weichert Andreas, Dr., Egelsbach, DE;
Jansen Hans-Willi, Dr., Niedernhausen, DE;
Scholz Wolfgang, Dr., Eschborn, DE;

(74) Zástupca: **Čechvalová Dagmar, Bratislava, SK;**

(54) Názov: **Guanididy fenylsubstituovanej alkenylkarboxylovej kyseliny, spôsob ich prípravy, ich použitie ako liečiva alebo diagnostického činidla a liečivo, ktoré ich obsahuje**

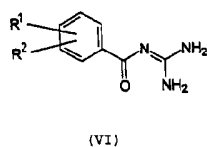
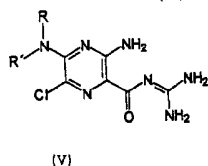
(57) Anotácia:
Guanididyfenylsubstituovanej alkenylkarboxylovej kyseliny všeobecného vzorca (I), v ktorom T je skupina všeobecného vzorca T, R^A, R^B, R^C a R^D sú vodík, halogén, kyanoskupina, prípadne substituovaná hydroxyskupina, (C₁-C₄)-alkyl, fluórsubstituovaný alkyl, (C₃-C₈)-cykloalkyl alebo substituovaná aminoskupina, x je 0, 1 alebo 2, y je 0, 1 alebo 2, R^E a R^F sú vodík, halogén, kyanoskupina, substituovaná hydroxyskupina, (C₁-C₈)-alkyl, fluórsubstituovaný alkyl, (C₃-C₈)-cykloalkyl alebo (C₁-C₉)-heteroaryl, R¹, R², R³, R⁴ a R⁵ majú význam ako T, alebo sú vodík, prípadne fluórsubstituovaný alkyl alebo alkoxyl, halogén, kyanoskupina, alebo definovaný organický zvyšok, alebo R¹ a R², alebo R² a R³ znamenajú spoločne prípadne substituovanú skupinu -CH=CH=CH-CH-, pričom zvyšok T je v molekule prítomný aspoň dvakrát, najviac trikrát, ako aj ich farmaceuticky prijateľné soli, sú účinnými inhibítormi bunkového výmenného systému Na⁺/H⁺. Spôsob prípravy týchto zlúčenín, liečivá, ktoré ich obsahujú, a ich použitie.

Oblasť techniky

Opísané sú guanididy fenyľsubstituovanej alkenylkarboxylovej kyseliny, spôsob ich prípravy, ich použitie ako liečiva alebo diagnostického činidla ako aj liečivo, ktoré ich obsahuje.

Doterajší stav techniky

Najdôležitejšími predstaviteľmi acylguanidínov sú guanididy pyrazínkarboxylovej kyseliny a benzoovej kyseliny všeobecného vzorca (V) a (VI)



Amilorid: symboly R a R' predstavujú vždy atóm vodíka. Dimetylamilorid: symboly R a R' predstavujú vždy metylovú skupinu.

Etylizopropylamilorid: R znamená skupinu CH(CH₃)₂, R' predstavuje skupinu C₂H₅.

Zlúčeniny všeobecného vzorca (V) sa v literatúre bežne označujú ako amiloridy. Samotný amilorid (symboly R a R' predstavujú vždy atóm vodíka) sa v terapii využíva ako diuretikum šetriace draslík. V literatúre je opísaný celý rad ďalších zlúčenín na báze amiloridu, ako napríklad dimetylamilorid alebo etylizopropylamilorid.

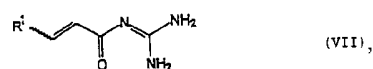
Známe sú výskumy, ktoré poukazujú na antiarytmické vlastnosti amiloridu (Circulation 79, 1257 až 1263 (1989)). Širšiemu použitiu ako antiarytmika však bráni skutočnosť, že tento účinok je len slabý a sprevádzajú ho účinky znižujúce tlak krvi a saluretické účinky, ktoré ako vedľajšie účinky sú pri liečení porúch srdcového rytmu nežiaduce.

Odkazy na antiarytmické vlastnosti amiloridu sa získali taktiež pri pokusoch na izolovaných srdciach zvierat (Eur. Heart J. 9 (suppl. 1), 167 (1988) (book of abstracts)). Tak sa napríklad na srdciach potkanov zistilo, že umelo vyvolané kmity srdcovej komory môžu byť amiloridom úplne potlačené. Ešte účinnejší než amilorid bol v tomto modeli uvedený derivát amiloridu, etylizopropylamilorid.

Zlúčeniny všeobecného vzorca (VI) sú selektívnymi inhibítormi vŕšadepřitoměného systému vymieňajúceho sodík s protónmi (subtyp 1, NHE-1; Na⁺/H⁺-exchanger subtype 1). Zástupcami týchto zlúčenín známymi z literatúry sú zlúčeniny HOE 694 a HOE 642, pri ktorých sa opisuje antiarytmické pôsobenie a za ischemických podmienok kardioprotektívne pôsobenie a) Scholz W., Albus U., Linz W., Martorana P., Lang H. J., Schölkens B. A.: „Effects of Na⁺/H⁺ exchange inhibitors in cardiac ischemia“, J. Mol. Cell. Cardiol. 24, 731-739 (1992); b) Scholz W., Albus U.: „Na⁺/H⁺ exchange and its inhibition in cardiac ischemia and reperfusion“, Basic Res. Cardiol. 88, 443-455 (1993); c) Scholz W., Albus U., Counillon L., Gögelein H., Lang H. J., Linz W., Weichert A., Schölkens B. A.: „Protective effects of HOE 642, a selective sodium-hydrogen exchange subtype 1 inhibitor, on cardiac ischemia and reperfusion“, Cardiovasc. Res. 29, 260-268 (1995); d) Bugge E., Ytrehus K.: „Inhibition of sodium-hydrogen exchange reduces infarct size in the isolated rat heart. A protective additive to ischemic preconditioning“, Cardiovasc. Res. 29, 269-274 (1995).

Ďalej sú z literatúry ako inhibítory NHE (výmeny Na⁺/H⁺) známe guanididy 3-fenyl- a 3-tiofenylpropénovej

kyseliny všeobecného vzorca (VII) (US 2 734 904, WO 84/00875, DE-OS 44 21 536.3)

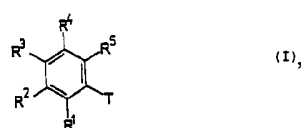


kde R¹ predstavuje fenylovú alebo tiofenylovú skupinu.

Ale v týchto dokumentoch nie sú ani opísané ani z nich nie sú evidentné žiadne bisguanidínové zlúčeniny ďalej uvedeného všeobecného vzorca (I).

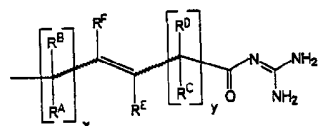
Podstata vynálezu

Vynález sa týka guanididov fenyľsubstituovanej alkenylkarboxylovej kyseliny všeobecného vzorca (I)



v ktorom

T predstavuje skupinu všeobecného vzorca



R^A znamená atóm vodíka, fluóru, chlóru, brómu alebo jódu, kyanoskupinu, hydroxyskupinu, skupinu OR⁶, alkylovú skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka, skupinu O_p(CH₂)_aC_bF_{2b+1}, cykloalkylovú skupinu s 3 až 8 atómami uhlíka alebo skupiny NR⁷R⁸,

r má hodnotu 0 alebo 1,

a má hodnotu 0, 1, 2, 3 alebo 4,

b má hodnotu 1, 2, 3 alebo 4,

R⁶ predstavuje alkylovú skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka, perfluóralkylovú skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka, alkenylovú skupinu s 3 až 6 atómami uhlíka, cykloalkylovú skupinu s 3 až 8 atómami uhlíka, fenylovú skupinu alebo benzylovú skupinu,

pričom fenylový kruh je nesubstituovaný alebo substituovaný jedným až tromi substituentmi vybranými zo súboru zahŕňajúceho atóm fluóru, atóm chlóru, trifluórmetyllovú skupinu, metylovú skupinu, metoxyskupinu a skupiny NR⁹R¹⁰,

symboly R⁹ a R¹⁰ znamenajú vždy atóm vodíka, alkylovú skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka alebo perfluóralkylovú skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka,

symboly R⁷ a R⁸ majú nezávisle od seba vždy význam definovaný pre symbol R⁶,

alebo symboly R⁷ a R⁸ spoločne predstavujú 4 alebo 5 metylénových skupín, z ktorých jedna skupina CH₂ môže byť nahradená atómom kyslíka, síry, skupinou NH, N-CH₃ lebo N-benzyl,

symboly R^B, R^C a R^D majú nezávisle od seba vždy význam definovaný pre symbol R^A,

x má hodnotu 0, 1 alebo 2,

y má hodnotu 0, 1 alebo 2,

R^F znamená atóm vodíka, fluóru, chlóru, brómu alebo jódu, kyanoskupinu, skupinu OR¹², alkylovú skupinu s 1 až 8 atómami uhlíka, skupinu O_p(CH₂)_aC_bF_{2b+1}, cykloalkylovú skupinu s 3 až 8 atómami uhlíka alebo heteroalkylovú skupinu s 1 až 9 atómami uhlíka,

p má hodnotu 0 alebo 1,

f má hodnotu 0, 1, 2, 3 alebo 4,

g má hodnotu 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 alebo 8,

R¹² predstavuje alkylovú skupinu s 1 až 8 atómami uhlíka, perfluóralkylovú skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka, alkenylovú skupinu s 3 až 8 atómami uhlíka, cykloalkylovú skupinu s 3 až 8 atómami uhlíka, fenylovú skupinu alebo benzylovú skupinu,

pričom fenylový kruh je nesubstituovaný alebo substituovaný jedným až tromi substituentmi vybranými zo súboru zahŕňajúceho atóm fluóru, atóm chlóru, trifluórmetylovú skupinu, metylovú skupinu, metoxyskupinu a skupiny NR¹³R¹⁴,

symboly R¹³ a R¹⁴ znamenajú vždy atóm vodíka, alkylovú skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka alebo perfluóralkylovú skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka,

R^E má nezávisle význam definovaný pre R^F,

R¹ má nezávisle význam definovaný pre symbol T, alebo

R¹ predstavuje atóm vodíka, skupinu -O_xC_mH_{2m+1}, -O_n(CH₂)_pC_qF_{2q+1}, atóm fluóru, chlóru, brómu alebo jódu, kyano skupinu, skupinu -(C=O)-N=C(NH₂)₂, -SO₂R¹⁷, -SO₂NR³¹R³², -O_n(CH₂)_pC_qH₅, skupinu -O_n-heteroaryl s 1 až 9 atómami uhlíka alebo -S_{u2}-heteroaryl s 1 až 9 atómami uhlíka,

k má hodnotu 0 alebo 1,

m má hodnotu 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 alebo 8,

n má hodnotu 0 alebo 1,

p má hodnotu 0, 1, 2, 3 alebo 4,

q má hodnotu 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 alebo 8,

r má hodnotu 0, 1 alebo 2,

r₂ má hodnotu 0, 1 alebo 2,

symboly R³¹ a R³² nezávisle od seba znamenajú vždy atóm vodíka, alkylovú skupinu s 1 až 8 atómami uhlíka alebo perfluóralkylovú skupinu s 1 až 8 atómami uhlíka,

alebo symboly R³¹ a R³² spoločne predstavujú 4 alebo 5 metylénových skupín, z ktorých môže byť jedna skupina CH₂ nahradená atómom kyslíka, síry, skupinou NH, N-CH₃ alebo N-benzyl,

R¹⁷ predstavuje alkylovú skupinu s 1 až 8 atómami uhlíka,

u má hodnotu 0 alebo 1,

u₂ má hodnotu 0 alebo 1,

v má hodnotu 0, 1, 2, 3 alebo 4,

pričom fenylový kruh je nesubstituovaný alebo substituovaný jedným až tromi substituentmi vybranými zo súboru zahŕňajúceho atóm fluóru, atóm chlóru, trifluórmetylovú skupinu, metylovú skupinu, metoxyskupinu, skupiny -(CH₂)_wNR²¹R²², NR¹⁸R¹⁹ a heteroarylové skupiny s 1 až 9 atómami uhlíka,

symboly R¹⁸, R¹⁹, R²¹ a R²² nezávisle od seba predstavujú vždy alkylovú skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka alebo perfluóralkylovú skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka,

w má hodnotu 1, 2, 3 alebo 4,

pričom heterocyklus heteroarylovej skupiny s 1 až 9 atómami uhlíka je nesubstituovaný alebo substituovaný jedným až tromi substituentmi vybranými zo súboru zahŕňajúceho atóm fluóru, atóm chlóru, trifluórmetylovú skupinu, metylovú skupinu a metoxyskupinu,

symboly R², R³, R⁴ a R⁵ majú nezávisle od seba vždy význam definovaný pre R¹,

alebo symboly R¹ a R² alebo R² a R³ znamenajú spoločne vždy skupinu -CH=CH=CH=CH-,

ktorá je nesubstituovaná alebo substituovaná jedným až tromi substituentmi vybranými zo súboru zahŕňajúceho atóm fluóru, atóm chlóru, trifluórmetylovú skupinu, metylovú skupinu, metoxyskupinu, skupiny -(CH₂)_{w2}NR²⁴R²⁵ a NR²⁶R²⁷,

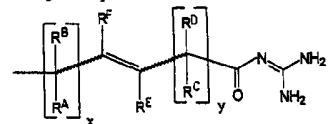
symboly R²⁴, R²⁵, R²⁶ a R²⁷ predstavujú vždy atóm vodíka, alkylovú skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka alebo perfluóralkylovú skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka, a

w₂ má hodnotu 1, 2, 3 alebo 4,

pričom zvyšok T je v molekule prítomný aspoň dvakrát, ale nanajvýš trikrát,

ako aj ich farmaceuticky prijateľných solí.

Výhodné sú zlúčeniny všeobecného vzorca (I), v ktorých T predstavuje skupinu všeobecného vzorca



R^A znamená atóm vodíka, fluóru alebo chlóru, kyanoskupinu, hydroxyskupinu, skupinu OR⁶, alkylovú skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka, skupinu O_n(CH₂)_pC_qF_{2q+1}, cykloalkylovú skupinu s 3 až 8 atómami uhlíka alebo skupiny NR⁷R⁸,

r má hodnotu 0 alebo 1,

a má hodnotu 0, 1 alebo 2,

b má hodnotu 1, 2, 3 alebo 4,

R⁶ predstavuje alkylovú skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka, perfluóralkylovú skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka, fenylovú skupinu alebo benzylovú skupinu, pričom fenylový kruh je nesubstituovaný alebo substituovaný jedným až tromi substituentmi vybranými zo súboru zahŕňajúceho atóm fluóru, atóm chlóru, trifluórmetylovú skupinu, metylovú skupinu, metoxyskupinu a skupiny NR⁹R¹⁰,

symboly R⁹ a R¹⁰ nezávisle od seba znamenajú vždy atóm vodíka, alkylovú skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka alebo perfluóralkylovú skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka,

symboly R⁷ a R⁸ majú nezávisle od seba vždy význam definovaný pre symbol R⁶,

alebo symboly R⁷ a R⁸ spoločne predstavujú 4 alebo 5 metylénových skupín, z ktorých jedna skupina CH₂ môže byť nahradená atómom kyslíka, síry, skupinou NH, A-CH₃ alebo A-benzyl,

symboly R^B, R^C a R^D majú nezávisle od seba vždy význam definovaný pre symbol R^A,

x má hodnotu 0 alebo 1,

y má hodnotu 0 alebo 1,

R^F znamená atóm vodíka, fluóru alebo chlóru, kyanoskupinu, skupinu OR¹², alkylovú skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka, skupinu O_p(CH₂)_rC_sF_{2s+1}, cykloalkylovú skupinu s 3 až 8 atómami uhlíka alebo heteroarylovú skupinu s 1 až 9 atómami uhlíka,

p má hodnotu 0 alebo 1,

f má hodnotu 0, 1 alebo 2,

g má hodnotu 1, 2, 3 alebo 4,

R¹² predstavuje alkylovú skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka, perfluóralkylovú skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka, cykloalkylovú skupinu s 3 až 8 atómami uhlíka, fenylovú skupinu alebo benzylovú skupinu,

pričom fenylový kruh je nesubstituovaný alebo substituovaný jedným až tromi substituentmi vybranými zo súboru zahŕňajúceho atóm fluóru, atóm chlóru, trifluórmetylovú skupinu, metylovú skupinu, metoxyskupinu a skupiny NR¹³R¹⁴,

symboly R¹³ a R¹⁴ nezávisle od seba znamenajú vždy atóm vodíka, metylovú skupinu alebo trifluórmetylovú skupinu,

