

Gyógyászati készítmények kombinációs kezeléshez

KIVONAT

NYOMDAPÉLDÁNY
TASOLATA

A találmány tárgyát gyógyászati készítmények képezik, amelyek megfelelő mennyiségben 1-típusú nátrium-hidrogén cserélő inhibitor és megfelelő mennyiségű második vegyületet tartalmaznak az alábbiak közül választva: (a) komplementer modulátor; (b) metabolikus modulátor, (c) apoptózis-ellenes szer, (d) nitrogén-oxid szintázal kapcsolatos szer és (e) enzim/fehérje modulátor az alábbiak közül választva: protein kináz C aktivátor, endotelin átalakító enzim inhibitor, szövet-aktivált fibrinolitikus inhibitor (TAFI), $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ cserélő izoform-1 (NCX-1) inhibitor, továbbá poli (ADP-ribóz) szintetáz (PARS/PARP) inhibitor.

A találmány szerinti gyógyászati készítmények nátrium-hidrogén cserélő inhibitoroként előnyösen tartalmazhatnak (I) általános képletű vegyületet, ahol a képletben

Z jelentése igen sokféle szubsztituens, továbbá a készítmény tartalmazhatja az alábbiakat:

- (b) kariporid vagy e vegyület gyógyászatilag megfelelő sója;
- (c) eniporid vagy e vegyület gyógyászatilag megfelelő sója;
- (d) BIIB 513 vagy e vegyület gyógyászatilag megfelelő sója;
- (e) TY-12533 vagy e vegyület gyógyászatilag megfelelő sója; vagy
- (f) SM-15681 vagy e vegyület gyógyászatilag megfelelő sója.

A találmány szerinti vegyületek eredményesen alkalmazhatók iskémiából származó szövetkárosodás csökkentésére.



Gyógyászati készítmények kombinációs kezeléshez

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

A találmány tárgyát az iszkémiás eredetű szövetkárosodás csökkentésére adható gyógyászati készítmények képezik, amelyek hatásos mennyiségű 1-típusú nátrium-hidrogén cserélő inhibitor és megfelelő mennyiségű második vegyületet tartalmaznak az alábbiak közül választva: (a) komplementer modulátor; (b) metabolikus modulátor, (c) apoptózis-ellenes szer, (d) nitrogén-oxid szintázal kapcsolatos szer és (e) enzim/fehérje modulátor az alábbiak közül választva: protein kináz C aktivátor, endotelin átalakító enzim inhibitor, szövet-aktivált fibrinolitikus inhibitor (TAFI), $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ cserélő izoform-1 (NCX-1) inhibitor, továbbá poli (ADP-ribóz) szintetáz (PARS/PARP) inhibitor. A találmány tárgyához tartozik a fenti kombinációt tartalmazó gyógyászati készlet is.

Az iszkémiás sérülés különösen a szívizom esetében előadódhat járóbetegnél vagy műtétet megelőző esetekben, ennek hatására hirtelen hál, szívizom infarktus vagy pangásos szívelégtelenség léphet fel. Így szükség van arra, hogy a szívizom iszkémiás sérüléséből adódó károsodást minimális mértékűre csökkentsük, különösen a műtét körüli szívizom infarktust. Ilyen gyógyászati kezelés feltehetően életmentő lehet, és csökkentheti a kórházi kezelés szükségét, javítja az életminőséget és csökkenti az általános egészségügyi költségeket a nagy rizikónak kitett betegek esetében.

A farmakológiai úton végzett szív védelem csökkentheti a szívizom infarktus eseteit és előrehaladását, valamint a sebészeti beavatkozások körüli időben a szívizom rendellenességeket. Amellett, hogy a találmány szerinti megoldással csökkenthető a szívizom károsodás mértéke, és javul az iszkémiás szívbetegek esetében az iszkémiás esemény utáni szívizom funkció; a megfelelő szív védelemmel csökkenthető lehet a szív megbetegedések száma, valamint a szívizom infarktus és rendellenes működés miatt bekövet-

kező elhalálozás aránya a veszélyeztetett betegek esetében (vagyis ott, ahol a kezelt beteg 65 évnél idősebb, akiknél mozgáshiány áll fenn, valamint a szívkoszorúér betegség, diabétesz mellitus vagy magas vérnyomás és hasonló esetekben), ahol nincs szükség szívsebészeti beavatkozásra.

A fenti igények kielégítésére számos gyógyászati kezelési módszert dolgoztak ki, így például alkalmaznak olyan vegyületeket, amelyek gátolják a nátrium/hidrogéncserét végző 1-es típusú (NHE-1) transzport rendszer működését. Az a mechanizmus, amelynek segítségével az NHE-1 inhibitorok védőhatást fejtenek ki az iskémiával szemben, különösen ami a szív izomzatot illeti, elsősorban a fokozott nátriumion beáramlás csökkentését jelenti, ami az intracelluláris savasodás hatására, és ezt követően a nátrium/hidrogéncserélő transzport rendszer aktiválása nyomán lép fel olyan szövetekben, ahol reperfúzió/hipoperfúzió tapasztalható. Az eredmény a szövet nátrium-terhelésének csökkentésével vagy késleltetésével függ össze. Minthogy a nátrium- és kalciumionok transzportja a szívszövetekben össze van kapcsolva, ez a kezelés kivédi a szívizom sejteknél az életet fenyegető kalcium túlterhelést is.

Az NHE-1 inhibitoroknak egyéb terápiás szerekkel való kombinált alkalmazása általában ismert. Így például az EPO-0 918 515 számú szabadalmi leírás NHE-1 inhibitorok alkalmazását ismerteti vérnyomáscsökkentő szerekkel, ACE-inhibitorokkal, angiotenzin receptor antagonistákkal, zsírszint csökkentő szerekkel és HMG-CoA reduktáz inhibitorokkal együtt; a CA 2 227 112 számú közleménye NHE-1 inhibitorok alkalmazását ismerteti nátriumtól függő hidrogén-karbonát/klorid cserélő (NCBE) inhibitorokkal együtt; a Ca 2 245 776 számú közlemény NHE-1 inhibitorok használatát mutatja be, amely inhibitorokat többek között β -receptor blokkoló szerekkel, kalcium antagonistákkal, diuretikumokkal, tiazid diuretikumokkal, káliumszegény diuretikumokkal, aldoszteron antagonistákkal, szív glikozidokkal, antiaritmiás

szerekkel, K_{ATP} csatorna nyitókkal, K_{ATP} -csatorna blokkolószerekkel, továbbá veratriddal aktiválható nátriumcsatorna inhibitorokkal együtt adnak a kezelt betegek; a WO 99/43663 számú nemzetközi közrebocsátási iratban az NHE-1 inhibitorok alkalmazását mutatják be, ahol ezeket többek között adenzinnal, adenzin agonistákkal, nitrátokkal, vérlemezke inhibitorokkal, aszpirinnel, dipiridamollal, kálium-kloriddal, klonidinnel, prazozinnal vagy adenzin A_3 -receptor antagonistákkal együtt alkalmazzák.