R^E má nezávisle význam definovaný pre R^F,

R¹ má nezávisle význam definovaný pre symbol T,

alebo

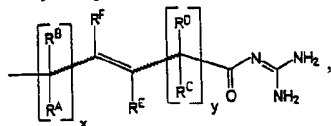
R¹ predstavuje atóm vodíka, skupinu -O_kC_mH_{2m+1}, -O_nC_qF_{2q+1}, atóm fluóru, chlóru, brómu alebo jódu, kyanoskupinu, skupinu -(C=O)-N=C(NH₂)₂, -SO₂R¹⁷, -SO₂NR³¹R³², -O_n(CH₂)_pC_qH₅, skupinu -O_n-heteroaryl s 1 až 9 atómami uhlíka alebo -S_{u2}-heteroaryl s 1 až 9 atómami uhlíka,

k má hodnotu 0 alebo 1,

m má hodnotu 0, 1, 2, 3 alebo 4,
 n má hodnotu 0 alebo 1,
 q má hodnotu 1, 2, 3 alebo 4,
 r má hodnotu 2,
 r2 má hodnotu 0, 1 alebo 2,
 symboly R^{31} a R^{32} nezávisle od seba znamenajú vždy atóm vodíka, alkylovú skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka alebo perfluóralkylovú skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka, alebo symboly R^{31} a R^{32} spoločne predstavujú 4 alebo 5 metylénových skupín, z ktorých môže byť jedna skupina CH_2 nahradená atómom kyslíka, síry, skupinou NH, N- CH_3 alebo N-benzyl,
 R^{17} predstavuje alkylovú skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka,
 u má hodnotu 0 alebo 1,
 u2 má hodnotu 0 alebo 1,
 v má hodnotu 0, 1 alebo 2,
 pričom fenylový kruh je nesubstituovaný alebo substituovaný jedným až tromi substituentmi vybranými zo súboru zahŕňajúceho atóm fluóru, atóm chlóru, trifluórmetyllovú skupinu, metyllovú skupinu, metoxyskupinu, skupiny $-(CH_2)_wNR^{21}R^{22}$, $NR^{18}R^{19}$ a heteroarylové skupiny s 1 až 9 atómami uhlíka,
 symboly R^{18} , R^{19} , R^{21} a R^{22} predstavujú vždy alkylovú skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka alebo perfluóralkylovú skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka,
 w má hodnotu 1, 2, 3 alebo 4,
 pričom heterocyklus heteroarylovej skupiny s 1 až 9 atómami uhlíka je nesubstituovaný alebo substituovaný jedným až tromi substituentmi vybranými zo súboru zahŕňajúceho atóm fluóru, atóm chlóru, trifluórmetyllovú skupinu, metyllovú skupinu a metoxyskupinu,
 symboly R^2 , R^3 , R^4 a R^5 majú nezávisle od seba vždy význam definovaný pre R^1 ,
 alebo symboly R^1 a R^2 alebo R^2 a R^3 znamenajú spoločne vždy skupinu $-CH-CH=CH-CH-$, ktorá je nesubstituovaná alebo substituovaná jedným až tromi substituentmi vybranými zo súboru zahŕňajúceho atóm fluóru, atóm chlóru, trifluórmetyllovú skupinu, metyllovú skupinu, metoxyskupinu, skupiny $-(CH_2)_wNR^{24}R^{25}$ a $NR^{26}R^{27}$,
 symboly R^{24} , R^{25} , R^{26} a R^{27} predstavujú vždy atóm vodíka, metyllovú skupinu alebo trifluórmetyllovú skupinu a
 w2 má hodnotu 1, 2, 3 alebo 4,
 pričom je však zvyšok T v molekule prítomný iba dvakrát, ako aj ich farmaceuticky prijateľné soli.

Zvlášť výhodné sú zlúčeniny všeobecného vzorca (I), v ktorých

T predstavuje skupinu všeobecného vzorca



x má hodnotu 0,
 y má hodnotu 0,
 R^F znamená atóm vodíka, fluóru alebo chlóru, kyano-skupinu, skupinu OR^{12} , alkylovú skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka, skupinu $O_pC_qF_{2q+1}$, cykloalkylovú skupinu s 3 až 8 atómami uhlíka alebo heteroarylovú skupinu s 1 až 9 atómami uhlíka,
 p má hodnotu 0 alebo 1,
 q má hodnotu 1, 2, 3 alebo 4,
 R^{12} predstavuje alkylovú skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka, trifluórmetyllovú skupinu, cykloalkylovú skupinu s 3 až 8 atómami uhlíka, fenylovú skupinu alebo benzylovú skupinu, pričom fenylový kruh je vždy nesubstituovaný alebo substituovaný jedným až tromi substituentmi vybranými zo

súboru zahŕňajúceho atóm fluóru, atóm chlóru, trifluórmetyllovú skupinu, metyllovú skupinu, metoxyskupinu a skupiny $NR^{13}R^{14}$

symboly R^{13} a R^{14} znamenajú vždy atóm vodíka, metyllovú skupinu alebo trifluórmetyllovú skupinu,

R^E má nezávisle význam definovaný pre R^F ,

R^1 má nezávisle význam definovaný pre symbol T, alebo

R^1 predstavuje atóm vodíka, skupinu $-O_xC_mH_{2m+1}$, $-O_nC_qF_{2q+1}$, atóm fluóru alebo chlóru, kyano-skupinu, skupinu

$-(C=O)-N=C(NH_2)_2$, $-SO_2CH_3$, $-SO_2NR^{31}R^{32}$, $-O_u(CH_2)_vC_6H_5$, skupinu $-O_{u2}$ -heteroaryl s 1 až 9 atómami uhlíka alebo $-S_{u2}$ -heteroaryl s 1 až 9 atómami uhlíka,

k má hodnotu 0 alebo 1,

m má hodnotu 0, 1, 2, 3 alebo 4,

n má hodnotu 0 alebo 1,

q má hodnotu 1, 2, 3 alebo 4,

symboly R^{31} a R^{32} nezávisle od seba znamenajú vždy atóm vodíka alebo alkylovú skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka, alebo symboly R^{31} a R^{32} spoločne predstavujú 4 alebo 5 metylénových skupín, z ktorých môže byť jedna skupina CH_2 nahradená atómom kyslíka, síry, skupinou NH, N- CH_3 alebo N-benzyl,

u má hodnotu 0 alebo 1,

u2 má hodnotu 0 alebo 1,

v má hodnotu 0 alebo 1,

pričom fenylový kruh je nesubstituovaný alebo substituovaný jedným až tromi substituentmi vybranými zo súboru zahŕňajúceho atóm fluóru, atóm chlóru, trifluórmetyllovú skupinu, metyllovú skupinu, metoxyskupinu, skupiny $-(CH_2)_wNR^{21}R^{22}$ a $NR^{18}R^{19}$,

symboly R^{18} , R^{19} , R^{21} a R^{22} nezávisle od seba predstavujú vždy atóm vodíka, alkylovú skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka alebo perfluóralkylovú skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka,

w má hodnotu 1, 2, 3 alebo 4,

pričom heterocyklus heteroarylovej skupiny s 1 až 9 atómami uhlíka je nesubstituovaný alebo substituovaný jedným až tromi substituentmi vybranými zo súboru zahŕňajúceho atóm fluóru, atóm chlóru, trifluórmetyllovú skupinu, metyllovú skupinu a metoxyskupinu,

symboly R^2 , R^3 , R^4 a R^5 majú nezávisle od seba vždy význam definovaný pre R^1 ,

alebo symboly R^1 a R^2 alebo R^2 a R^3 znamenajú spoločne vždy skupinu $-CH-CH=CH-CH-$,

ktorá je nesubstituovaná alebo substituovaná jedným až tromi substituentmi vybranými zo súboru zahŕňajúceho atóm fluóru, atóm chlóru, trifluórmetyllovú skupinu, metyllovú skupinu, metoxyskupinu, skupiny $-(CH_2)_wNR^{24}R^{25}$ a $NR^{26}R^{27}$,

symboly R^{24} , R^{25} , R^{26} a R^{27} nezávisle od seba predstavujú vždy atóm vodíka, alkylovú skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka alebo perfluóralkylovú skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka a

w2 má hodnotu 1, 2, 3 alebo 4,

pričom je však zvyšok T v molekule prítomný iba dvakrát, ako aj ich farmaceuticky prijateľné soli.

Obzvlášť výhodné sú nasledovné zlúčeniny:

1,2-bis-[3-(E-2-metyl-propénguanidid)]benzén-dihydrochlorid,
 1,3-bis-[3-(E-2-metyl-propénguanidid)]benzén-dihydrochlorid,
 1,4-bis-[3-(E-2-metyl-propénguanidid)]benzén-dihydrochlorid,
 2,3-bis-[3-(E-2-metyl-propénguanidid)]naftalén-dihydrochlorid,

1,2-bis-[3-(Z-2-fluór-propénguanidid)]benzén-dihydrochlorid,

1-[3-(Z-2-fluór-propénguanidid)]-2-[3-(E-2-metyl-propénguanidid)]benzén-dihydrochlorid,

1,3-bis-[3-(Z-2-fluór-propénguanidid)]benzén-dihydrochlorid,

3-(4-chlór-3-guanidinokarbonyl-5-fenyl)fenyl-2-metyl-propénguanidid,
 1,3-bis-[3-(E-2-metyl-propénguanidid)]-2-metoxi-5-metyl-benzén-hydrochlorid,
 1,2-bis-[3-(E-2-metyl-propénguanidid)]-4-metylbenzén-dihydrochlorid,
 1,2-bis-[3-(E-2-metyl-propénguanidid)]-4,5-dichlórbenzén-dihydrochlorid,
 1,3-bis-[3-(E-propénguanidid)]benzén-dihydrochlorid,
 1,2-bis-[3-(E-2-metyl-propénguanidid)]-4-brómbenzén-dihydrochlorid,
 1,2-bis-[3-(E-2-metyl-propénguanidid)]-4-(4-metoxifenoxy)benzén-dihydrochlorid,
 1,2-bis-[3-(E-2-metyl-propénguanidid)]-4-(4-metyl-fenoxy)benzén-dihydrochlorid,
 1,3-bis-[3-(E-2-metyl-propénguanidid)]-5-metoxibenzén-hydrochlorid,
 1,3-bis-[3-(E-2-metyl-propénguanidid)]-5-terc-butyl-benzén-hydrochlorid,
 1,4-bis-[3-(E-2-metyl-propénguanidid)]-2,5-dichlórbenzén-dihydrochlorid,
 1,2-bis-[3-(E-2-metyl-propénguanidid)]-4-(fenoxy)benzén-dihydrochlorid,
 1,2-bis-[3-(E-2-metyl-propénguanidid)]-4-(metoxy)benzén-dihydrochlorid,
 1,2-bis-[3-(E-2-metyl-propénguanidid)]-4-(etoxy)benzén-dihydrochlorid a
 1,2-bis-[3-(E-2-metyl-propénguanidid)]-4-(3-pyridyloxy)benzén-dihydrochlorid.

Propénguanididom sa rozumie guanidid propénovej kyseliny.

Ak zlúčeniny všeobecného vzorca (I) obsahujú jedno alebo niekoľko centier asymetrie, môžu existovať tak v S-, ako aj v R-konfigurácii. Zlúčeniny podľa vynálezu sa môžu vyskytovať ako optické izoméry, ako diastereoméry, ako racemáty alebo ako ich zmesi.

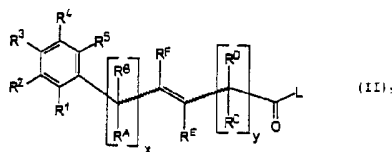
Usporiadanie zlúčenín všeobecného vzorca (I) na dvojitej väzbe môže byť tak v E-, ako aj v Z-konfigurácii. Tieto zlúčeniny sa môžu vyskytovať ako izoméry na dvojitej väzbe v zmesi.

Uvedené alkylové a perfluóralkylové zvyšky môžu mať tak priamy, ako aj rozvetvený reťazec.

Pod pojmom „heteroarylová skupina s 1 až 9 atómami uhlíka“ sa rozumie hlavne zvyšky odvodené od fenylovej alebo naftylovej skupiny, v ktorých je jedna alebo niekoľko skupín CH nahradených atómom dusíka, a/alebo v ktorých sú aspoň dve susedné skupiny CH nahradené atómom síry, skupinou NH alebo atómom kyslíka za vzniku päťčlánkového aromatického kruhu. Ďalej môžu byť taktiež jedným alebo oboma atómami, ktoré tvoria miesta kondenzácie bicyklických zvyškov, atómy dusíka (ako v prípade indolizinylovej skupiny).

Medzi heteroarylové skupiny patrí hlavne furanylová, tienylová, pyrolylová, imidazolylová, pyrazolylová, triazolylová, tetrazolylová, oxazolylová, izoxazolylová, tiazolylová, izotiazolylová, pyridylová, pyrazinylová, pyrimidinylová, pyridazinylová, indolylová, indazolylová, chinolylová, izochinolylová, ftalazinylová, chinoxalinylová, chinazolinolylová a cinolinylová skupina.

Vynález sa ďalej týka spôsobu prípravy zlúčeniny všeobecného vzorca (I), ktorý sa vyznačuje tým, že sa zlúčenina všeobecného vzorca (II)



v ktorom majú symboly R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^A , R^B , R^C , R^D , R^E , R^F , x a y významy uvedené skôr a L znamená nukleofilnou substitúciou ľahko nahraditeľnú odstupujúcu skupinu, podrobí reakcii s guanidínom.

Aktivované deriváty kyselín všeobecného vzorca (II), v ktorých L predstavuje alkoxy skupinu, hlavne metoxy skupinu alebo fenoxyskupinu, fenyltio skupinu, metyltio skupinu, 2-pyridyltio skupinu alebo dusikátý heterocyklický zvyšok, hlavne 1-imidazolylovú skupinu, sa získajú výhodne už známym spôsobom z východiskových chloridov karboxylových kyselín (zlúčenín všeobecného vzorca (II), kde L znamená atóm chlóru), ktoré zas možno pripraviť taktiež už známym spôsobom z východiskových karboxylových kyselín (zlúčenín všeobecného vzorca (II), kde L znamená hydroxylovú skupinu), napríklad reakciou s tionylchloridom.

Okrem chloridov karboxylových kyselín všeobecného vzorca (II) (v ktorom L znamená atóm chlóru) možno z východiskových derivátov alkenylových kyselín (zlúčenín všeobecného vzorca (II), kde L predstavuje hydroxylovú skupinu) už známym spôsobom priamo pripraviť taktiež ďalšie aktivované deriváty kyselín všeobecného vzorca (II), ako napríklad metylester všeobecného vzorca (II), kde L znamená metoxyskupinu, reakciou s plynným chlorovodíkom v metanole, imidazolid všeobecného vzorca (II), kde L predstavuje 1-imidazolylovú skupinu, reakciou s karbonyldiimidazolom (Staab: Angew. Chem., Int. Ed. Engl. 1, 351-367 (1962)), či zmesové anhydridy všeobecného vzorca (II) reakciou s chlór-mravčanom etylovým alebo tozylchloridom v prítomnosti trietylaminu v inertnom rozpúšťadle. Aktiváciu alkenových kyselín možno uskutočňovať taktiež dicyklohexylkarbodiimidom (DCC) alebo O-[(kyano(etoxykarbonyl)metylén)amino]-1,1,3,3-tetrametylurónium-tetrafluoroborátom („TOTU“) (Proceedings of the 21. European Peptide Symposium, Peptides 1990, E. Giralt and D. Andreu Eds., Escm, Leiden 1991). Celý rad vhodných spôsobov prípravy aktivovaných derivátov karboxylových kyselín všeobecného vzorca (II) je opísaný v odbornej literatúre, ktorej zoznam je uvedený v práci J. March: „Advanced Organic Chemistry“, 3rd Ed., John Wiley & Sons, 1985, strana 350.

Reakcia aktivovaného derivátu karboxylovej kyseliny všeobecného vzorca (II) s guanidínom sa uskutočňuje už známym spôsobom v protickom alebo aprotickom polárnom, ale inertnom organickom rozpúšťadle. Pri reakcii metylesteru alkenylovej kyseliny (zlúčeniny všeobecného vzorca (II), kde L predstavuje metoxyskupinu) s guanidínom sa pritom výhodne používa metanol, izopropanol alebo tetrahydrofurán pri teplote od 20° C do teploty varu týchto rozpúšťadiel. Väčšina reakcií zlúčenín všeobecného vzorca (II) s guanidínom neobsahujúcim soli sa výhodne uskutočňuje v aprotických inertných rozpúšťadlách, ako je tetrahydrofurán, dimetoxycetán alebo dioxán. Ako rozpúšťadlo však možno pri reakcii zlúčeniny všeobecného vzorca (II) s guanidínom použiť taktiež vodu v prítomnosti bázy, napríklad hydroxidu sodného.

Ak L predstavuje atóm chlóru, pracuje sa výhodne pridávaním činidla viažuceho kyselinu, napríklad vo forme nadbytočného guanidínu na viazanie halogénvodíkovej kyseliny.

Časť východiskových derivátov alkenylovej kyseliny všeobecného vzorca (II) je známa a opísaná v literatúre. Neznáme zlúčeniny všeobecného vzorca (II) možno pripraviť spôsobmi známymi z literatúry. Získané alkenylové kyseliny sa premenia jedným z opísaných variantov na zlúčeniny všeobecného vzorca (I) podľa vynálezu.

Zavedenie niektorých substituentov sa uskutočňuje spôsobmi známymi z literatúry pomocou paládiom sprostredkovanvej krížovej reakcie (cross-coupling) arylhalogenidov, prípadne aryltrifluórmétánsulfonátov, napríklad s organostannátmi, organickými kyselinami bóru alebo organoboránmi či organickými zlúčeninami medi, prípadne zinku.

Alkenylguanidíny všeobecného vzorca (I) sú vo všeobecnosti slabými bázami a môžu viazať kyseliny za vzniku solí. Ako adičné zlúčeniny s kyselinami prichádzajú do úvahy soli všetkých farmakologicky prijateľných kyselín, napríklad halogenidy, hlavne hydrochloridy, laktáty, sulfáty, citráty, tartaráty, acetáty, fosfáty, metylsulfonáty a p-toluénsulfonáty.

Zlúčeniny všeobecného vzorca (I) sú substituovanými acylguanidínmi.

Je prekvapujúce, že zlúčeniny všeobecného vzorca (I) podľa vynálezu inhibujú systém vymieňajúci sodík s protónmi subtypu 3. Doteraz známe inhibítory NHE (Na^+/H^+ -exchanger) sú na tento subtyp sotva účinné.

Zlúčeniny všeobecného vzorca (I) znižujú krvný tlak a sú teda vhodné ako liečivá na liečenie primárnej a sekundárnej hypertónie. V dôsledku ich salidiuretického pôsobenia sú vhodné ako diuretiká.

Okrem toho pôsobia zlúčeniny podľa vynálezu, samotné alebo v kombinácii s inhibítormi NH špecifickými pre iný subtyp, antiischemicky. Chránia orgány akútne alebo chronicky nedostatočne zásobované kyslíkom, pomocou znižovania ischemicky indukovaného poškodenia alebo zabránením tomuto poškodeniu, a sú teda vhodné ako liečivá napríklad pri trombózach, spazmoch ciev, ateroskleróze alebo pri operatívnych zákrokoch (napríklad pri orgánových transplantáciách obličiek a pečene, keď tieto zlúčeniny môžu byť použité tak na ochranu orgánov v darcovi pred odobraním orgánov a v priebehu odoberania orgánov, ako aj na ochranu odobraných orgánov napríklad pri manipulácii s týmito orgánmi alebo ich skladovaní vo fyziologických tekutinách, a taktiež pri ich prevedení do organizmu príjemcu) alebo pri chronickom alebo akútnom zlyhaní obličiek.

Vzhľadom na ich ochranné pôsobenie proti ischemicky indukovaným poruchám sú tieto zlúčeniny vhodné taktiež ako liečivá na liečenie ischemií nervového systému, najmä centrálneho nervového systému, pričom sú napríklad vhodné na liečenie záchvatu mŕtvice (apoplexia) alebo mozgového edému. Okrem toho sú zlúčeniny všeobecného vzorca (I) podľa vynálezu vhodné taktiež na liečenie rôznych foriem šoku, ako je napríklad alergický, kardiogénny, hypovolemický a bakteriálny šok.

Zlúčeniny podľa vynálezu ďalej vyvolávajú zlepšenie stimulácie dýchania a možno ich teda použiť na liečenie dýchacích porúch pri nasledovných klinických stavoch a ochoreniach: narušenie centrálnej stimulácie dýchania (napríklad centrálne spánkové apnoe, náhla smrť detí, pooperačná hypoxia), svalovo podmienené poruchy dýchania, poruchy dýchania pri dlhodobom umelom dýchaní, poruchy dýchania pri adaptácii na vysokohorské prostredie, obštrukčné a zmiešané formy spánkového apnoe, akútne a chronické ochorenia pľúc spojené s hypoxiou a hyperkapniou.

Ako vhodná kombinácia so zosilneným pôsobením a zníženým množstvom použitej účinnej látky sa osvedčuje kombinácia inhibítora NHE s látkou inhibujúcou karboanhydrázu (napríklad s acetazolamidom), keď táto spôsobuje metabolickú acidózu a tým už zvyšuje dýchaciu činnosť.

Okrem toho sa zlúčeniny všeobecného vzorca (I) podľa vynálezu vyznačujú silným inhibičným pôsobením na bunkovú proliferáciu, napríklad na bunkovú proliferáciu fibroblastov a proliferáciu hladkých svalov ciev. Preto prichádzajú zlúčeniny všeobecného vzorca (I) do úvahy ako účinné terapeutiká pri ochoreniach, pri ktorých predstavuje bunková proliferácia primárnu alebo sekundárnu príčinu, a možno ich teda používať ako antiaterosklerotiká, prostriedky proti neskorým diabetickým komplikáciám, proti rakovinovým ochoreniam, proti fibrotickým ochoreniam, ako je fibróza pľúc, fibróza pečene alebo fibróza obličiek, proti endoteliálnej disfunkcii a proti hypertrofiám a hyperplaziám orgánov, najmä hyperplazii prostaty prípadne hypertrofii prostaty. Okrem toho spôsobujú tieto zlúčeniny znižovanie hladiny cholesterolu a sú teda vhodné ako liečivá na prevenciu a liečenie aterosklerózy.

Zlúčeniny podľa vynálezu sú účinnými inhibítormi bunkového výmenného (antiporterového) systému Na^+/H^+ subtypu 1 a 3, ktorý je pri mnohých ochoreniach (esenciálna hypertónia, ateroskleróza, diabetes atď.) zvýšený aj pri takých bunkách, ktoré sú ľahko prístupné jeho meraniu, ako sú napríklad erytrocyty, trombocyty alebo leukocyty. Zlúčeniny podľa vynálezu sú teda vhodné ako výborné a jednoduché vedecké nástroje, napríklad pri ich použití ako diagnostických činidiel na stanovenie a rozlíšenie určitých foriem hypertónie, ale aj arteriosklerózy, diabetes, proliferatívnych ochorení atď. Okrem toho sú zlúčeniny všeobecného vzorca (I) vhodné na preventívnu terapiu na zabránenie vzniku vysokého krvného tlaku, napríklad esenciálna hypertónia.

Okrem toho sa zistilo, že zlúčeniny všeobecného vzorca (I) priaznivo ovplyvňujú sérové lipoproteíny. Všeobecne sa uznáva, že na vznik artériosklerotických zmien ciev, najmä koronárneho srdcového ochorenia, predstavujú príliš vysoké hladiny krvného tuku, takzvaná hyperlipoproteinémia, podstatný rizikový faktor. Na profylaxiu a regresiu aterosklerotických zmien má teda znižovanie zvýšenej hladiny sérových lipoproteínov mimoriadny význam. Okrem zníženia celkovej hladiny sérového cholesterolu má zvláštny význam znižovanie podielu konkrétnych aterogénnych lipidových frakcií tohto celkového cholesterolu, najmä lipoproteínov s nízkou hustotou (low density lipoproteins, LDL) a lipoproteínov s veľmi nízkou hustotou (very low density lipoproteins, VLDL), keďže tieto lipidové frakcie predstavujú aterogénny rizikový faktor. Na druhej strane lipoproteínom s vysokou hustotou sa pripisuje ochranná funkcia proti koronárnemu srdcovému ochoreniu. V súlade s tým majú byť hypolipidemiká schopné znižovať hladinu nielen celkového cholesterolu, ale najmä hladinu VLDL- a LDL-frakcií sérového cholesterolu. Teraz sa zistilo, že zlúčeniny všeobecného vzorca (I) v dôsledku ovplyvňovania hladiny sérového lipidu majú cenné terapeuticky využiteľné vlastnosti. Tak tieto zlúčeniny podstatne znižujú zvýšené koncentrácie LDL a VLDL v sére, ktoré sú pozorované napríklad v dôsledku zvýšeného diabetického príjmu stravy bohatej na cholesterol a lipidy alebo pri patologických zmenách metabolizmu, napríklad geneticky podmienenej hyperlipidémii. Možno ich teda použiť na profylaxiu a regresiu aterosklerotických zmien, keď vylučujú z činnosti kauzálny rizikový faktor. Patrí sem nielen primárna hyperlipidémia, ale aj určité sekundárne hyperlipidémie, ku ktorým dochádza napríklad pri cukrovke. Okrem toho vedú zlúčeniny všeobecného vzorca (I) k zreteľnej redukcii infarktov vyvolaných metabolickými anomáliami, a najmä k odstatnému zníženiu vyvolaného rozsahu infarktu a stupňa jeho závažnosti. Ďalej zlúčeniny všeobecného vzorca (I) poskytujú účinnú ochranu proti poškodeniu endotelu, ktoré

je vyvolané metabolickými anomáliami. V dôsledku tejto ochrany ciev proti syndrómu endotelálnej dysfunkcie sú zlúčeniny všeobecného vzorca (I) účinnými liečivami na prevenciu a liečenie kŕčov (spazmov) koronárnych ciev, aterosklerozy, ľavokomorovej hypertrofie a dilatovanej kardiomyopatie, a trombotických ochorení.

Uvedené zlúčeniny sa teda výhodne používajú na prípravu liečiva na liečenie hypercholesterolémie, na prípravu liečiva na prevenciu aterosklerozy, na prípravu liečiva na prevenciu a liečenie ochorení, ktoré sú vyvolávané zvýšenou hladinou cholesterolu, na prípravu liečiva na prevenciu a liečenie ochorení, ktoré sú vyvolávané endotelálnou dysfunkciou, na prípravu liečiva na prevenciu a liečenie aterosklerózy indukovanej hypertónie, na prípravu liečiva na prevenciu a liečenie aterosklerózy indukovaných tromboz, na prípravu liečiva na prevenciu a liečenie hypercholesterolémie a endotelálnou dysfunkciou indukovaných ischemických poškodení a postischemických reperúzných poškodení, na prípravu liečiva na prevenciu a liečenie hypercholesterolémie a endotelálnou dysfunkciou indukovaných kardiálnych hypertrofií a kardiomyopatií, na prípravu liečiva na prevenciu a liečenie hypercholesterolémie a endotelálnou dysfunkciou indukovaných kŕčov (spazmov) koronárnych ciev a infarktu myokardu či na prípravu liečiva na liečenie uvedených ochorení v kombinácii s látkami znižujúcimi krvný tlak, výhodne s inhibítormi enzýmu konvertujúceho angiotenzín (ACE) a antagonistami receptora angiotenzínu. Ako vhodná kombinácia so zosilneným pôsobením a zníženým množstvom používanej účinnej látky sa osvedčuje kombinácia inhibítora NHE všeobecného vzorca (I) s účinnou látkou znižujúcou hladinu tuku v krvi, výhodne s inhibítormi HMG-CoA-reduktázy (napríklad s lovastatínom alebo pravastatínom), pričom druhá z nich vykazuje hypolipidemické pôsobenie a tým zosilňuje hypolipidemické vlastnosti inhibítora NHE všeobecného vzorca (I).

Vynález sa taktiež týka podania inhibítorov výmeny sodíka s protónmi všeobecného vzorca (I) ako nového liečiva na znižovanie zvýšenej hladiny tuku v krvi, ako aj kombinácie inhibítorov výmeny sodíka s protónmi s liečivami, ktoré znižujú krvný tlak alebo/a pôsobia hypolipidemicky.

Liečivá obsahujúce zlúčeninu všeobecného vzorca (I) sa môžu pritom aplikovať orálne, parenterálne, intravenózne, rektálne alebo prostredníctvom inhalácie, pričom výhodný spôsob aplikácie je závislý od momentálnych klinických prejavov ochorenia. Zlúčeniny všeobecného vzorca (I) možno pritom použiť samotné alebo spoločne s galenickými pomocnými látkami, a to tak vo veterinárnej, ako aj v ľudskej medicíne.

Pre odborníka je na základe jeho odborných znalostí zrejmé, ktoré pomocné látky sú vhodné na požadovanú formuláciu liečiva. Okrem rozpúšťadiel, činidiel tvoriacich gély, čapíkových základov, pomocných látok na tablety a ďalších nosičov účinných látok možno použiť napríklad antioxidanty, dispergačné činidlá, emulgátory, odpeňujúce činidlá, látky upravujúce chuť, konzervačné činidlá, solubilizačné prísady alebo farbivá.

Na orálne použitie sa účinné zlúčeniny zmiešajú s prísadami vhodnými na tento účel, ako sú nosné látky, stabilizátory alebo inertné riedidlá a pomocou obvyklých spôsobov sa spracujú na vhodné aplikačné formy, ako sú tablety, dražé, zasúvateľné kapsuly a vodné, alkoholické alebo olejové roztoky. Ako inertné nosiče sa môžu použiť napríklad arabská guma, magnézia, uhličitan horečnatý, fosforečnan draselný, mliečny cukor, glukóza alebo škroby,

zvlášť škrob kukuričný. Pritom sa môže uskutočňovať príprava tak vo forme suchého, ako aj vlhkého granulátu. Ako olejové nosné látky alebo ako rozpúšťadlá prichádzajú do úvahy napríklad rastlinné alebo živočíšne oleje, ako slnečnicový olej alebo rybí tuk.

Na subkutánnu alebo intravenóznú aplikáciu sa účinné zlúčeniny, pokiaľ je to žiaduce spolu s látkami obvyklými na tento účel, ako sú solubilizačné prísady, emulgátory alebo ďalšie pomocné látky, upravujú do formy roztoku, suspenzie alebo emulzie. Ako rozpúšťadlá prichádzajú do úvahy napríklad voda, fyziologický roztok chloridu sodného alebo alkoholu, napríklad etanol, propanol, glycerol, a okrem toho taktiež cukrové roztoky, ako sú roztoky glukózy alebo manitolu, alebo taktiež zmesi rôznych uvedených rozpúšťadiel.

Ako farmaceutické formulácie na podanie vo forme aerosólov alebo sprejov sú vhodné napríklad roztoky, suspenzie alebo emulzie účinnej látky všeobecného vzorca (I) vo farmaceuticky prijateľnom rozpúšťadle, ako je hlavne etanol alebo voda, alebo v zmesi takýchto rozpúšťadiel.

Formulácia môže v prípade potreby obsahovať ešte ďalšie farmaceutické pomocné látky, ako sú tenzidy, emulgátory a stabilizátory, ako aj hnací plyn. Takýto prípravok obsahuje účinnú látku zvyčajne v koncentrácii od približne 0,1 do 10, obzvlášť od približne 0,3 do 3 % hmotn.

Dávkovanie podávanej účinnej látky všeobecného vzorca (I) a frekvencia podávania závisí od sily a času trvania účinku použitých zlúčenín, a okrem toho aj od druhu a závažnosti liečeného ochorenia, ako aj od pohlavia, veku, hmotnosti a individuálnych reakcií liečeného cicavca. V priemere predstavuje denná dávka zlúčeniny všeobecného vzorca (I) u pacienta s hmotnosťou približne 75 kg najmenej 0,001 mg/kg, zvlášť 0,01 mg/kg a najviac 10 mg/kg, zvlášť 1 mg/kg telesnej hmotnosti. Pri akútnom prepuknutí choroby môžu byť nutné ešte vyššie a predovšetkým častejšie dávky, napríklad až 4 čiastkové dávky denne. Najmä pri intravenózne aplikácii, napríklad u pacientov s infarktom na jednotke intenzívnej starostlivosti, môžu byť nutné dávky predstavujúce až 200 mg denne.

Príklady uskutočnenia vynálezu

Všeobecný spôsob prípravy guanididov alkenylkarboxylových kyselín všeobecného vzorca (I):

Variant 1A: z alkenylkarboxylových kyselín (zlúčenín všeobecného vzorca (II), v ktorom L znamená hydroxylovú skupinu)

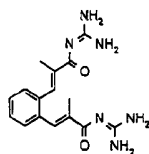
1,0 ekvivalent derivátu karboxylovej kyseliny všeobecného vzorca (II) sa rozpustí prípadne suspenduje v bezvodom tetrahydrofuráne (5 ml/mmol) a pridá sa 1,1 ekvivalentu karbonyldiimidazolu. Zmes sa mieša dve hodiny pri teplote miestnosti a potom sa do reakčného roztoku pridá 5,0 ekvivalentov guanidínu. Zmes sa mieša cez noc, potom sa pri zníženom tlaku na rotačnej odparke oddestiluje tetrahydrofurán, pridá sa voda, 2N kyselinou chlorovodíkovou sa upraví pH na hodnotu 6 až 7 a odfiltruje sa zodpovedajúci guanidid (zlúčenina všeobecného vzorca (I)). Takto získané guanididy karboxylových kyselín možno previesť na zodpovedajúce soli pôsobením vodnej, metanolickej alebo éterickej kyseliny chlorovodíkovej alebo iných farmakologicky prijateľných kyselín.