A készletek gyakorlatával összhangban a találmány tárgyát képezik olyan gyógyászati készítmények is, amelyeket készlet formájában állítunk elő; a találmány szerinti megoldásnál egy NHE-1 inhibitor egy második vegyülettel kombinálunk, ahol második vegyületként szerepelhet: (a) komplementer modulátor, (b) metabolikus modulátor, (c) antiapoptikus szer, (d) nitrogén-oxid szintázzal kapcsolatos szer, valamint (e) enzim/fehérje modulátor, ami lehet protein kináz C aktivátor, endotelin átalakító enzim inhibitor, szövet-aktivált fibrinolitikus inhibitor (TAFI), Na^+/Ca^{2+} cserélő izoform-1 (NCX-1) inhibitor, továbbá poli (ADP-ribóz) szintetáz (PARS/PARP) inhibitor; ezen gyógyászati készlet jelentős terápiás előnyt biztosít azon esetekhez viszonyítva, ahol a komponenseket külön-külön használják a kezelésre.

A találmány összefoglalása

A találmány szerinti megoldással lehetőség van az iskémiából származó szövetkárosodás csökkentésére, amennyiben azon emlősnek, akinek ilyen kezelésre van szüksége, hatásos mennyiségű kombinált gyógyászati készítményt adunk, ahol a készítmény egy NHE-inhibitor és egy második vegyületet tartalmaz, ahol második vegyületként jelen lehet (a) komplementer modulátor, (b) metabolikus modulátor, (c) apoptózis-ellenes szer, (d) nitrogén-oxid szintázzal kapcsolatos szer és (e) enzim/fehérje modulátor.

A találmány tárgyát képezik azon gyógyászati készítmények, amelyek megfelelő mennyiségű NHE-1 inhibitor és megfelelő mennyiségű második

vegyületet tartalmaznak, ahol második vegyületként választható: (a) komplementer modulátor; (b) metabolikus modulátor, (c) apoptózis-ellenes szer, (d) nitrogén-oxid szintázal kapcsolatos szer és (e) enzim/fehérje modulátor az alábbiak közül választva: protein kináz C aktivátor, endotelin átalakító enzim inhibitor, szövet-aktivált fibrinolitikus inhibitor (TAFI), $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ cserélő izoform-1 (NCX-1) inhibitor, továbbá poli (ADP-ribóz) szintetáz (PARS/PARP) inhibitor; a gyógyászati készítmények előnyösen gyógyászatilag megfelelő vivőanyagot, segédanyagot vagy oldószert tartalmaznak.

A találmány tárgyát képezi továbbá egy gyógyászati készlet is, amely megfelelő mennyiségű 1-es típusú nátrium-hidrogén cserélő inhibitorot és gyógyászatilag megfelelő vivőanyagot, segédanyagot vagy hígítószert tartalmaz egy első dózisegység alakjában; továbbá egy második vegyületet és gyógyászatilag megfelelő vivőanyagot, segédanyagot vagy hígítószert tartalmaz egy második dózisegység formájában, ahol második vegyületként jelen lehet (a) komplementer modulátor, (b) metabolikus modulátor, (c) antiapoptikus szer, (d) nitrogén-oxid szintázal kapcsolatos szer, valamint (e) enzim/fehérje modulátor, ami lehet protein kináz C aktivátor, endotelin átalakító enzim inhibitor, szövet-aktivált fibrinolitikus inhibitor (TAFI), $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ cserélő izoform-1 (NCX-1) inhibitor, továbbá poli (ADP-ribóz) szintetáz (PARS/PARP) inhibitor; a gyógyászati készlet ezen kívül egy konténert is tartalmaz.

A találmány részletes ismertetése

A találmány szerinti megoldás az iskémiából eredő szövetkárosodás csökkentésére alkalmazható (így például a szövetkárosodás megelőzése és/vagy szövetvédelem biztosítása érdekében); ennek során azon emlősnek (így például humán férfinek vagy nőnek), akinek ilyen kezelésre van szüksége, terápiásan hatásos mennyiségben egy találmány szerinti kombinációt vagy ilyen kombinációt tartalmazó gyógyászati készítményt adunk, amelyben

megfelelő mennyiségű 1-típusú nátrium-hidrogén cserélő inhibitor és megfelelő mennyiségű második vegyület van jelen az alábbiak közül választva: (a) komplementer modulátor; (b) metabolikus modulátor, (c) apoptózis-ellenes szer, (d) nitrogén-oxid szintázzal kapcsolatos szer és (e) enzim/fehérje modulátor az alábbiak közül választva: protein kináz C aktivátor, endotelin átalakító enzim inhibitor, szövet-aktivált fibrinolitikus inhibitor (TAFI), $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ cserélő izoform-1 (NCX-1) inhibitor, továbbá poli (ADP-ribóz) szintetáz (PARS/PARP) inhibitor.

A találmány szerinti megoldással kezelhető iszkémiás szövetek közül megemlíthetők az agy-, szív-, máj-, vese-, tüdő-, bél-, vázizom-, lép-, hasnyálmirigy-, ideg-, gerinc-, retina-, ér- és bélszövetek. Különösen előnyösen kezelhetők a szívszövetek.