Variant 1B: z alkylesterov alkenylkarboxylových kyselín (zlúčeniny všeobecného vzorca (II), v ktorom L znamená skupinu O-alkyl)

1,0 ekvivalent alkylesteru karboxylovej kyseliny všeobecného vzorca (II) a 5,0 ekvivalentov guanidínu (voľnej bázy) sa rozpustí v izopropanole alebo sa suspenduje v tetrahydrofuráne a získaný roztok alebo suspenzia sa zahrieva do varu pod spätným chladičom až do úplného prebehnutia reakcie (kontrola priebehu reakcie sa uskutočňuje chromatografiou na tenkej vrstve), pričom typický reakčný čas je 2 až 5 hodín. Rozpúšťadlo sa oddestiluje pri zníženom tlaku na rotačnej odparke, zvyšok sa rozpustí v etylacetáte a trikrát sa premyje roztokom hydrogenuhličitanu sodného. Vysuší sa nad síranom sodným, rozpúšťadlo sa oddestiluje vo vákuu a zvyšok sa podrobí chromatografii na silikagéli, pričom sa použije vhodné elučné činidlo, napríklad zmes etylacetátu a metanolu v pomere 5 : 1. (Tvorba soli sa uskutočňuje ako v prípade variantu A).

Príklad 1

1,2-bis-[3-(E-2-Metyl-propénguanidid)]benzén-dihydrochlorid



1a) 1 ekvivalent trietylésteru 2-fosfonopropiónovej kyseliny sa pri teplote 0 °C deprotonizuje jedným ekvivalentom n-butyllítia v hexáne a potom sa pri teplote miestnosti pridá 0,5 ekvivalentu 1,2-ftaldialdehydu. Po úplnom zreagovaní dialdehydu sa zmes spracuje vodou a trikrát sa vytrepe s toluénom. Po vysušení spojených organických fáz nad síranom horečnatým sa rozpúšťadlo odstráni vo vákuu a zvyšný surový produkt sa chromatograficky rozdelí na silikagéli, pričom sa ako elučné činidlo použije zmes etylacetátu a n-heptánu. Izoluje sa dietyléster benzén-1,2-di-[3-(E-2-metylpropénovej kyseliny)] vo forme bezfarebného oleja.

Hmotnostná spektrometria (desorpčná chemická ionizácia, DCI): 303 (M+1)⁺

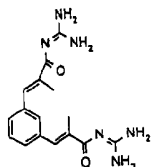
1b) Ester zo stupňa 1a) sa zmydelní štandardným postupom, pričom sa použije hydroxid sodný v metanole. Izoluje sa benzén-1,2-di-[3-(E-2-metylpropénová kyselina)] vo forme bezfarebnej tuhej látky s teplotou topenia nad 187 °C.

Hmotnostná spektrometria (DCI): 246 (M⁺)

1c) Dikarboxylová kyselina zo stupňa 1b) sa podľa variantu 1A prevedie na diguanidid-dihydrochlorid. Produktom je bezfarebná tuhá látka s teplotou topenia nad 200 °C. Hmotnostná spektrometria (DCI): 329 (M+1)⁺

Príklad 2

1,3-bis-[3-(E-2-Metyl-propénguanidid)]benzén-dihydrochlorid



2a) 1 ekvivalent trietylésteru 2-fosfonopropiónovej kyseliny sa pri teplote 0 °C deprotonizuje jedným ekvivalentom n-butyllítia v hexáne a potom sa pri teplote miestnosti pridá 0,5 ekvivalentu 1,3-izoftaldialdehydu. Po úplnom zreagovaní dialdehydu sa zmes spracuje vodou a trikrát sa vytrepe s toluénom. Po vysušení spojených organických fáz nad síranom horečnatým sa rozpúšťadlo odstráni vo vákuu

a zvyšný surový produkt sa chromatograficky rozdelí na silikagéli, pričom sa ako elučné činidlo použije zmes etylacetátu a n-heptánu. Izoluje sa dietyléster benzén-1,3-di-[3-(E-2-metylpropénovej kyseliny)] vo forme bezfarebného oleja.

Hmotnostná spektrometria (DCI): 303 (M+1)⁺

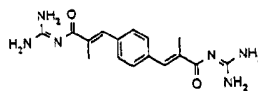
2b) Ester zo stupňa 2a) sa zmydelní štandardným postupom, pričom sa použije hydroxid sodný v metanole. Izoluje sa benzén-1,3-di-[3-(E-2-metylpropénová kyselina)] vo forme bezfarebnej tuhej látky s teplotou topenia nad 190 °C.

Hmotnostná spektrometria (DCI): 247 (M+1)⁺

2c) Dikarboxylová kyselina zo stupňa 2b) sa podľa variantu 1A prevedie na diguanidid-dihydrochlorid. Produktom je bezfarebná tuhá látka s teplotou topenia nad 175 °C. Hmotnostná spektrometria (DCI): 329 (M+1)⁺

Príklad 3

1,4-bis-[3-(E-2-Metyl-propénguanidid)]benzén-dihydrochlorid



3a) 1 ekvivalent trietylésteru 2-fosfonopropiónovej kyseliny sa pri teplote 0 °C deprotonizuje jedným ekvivalentom n-butyllítia v hexáne a potom sa pri teplote miestnosti pridá 0,5 ekvivalentu 1,4-tereftaldialdehydu. Po úplnom zreagovaní dialdehydu sa zmes spracuje vodou a trikrát sa vytrepe s toluénom. Po vysušení spojených organických fáz nad síranom horečnatým sa rozpúšťadlo odstráni vo vákuu a zvyšný surový produkt sa chromatograficky rozdelí na silikagéli, pričom sa ako elučné činidlo použije zmes etylacetátu a n-heptánu. Izoluje sa dietyléster benzén-1,4-di-[3-(E-2-metylpropénovej kyseliny)] vo forme bezfarebnej tuhej látky s teplotou topenia 41 °C.

Hmotnostná spektrometria (DCI): 303 (M+1)⁺

3b) Ester zo stupňa 3a) sa zmydelní štandardným postupom, pričom sa použije hydroxid sodný v metanole. Izoluje sa benzén-1,4-di-[3-(E-2-metylpropénová kyselina)] vo forme bezfarebnej tuhej látky s teplotou topenia nad 190 °C.

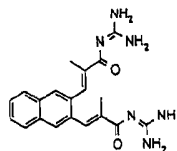
Hmotnostná spektrometria (DCI): 247 (M+1)⁺

3c) Dikarboxylová kyselina zo stupňa 3b) sa podľa variantu 1A prevedie na diguanidid-dihydrochlorid. Produktom je žltá tuhá látka s teplotou topenia nad 255 °C.

Hmotnostná spektrometria (DCI): 329 (M+1)⁺

Príklad 4

2,3-bis-[3-(E-2-Metyl-propénguanidid)]naftalén-dihydrochlorid



4a) 1 ekvivalent trietylésteru 2-fosfonopropiónovej kyseliny sa pri teplote 0 °C deprotonizuje jedným ekvivalentom n-butyllítia v hexáne a potom sa pri teplote miestnosti pridá 0,5 ekvivalentu 2,3-naftaléndialdehydu. Po úplnom zreagovaní dialdehydu sa zmes spracuje vodou a trikrát sa vytrepe s toluénom. Po vysušení spojených organických fáz nad síranom horečnatým sa rozpúšťadlo odstráni vo vákuu a zvyšný surový produkt sa chromatograficky rozdelí na silikagéli, pričom sa ako elučné činidlo použije zmes etylacetátu a n-heptánu. Izoluje sa dietyléster naftalén-2,3-di-[3-(E-2-metylpropénovej kyseliny)] vo forme bezfarebného oleja.

Hmotnostná spektrometria (DCI): 353 (M+1)⁺

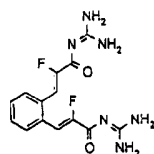
4b) Ester zo stupňa 4a) sa zmydelní štandardným postupom, pričom sa použije hydroxid sodný v metanole. Izoluje sa naftalén-2,3-di-[3-(E-2-metylpropénová kyselina)] vo forme bezfarebnej tuhej látky s teplotou topenia nad 210 °C.

Hmotnostná spektrometria (DCI): 295 (M-H)⁻

4c) Dikarboxylová kyselina zo stupňa 4b) sa podľa variantu 1A prevedie na diguanidid-dihydrochlorid. Produktom je bezfarebná tuhá látka s teplotou topenia nad 200 °C. Hmotnostná spektrometria (DCI): 379 (M+1)⁺

Príklad 5

1,2-bis-[3-(Z-2-Fluór-propénguanidid)]benzén-dihydrochlorid



5a) Pomocou postupu známeho z literatúry (Cousseau et al.: Tetrahedron Lett. 34, 6903 (1993)) sa, vychádzajúc z 1,2-ftaldialdehydu, pripraví dietylster benzén-1,2-di-[3-(Z-2-fluórpropénovej kyseliny)], ktorý sa vyčistí a izoluje na silikagéli, pričom sa ako elučné činidlo použije zmes etylacetátu a n-heptánu. Produkt sa získa vo forme amorfnej bezfarebnej tuhej látky.

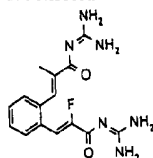
Hmotnostná spektrometria (DCI): 331 (M+1)⁺

5b) Diester zo stupňa 5a) sa podľa variantu 1B premení na diguanidid a prevedie sa na dihydrochlorid. Teplota topenia produktu je nad 235 °C.

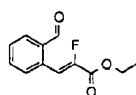
Hmotnostná spektrometria (DCI): 337 (M+1)⁺

Príklad 6

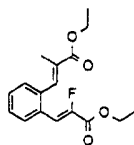
1-[3-(Z-2-Fluór-propénguanidid)]-2-[3-(E-2-metyl-propénguanidid)]benzén-dihydrochlorid



6a) Pri príprave zlúčeniny 7a) taktiež izolovaný monoaldehyd-monoester 6a) sa podľa postupu opísaného v príklade 4a) prevedie na diester 6b).



6a)



6b)

Zlúčenina 6a) je žltkastý olej [hmotnostná spektrometria (chemická ionizácia, CI): 223 (M+1)⁺]

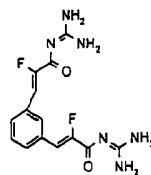
Zlúčenina 6b) je žltkastý olej [hmotnostná spektrometria (CI): 307 (M+1)⁺]

6c) Diester zo stupňa 6b) sa podľa variantu 1B premení na diguanidid a prevedie sa na dihydrochlorid. Teplota topenia produktu je nad 200 °C.

Hmotnostná spektrometria (elektrosprejová ionizácia, ES): 333 (M+1)⁺

Príklad 7

1,3-bis-[3-(Z-2-Fluór-propénguanidid)]benzén-dihydrochlorid



7a) Pomocou postupu známeho z literatúry (Cousseau et al.: Tetrahedron Lett. 34, 6903 (1993)) sa, vychádzajúc z 1,3-izoftaldialdehydu, pripraví dietylster benzén-1,3-di-[3-(Z-2-fluórpropénovej kyseliny)], ktorý sa vyčistí a izoluje na silikagéli, pričom sa ako elučné činidlo použije zmes etylacetátu a n-heptánu. Produkt sa získa vo forme amorfnej bezfarebnej tuhej látky.

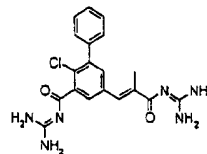
Hmotnostná spektrometria (DCI): 331 (M+1)⁺

7b) Diester zo stupňa 7a) sa podľa variantu 1B premení na diguanidid a prevedie sa na dihydrochlorid. Produkt sa získa vo forme oranžovožltého sfarbeného tuhej látky s teplotou topenia nad 180 °C.

Hmotnostná spektrometria (ES): 337 (M+1)⁺

Príklad 8

3-(4-Chlór-3-guanidinokarbonyl-5-fenyl)fenyl-2-metyl-propénguanidid



8a) 3-Bróm-2-chlór-5-metylbenzoová kyselina

25 g 2-amino-3-bróm-5-metylbenzoovej kyseliny sa rozpustí v 500 ml 6N vodného roztoku chlorovodíka, pri teplote 0 °C sa pridá 8,25 g dusitanu sodného a zmes sa pri tejto teplote diazotuje počas 30 minút. Tento roztok diazóniovej soli sa potom prikvapá k roztoku 22 g chloridu meďného v 200 ml nasýteného vodného roztoku chlorovodíka o teplote 40 °C a zmes sa pri tejto teplote následne mieša počas 20 minút. Produkt sa odsaje, premyje sa 500 ml vody a pri teplote 40 °C sa vysuší v miernom vákuu. Získa sa 23,3 g bielych kryštálov s teplotou topenia 170-172 °C.

R_f (zmes etylacetátu a metanolu v pomere 5 : 1): 0,51

Hmotnostná spektrometria (DCI): 249 (M+H)⁺

8b) 3-Bróm-2-chlór-5-dibrommetylbenzoová kyselina

10 g 3-bróm-2-chlór-5-metylbenzoovej kyseliny sa rozpustí v 150 ml chlórbenzénu a zmes sa zahrieva do varu pod spätným chladičom. Pri tejto teplote sa pridá najskôr 7,2 g N-brómsukcinimidu a 0,5 g benzoylperoxidu a zmes sa varí pod spätným chladičom počas 30 minút. Potom sa pridá znova 7,2 g N-brómsukcinimidu a 0,5 g benzoylperoxidu a zmes sa varí pod spätným chladičom počas ďalších 3 hodín. Po ochladení sa pridá 200 ml etylacetátu, zmes sa premyje 50 ml nasýteného vodného roztoku siričitanu sodného a 300 ml nasýteného vodného roztoku dihydrogenfosforečnanu draselného a vodná fáza sa dvakrát extrahuje vždy 200 ml etylacetátu. Extrakt sa vysuší nad síranom sodným a rozpúšťadlo sa odstráni vo vákuu. Získa sa 14,1 g žltého oleja.

R_f (diizopropyléter s 2 % kyseliny octovej): 0,32

8c) 3-Bróm-2-chlór-5-formylbenzoová kyselina

11,7 g dusičnanu strieborného sa rozpustí v 150 ml vody a 150 ml metanolu a prikvapá sa roztok 14 g 3-bróm-2-chlór-5-dibrommetylbenzoovej kyseliny v 100 ml metanolu. Zmes sa mieša počas 30 min pri teplote miestnosti, pridá sa 100 ml nasýteného vodného roztoku chloridu sod-

ného, soľ striebra sa odsaje a rozpúšťadlo sa odstráni vo vákuu. K zvyšku sa pridá 200 ml 5 % vodného roztoku hydrogensíranu draselného a trikrát sa extrahuje vždy 200 ml etylacetátu. Extrakt sa vysuší nad síranom sodným a rozpúšťadlo sa odstráni vo vákuu. Chromatografickým spracovaním na silikagéli, pričom ako elučné činidlo sa použije diizopropyléter s 2 % kyseliny octovej sa získa 3,6 g bezfarebných kryštálov s teplotou topenia 148 °C.

R_f (diizopropyléter s 2 % kyseliny octovej): 0,12

Hmotnostná spektrometria (DCI): 263 (M+H)⁺

8d) Etylster 3-brom-2-chlór-5-formylbenzoovej kyseliny 3,6 g 3-brom-2-chlór-5-formylbenzoovej kyseliny sa rozpustí v 100 ml etanolu, prikvapá sa 2,9 g tionylchloridu a zmes sa varí pod spätným chladičom počas 5 hodín. Potom sa prchavé zložky odstránia vo vákuu a zvyšok sa chromatograficky spracuje na silikagéli, pričom ako elučné činidlo sa použije zmes etylacetátu a n-heptánu v pomere 1 : 8. Získa sa 2,7 g bezfarebného oleja.

R_f (zmes etylacetátu a n-heptánu v pomere 1 : 8): 0,24

Hmotnostná spektrometria (DCI): 291 (M+H)⁺

8e) Etylster 3-(3-brom-4-chlór-5-etoxykarbonyl)fenyl-2-metylpropénovej kyseliny

2,7 g etylesteru 3-brom-2-chlór-5-formylbenzoovej kyseliny sa analogicky ako v príklade 4a) podrobí Wittigovej-Hornerovej reakcii, čím sa získa 3,4 g bezfarebného oleja.

R_f (zmes etylacetátu a n-heptánu v pomere 1 : 8): 0,27

Hmotnostná spektrometria (DCI): 374 (M+H)⁺

8f) Etylster 3-(4-chlór-3-etoxykarbonyl-5-fenyl)fenyl-2-metylpropénovej kyseliny

3,3 g etylesteru 3-(3-brom-4-chlór-5-etoxykarbonyl)fenyl-2-metylpropénovej kyseliny, 1,23 g fenyl-boritej kyseliny, 2,14 g uhličitanu sodného, 576 mg trifenyfosfinu a 227 mg octanu paládneho sa rozpustí v 150 ml toluénu a 40 ml vody a roztok sa varí pod spätným chladičom počas 7 hodín. Potom sa zmes ochladí na teplotu miestnosti a pridá sa 200 ml etylacetátu,

zmes sa premyje dvakrát vždy 100 ml nasýteného vodného roztoku uhličitanu sodného, ako aj 100 ml nasýteného vodného roztoku chloridu sodného, vysuší sa nad síranom sodným a rozpúšťadlo sa odstráni vo vákuu. Chromatografickým spracovaním na silikagéli, pričom ako elučné činidlo sa použije zmes etylacetátu a n-heptánu v pomere 1 : 8, sa získa 800 mg bezfarebného oleja.

R_f (zmes etylacetátu a n-heptánu v pomere 1 : 8): 0,25

Hmotnostná spektrometria (DCI): 372 (M+H)⁺

8g) 3-(4-Chlór-3-guanidinokarbonyl-5-fenyl)fenyl-2-metylpropénguanidid

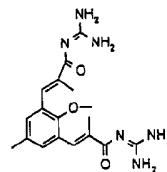
1,8 g terc-butoxidu draselného sa rozpustí v 100 ml N-dimetylformamidu, pridá sa 1,82 g guanidín-hydrochloridu a zmes sa mieša pri teplote miestnosti počas 1 hodiny. Potom sa pridá 700 mg etylesteru 3-(4-chlór-3-etoxykarbonyl-5-fenyl)fenyl-2-metylpropénovej kyseliny a zmes sa mieša počas 5 hodín pri teplote 100 °C. Reakčná zmes sa vyleje do 200 ml vody a trikrát sa extrahuje vždy 200 ml etylacetátu. Extrakt sa vysuší nad síranom sodným a rozpúšťadlo sa odstráni vo vákuu. Chromatografickým spracovaním na silikagéli, pričom ako elučné činidlo sa použije zmes acetónu a vody v pomere 10 : 1, sa získa 170 mg amorfnej peny.

R_f (zmes acetónu a vody v pomere 10 : 1): 0,23

Hmotnostná spektrometria (ionizácia rýchlymi neutrálnymi časticami, FAB) 399 (M+H)⁺

Príklad 9

1,3-bis-[3-(E-2-Metyl-propénguanidid)]-2-metoxi-5-metylbenzén-hydrochlorid



9a) 1 ekvivalent trietylésteru 2-fosfonopropiónovej kyseliny sa pri teplote 0 °C deprotonizuje jedným ekvivalentom n-butyllítia v hexáne a potom sa pri teplote miestnosti pridá 0,5 ekvivalentu 2-metoxi-5-metyl-1,3-izoftaldialdehydu. Po úplnom zreagovaní dialdehydu sa zmes spracuje vodou a trikrát sa vytrepe s toluénom. Po vysušení spojených organických fáz nad síranom horečnatým sa rozpúšťadlo odstráni vo vákuu a zvyšný surový produkt sa chromatograficky rozdelí na silikagéli, pričom ako elučné činidlo sa použije zmes etylacetátu a n-heptánu. Izoluje sa dietylster 2-metoxi-5-metylbenzén-1,3-di-[3-(E-2-metylpropénovej kyseliny)] vo forme bezfarebného oleja.

Hmotnostná spektrometria (CI): 347 (M+1)⁺

9b) Ester zo stupňa 9a) sa zmydelní štandardným postupom, pričom sa použije hydroxid sodný v metanole. Izoluje sa 2-metoxi-5-metylbenzén-1,3-di-[3-(E-2-metylpropénová kyselina)] vo forme bezfarebnej tuhej látky s teplotou topenia 196 °C.

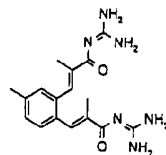
Hmotnostná spektrometria (DCI): 295 (M-H)⁻

9c) Dikarboxylová kyselina zo stupňa 9b) sa podľa variantu 1A prevedie na diguanidid a izoluje sa vo forme hydrochloridu. Produktom je bezfarebná tuhá látka s teplotou topenia 279 °C.

Hmotnostná spektrometria (NBA): 373 (M+1)⁺

Príklad 10

1,2-bis-[3-(E-2-Metyl-propénguanidid)]-4-metylbenzén-dihydrochlorid



10a,b) Diester 4-metylftalovej kyseliny sa štandardným postupom (napríklad redukciou lítiumaluminiumhydridom) prevedie na dialkohol 10a). Potom sa tento alkohol za štandardných podmienok (napríklad Swernovou oxidáciou) oxiduje na dialdehyd 10b).

Dialkohol 10 a) je bezfarebný olej [hmotnostná spektrometria (DCI): 153 (M+1)⁺ a 135 (M+1-H₂O)].

Dialdehyd 10b) je tmavý olej [hmotnostná spektrometria (CI): 149 (M+1)⁺].

10c) 1 ekvivalent trietylésteru 2-fosfonopropiónovej kyseliny sa pri teplote 0 °C deprotonizuje jedným ekvivalentom n-butyllítia v hexáne a potom sa pri teplote miestnosti pridá 0,5 ekvivalentu 4-metyl-1,2-ftaldialdehydu 10b). Po úplnom zreagovaní dialdehydu sa zmes spracuje vodou a trikrát sa vytrepe s toluénom. Po vysušení spojených organických fáz nad síranom horečnatým sa rozpúšťadlo odstráni vo vákuu a zvyšný surový produkt sa chromatograficky rozdelí na silikagéli, pričom ako elučné činidlo sa použije zmes etylacetátu a n-heptánu. Izoluje sa dietylster 4-metylbenzén-1,2-di-[3-(E-2-metylpropénovej kyseliny)] vo forme bezfarebného oleja.

Hmotnostná spektrometria (CI): 317 (M+1)⁺

10d) Ester zo stupňa 10c) sa zmydelní štandardným postupom, pričom sa použije hydroxid sodný v metanole. Izoluje sa 4-metylbenzén-1,2-di-[3-(E-2-metylpropénová

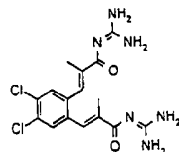
kyselina]] vo forme bezfarebnej tuhej látky s teplotou topenia 194-198 °C.

Hmotnostná spektrometria (CI): 260 (M^+)

10e) Dikarboxylová kyselina zo stupňa 10d) sa podľa variantu 1A prevedie na diguanidid-dihydrochlorid. Produktom je bezfarebná tuhá látka s teplotou topenia 190 °C. Hmotnostná spektrometria (ES): 342 ($M+1$)⁺

Príklad 11

1,2-bis-[3-(E-2-Metyl-propénguanidid)]-4,5-dichlór-benzén-dihydrochlorid



11a,b) Diester 4,5-dichlórfthalovej kyseliny sa štandardným postupom (napríklad redukcíou lítium-alumíniumhydridom) prevedie na dialkohol 11a). Potom sa tento alkohol za štandardných podmienok (napríklad Swernovou oxidáciou) oxiduje na dialdehyd 11b).

Dialkohol 11a) je bezfarebná tuhá látka s teplotou topenia 147 °C [hmotnostná spektrometria (CI): 207 ($M+1$)⁺].

Dialdehyd 11b) je amorfná tuhá látka [hmotnostná spektrometria (CI): 203 ($M+1$)⁺].

11c) 1 ekvivalent trietylésteru 2-fosfonopropiónovej kyseliny sa pri teplote 0 °C deprotonizuje jedným ekvivalentom n-butyllítia v hexáne a potom sa pri teplote miestnosti pridá 0,5 ekvivalentu 4,5-dichlór-1,2-ftaldialdehydu 11b). Po úplnom zreagovaní dialdehydu sa zmes spracuje vodou a trikrát sa vytrepe s toluénom. Po vysušení spojených organických fáz nad síranom horečnatým sa rozpúšťadlo odstráni vo vákuu a zvyšný surový produkt sa chromatograficky rozdelí na silikagéli, pričom ako elučné činidlo sa použije zmes etylacetátu a n-heptánu. Izoluje sa dietyléster 4,5-dichlórbenzén-1,2-di-[3-(E-2-metylpropénovej kyseliny)] vo forme bezfarebnej tuhej látky s teplotou topenia nad 230 °C.

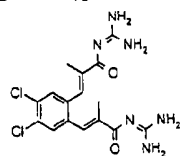
Hmotnostná spektrometria (CI): 371 ($M+1$)⁺

11d) Diester zo stupňa 11c) sa podľa variantu 1B prevedie na diguanidid-dihydrochlorid. Produktom je bezfarebná tuhá látka s teplotou topenia nad 220 °C.

Hmotnostná spektrometria (ES): 397 ($M+1$)⁺

Príklad 12

1,3-bis-[3-(E-Propénguanidid)]benzén-dihydrochlorid



12a) 1 ekvivalent trietylfosfonoacetátu sa pri teplote 0 °C deprotonizuje jedným ekvivalentom n-butyllítia v hexáne a potom sa pri teplote miestnosti pridá 0,5 ekvivalentu 1,3-izoftaldialdehydu. Po úplnom zreagovaní dialdehydu sa zmes spracuje vodou a trikrát sa vytrepe s toluénom. Po vysušení spojených organických fáz nad síranom horečnatým sa rozpúšťadlo odstráni vo vákuu a zvyšný surový produkt sa chromatograficky rozdelí na silikagéli, pričom ako elučné činidlo sa použije zmes etylacetátu a n-heptánu. Izoluje sa dietyléster benzén-1,3-di-[3-(E-propénovej kyseliny)] vo forme bezfarebného oleja.

Hmotnostná spektrometria (CI): 275 ($M+1$)⁺

12b) Ester zo stupňa 12a) sa zmydelní štandardným postupom, pričom sa použije hydroxid sodný v metanole. Izoluje sa benzén-1,3-di-[3-(E-propénová kyselina)] vo forme bezfarebnej tuhej látky s teplotou topenia nad 200 °C.

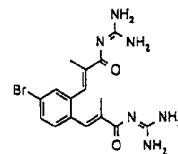
Hmotnostná spektrometria (DCI): 217 ($M-1$)⁺

12c) Dikarboxylová kyselina zo stupňa 12b) sa podľa variantu 1A prevedie na diguanidid-dihydrochlorid. Produktom je bezfarebná tuhá látka s teplotou topenia 296 °C.

Hmotnostná spektrometria (ES): 301 ($M+1$)⁺

Príklad 13

1,2-bis-[3-(E-2-Metyl-propénguanidid)]-4-brómbenzén-dihydrochlorid



13a,b) Dimetyléster 4-brómfthalovej kyseliny sa štandardným postupom (napríklad redukcíou lítium-alumíniumhydridom) prevedie na dialkohol 13a). Potom sa tento alkohol za štandardných podmienok (napríklad Swernovou oxidáciou) oxiduje na dialdehyd 13b).

Dialkohol 13a) je bezfarebný olej [hmotnostná spektrometria (DCI): 217 ($M+1$)⁺ a 199 ($M+1-H_2O$)⁺].

Dialdehyd 11b) je amorfná tuhá látka [hmotnostná spektrometria (CI): 213 ($M+1$)⁺].

13c) 1 ekvivalent trietylésteru 2-fosfonopropiónovej kyseliny sa pri teplote 0 °C deprotonizuje jedným ekvivalentom n-butyllítia v hexáne a potom sa pri teplote miestnosti pridá 0,5 ekvivalentu 4-bróm-1,2-ftaldialdehydu 13b). Po úplnom zreagovaní dialdehydu sa zmes spracuje vodou a trikrát sa vytrepe s toluénom. Po vysušení spojených organických fáz nad síranom horečnatým sa rozpúšťadlo odstráni vo vákuu a zvyšný surový produkt sa chromatograficky rozdelí na silikagéli, pričom sa ako elučné činidlo použije zmes etylacetátu a n-heptánu. Izoluje sa dietyléster 4-brómbenzén-1,2-di-[3-(E-2-metylpropénovej kyseliny)] vo forme bezfarebného oleja.

Hmotnostná spektrometria (CI): 381 ($M+1$)⁺

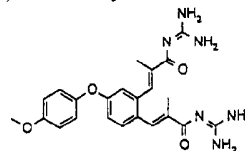
13d) Ester zo stupňa 13c) sa zmydelní štandardným postupom, pričom sa použije hydroxid sodný v metanole. Izoluje sa 4-brómbenzén-1,2-di-[3-(E-2-metylpropénová kyselina)] vo forme bezfarebnej amorfnej tuhej látky.

Hmotnostná spektrometria (FAB): 325 ($M+1$)⁺

13e) Dikarboxylová kyselina zo stupňa 13d) sa podľa variantu 1A prevedie na diguanidid-dihydrochlorid. Produktom je bezfarebná tuhá látka s teplotou topenia 240 °C. Hmotnostná spektrometria (FAB): 407 ($M+1$)⁺

Príklad 14

1,2-bis-[3-(E-2-Metyl-propénguanidid)]-4-(4-metoxyfenoxi)benzén-dihydrochlorid



14a) Dimetyléster 4-nitroftalovej kyseliny sa analogickým postupom, ako je opísaný v literatúre (J. Org. Chem. 42(21), 3419-3425 (1977)), podrobí reakcii s 4-metoxyfenoxidom sodným v N,N-dimetylformamide za vzniku dimetylésteru 4-(4-metoxyfenoxi)ftalovej kyseliny. Po štandardnom spracovaní a chromatografii, pričom sa a-

ko elučné činidlo použije zmes hexánu a etylacetátu, sa tento diester izoluje vo forme hnedkastého oleja.

Hmotnostná spektrometria (CI): 316 (M^+), 317 ($M+1^+$)

14b,c) Diester 14a) sa štandardným postupom (napríklad redukcíou lítiumaluminíumhydridom) prevedie na dialkohol 14b). Potom sa tento alkohol za štandardných podmienok (napríklad Swernovou oxidáciou) oxiduje na dialdehyd 14c).

Dialkohol 14b) je hnedkastý olej [hmotnostná spektrometria (CI): 260 (M^+)].

Dialdehyd 11b) je hnedkastý olej [hmotnostná spektrometria (CI): 257 ($M+1^+$)].

14d) 1 ekvivalent trietylésteru 2-fosfonopropiónovej kyseliny sa pri teplote 0 °C deprotonizuje jedným ekvivalentom n-butyllítia v hexáne a potom sa pri teplote miestnosti pridá 0,5 ekvivalentu 1,2-ftaldialdehydu 14c). Po úplnom zreagovaní dialdehydu sa zmes spracuje vodou a trikrát sa vytrepe s toluénom. Po vysušení spojených organických fáz nad síranom horečnatým sa rozpúšťadlo odstráni vo vákuu a zvyšný surový produkt sa chromatograficky rozdelí na silikagéli, pričom ako elučné činidlo sa použije zmes etylacetátu a n-heptánu. Izoluje sa dietyléster 4-(4-metoxifenoxy)benzén-1,2-di-[3-(E-2-metylpropénovej kyseliny)] vo forme mierne hnedkastého oleja.

Hmotnostná spektrometria (NBA): 424 (M^+)

14e) Diester zo stupňa 14d) sa zmydelní štandardným postupom, pričom sa použije hydroxid sodný v metanole. Izoluje sa 4-(4-metoxifenoxy)benzén-1,2-di-[3-(E-2-metylpropénová kyselina)] vo forme svetložltej tuhej látky s teplotou topenia 112 °C.

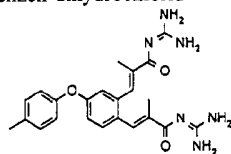
Hmotnostná spektrometria (ES): 368 (M^+)

14f) Dikarboxylová kyselina zo stupňa 14e) sa podľa variantu 1A prevedie na diguanidid-dihydrochlorid. Produktom je bezfarebná tuhá látka s teplotou topenia 212 °C.

Hmotnostná spektrometria (°ES): 451 ($M+1^+$)

Príklad 15

1,2-bis-[3-(E-2-Metyl-propénguanidid)]-4-(4-metylfenoxy)benzén-dihydrochlorid



15a) Dimetyléster 4-nitroftalovej kyseliny sa analogickým postupom, ako je opísaný v literatúre (J. Org. Chem. 42(21), 3419-3425 (1977)), podrobí reakcii s 4-metylfenoxidom sodným v N,N-dimetylformamide za vzniku dimetylésteru 4-(4-metylfenoxy)ftalovej kyseliny. Po štandardnom spracovaní a chromatografii, pričom sa ako elučné činidlo použije zmes hexánu a etylacetátu, sa tento diester izoluje vo forme žltkastého oleja.

Hmotnostná spektrometria (CI) 301 ($M+1^+$)

15b,c) Diester 15a) sa štandardným postupom (napríklad redukcíou lítiumaluminíumhydridom) prevedie na dialkohol 15b). Potom sa tento alkohol za štandardných podmienok (napríklad Swernovou oxidáciou) oxiduje na dialdehyd 15c).

Dialkohol 15b) je žltkastý olej [hmotnostná spektrometria (CI): 244 (M^+), 245 ($M+1^+$)].

Dialdehyd 15c) je hnedkastý olej [hmotnostná spektrometria (CI): 241 ($M+1^+$)].