A találmány szerinti megoldáshoz bármely NHE-1 inhibitor és találmány szerinti gyógyászati készítmény alkalmazható, mégis általában előnyös, ha NHE-inhibitoroként valamely alábbi kerül alkalmazásra:

- (a) (I) általános képletű vegyület vagy ennek prekursorja vagy gyógyászatiilag megfelelő sója, vagy a prekursor megfelelő sója, ahol a képletben
- Z jelentése szénatomon keresztül kapcsolódó 5-tagú, diaza-, két telítetlen kötést tartalmazó gyűrű, amelyben két szomszédos nitrogénatom van jelen, amely gyűrű adott esetben mono-, di- vagy triszubsztituált, ahol szubsztituensként egymástól függetlenül jelen lehet R^1 , R^2 és/vagy R^3 , vagy
- Z jelentése szénatomon keresztül kapcsolódó 5-tagú triaza-, két telítetlen kötést tartalmazó gyűrű, amely adott esetben mono- vagy diszubsztituált, ahol szubsztituensként jelen lehet egymástól függetlenül R^4 és/vagy R^5 ;
- ahol R^1 , R^2 , R^3 , R^4 és R^5 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, hidrox-(1-4 szénatomos alkil)-, 1-4 szénatomos alkil-, 1-4 szén-

atomos alkiltio-, 3-4 szénatomos cikloalkil-, (3-7 szénatomos cikloalkil)-(1-4 szénatomos alkil)-, (1-4 szénatomos alkoxi)-, (1-4 szénatomos alkoxi)-(1-4 szénatomos alkil)-, mono-N- vagy di-N,N-(1-4 szénatomos alkil)-karbamoil-, M vagy M-(1-4 szénatomos alkil)-csoport, ahol a fentiekben említett 1-4 szénatomos alkilcsoportok adott esetben 1-9 fluoratómmal lehetnek szubsztituálva; és ahol a fentiekben szereplő 1-4 szénatomos alkil- vagy 3-4 szénatomos cikloalkilcsoportok adott esetben mono- vagy diszubsztituáltak lehetnek, ahol szubsztituensként jelen lehet hidroxil-, 1-4 szénatomos alkoxi-, 1-4 szénatomos alkil-tio-, 1-4 szénatomos alkil-szulfonil-, 1-4 szénatomos alkil-szulfonil-, 1-4 szénatomos alkil-, mono-N- vagy di-N,N-(1-4 szénatomos alkil)-karbamoil- vagy mono-N- vagy di-N,N-(1-4 szénatomos alkil)-amino-szulfonil-csoport, és ahol a fentiekben említett 3-4 szénatomos cikloalkilcsoport adott esetben 1-7 fluoratómmal lehet szubsztituálva;

- M** jelentése részben telített, teljes mértékben telített vagy teljes mértékben telítetlen 5-8-tagú gyűrű, amely adott esetben 1-3 heteroatomot tartalmazhat oxigénatom, kénatom és/vagy nitrogénatom közül választva, vagy biciklusos gyűrű, amely állhat két kondenzált, részben telített, teljes mértékben telített vagy teljes mértékben telítetlen 3-6-tagú gyűrűből, amelyek külön-külön egymástól függetlenül adott esetben 1-4 heteroatomot tartalmazhatnak nitrogénatom, kénatom és/vagy oxigénatom közül választva;
- M** jelentése adott esetben egy gyűrűn szubsztituált csoport, amennyiben a csoport monociklusos, vagy egy vagy két gyűrűn szubsztituált, amennyiben a csoport biciklusos, ahol 1-3 szubsztituens lehet jelen szénatomhoz vagy nitrogénatomhoz kapcsolva szubsztituensként jelen lehet

egymástól függetlenül R^6 , R^7 és R^8 közül választott csoport, ahol R^6 , R^7 és R^8 közül az egyik csoport jelentése adott esetben részben telített, teljes mértékben telített vagy teljes mértékben telítetlen 3-7-tagú gyűrű, amely 1-3 heteroatomot tartalmazhat egymástól függetlenül oxigénatom, kénatom és/vagy nitrogénatom közül választva, ahol a gyűrű adott esetben szubsztituálva lehet 1-4 szénatomos alkilcsoporttal, továbbá R^6 , R^7 és R^8 jelentése adott esetben hidroxil-, nitrocsoporthal, halogénatom, 1-4 szénatomos alkoxi-, (1-4 szénatomos alkoxi)-karbonil-, 1-4 szénatomos alkil-, formil-, 1-4 szénatomos alkanoil-, 1-4 szénatomos alkanoil-oxi-, (1-4 szénatomos alkanoil)-amino-, (1-4 szénatomos alkoxi)-karbonil-amino-, szulfonamido-, (1-4 szénatomos alkil)-szulfonamido-, amino-, mono-N- vagy di-N,N-(1-4 szénatomos alkil)-amino-, karbamoil-, mono-N- vagy di-N,N-(1-4 szénatomos alkil)-karbamoil-, ciano-, tiol-, 1-4 szénatomos alkil-tio-, 1-4 szénatomos alkil-szulfonil-, 1-4 szénatomos alkil-szulfonil-, mono-N- vagy di-N,N-(1-4 szénatomos alkil)-amino-szulfonil-, 2-4 szénatomos alkenil-, 2-4 szénatomos alkinil- vagy 5-7 szénatomos cikloalkenilcsoport;

ahol a fentiekben említett R^6 , R^7 és R^8 szubsztituensek helyén álló 1-4 szénatomos alkoxi-, 1-4 szénatomos alkil-, 1-7 szénatomos alkanoil-, 1-4 szénatomos alkil-tio-, mono-N- vagy di-N,N-(1-4 szénatomos alkil)-amino-, vagy 3-7 szénatomos cikloalkil-csoportok adott esetben monoszubsztituáltak lehetnek egymástól függetlenül hidroxil-, (1-4 szénatomos alkoxi)-karbonil-, 3-7 szénatomos cikloalkil-, 1-4 szénatomos alkanoil-, 1-4 szénatomos alkanoil-amino-, 1-4 szénatomos alkanoil-oxi-, (1-4 szénatomos alkoxi)-karbonil-amino-, szulfonamido-, (1-4 szénatomos alkil)-szulfonamido-, amino-, mono-N- vagy di-N,N-(1-4 szénatomos alkil)-amino-, karbamoil-, mono-N- vagy di-N,N-(1-4 szénatomos alkil)-karbamoil-, ciano-, tiol-, nitro-, (1-4 szénatomos alkil)-tio-,

1-4 szénatomos alkil-szulfonil-, 1-4 szénatomos alkil-szulfonil- vagy mono-N- vagy di-N,N-(1-4 szénatomos alkil)-amino-szulfonil-csoporttal vagy adott esetben szubsztituálva lehetnek egy-kilenc fluoratómmal;

(b) kariporid vagy e vegyület gyógyászatilag megfelelő sója;

(c) eniporid vagy e vegyület gyógyászatilag megfelelő sója;

(d) BIIB 513 vagy e vegyület gyógyászatilag megfelelő sója;

(e) TY-12533 vagy e vegyület gyógyászatilag megfelelő sója; vagy

(f) SM-15681 vagy e vegyület gyógyászatilag megfelelő sója.