15d) 1 ekvivalent trietylésteru 2-fosfonopropiónovej kyseliny sa pri teplote 0 °C deprotonizuje jedným ekvivalentom n-butyllítia v hexáne a potom sa pri teplote miestnosti pridá 0,5 ekvivalentu 1,2-ftaldialdehydu 15c). Po úpl-

nom zreagovaní dialdehydu sa zmes spracuje vodou a trikrát sa vytrepe s toluénom. Po vysušení spojených organických fáz nad síranom horečnatým sa rozpúšťadlo odstráni vo vákuu a zvyšný surový produkt sa chromatograficky rozdelí na silikagéli, pričom sa ako elučné činidlo použije zmes etylacetátu a n-heptánu. Izoluje sa dietyléster 4-(4-metylfenoxy)benzén-1,2-di-[3-(E-2-metylpropénovej kyseliny)] vo forme mierne hnedkastého oleja.

Hmotnostná spektrometria (NBA): 408 (M^+), 409 ($M+1^+$)

15e) Diester zo stupňa 15d) sa zmydelní štandardným postupom, pričom sa použije hydroxid sodný v metanole. Izoluje sa 4-(4-metylfenoxy)benzén-1,2-di-[3-(E-2-metylpropénová kyselina)] vo forme bezfarebnej tuhej látky s teplotou topenia 185 °C.

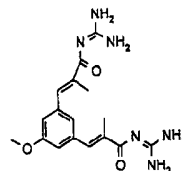
Hmotnostná spektrometria (NBA): 352 (M^+)

15f) Dikarboxylová kyselina zo stupňa 15e) sa podľa variantu 1A prevedie na diguanidid-dihydrochlorid. Produktom je bezfarebná tuhá látka s teplotou topenia 186 °C.

Hmotnostná spektrometria (ES): 435 ($M+1^+$)

Príklad 16

1,3-bis-[3-(E-2-Metyl-propénguanidid)]-5-metoxibenzén-hydrochlorid



16a) 1 ekvivalent trietylésteru 2-fosfonopropiónovej kyseliny sa pri teplote 0 °C deprotonizuje jedným ekvivalentom n-butyllítia v hexáne a potom sa pri teplote miestnosti pridá 0,5 ekvivalentu 5-metoxy-1,3-izoftaldialdehydu. Po úplnom zreagovaní dialdehydu sa zmes spracuje vodou a trikrát sa vytrepe s toluénom. Po vysušení spojených organických fáz nad síranom horečnatým sa rozpúšťadlo odstráni vo vákuu a zvyšný surový produkt sa chromatograficky rozdelí na silikagéli, pričom ako elučné činidlo sa použije zmes etylacetátu a n-heptánu. Izoluje sa dietyléster 5-metoxibenzén-1,2-di-[3-(E-2-metylpropénovej kyseliny)] vo forme bezfarebného oleja.

Hmotnostná spektrometria (CI): 333($M+1^+$)

16b) Diester zo stupňa 16a) sa zmydelní štandardným postupom, pričom sa použije hydroxid sodný v metanole. Izoluje sa 5-metoxibenzén-1,3-di-[3-(E-2-metylpropénová kyselina)] vo forme bezfarebnej tuhej látky s teplotou topenia nad 200 °C.

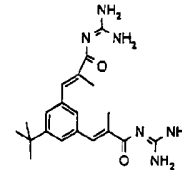
Hmotnostná spektrometria (DCI): 276 (M^+)

16c) Dikarboxylová kyselina zo stupňa 16b) sa podľa variantu 1A prevedie na diguanidid a izoluje sa vo forme hydrochloridu. Produktom je bezfarebná tuhá látka s teplotou topenia 124 °C.

Hmotnostná spektrometria (NBA): 359 ($M+1^+$)

Príklad 17

1,3-bis-[3-(E-2-Metyl-propénguanidid)]-5-terc-butylbenzén-hydrochlorid



17a) 1 ekvivalent trietylésteru 2-fosfonopropiónovej kyseliny sa pri teplote 0 °C deprotonizuje jedným ekviva-

lentom *n*-butyllítia v hexáne a potom sa pri teplote miestnosti pridá 0,5 ekvivalentu 5-*tert*-butyl-1,3-izoftaldialdehydu. Po úplnom zreagovaní dialdehydu sa zmes spracuje vodou a trikrát sa vytrepe s toluénom. Po vysušení spojených organických fáz nad síranom horečnatým sa rozpúšťadlo odstráni vo vákuu a zvyšný surový produkt sa chromatograficky rozdelí na silikagéli, pričom ako elučné činidlo sa použije zmes etylacetátu a *n*-heptánu. Izoluje sa dietyléster 5-*tert*-butylbenzén-1,3-di-[3-(*E*-2-metylpropénovej kyseliny)] ako bezfarebný olej.

Hmotnostná spektrometria (CI): 359 ($M+1^+$)

17b) Diester zo stupňa 17a) sa zmydelní štandardným postupom, pričom sa použije hydroxid sodný v metanole. Izoluje sa 5-*tert*-butylbenzén-1,3-di-[3-(*E*-2-metylpropénová kyselina)] vo forme bezfarebnej tuhej látky s teplotou topenia nad 200 °C.

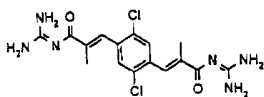
Hmotnostná spektrometria (DCI): 302 (M^+)

17c) Dikarboxylová kyselina zo stupňa 17b) sa podľa variantu 1A prevedie na diguanidid a izoluje sa vo forme hydrochloridu. Produktom je bezfarebná tuhá látka s teplotou topenia 115 °C.

Hmotnostná spektrometria (NBA): 385 ($M+1^+$)⁺

Príklad 18

1,4-bis-[3-(*E*-2-Metyl-propénguanidid)]-2,5-dichlórbenzén-dihydrochlorid



18a) 1 ekvivalent trietylésteru 2-fosfonopropiónovej kyseliny sa pri teplote 0 °C deprotonizuje jedným ekvivalentom *n*-butyllítia v hexáne a potom sa pri teplote miestnosti pridá 0,5 ekvivalentu 2,5-dichlórbenzén-1,4-tereftaldialdehydu. Po úplnom zreagovaní dialdehydu sa zmes spracuje vodou a trikrát sa vytrepe s toluénom. Po vysušení spojených organických fáz nad síranom horečnatým sa rozpúšťadlo odstráni vo vákuu a zvyšný surový produkt sa chromatograficky rozdelí na silikagéli, pričom ako elučné činidlo sa použije zmes etylacetátu a *n*-heptánu. Izoluje sa dietyléster 2,5-dichlórbenzén-1,4-di-[3-(*E*-2-metylpropénovej kyseliny)] vo forme bezfarebnej amorfnej tuhej látky.

Hmotnostná spektrometria (CI): 371 ($M+1^+$)

18b) Diester zo stupňa 18a) sa zmydelní štandardným postupom, pričom sa použije hydroxid sodný v metanole. Izoluje sa 2,5-dichlórbenzén-1,4-di-[3-(*E*-2-metylpropénová kyselina)] vo forme bezfarebnej tuhej látky.

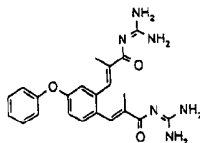
Hmotnostná spektrometria (DCI): 315 (M^+)

18c) Dikarboxylová kyselina zo stupňa 18b) sa podľa variantu 1A prevedie na diguanidid-dihydrochlorid. Produktom je žltá tuhá látka s teplotou topenia nad 200 °C.

Hmotnostná spektrometria (DCI): 397 ($M+1^+$)⁺

Príklad 19

1,2-bis-[3-(*E*-2-Metyl-propénguanidid)]-4-(fenoxy)benzén-dihydrochlorid



19a) Dimetyléster 4-nitroftalovej kyseliny sa analogickým postupom, ako je opísaný v literatúre (J. Org. Chem. 42 (21), 3419-3425 (1977)), podrobí reakcii s fenoxidom sodným v *N,N*-dimetylformamide za vzniku dimetylésteru 4-

-fenoxyftalovej kyseliny. Po štandardnom spracovaní a chromatografii, pričom ako elučné činidlo sa použije zmes hexánu a etylacetátu, sa tento diester izoluje vo forme nažltlého oleja.

Hmotnostná spektrometria (CI) 287 ($M+1^+$)

19b,c) Diester 19a) sa štandardným postupom (napríklad redukciou lítiumaluminíumhydridom) prevedie na dialkohol 19b). Potom sa tento alkohol za štandardných podmienok (napríklad Swernovou oxidáciou) oxiduje na dialdehyd 19c).

Dialkohol 19b) je žltkavý olej. Hmotnostná spektrometria (CI): 230 (M^+), 231 ($M+1^+$).

Dialdehyd 19c) je hnedkavý olej. Hmotnostná spektrometria (CI): 227 ($M+1^+$)

19d) 1 ekvivalent trietylésteru 2-fosfonopropiónovej kyseliny sa pri teplote 0 °C deprotonizuje jedným ekvivalentom *n*-butyllítia v hexáne a potom sa pri teplote miestnosti pridá 0,5 ekvivalentu 1,2-ftaldialdehydu 19c). Po úplnom zreagovaní dialdehydu sa zmes spracuje vodou a trikrát sa vytrepe s toluénom. Po vysušení spojených organických fáz nad síranom horečnatým sa rozpúšťadlo odstráni vo vákuu a zvyšný surový produkt sa chromatograficky rozdelí na silikagéli, pričom ako elučné činidlo sa použije zmes etylacetátu a *n*-heptánu. Izoluje sa dietyléster 4-(fenoxy)benzén-1,2-di-[3-(*E*-2-metylpropénovej kyseliny)] vo forme mierne hnedkastého oleja.

Hmotnostná spektrometria (NBA): 394 (M^+), 395 ($M+1^+$)

19e) Diester zo stupňa 19d) sa zmydelní štandardným postupom, pričom sa použije hydroxid sodný v metanole. Izoluje sa 4-(fenoxy)benzén-1,2-di-[3-(*E*-2-metylpropénová kyselina)] vo forme bezfarebnej tuhej látky s teplotou topenia 160 °C.

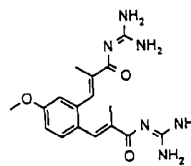
Hmotnostná spektrometria (NBA): 338 (M^+)

19f) Dikarboxylová kyselina zo stupňa 19e) sa podľa variantu 1A prevedie na diguanidid-dihydrochlorid. Produktom je bezfarebná tuhá látka s teplotou topenia 170 °C.

Hmotnostná spektrometria (ES): 421 ($M+1^+$)⁺

Príklad 20

1,2-bis-[3-(*E*-2-Metyl-propénguanidid)]-4(metoxy)benzén-dihydrochlorid



Zlúčenina z príkladu 20 sa pripraví analogicky ako v príklade 19 nukleofilnou aromatickou substitúciou esteru 4-nitroftalovej kyseliny metoxidom sodným, následnou redukciou, oxidáciou, olefináčnou reakciou, zmydelnením a guanidáciou dikarboxylovej kyseliny.

Zlúčenina 20a) je diester 4-metoxyftalovej kyseliny [hmotnostná spektrometria (CI): 225 ($M+1^+$)].

Dialkohol 20b) je žltý olej [hmotnostná spektrometria (CI): 169 ($M+1^+$)].

Dialdehyd 20c) je tmavý olej [hmotnostná spektrometria (CI): 165 ($M+1^+$)].

Diesterom 20d) je tmavý olej [hmotnostná spektrometria (NBA): 333 ($M+1^+$)].

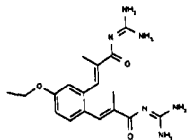
Zlúčenina 20e) je 4-(metoxy)benzén-1,2-di-[3-(*E*-2-metylpropénová kyselina)], ktorá sa získa vo forme tuhej látky s teplotou topenia nad 200 °C [hmotnostná spektrometria (NBA): 276 (M^+)].

20f) Dikarboxylová kyselina zo stupňa 20e) sa podľa variantu 1A premení na diguanidid-dihydrochlorid. Produktom je bezfarebná tuhá látka s teplotou topenia 170 °C.

Hmotnostná spektrometria (ES): 359 (M+1)⁺

Príklad 21

1,2-bis-[3-(E-2-Metyl-propénguanidid)]-4-(etoxy)benzén-dihydrochlorid



21a) Dietyléster 4-etoxyftalovej kyseliny sa pripraví etyláciou 4-hydroxyftalovej kyseliny 3,5-ekvivalentmi etyljodidu a 3,1 ekvivalentmi uhličitanu draselného v N,N-dimetylformamide pri teplote 70 °C. Potom sa redukciou, oxidáciou a olefinačnou reakciou pripraví diester, ktorý sa podľa variantu 1B prevedie na diguanidid 21e).

Zlúčenina 21a) je dietyléster 4-etoxyftalovej kyseliny, ktorý sa získa vo forme hnedého oleja [hmotnostná spektrometria (CI): 267 (M+1)⁺].

Dialkohol 21b) je žltohnedý olej [hmotnostná spektrometria (CI) 183 (M+1)⁺].

Dialdehyd 21c) je tmavý olej [hmotnostná spektrometria (CI): 179 (M+1)⁺].

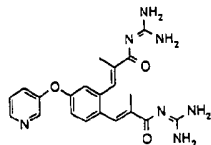
Diester 21d) je žltkastý olej [hmotnostná spektrometria (NBA): 347 (M+1)⁺].

21e) Diester 21d) sa podľa variantu 1B premení na diguanidid-dihydrochlorid. Produktom je bezfarebná tuhá látka s teplotou topenia 245 °C.

Hmotnostná spektrometria (ES): 373 (M+1)⁺

Príklad 22

1,2-bis-[3-(E-2-Metyl-propénguanidid)]-4-(3-pyridyloxy)-benzén-dihydrochlorid



22a) Dimetyléster 4-nitroftalovej kyseliny sa analogickým postupom, ako je opísaný v literatúre (J. Org. Chem. 42(21), 3419-3425 (1977)), podrobí reakcii so sodnou soľou 3-hydroxypyridínu v N,N-dimetylformamide za vzniku dimetylésteru 4-[4-(2-dimetylamoetylén)fenoxy]ftalovej kyseliny. Po štandardnom spracovaní a chromatografii, pričom ako elučné činidlo sa použije zmes hexánu a etylacetátu, sa tento diester izoluje vo forme žltkastého oleja.

Hmotnostná spektrometria: 288 (M+1)⁺

22b,c) Diester 22a) sa štandardným postupom (napríklad redukciou lítiumaluminiumhydridom) prevedie na dialkohol 22b). Potom sa tento alkohol za štandardných podmienok (napríklad Swernovou oxidáciou) oxiduje na dialdehyd 22c).

Dialkohol 22b) je žltkastý olej [hmotnostná spektrometria: 232 (M+1)⁺].

Dialdehyd 22c) je žltohnedý olej [hmotnostná spektrometria: 228 (M+1)⁺].

22d) 1 ekvivalent trietylésteru 2-fosfonopropiónovej kyseliny sa pri teplote 0 °C deprotonizuje jedným ekvivalentom n-butyllítia v hexáne a potom sa pri teplote miestnosti pridá 0,5 ekvivalentu 1,2-ftaldialdehydu 22c). Po úplnom zreagovaní dialdehydu sa zmes spracuje vodou a trikrát sa vytrepe s toluénom. Po vysušení spojených organických fáz nad síranom horečnatým sa rozpúšťadlo odstráni vo vákuu a zvyšný surový produkt sa chromatograficky rozdelí na silikagéli, pričom ako elučné činidlo sa použije

zmes etylacetátu a n-heptánu. Izoluje sa dietyléster 4-(3-pyridyloxy)benzén-1,2-di-[3-(E-2-metylpropénovej kyseliny)] vo forme mierne hnedkastého oleja.

Hmotnostná spektrometria: 396 (M+1)⁺

22e) Diester zo stupňa 22d) sa zmydelní štandardným postupom, pričom sa použije hydroxid sodný v metanole. Izoluje sa 4-(3-pyridyloxy)benzén-1,2-di-[3-(E-2-metylpropénová kyselina) vo forme bezfarebnej tuhej látky s teplotou topenia 210 °C.

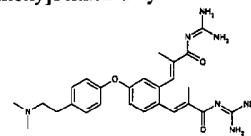
Hmotnostná spektrometria: 339 (M⁺)

22f) Dikarboxylová kyselina zo stupňa 22e) sa podľa variantu 1A prevedie na diguanidid-dihydrochlorid. Produktom je bezfarebná tuhá látka s teplotou topenia 176 °C.

Hmotnostná spektrometria: 422 (M+1)⁺

Príklad 23

1,2-bis-[3-(E-2-Metyl-propénguanidid)]-4-[4-(2-dimetylamoetylén)fenoxy]benzén-dihydrochlorid



23a) Dimetyléster 4-nitroftalovej kyseliny sa analogickým postupom, ako je opísaný v literatúre (J. Org. Chem. 42(21), 3419-3425 (1977)), podrobí reakcii so sodnou soľou 4-(2-dimetylamoetylén)fenolu v N,N-dimetylformamide za vzniku dimetylésteru 4-[4-(2-dimetylamoetylén)fenoxy]ftalovej kyseliny. Po štandardnom spracovaní a chromatografii, pričom ako elučné činidlo sa použije zmes hexánu a etylacetátu, sa diester izoluje.