Különösen előnyösek az alábbi (I) általános képletű vegyületek és ezek gyógyászatilag megfelelő sói, valamint prekursorjai:

[1-(2-klór-fenil)-5-metil-1H-pirazol-4-karbonil] -guanidin;

[5-metil-1-(2-trifluor-metil-fenil)-1H-pirazol-4-karbonil] -guanidin;

[5-etil-1-fenil-1H-pirazol-4-karbonil] -guanidin;

[5-ciklopropil-1-(2-trifluor-metil-fenil)-1H-pirazol-4-karbonil] -guanidin;

[5-ciklopropil-1-fenil-1H-pirazol-4-karbonil] -guanidin;

[5-ciklopropil-1-(2,6-diklór-fenil)-1H-pirazol-4-karbonil] -guanidin;

[5-metil-1-(kinol-6-il)-1H-pirazol-4-karbonil] -guanidin;

[5-metil-1-(naft-1-il)-1H-pirazol-4-karbonil] -guanidin;

[5-ciklopropil-1-(kinol-5-il)-1H-pirazol-4-karbonil] -guanidin;

[5-ciklopropil-1-(kinol-8-il)-1H-pirazol-4-karbonil] -guanidin;

[3-metil-1-fenil-1H-pirazol-4-karbonil] -guanidin;

[3-metil-1-(naft-1-il)-1H-pirazol-4-karbonil] -guanidin;

[3-metil-1-(izokinol-5-il)-1H-pirazol-4-karbonil] -guanidin;

[2-metil-5-fenil-2H-pirazol-3-karbonil] -guanidin;

[2-metil-5-(naft-1-il)-2H-pirazol-3-karbonil] -guanidin;

[5-metil-2-fenil-2H-1,2,3-triazol-4-karbonil] -guanidin;

[5-metil-2-(3-metoxi-fenil)-2H-1,2,3-triazol-4-karbonil] -guanidin;

[2-(3-bróm-fenil)-5-metil-2H-1,2,3-triazol-4-karbonil] -guanidin;

- [2-(naft-1-il)-5-metil-2H-1,2,3-triazol-4-karbonil] -guanidin;
- [2-(izokinol-5-il)-5-metil-2H-1,2,3-triazol-4-karbonil] -guanidin;
- [5-metil-2-(kinol-5-il)-2H-1,2,3-triazol-4-karbonil] -guanidin;
- [1-(naft-1-il)-5-ciklopropil-1H-pirazol-4-karbonil] -guanidin;
- [1-(2-klór-4-metil-szulfonil-fenil)-5-ciklopropil-1H-pirazol-4-karbonil] -
-guanidin;
- [1-(2-klór-fenil)-5-ciklopropil-1H-pirazol-4-karbonil] -guanidin;
- [1- [(2-trifluor-metil-4-fluor-fenil)-5-ciklopropil-1H-pirazol-4-karbonil]] -
-guanidin;
- [1-(2-bróm-fenil)-5-ciklopropil-1H-pirazol-4-karbonil] -guanidin;
- [1-(2-fluor-fenil)-5-ciklopropil-1H-pirazol-4-karbonil] -guanidin;
- [1-(2-klór-5-metoxi-fenil)-5-ciklopropil-1H-pirazol-4-karbonil] -guanidin;
- [1-(2-klór-4-metil-amino-szulfonil-fenil)-5-ciklopropil-1H-pirazol-4-
-karbonil] -guanidin;
- [1-(2,5-diklór-fenil)-5-ciklopropil-1H-pirazol-4-karbonil] -guanidin;
- [1-(2,3-diklór-fenil)-5-ciklopropil-1H-pirazol-4-karbonil] -guanidin;
- [1-(2-klór-5-amino-karbonil-fenil)-5-ciklopropil-1H-pirazol-4-karbonil] -
-guanidin;
- [1-(2-klór-5-amino-szulfonil-fenil)-5-ciklopropil-1H-pirazol-4-karbonil] -
-guanidin;
- [1-(2-fluor-6-trifluor-metil-fenil)-5-ciklopropil-1H-pirazol-4-karbonil] -
-guanidin;
- [1-(2-klór-5-metil-szulfonil-fenil)-5-ciklopropil-1H-pirazol-4-karbonil] -
-guanidin;
- [1-(2-klór-5-dimetil-amino-szulfonil-fenil)-5-ciklopropil-1H-pirazol-4-
-karbonil] -guanidin;
- [1-(2-trifluor-metil-4-klór-fenil)-5-ciklopropil-1H-pirazol-4-karbonil] -
-guanidin;

- [1-(8-bróm-kinolin-5-il)-5-ciklopropil-1H-pirazol-4-karbonil] -guanidin;
[1-(6-klór-kinolin-5-il)-5-ciklopropil-1H-pirazol-4-karbonil] -guanidin;
[1-(indazol-7-il)-5-ciklopropil-1H-pirazol-4-karbonil] -guanidin;
[1-(benzimidazol-5-il)-5-ciklopropil-1H-pirazol-4-karbonil] -guanidin;
[1-(1-izokinolil)-5-ciklopropil-1H-pirazol-4-karbonil] -guanidin;
[5-ciklopropil-1-(4-kinolil)-1H-pirazol-4-karbonil] -guanidin;
[1-(indazol-6-il)-5-etil-1H-pirazol-4-karbonil] -guanidin;
[1-(indazol-5-il)-5-etil-1H-pirazol-4-karbonil] -guanidin;
[1-(benzimidazol-5-il)-5-etil-1H-pirazol-4-karbonil] -guanidin;
[1-(1-metil-benzimidazol-6-il)-5-etil-1H-pirazol-4-karbonil] -guanidin;
[1-(5-kinolil)-5-n-propil-1H-pirazol-4-karbonil] -guanidin;
[1-(5-kinolil)-5-izopropil-1H-pirazol-4-karbonil] -guanidin;
[5-etil-1-(6-kinolil)-1H-pirazol-4-karbonil] -guanidin;
[1-(2-metil-benzimidazol-5-il)-5-etil-1H-pirazol-4-karbonil] -guanidin;
[1-(1,4-benzodioxán-6-il)-5-etil-1H-pirazol-4-karbonil] -guanidin;
[1-(benzotriazol-5-il)-5-etil-1H-pirazol-4-karbonil] -guanidin;
[1-(3-klór-indazol-5-il)-5-etil-1H-pirazol-4-karbonil] -guanidin;
[1-(5-kinolil)-5-butil-1H-pirazol-4-karbonil] -guanidin;
[5-propil-1-(6-kinolil)-1H-pirazol-4-karbonil] -guanidin;
[5-izopropil-1-(6-kinolinil)-1H-pirazol-4-karbonil] -guanidin;
[1-(indazol-7-il)-3-metil-1H-pirazol-4-karbonil] -guanidin;
[1-(2,1,3-benzotiadiazol-4-il)-3-metil-1H-pirazol-4-karbonil] -guanidin;
és
[3-metil-1-(kinol-5-il)-1H-pirazol-4-karbonil] -guanidin.

Az (I) általános képletű vegyületek és ezek prekursorjai, valamint gyógyászatilag megfelelő sói és a prekursorok megfelelő sói a WO 99/43663 számú nemzetközi közrebocsátási iratban lettek ismertetve, amely közleményt találmányunknál referenciaként tekintjük.

A cariporid, azaz az N-(amino-imino-metil)-4-(1-metil-etil)-3-(metil-szulfonil)-benzamid, egy előnyös NHE-1 inhibitor, e vegyület előállítását az 5 591 754 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás ismerteti, amely leírást találmányunknál referenciaként tekintjük. Az eniporid, azaz az N-(amino-imino-metil)-2-metil-5-(metil-szulfonil)-4-(1H-pirrol-1-il)-benzamid, előnyös NHE-1 inhibitor, előállítását az 5 753 680 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás ismerteti, amely leírást találmányunknál referenciaként tekintjük. A BIIB-513 vegyület, azaz az N-(amino-imino-metil)-4-(4-(2-furil-karbonil)-1-piperazinil)-3-(metil-szulfonil)-benzamid, előnyös NHE-1 inhibitor, előállítását a 6 114 335 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás ismerteti, amely leírást találmányunknál referenciaként tekintjük. A TY-12533 jelzésű vegyület, azaz a 6,7,8,9-tetrahidro-2-metil-5H-ciklohepta [b] piridin-3-karbonil-guanidin, előnyös NHE-1 inhibitor, előállítását a WO 98/39300 számú nemzetközi közrebecsátási iratban mutatják be, amely közleményt találmányunknál referenciaként tekintjük. Az SM-15681 jelzésű vegyület, ami N-(amino-imino-metil)-1-metil-1H-indol-2-karboxamid, előnyös NHE-1 inhibitor, előállítható az EPO 0 708 091 számú szabadalmi leírás szerint, amely leírást találmányunknál referenciaként tekintjük.

Egy vegyületnek azon képessége, hogy NHE-1 inhibitoroként alkalmazható-e, az alábbiakban ismertetett vizsgálati módszerek segítségével állapítható meg.

A "komplementer modulátorok" kifejezés olyan szerekre vonatkozik, amelyek olyan termolabilis anyagokat modulálnak, azaz szabályoznak vagy gátolnak, amelyek normális körülmények között a szérumban vannak jelen, és amelyek károsak bizonyos baktériumokra, vagy egy C antitest néven ismert antitest által érzékenyített sejtekre. A C antitest mintegy 20, egymástól eltérő szérum fehérjét tartalmazó csoportot foglal magába, ezek aktivitását különböző kölcsönhatások befolyásolják, ezek eredményeként enzimatis

felszakadás következhet be, ami legalább két egymástól eltérő útvonalon mehet végbe. A komplementer útvonal hozzájárulhat az *in vivo* körülmények között végbemenő szívizom iskémiás-reperfúziós sérüléshez, feltehetően különböző mechanizmusok kombinációja révén, amelyek közül a korlátozás szándéka nélkül megemlíthető a különböző típusú sejtekből történő citokin kibocsátás, az adhézios molekulák expresszálása, valamint a neutrofil infiltráció, ahol mindezen mechanizmus közvetlenül sejthalált idéz elő. Ennek következtében feltételezzük, hogy egy NHE-1 inhibitor és egy komplementer modulátor kombinációját alkalmazva nagyobb védelmet biztosíthatunk az iskémiából származó szövetkárosodás ellen, mintha ezen két szert külön-külön adnánk.

A találmány szerinti gyógyászati készítményekhez ugyan bármely komplementer modulátor alkalmazható, azonban általában előnyös, ha komplementer modulátorként C5a inhibitor, előnyösen L-747981-et vagy ennek gyógyászatilag megfelelő sóját, egy oldható komplementer 1-es típusú receptor (sCR¹) inhibitor vagy ennek analógját, előnyösen amidino-fenil-piroszólósavat (APPA) vagy egy C1 észteráz inhibitor alkalmazunk.

Az előnyös, L-747981 számmal jelzett C5a inhibitor (amely vegyület képletét L-747981-gyel jelöljük) és e vegyület gyógyászatilag megfelelő sói ismert szintetikus módszerekkel állíthatók elő. Az L-747981 számmal jelzett vegyületnek azon képességét, hogy képes-e a C5a receptorokhoz szelektíven kötődni, Flanagan, K.L. és munkatársai ismertették [ACS, 210, Chicago: MEDI 085 (1995)]. Az előnyös, oldható komplementer 1-es típusú receptor (sCR¹) inhibitor, az amidino-fenil-piroszólósav (APPA) a kereskedelmi forgalomban beszerezhető.

Egy vegyületnek C5a-t gátló képességét Vakeva, A. P. és munkatársai által ismertett módszerrel lehet meghatározni [Circulation, 97(22), 2259-

-2267 (1998)]. Egy adott vegyületnek komplementer aktivitást gátló hatását az sCR1 receptoron Rittershaus, C. W. módszere szerint lehet vizsgálni [J. Biol. Chem., **274**(16), 11237-44 (1999)]. Egy vizsgált vegyületnél a C1 észterázt gátló hatást Benny, A. G. és munkatársai módszere segítségével határozhatjuk meg [Haematologia, **22**(3), 189-93 (1989)].

A metabolikus modulátor kifejezés bármely olyan szerre vonatkozik, amely képes modulálni, azaz szabályozni, stimulálni vagy gátolni egy vagy több metabolikus útvonalat. A találmány szerinti gyógyászati készítmények esetében a metabolikus modulátorok, mint a piruvát dehidrogenáz kináz inhibitorok, mint például a diklór-acetát (DCA) a szívizom dehidrogenáz (PDC) komplexet aktiválják, így az iszkémiás szívizomban fokozzák a glükóz oxidációt, és csökkentik a zsírsav oxidációt. Így annak következtében, hogy egy NHE-1 inhibitor és egy metabolikus modulátor kombinációjával csökkentjük az iszkémiás szövetkárosodást, további előnyös szívvédelem biztosítható.