Hmotnostná spektrometria: 358 (M+1)⁺

23b,c) Diester 23a) sa štandardným postupom (redukciou lítiumaluminiumhydridom) prevedie na dialkohol 23b). Potom sa tento alkohol Dess-Martinovou reakciou (pozri „Dessovou-Martin Oxidation“, J. Org. Chem. 59, 7549-7552 (1994)) oxiduje na dialdehyd 23c).

Dialkohol 23b) je žltohnedý olej [hmotnostná spektrometria: 340 (M+1)⁺].

Dialdehyd 23c) je žltý olej [hmotnostná spektrometria: 269 (M+1)⁺].

23d) 1 ekvivalent trietylésteru 2-fosfonopropiónovej kyseliny sa pri teplote 0 °C deprotonizuje jedným ekvivalentom n-butyllítia v hexáne a potom sa pri teplote miestnosti pridá 0,5 ekvivalentu 1,2-ftaldialdehydu 23c). Po úplnom zreagovaní dialdehydu sa zmes spracuje vodou a trikrát sa vytrepe s toluénom. Po vysušení spojených organických fáz nad síranom horečnatým sa rozpúšťadlo odstráni vo vákuu a zvyšný surový produkt sa chromatograficky rozdelí na silikagéli, pričom ako elučné činidlo sa použije zmes etylacetátu a n-heptánu. Izoluje sa dietyléster 4-[4-(2-dimetylamoetylén)fenoxy]benzén-1,2-bis-[3-(E-2-metylpropénovej kyseliny)] vo forme žltkastého oleja.

Hmotnostná spektrometria: 466 (M+1)⁺

23e) Diester zo stupňa 23d) sa zmydelní štandardným postupom, pričom sa použije hydroxid sodný v metanole. Izoluje sa 4-[4-(2-dimetylamoetylén)fenoxy]benzén-1,2-bis-[3-(E-2-metylpropénová kyselina)] vo forme bezfarebnej tuhej látky s teplotou topenia viac než 220 °C.

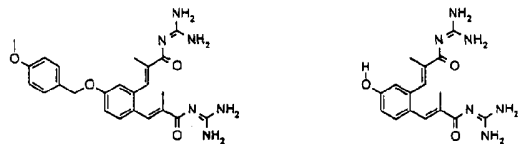
Hmotnostná spektrometria: 409 (M⁺)

23f) Dikarboxylová kyselina zo stupňa 23e) sa podľa variantu 1A prevedie na diguanidid-dihydrochlorid.

Hmotnostná spektrometria: 410 (M+1)⁺

Príklady 24 a 25

1,2-bis-[3-(E-2-Metyl-propénguanidid)]-4-(4-metoxibenzyl-oxy)benzén-dihydrochlorid a 1,2-bis-[3-(E-2-metyl-propénguanidid)]-4-hydroxybenzén-dihydrochlorid



24a) 1 ekvivalent dimylesteru 4-hydroxyftalovej kyseliny, 1,1 ekvivalentu uhličitanu draselného a 1,1 ekvivalentu 4-metoxibenzylchloridu sa mieša pri teplote miestnosti v N,N-dimetylformamide. Po 4 dňoch sa reakčná zmes spracuje štandardným postupom. Izoluje sa dimylester 4-(4-metoxibenzyl-oxy)ftalovej kyseliny vo forme bezfarebného oleja.

Hmotnostná spektrometria: 331 ($M+1^+$)

24b,c) Diester 24a) sa štandardným postupom (redukciou lítiumaluminiumhydridom) prevedie na dialkohol 24b). Potom sa tento alkohol za štandardných podmienok (napríklad Swernovou oxidáciou) oxiduje na dialdehyd 24c).

Dialkohol 24b) je amorfná tuhá látka [hmotnostná spektrometria: 275 ($M+1^+$)].

Dialdehyd 24c) je žltkastý olej [hmotnostná spektrometria: 271 ($M+1^+$)].

24d) 1 ekvivalent trietylesteru 2-fosfonopropiónovej kyseliny sa pri teplote 0 °C deprotonizuje jedným ekvivalentom n-butyllítia v hexáne a potom sa pri teplote miestnosti pridá 0,5 ekvivalentu 1,2-ftaldialdehydu 24c). Po úplnom zreagovaní dialdehydu sa zmes spracuje vodou a trikrát sa vytrepe s toluénom. Po vysušení spojených organických fáz nad síranom horečnatým sa rozpúšťadlo odstráni vo vákuu a zvyšný surový produkt sa chromatograficky rozdelí na silikagéli, pričom ako elučné činidlo sa použije zmes etylacetátu a n-heptánu. Izoluje sa diester 4-[4-metoxibenzyl-oxy] benzén-1,2-bis-[3-(E-2-metylpropénovej kyseliny)] vo forme žltkastého oleja.

Hmotnostná spektrometria: 439 ($M+1^+$)

24e) Diester 24d) sa zmydelní štandardným postupom, pričom sa použije hydroxid sodný v metanole. Izoluje sa 4-[4-metoxibenzyl-oxy]benzén-1,2-bis-[3-(E-2-metylpropénovej kyseliny)] vo forme bezfarebnej tuhej látky s teplotou topenia 206 až 220 °C.

Hmotnostná spektrometria: 382 (M^+)

24f) Dikarboxylová kyselina zo stupňa 24e) sa podľa variantu 1A prevedie na diguanidid-dihydrochlorid. Teplota topenia produktu je 210 °C.

Hmotnostná spektrometria: 465 ($M+1^+$)

Príklad 25

1,2-bis-[3-(E-2-metyl-propénguanidid)]-4-hydroxybenzén-dihydrochlorid

Dikarboxylová kyselina zo stupňa 24e) sa podľa variantu 1A prevedie na diguanidid-dihydrochlorid. Okrem zlúčeniny z príkladu 24 sa izoluje produkt 25.

Hmotnostná spektrometria: 345 ($M+1^+$)

Farmakologické údaje:

Inhibícia výmenného systému Na^+/H^+ (subtypu 1; NHE-1) v erytrocytoch králikov

Biele novozélandské králiky (Ivanovas) dostávajú počas šiestich týždňov štandardnú diétu s 2 % cholesterolu na aktiváciu výmeny Na^+/H^+ a tým získanie možnosti stanovenia prílivu Na^+ do erytrocytov prostredníctvom výmeny Na^+/H^+ plameňovou fotometriou. Z ušnej tepny sa odoberie krv a zabráni sa jej zrážaniu 25 IE/ml kálium-heparínu.

Časť každej vzorky sa použije na zdvojené stanovenie hematokritu odstrednením. Časti s objemom vždy 100 μ l slúžia na meranie pôvodného obsahu Na^+ v erytrocytoch.

Na stanovenie prílivu sodíka citlivého na amilorid sa vždy 100 μ l každej vzorky krvi inkubuje vo vždy 5 ml hyperosmolárneho soľného sacharózového média (140 mmol/L chloridu sodného, 3 mmol/l chloridu draselného, 150 mmol (l sacharózy, 0,1 mmol/l ouabainu, 20 mmol/l trishydroxymetylaminométanu) pri pH 7,4 a teplote 37 °C. Erytrocyty sa potom trikrát premyjú ľadovo chladným roztokom chloridu horečnatého a ouabínu (112 mmol/l chloridu horečnatého, 0,1 mmol/l ouabínu) a hemolyzujú sa v 2,0 ml destilovanej vody. Intracelulárny obsah sodíka sa stanoví plameňovou fotometriou.

Čistý príliv Na^+ sa vypočíta z rozdielu medzi pôvodným obsahom sodíka a obsahom sodíka v erytrocytoch po inkubácii. Amiloridom inhibovateľný príliv sodíka sa získa z rozdielu obsahov sodíka v erytrocytoch po inkubácii v prítomnosti a v neprítomnosti amiloridu v množstve 3×10^{-4} mol/l. Týmto spôsobom sa postupuje aj v prípade zlúčenín podľa vynálezu.

Výsledky inhibície výmenného systému Na^+/H^+ (subtypu 1; NHE-1):

zlúčenina z príkladu	IC ₅₀ (mol)
4	4

Väčšina postupov v molekulárnej biológii sa uskutočňuje pomocou protokolov z prác „Current Protocols in Molecular Biology (Ausbel F. M., Brent R., Kingston R. E., Moore D. D., Seidman J. G., Smith J. A. and Struhl K. Eds.), John Wiley & Sons, prípadne „Molecular Cloning: A Laboratory Manual (Sambrook J., Fritsch E. F. and Maniatis T. Eds.), Cold Spring Harbor Laboratory Press (1989). V rámci uskutočňovaných výskumov sa vytvorili stabilné transfekované bunkové línie, ktoré exprimujú nasledovné subtypy NHE: ľudský NHE-1 (Sardet a kol.: Cell 56, 271-280 (1989)), králičí NHE-2 (Tse a kol.: J. Biol. Chem. 268, 11917-11924 (1993)), prípadne potkani NHE-3 (Orlowski a kol.: J. Biol. Chem. 267, 9331-9339 (1992)).

cDNA-Klony jednotlivých subtypov NHE, ktoré dodal prof. Pouyssegur, sa po pripojení vhodných linkerových sekvencií naklonované do expresívneho plazmidu pMAM-neo (možno ho získať napríklad od firmy CLONTECH, Heidelberg), tak, že sekvencie plazmidu rozpoznávajúceho NHE-1 leží približne 20 - 100 párov báz pred štartovacím kodónom daného subtypu NHE a v konštrukte je prítomná celá kódujúca sekvencia.

Pomocou takzvanej „kalciumpfosfátovej metódy“ (opísanej v kapitole 9.1 práce „Current Protocols in Molecular Biology“) sa bunkové línie LAP-1 neobsahujúce NHE (Franchi a kol.: Proc. Natl. Acad. Sci. USA 83, 9388-9392 (1986)) transfekovali plazmidmi, do ktorých sa zaviedli uvedené kódujúce sekvencie subtypov NHE. Po výbere transfekovaných buniek ich pestovaním v médiu obsahujúcom G 418 (v týchto podmienkach môžu prežiť iba bunky, ktoré transfekciou získali neo-gén) sa uskutočnila selekcia podľa funkčnej exprese NHE. Použila sa na to Sardetom opísaná technika „kyslej záťaže“ („acid load“) (Sardet a kol.: Cell 56, 271-280, (1989)). Bunky, ktoré exprimujú subtypy NHE schopné funkcie, môžu aj v neprítomnosti oxidu uhličitého a hydrogenuhlíčanových aniónov kompenzovať okyslenie uskutočňované pri tomto teste, čo ne-transfekované bunky LAP-1 nemôžu. Po niekoľkonásobnom opakovaní selekcie pomocou „kyslej záťaže“ sa bunky, ktoré prežili, naniesli na mikrotitračné dosky tak, že by mala štatisticky vychádzať jedna bunka na jamku. Pod mi-

kroskopom sa po približne 10 dňoch preskúmalo, koľko rastie v každej jamke kolónii. Bunkové populácie z kolónii, ktoré vznikli z jedinej bunky, sa potom skúmali pomocou súpravy XTT-Proliferation Kit (Boehringer, Mannheim) pokiaľ ide o ich schopnosť prežiť kyslú záťaž. Najlepšie bunkové línie sa použili na ďalšie testy a na zabránenie straty transfekciou zavedenej sekvencie sa tieto bunkové línie kultivovali pod stálym selekčným tlakom v médiu, ktoré obsahovalo G 418.

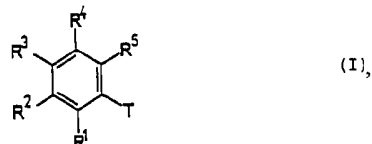
Na stanovenie hodnôt IC₅₀ sa na inhibíciu jednotlivých subtypov NHE konkrétnymi látkami mierne upravil test, ktorý vyvinul S. Faber (Faber a kol.: Cell. Physiol. Biochem. 6, 39-49 (1961)), a ktorý je založený na technike kyslej záťaže.

Pri tomto teste sa zisťuje návrat intracelulárneho pH (pHi) na pôvodné hodnoty po okyslení, k čomu v prítomnosti NHE schopných funkcie dochádza aj v prostredí, ktoré neobsahuje hydrogenuhličitany. Na tento účel sa stanovuje hodnota pH; pomocou fluorescenčného farbiva citlivého na pH, BCEF (Calbiochem, používa sa prekurzor BCECF-AM). Do buniek sa najskôr zavedie BCECF. Fluorescencia BCECF sa stanoví spektrometrom „Ratio Fluorescence Spectrometry“ (Photon Technology International, South Brunswick, N. J., USA) pri excitačných vlnových dĺžkach 505 a 440 nm a emitovanej vlnovej dĺžke 535 nm a pomocou kalibračných kriviek sa prepočíta na pHi. Na rozdiel od opísaného protokolu sa bunky už pri zavádzaní BCECF inkubujú v NH₄Cl-pufri (pH 7,4). Zloženie NH₄Cl-pufra je nasledovné: 115 mM chloridu sodného, 20 mM chloridu amónneho, 5 mM chloridu draselného, 1 mM chloridu vápenatého, 1 mM síranu horečnatého, 20 mM Hepes (4-(2-hydroxyetyl)-1-piperazínétánsulfónovej kyseliny), 5 mM glukózy a 1 mg/ml BSA (albumínu hovädzieho séra), pričom pH je upravené 1M hydroxidom sodným na hodnotu 7,4. Intracelulárne okyslenie sa vyvolá pridaním 975 µl pufra neobsahujúceho chlorid amónny, ku vzorkám buniek inkubovaných v NH₄Cl-pufri s objemom 25 µl. Nasledovná rýchlosť návratu pH na pôvodné hodnoty zistená v prípade NHE-1 je 2 minúty, v prípade NHE-2 5 minút a v prípade NHE-3 3 minúty. Pri výpočte inhibičnej účinnosti testovaných látok sa bunky najskôr skúmajú v pufroch, v ktorých dochádza k úplnému, prípadne k vôbec žiadnemu návratu pH na pôvodné hodnoty. Na úplný návrat pH na pôvodné hodnoty (100 %) sa bunky inkubujú v pufri, ktorý obsahuje sodné kationy (zloženie pufra: 133,8 mM chloridu sodného, 4,7 mM chloridu draselného, 1,25 mM chloridu vápenatého, 1,25 mM chloridu horečnatého, 0,97 mM dihydrogenfosforečnanu sodného, 0,23 mM dihydrogenfosforečnanu sodného, 5 mM Hepes (4-(2-hydroxyetyl)-1-piperazínétánsulfónovej kyseliny) a 5 mM glukózy, pH sa upraví 1M hydroxidom sodným na hodnotu 7,0). Na stanovenie hodnoty 0 % sa bunky inkubujú v pufri, ktorý neobsahuje sodné kationy (zloženie pufra: 133,8 mM cholinchloridu, 4,7 mM chloridu draselného, 1,25 mM chloridu vápenatého, 1,25 mM chloridu horečnatého, 0,97 mM dihydrogenfosforečnanu draselného, 0,23 mM dihydrogenfosforečnanu draselného, 5 mM Hepes (4-(2-hydroxyetyl)-1-piperazínétánsulfónovej kyseliny) a 5 mM glukózy, pH sa upraví 1M hydroxidom sodným na hodnotu 7,0). Látky, ktoré majú byť testované, sa aplikujú v pufri, ktorý obsahuje sodné kationy. Návrat intracelulárneho pH na pôvodné hodnoty pre každú testovanú koncentráciu danej látky sa vyjadrí v percentách maximálneho návratu pH na pôvodné hodnoty. Z týchto percentuálnych údajov návratu pH na pôvodné hodnoty sa pomocou programu SigmaPlot vypočítajú hodnoty IC₅₀, ktoré daná látka vykazuje pre jednotlivé subtypy NHE.