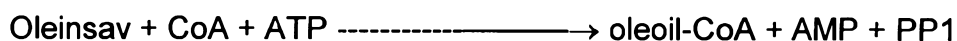
A találmány szerinti gyógyászati készítményekhez bármely metabolikus modulátor alkalmazható, azonban általában mégis előnyös, ha metabolikus modulátorként piruvát dehidrogenáz komplex felfelé-regulátort/aktivátort, előnyösen diklór-acetátot (DCA), piruvát dehidrogenáz kináz inhibitorot, előnyösen DCA-t, malonil-CoA-dekarboxiláz inhibitorot, acetyl-CoA-karboxiláz aktivátort, parciális zsírsav oxidáció (pFOX) inhibitorot, előnyösen ranolazint vagy trimetazidint, egy 5' AMP aktivált protein kinázt (AMPK) inhibitorot, karnitin palmitoil transzferáz inhibitorot, előnyösen etomoxirt vagy zsírsav CoA szintáz inhibitorot, előnyösen triaszcin C-t használunk. Az előnyös pFOX inhibitorok, a ranolazin és trimetazidin a 4 567 264 és 4 663 325 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásban leírtak szerint állíthatók elő, ezen leírásokat teljes egészükben találmányunknál referenciaként tekintjük. Az előnyös karnitin-palmitoil transzferáz inhibitorot, az etomoxirt a 4 337 267 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás szerint lehet előállítani, ezen le-

írást találmányunknál referenciaként tekintjük. Az előnyös zsírsav CoA szintáz inhibitor, a triaszcin C, azaz (2E,4E,7E)-undekatrienál-nitrozohidrazon, a 4 297 096 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásban leírtak szerint állítható elő, ezen szabadalmi leírást találmányunknál referenciaként tekintjük.

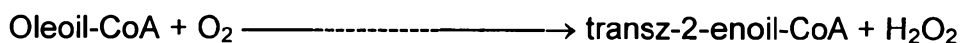
Egy adott vegyületnek azon képességét, hogy piruvát dehidrogenáz komplex felfelé-regulátor/aktivátorként, piruvát dehidrogenáz kináz inhibitorként vagy malonil CoA dekarboxiláz inhibitorként képes hatását kifejteni, Stanley, W. C. és munkatársai módszere szerint állapíthatjuk meg [J. Mol. Cell. Cardiol., **28**, 905-914 (1996)]. Egy adott vegyületnek acetyl-CoA karboxiláz aktivátor hatását Belke, D. D. és munkatársai módszere segítségével vizsgálhatjuk [Biochem. Biophys. Acta, **1391** (1), 25-36 (1998)]. Valamely vegyületnek parciális zsírsav oxidáció (pFOX) gátló hatása vizsgálható McCormack J. G. és munkatársai módszerével [J. Appl. Physiol., **81/2**, 905-910 (1996)] vagy Merrill G. F. és munkatársai megoldásával [Am. J. Physiol., **273**, E1107-1112 (1997)]. Egy vegyületnek karnitin palmitoil transzferáz inhibitor hatása ellenőrizhető Kudo és munkatársai módszerével [J. Biol. Chem., **270**, 17513-17520 (1995)]. Valamely vegyületnek 5' AMP-vel aktivált protein kináz (AMPK) inhibitor hatása vizsgálható Haystead T. A. és munkatársai módszerével [Eur. J. Biochem., **187**, 199-205 (1990)]. Egy adott vegyületnek zsírsav CoA szintáz inhibitorként kifejtett hatása ellenőrizhető az alábbi módszerrel.

Oxidáz/kataláz kapcsolási rendszer:

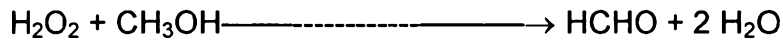
FACS



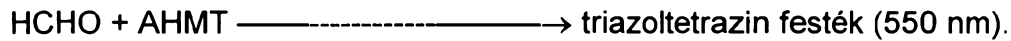
acil-CoA oxidáz



kataláz



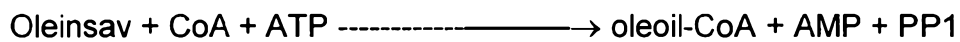
perjodát⁻; OH⁻



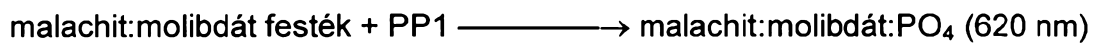
Az 550 nm-nél mért abszorpció csökkenése a zsírsav CoA szintáz gátlására utal.

Pirofoszfátáz kapcsolási rendszer

FACS



pirofoszfátáz



A 620 nm-nél mért abszorpció csökkenése a zsírsav CoA szintáz gátlására utal.

Általában egy apoptózis ellenes szer gátolja az apoptózist, vagyis a programozott sejthalált. Az apoptózis egy olyan folyamat, amelynek során bizonyos sejtek önmagukat pusztítják el oly módon, hogy membránnal körülvett részecskékre osztódnak, amely részecskéket azután egyéb sejtek, például makrofágok bekebelezik. Minthogy ismeretes az, hogy apoptózis következik be a szívizom iszkémiás reperfüziós megbetegedések során, feltételezzük, hogy az apoptózis kaszkádnak egy apoptózis ellenes szerrel végzett enzimatis gátlását kombinálva egy NHE-1 inhibitorral történő kezeléssel, ez a kombináció nagyobb védelmet fog biztosítani az iszkémiás eredetű szövetkárosodással szemben, mintha ezt a két szert külön-külön adnánk.

A találmány szerinti gyógyászati készítményekhez bármely apoptózis-ellenes szer alkalmazható, mégis általában előnyös, ha apoptózis ellenes szerként kaszpáz inhibitor alkalmazunk. A kaszpáz inhibitor kifejezés bármely olyan szerre vonatkozik, amely a kaszpázok aktivitását gátolja, a kaszpázok olyan kiemelkedő enzimcsaládot képeznek, amelyek az emlős sejtekben az apoptózis elindításában vesznek részt, így például reperfüzió során a szív sejtek apoptózisánál vagy iskémia következtében a neuron sejtekben. A találmány szerinti gyógyászati készítményekhez kaszpáz inhibitorként előnyösen alkalmazhatók a (II) általános képletű vegyületek, ahol a képletben

R^1 és R^2 a nitrogénatommal együtt, amelyhez kapcsolódnak, 4-7-tagú gyűrűt képeznek;

R^3 és R^4 a nitrogénatommal együtt, amelyhez kapcsolódnak, 4-7-tagú gyűrűt képeznek; továbbá

R jelentése benzoil- vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport;

valamint alkalmazhatók a (III) általános képletű vegyületek, ahol a képletben

R^1 jelentése hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport; R^2 jelentése 1-10 szénatomos alkilcsoport, amely adott esetben szubsztituálva lehet aril-(1-4 szénatomos alkil)-csoporttal, adott esetben szubsztituált heteroaril-(1-4 szénatomos alkil)-, adott esetben szubsztituált 3-7 szénatomos cikloalkil-csoport vagy R^1 és R^2 a nitrogénatommal együtt, amelyhez kapcsolódnak, 3-10-tagú gyűrűt képeznek, amely gyűrű adott esetben egy további heteroatomot tartalmazhat oxigénatom, nitrogénatom és/vagy kénatom közül választva; R^3 és R^4 jelentése 1-6 szénatomos alkilcsoport, hidrogénatom, nitrocsoport vagy halogénatom; továbbá R^5 jelentése 1-6 szénatomos alkilcsoport, hidrogénatom, aril-alkil- vagy heteroaril-alkil-csoport.

Az előnyös (II) általános képletű kaszpáz inhibitorok előállíthatók a WO 99/65451 számú nemzetközi közrebocsátási iratban leírtak szerint. A (III) általános képletű előnyös kaszpáz inhibitorok pedig a WO 99/06367 számú nemzetközi közrebocsátási iratban ismertetett megoldással állíthatók elő.

Egy vegyület apoptózist gátló képessége meghatározható Wu, J.C. és munkatársai módszere szerint [Methods, **17**(4), 320-328 (1999)]. Egy vizsgált vegyületnél a kaszpáz inhibitor hatás meghatározható a WO 99/06367 és WO 99/65451 számú nemzetközi közrebocsátási iratban leírtak szerint.

A leírásban alkalmazott "nitrogén-oxid szintázzal kapcsolatos szer" kifejezés bármely olyan szerre vonatkozik, amely szabályozza, vagyis gátolja, elősegíti vagy fokozza a nitrogén-oxid (NO) szabad-gyök enzimátikus képződését, amiről ismert, hogy a sejtek közötti kommunikáció mediátora, és hatásos értágító; ezen szabad gyök a nitrogén-oxid szintázzal katalizált, L-arginin és 2 O₂ és 1,5 NaDPH között végbemenő reakció során képződik. Minthogy némely szer fokozza a nitrogén-oxid szintáz (iNOS, azaz 3-as típusú) expresszállását, feltételezzük, hogy ezen enzim vagy a nitrogén-oxid donorok által termelt nitrogén-oxid a szív védelmét biztosítja. Ezen túlmenően feltételezhető, hogy az endoteliális NOS (2-es típusú) vagy a neuronális NOS (1-es típusú) NO az iszkémiás reperfüziós megbetegedés alatt szintén elősegíti a szív védelmét. A nitrogén-oxid donorok által leadott NO szív védő hatását részletesen Takano, H. és munkatársai tárgyalják [Circ. Res., **83**, 73-84 (1998)], továbbá Pabla, R. és munkatársai tanulmányozzák [Heart Circ. Physiol., **38**, H1113-1121 (1995)]. Ezzel ellentétben azt is megállapították, hogy az NO gátlása (az NOS inhibitorok aktivitása révén) szintén védelmet biztosít az iszkémiás sérülésekkel szemben; [Lásd például Depre C. és munkatársai: Circulation, **92**, 1911-1918 (1995) valamint Woolfson, R.G. és munkatársai: Circulation, **91**, 1545-1551 (1995)]. Ennek értelmében feltételezzük, hogy a nitrogén-oxid szintázzal kapcsolatos szerekkel történő kezelést NHE-1

inhibitorral kombinálva ez a kombináció nagyobb védelmet fog biztosítani az iskémiából eredő szövetkárosodások ellen, mintha a két szert külön-külön adnák.

A találmány szerinti gyógyászati készítményekhez ugyan alkalmazható bármely nitrogén-oxid szintázzal kapcsolatos szer, azonban mégis előnyösebb, ha monofoszforil-lipid A-t vagy ennek analógját, előnyösen RC-552 (MPL-C)-t vagy ONO-4007-et alkalmazunk, ami egy nitrogén-oxid donor; előnyösen nipridet és egy nitrogén-oxid szintáz inhibitor, előnyösen aminoguanidint vagy N(G)-monometil-L-arginint (L-NMMA) használunk.

Az ONO-4077 számmal jelzett előnyös monofoszforil-lipid A analógot, azaz az (S)-2-dezoxi-2-((1-oxo-3-((1-oxo-9-fenil-nonil)-oxi)-tetradecil)-amino)-3-benzolnonanoát-4-(hidrogén-szulfát)-D-glükózt az 5 294 723 és 5 733 927 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásban ismertetett módszer szerint állíthatjuk elő, ezen leírásokat találmányunknál referencia-ként tekintjük. Az előnyös nitrogén-oxid donort, a nipridet, azaz nátrium-nitrozil-pentacianoferrát(II)-t, Playfair, L. módszere szerint állíthatjuk elő [Proc. Roy. Soc. London, **5**, 846 (1849)]. Az előnyös nitrogén-oxid szintáz inhibitor, az aminoguanidint, Smith, G. B. L. és munkatársai módszerével állíthatjuk elő [J. Am. Chem. Soc., **57**, 2730 (1935)]. Egy előnyös nitrogén-oxid inhibitor, az N(G)-monometil-L-arginin (L-NMMA), kereskedelmi forrásokból nyerhető.

Egy szernek azon képessége, hogy nitrogén-oxid donorként, nitrogén-oxid szintáz aktivátorként vagy nitrogén-oxid szintáz inhibitorként viselkedik-e, Rees D. D. és munkatársai módszere segítségével határozható meg [British Journal of Pharmacology, **101**, 746-52 (1990)]; továbbá Archer, S., FASEB Journal, **7**, 349-60 (1999)].