Zlúčenina z príkladu	IC ₅₀ pre NHE-3
1	0,7
6	3,2
9	1,75
3	1,1

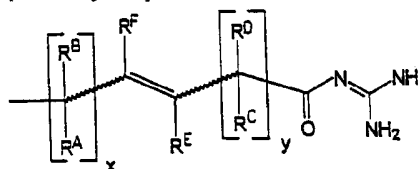
PATENTOVÉ NÁROKY

1. Guanididy fenyľsubstituovanej alkenylkarboxylovej kyseliny všeobecného vzorca (I)



v ktorom

T predstavuje skupinu všeobecného vzorca



R^A znamená atóm vodíka, fluóru, chlóru, brómu alebo jódu, kyanoskupinu, hydroxyskupinu, skupinu OR⁶, alkylovú skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka, skupinu O_r(CH₂)_aC_bF_{2b+1}, cykloalkylovú skupinu s 3 až 8 atómami uhlíka alebo skupiny NR⁷R⁸,

r má hodnotu 0 alebo 1,

a má hodnotu 0, 1, 2, 3 alebo 4,

b má hodnotu 1, 2, 3 alebo 4,

R⁶ predstavuje alkylovú skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka, perfluóralkylovú skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka, alkenylovú skupinu s 3 až 6 atómami uhlíka, cykloalkylovú skupinu s 3 až 8 atómami uhlíka, fenylovú skupinu alebo benzylovú skupinu,

príčom fenylový kruh je nesubstituovaný alebo substituovaný jedným až tromi substituentmi vybranými zo súboru zahŕňajúceho atóm fluóru, atóm chlóru, trifluórmetyllovú skupinu, metyllovú skupinu, metoxyskupinu a skupiny NR⁹R¹⁰,

symboly R⁹ a R¹⁰ znamenajú vždy atóm vodíka, alkylovú skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka alebo perfluóralkylovú skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka,

symboly R⁷ a R⁸ majú nezávisle od seba vždy význam definovaný pre symbol R⁶,

alebo symboly R⁷ a R⁸ spoločne predstavujú 4 alebo 5 metylénových skupín, z ktorých jedna skupina CH₂ môže byť nahradená atómom kyslíka, síry, skupinou NH, N-CH₃ alebo N-benzyl,

symboly R^B, R^C a R^D majú nezávisle od seba vždy význam definovaný pre symbol R^A,

x má hodnotu 0, 1 alebo 2,

y má hodnotu 0, 1 alebo 2,

R^F znamená atóm vodíka, fluóru, chlóru, brómu alebo jódu, kyanoskupinu, skupinu OR¹², alkylovú skupinu s 1 až 8 atómami uhlíka, skupinu O_p(CH₂)_cC_gF_{2g+1}, cykloalkylovú skupinu s 3 až 8 atómami uhlíka alebo heteroarylovú skupinu s 1 až 9 atómami uhlíka,

p má hodnotu 0 alebo 1,

f má hodnotu 0, 1, 2, 3 alebo 4,

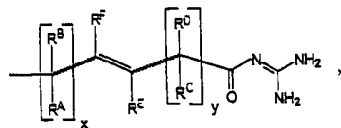
g má hodnotu 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 alebo 8,

R¹² predstavuje alkylovú skupinu s 1 až 8 atómami uhlíka, perfluóralkylovú skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka, al-

n má hodnotu 0 alebo 1,
 q má hodnotu 1, 2, 3 alebo 4,
 r má hodnotu 2,
 r2 má hodnotu 0, 1 alebo 2,
 symboly R^{31} a R^{32} nezávisle od seba znamenajú vždy atóm vodíka, alkylovú skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka alebo perfluóralkylovú skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka, alebo symboly R^{31} a R^{32} spoločne predstavujú 4 alebo 5 metylénových skupín, z ktorých môže byť jedna skupina CH_2 nahradená atómom kyslíka, síry, skupinou NH, N-CH₃ alebo N-benzyl,
 R^{17} predstavuje alkylovú skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka,
 u má hodnotu 0 alebo 1,
 u2 má hodnotu 0 alebo 1,
 v má hodnotu 0, 1 alebo 2,
 pričom fenylový kruh je nesubstituovaný alebo substituovaný jedným až tromi substituentmi vybranými zo súboru zahŕňajúceho atóm fluóru, atóm chlóru, trifluórmetylovú skupinu, metylovú skupinu, metoxyskupinu, skupiny $-(CH_2)_wNR^{21}R^{22}$, $NR^{18}R^{19}$ a heteroarylové skupiny s 1 až 9 atómami uhlíka,
 symboly R^{18} , R^{19} , R^{21} a R^{22} predstavujú vždy atóm vodíka, alkylovú skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka alebo perfluóralkylovú skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka,
 w má hodnotu 1, 2, 3 alebo 4,
 pričom heterocyklus heteroarylovej skupiny s 1 až 9 atómami uhlíka je nesubstituovaný alebo substituovaný jedným až tromi substituentmi vybranými zo súboru zahŕňajúceho atóm fluóru, atóm chlóru, trifluórmetylovú skupinu, metylovú skupinu, metoxyskupinu, symboly R^2 , R^3 , R^4 a R^5 majú nezávisle od seba vždy význam definovaný pre R^1 , alebo symboly R^1 a R^2 alebo R^2 a R^3 znamenajú spoločne vždy skupinu $-CH=CH=CH-CH-$, ktorá je nesubstituovaná alebo substituovaná jedným až tromi substituentmi vybranými zo súboru zahŕňajúceho atóm fluóru, atóm chlóru, trifluórmetylovú skupinu, metylovú skupinu, metoxyskupinu, skupiny $-(CH_2)_w2NR^{24}R^{25}$ a $NR^{26}R^{27}$, symboly R^{24} , R^{25} , R^{26} a R^{27} predstavujú vždy atóm vodíka, metylovú skupinu alebo trifluórmetylovú skupinu a
 w2 má hodnotu 1, 2, 3 alebo 4,
 pričom je však zvyšok T v molekule prítomný iba dvakrát.

3. Guanididy fenylnesubstituovanej alkenylkarboxylovej kyseliny všeobecného vzorca (I) podľa nárokov 1 alebo 2, v ktorých

T predstavuje skupinu všeobecného vzorca



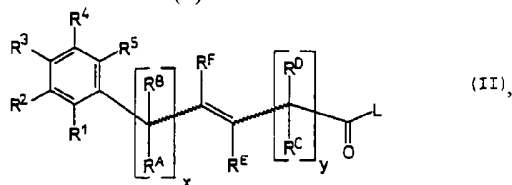
x má hodnotu 0,
 y má hodnotu 0,
 R^F znamená atóm vodíka, fluóru alebo chlóru, kyano-skupinu, skupinu OR^{12} , alkylovú skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka, skupinu $O_pC_gF_{2g+1}$, cykloalkylovú skupinu s 3 až 8 atómami uhlíka alebo heteroarylovú skupinu s 1 až 9 atómami uhlíka,
 p má hodnotu 0 alebo 1,
 g má hodnotu 1, 2, 3 alebo 4,
 R^{12} predstavuje alkylovú skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka, trifluórmetylovú skupinu, cykloalkylovú skupinu s 3 až 8 atómami uhlíka, fenylovú skupinu alebo benzylovú skupinu, pričom fenylový kruh je vždy nesubstituovaný alebo substituovaný jedným až tromi substituentmi vybranými zo

súboru zahŕňajúceho atóm fluóru, atóm chlóru, trifluórmetylovú skupinu, metylovú skupinu, metoxyskupinu a skupiny $NR^{13}R^{14}$, symboly R^{13} a R^{14} znamenajú vždy atóm vodíka, metylovú skupinu alebo trifluórmetylovú skupinu,
 R^E má nezávisle význam definovaný pre R^F ,
 R^1 má nezávisle význam definovaný pre symbol T, alebo
 R^1 predstavuje atóm vodíka, skupinu $-O_xC_mH_{2m+1}$, $-O_nC_qF_{2q+1}$, atóm fluóru alebo chlóru, kyano-skupinu, skupinu $-(C=O)-N=C(NH_2)_2$, $-SO_2CH_3$, $-SO_2NR^{31}R^{32}$, $-O_u(CH_2)_vC_6H_5$, skupinu $-O_{u2}$ -heteroaryl s 1 až 9 atómami uhlíka alebo $-S_{u2}$ -heteroaryl s 1 až 9 atómami uhlíka,
 k má hodnotu 0 alebo 1,
 m má hodnotu 0, 1, 2, 3 alebo 4,
 n má hodnotu 0 alebo 1,
 q má hodnotu 1, 2, 3 alebo 4,
 symboly R^{31} a R^{32} nezávisle od seba znamenajú vždy atóm vodíka alebo alkylovú skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka, alebo symboly R^{31} a R^{32} spoločne predstavujú 4 alebo 5 metylénových skupín, z ktorých môže byť jedna skupina CH_2 nahradená atómom kyslíka, síry, skupinou NH, N-CH₃ alebo N-benzyl,
 u má hodnotu 0 alebo 1,
 u2 má hodnotu 0 alebo 1,
 v má hodnotu 0 alebo 1,
 pričom fenylový kruh je nesubstituovaný alebo substituovaný jedným až tromi substituentmi vybranými zo súboru zahŕňajúceho atóm fluóru, atóm chlóru, trifluórmetylovú skupinu, metylovú skupinu, metoxyskupinu, skupiny $-(CH_2)_wNR^{21}R^{22}$ a $NR^{18}R^{19}$, symboly R^{18} , R^{19} , R^{21} a R^{22} nezávisle od seba predstavujú vždy atóm vodíka, alkylovú skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka alebo perfluóralkylovú skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka,
 w má hodnotu 1, 2, 3 alebo 4,
 pričom heterocyklus heteroarylovej skupiny s 1 až 9 atómami uhlíka je nesubstituovaný alebo substituovaný jedným až tromi substituentmi vybranými zo súboru zahŕňajúceho atóm fluóru, atóm chlóru, trifluórmetylovú skupinu, metylovú skupinu, metoxyskupinu, symboly R^2 , R^3 , R^4 a R^5 majú nezávisle od seba vždy význam definovaný pre R^1 , alebo symboly R^1 a R^2 alebo R^2 a R^3 znamenajú spoločne vždy skupinu $-CH=CH=CH-CH-$, ktorá je nesubstituovaná alebo substituovaná jedným až tromi substituentmi vybranými zo súboru zahŕňajúceho atóm fluóru, atóm chlóru, trifluórmetylovú skupinu, metylovú skupinu, metoxyskupinu, skupiny $-(CH_2)_w2NR^{24}R^{25}$ a $NR^{26}R^{27}$, symboly R^{24} , R^{25} , R^{26} a R^{27} nezávisle od seba predstavujú vždy atóm vodíka, alkylovú skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka alebo perfluóralkylovú skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka a
 w2 má hodnotu 1, 2, 3 alebo 4,
 pričom je však zvyšok T v molekule prítomný iba dvakrát.

4. Guanididy fenylnesubstituovanej alkenylkarboxylovej kyseliny všeobecného vzorca (I) podľa jedného alebo niekoľkých z nárokov 1 až 3, vybrané zo skupiny zahŕňajúcej 1,2-bis-[3-(E-2-metyl-propénguanidid)]benzén-dihydrochlorid, 1,3-bis-[3-(E-2-metyl-propénguanidid)]benzén-dihydrochlorid, 1,4-bis-[3-(E-2-metyl-propénguanidid)]benzén-dihydrochlorid, 2,3-bis-[3-(E-2-metyl-propénguanidid)]naftalén-dihydrochlorid,

1,2-bis-[3-(Z-2-fluór-propénguanidid)]benzén-dihydrochlorid,
 1-[3-(Z-2-fluór-propénguanidid)]-2-[3-(E-2-metylpropénguanidid)]benzén-dihydrochlorid,
 1,3-bis-[3-(Z-2-fluór-propénguanidid)]benzén-dihydrochlorid,
 3-(4-chlór-3-guanidinokarbonyl-5-fenyl)fenyl-2-metylpropénguanidid,
 1,3-bis-[3-(E-2-metyl-propénguanidid)]-2-metoxi-5-metylbenzén-hydrochlorid,
 1,2-bis-[3-(E-2-metyl-propénguanidid)]-4-metylbenzén-dihydrochlorid,
 1,2-bis-[3-(E-2-metyl-propénguanidid)]-4,5-dichlórbenzén-dihydrochlorid,
 1,3-bis-[3-(E-propénguanidid)]benzén-dihydrochlorid,
 1,2-bis-[3-(E-2-metyl-propénguanidid)]-4-brómbenzén-dihydrochlorid,
 1,2-bis-[3-(E-2-metyl-propénguanidid)]-4-(4-metoxifenoxi)benzén-dihydrochlorid,
 1,2-bis-[3-(E-2-metyl-propénguanidid)]-4-(4-metylfenoxi)benzén-dihydrochlorid,
 1,3-bis-[3-(E-2-metyl-propénguanidid)]-5-metoxibenzén-hydrochlorid,
 1,3-bis-[3-(E-2-metyl-propénguanidid)]-5-terc-butylbenzén-hydrochlorid,
 1,4-bis-[3-(E-2-metyl-propénguanidid)]2,5-dichlórbenzén-dihydrochlorid,
 1,2-bis-[3-(E-2-metyl-propénguanidid)]-4-(fenoxi)benzén-dihydrochlorid,
 1,2-bis-[3-(E-2-metyl-propénguanidid)]4-(metoxi)benzén-dihydrochlorid,
 1,2-bis-[3-(E-2-metyl-propénguanidid)]-4-(etoxi)benzén-dihydrochlorid a
 1,2-bis-[3-(E-2-metyl-propénguanidid)]-4-(3-pyridyloxy)benzén-dihydrochlorid.

5. Spôsob prípravy guanididu fenylsubstituovanej alkenylkarboxylovej kyseliny všeobecného vzorca (I) podľa nároku 1, v y z n a ť u j ú c i s a t ý m , že sa zlúčenina všeobecného vzorca (II)



v ktorom majú symboly $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^A, R^B, R^C, R^D, R^E, R^F$, x a y významy uvedené skôr a L znamená nukleofilnou substitúciou ľahko nahraditeľnú odstupujúcu skupinu, podrobí reakcii s guanidínom.

6. Použitie guanididu fenylsubstituovanej alkenylkarboxylovej kyseliny všeobecného vzorca (I) podľa nároku 1 na výrobu liečiva na liečenie arytmií.

7. Guanididy fenylsubstituovaných alkenylkarboxylových kyselín všeobecného vzorca (I) podľa nároku 1 na použitie na liečenie arytmií.

8. Použitie guanididu fenylsubstituovanej alkenylkarboxylovej kyseliny všeobecného vzorca (I) podľa nároku 1 na výrobu liečiva na liečenie alebo profylaxiu srdcového infarktu.

9. Použitie guanididu fenylsubstituovanej alkenylkarboxylovej kyseliny všeobecného vzorca (I) podľa nároku 1 na výrobu liečiva na liečenie alebo profylaxiu angíny pectoris.

10. Použitie guanididu fenylsubstituovanej alkenylkarboxylovej kyseliny všeobecného vzorca (I) podľa nároku 1 na výrobu liečiva na liečenie alebo profylaxiu ischemických stavov srdca.

11. Použitie guanididu fenylsubstituovanej alkenylkarboxylovej kyseliny všeobecného vzorca (I) podľa nároku 1 na výrobu liečiva na liečenie alebo profylaxiu ischemických stavov periférneho a centrálného nervového systému a záchvatu mŕtvice.

12. Použitie guanididu fenylsubstituovanej alkenylkarboxylovej kyseliny všeobecného vzorca (I) podľa nároku 1 na výrobu liečiva na liečenie alebo profylaxiu ischemických stavov periférnych orgánov a končatin.

13. Použitie guanididu fenylsubstituovanej alkenylkarboxylovej kyseliny všeobecného vzorca (I) podľa nároku 1 na výrobu liečiva na liečenie šokových stavov.

14. Použitie guanididu fenylsubstituovanej alkenylkarboxylovej kyseliny všeobecného vzorca (I) podľa nároku 1 na výrobu liečiva na použitie pri chirurgických operáciách a transplantáciách orgánov.

15. Použitie guanididu fenylsubstituovanej alkenylkarboxylovej kyseliny všeobecného vzorca (I) podľa nároku 1 na výrobu liečiva na konzervovanie a skladovanie transplantátov na chirurgické zákroky.

16. Použitie guanididu fenylsubstituovanej alkenylkarboxylovej kyseliny všeobecného vzorca (I) podľa nároku 1 na výrobu liečiva na liečenie ochorení, ktorých primárnou alebo sekundárnou príčinou je bunková proliferácia.

17. Použitie guanididu fenylsubstituovanej alkenylkarboxylovej kyseliny všeobecného vzorca (I) podľa nároku 1 na výrobu liečiva na liečenie alebo profylaxiu porúch metabolizmu tukov.

18. Použitie guanididu fenylsubstituovanej alkenylkarboxylovej kyseliny všeobecného vzorca (I) podľa nároku 1 na výrobu liečiva na liečenie alebo profylaxiu porúch súvisiacich s narušením stimulácie dýchania.

19. Použitie guanididu fenylsubstituovanej alkenylkarboxylovej kyseliny všeobecného vzorca (I) podľa nároku 1 na výrobu liečiva na liečenie alebo profylaxiu akútnych a chronických ochorení obličiek, zvlášť akútneho zlyhania obličiek a chronického zlyhania obličiek.

20. Liečivo, v y z n a ť u j ú c e s a t ý m , že obsahuje účinné množstvo guanididu fenylsubstituovanej alkenylkarboxylovej kyseliny všeobecného vzorca (I) podľa jedného alebo niekoľkých z nárokov 1 až 4.

Koniec dokumentu