A találmány szerinti gyógyászati készítményeknél az NHE-1 inhibitor alkalmazható továbbá egy enzim/fehérje modulátorra kombinálva is, ahol en-

zim/fehérje modulátorként alkalmazható proteinkináz C_{ϵ} aktivátor, endotelin konvertáló enzim inhibitor, előnyösen S-17162, szövet-aktivált fibrinolitikus szer (TAFI), Na^{+}/Ca^{2+} cserélő izoform-1 (NCX-1) inhibitor, előnyösen KB-R7943, valamint poli (ADP ribóz) szintáz (PARS/PARP) inhibitor, előnyösen 3-amino-benzamid, vagy valamely (IV) általános képletű vegyület, ennek gyógyászatilag megfelelő sói, prekursorjai, aktív metabolitjai vagy szolvátjai, ahol a képletben

R^1 jelentése H, halogénatom, ciano- vagy adott esetben szubsztituált alkil-, alkenil-, alkinil-, cikloalkil-, heterocikloalkil-, aril-, vagy heteroarilcsoport; vagy $-C(O)-R^{10}$, ahol R^{10} jelentése hidrogénatom, vagy adott esetben szubsztituált alkil-, alkenil-, alkinil-, cikloalkil-, heterocikloalkil-, aril- vagy heteroarilcsoport;

vagy $-OR^{100}$ vagy $NR^{100}R^{110}$, ahol R^{100} és R^{110} jelentése egymástól függetlenül H vagy adott esetben szubsztituált alkil-, alkenil-, alkinil-, cikloalkil-, heterocikloalkil-, aril- vagy heteroarilcsoport;

R^2 jelentése H vagy alkilcsoport;

R^3 jelentése H vagy alkilcsoport;

R^4 jelentése H, halogénatom vagy alkilcsoport;

X jelentése O vagy S; továbbá

Y jelentése $(CR^5R^6)(CR^7R^8)_n$ vagy $N=C(R^5)$, ahol n értéke 0 vagy 1; R^5 és R^6 jelentése egymástól függetlenül H vagy adott esetben szubsztituált alkil-, alkenil-, alkinil-, cikloalkil-, heterocikloalkil-, aril- vagy heteroarilcsoport;

továbbá R^7 és R^8 jelentése egymástól függetlenül H vagy adott esetben szubsztituált alkil-, alkenil-, alkinil-, cikloalkil-, heterocikloalkil-, aril- vagy heteroarilcsoport.

A protein kináz C_{ϵ} kifejezés a kinázoknak citoplazmikus, kalcium-aktivált családjára vonatkozik, amelyekről feltételezik, hogy többek között az iszkémiás

előkondicionáló útvonalon működő mediátor. Minthogy ezen enzim aktivátorai a szívnek védelmet biztosítanak, így az NHE-1 inhibitor és protein kináz C_e aktivátor kombinációjával végzett kezelés az iszkémiás szövetkárosodás csökkentésénél várhatóan további szív védelmet jelenthet. Az endotelinről ismert, hogy hozzájárul a szívizom iszkémia-reperfúziós sérülés kialakulásához, ennek következtében az endotelin termelés gátlása egy endotelin konvertáló enzim inhibitor alkalmazásával és egy NHE-1 inhibitornak egy endotelin konvertáló enzim inhibitorral való kombinációját alkalmazva az iszkémiás eredetű szövetkárosodás kezelésére ez szintén további szív védelmet eredményezhet. A szövet aktivált fibrinolitikus inhibitorokról ismeretes, hogy eredményesen alkalmazhatók a mélyvénás trombózis (DVT) és akut koronaér szindróma (ACS) kezelésére, amely szindróma magába foglalja egyebek mellett az iszkémiás rohamot is. Ennek értelmében amennyiben egy NHE-1 inhibitor és egy TAFI inhibitor kombinációjával csökkentjük az iszkémiás szövetkárosodást, úgy ez további szív védelmet eredményezhet. A szív reperfúzió alatt a nátrium⁺/kalcium⁺⁺ cserélő izoform-1 (NCX-1) megnöveli a sejten belüli kalciumszintet, minthogy az NHE-1 aktivitása következtében fokozódik a sejten belüli nátriumszint, ami összehúzódásokhoz, aritmiákhoz és sejtpusztuláshoz vezet. Így az NCX-1 gátlása a szív védelmét biztosítja, ezért az iszkémiás szövetkárosodás csökkentésére egy NHE-1 inhibitor és egy NCX-1 inhibitor kombinációját alkalmazva további szív védelem érhető el. A PARS/PARP egy DNS kijavító enzim, ami a szívizom iszkémia/reperfúziós sérülés során aktiválódik a DNS szál felszakadására adott válaszként. Ezen enzim sejten belüli NAD⁺ és ATP anyagot fogyaszt, és így lassítja a glikolízis és mitokondriális lélegzés sebességét, ami hozzájárulhat vagy közvetlenül előidézhetheti a szívizomsejt diszfunkcióját és/vagy pusztulását. Így a PARS/PARP inhibitorokról feltételezik, hogy a szív védelem szempontjából előnyösek, ennek következtében egy NHE-1 inhibitor és PARS/PARP inhibitor kombinációját alkalmazva



az iszkémiás szövetkárosodás kezelésére egyidejűleg további szív védelmet is biztosítani lehet.

Előnyös endotelin konvertáló enzim inhibitor az S-17162 jelzésű vegyület, azaz az N-(2,3-dihidroxi-propil-foszfonil-(S)-Leu-(S)-Trp-OH-dinátriumsó, ami az 5 481 030, 5 591 728 és 5 608 045 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásban ismertetett módszer szerint állítható elő, ezen leírásokat teljes egészükben találmányunknál referenciaként tekintjük. Előnyös $\text{Na}^+/\text{Ca}^{+2}$ cserélő izoform-1 (NCX-1) inhibitor a KB-R7943 jelzésű vegyület (azaz 2-(2-(4-(4-nitro-benzil-oxi)-fenil)-etil)-izotiokarbamid-metán-szulfonát), ami a a WO 97/09306 számú nemzetközi közrebocsátási iratban leírtak szerint állítható elő. Előnyös poli(ADP ribóz)-szintetáz (PARS/PARP) inhibitor a 3-amino-benzamid, ami kereskedelmi forgalomban beszerezhető. Az előnyös, (IV) általános képletű poli(ADP ribóz)-szintetáz (PARS/PARP) inhibitorok a WO 2000/42040 számú nemzetközi közrebocsátási iratban ismertetett módszer szerint állíthatók elő.

Annak megállapítása, hogy egy vizsgált vegyület protein kináz C_ϵ aktivátor hatást fejt-e ki, Bowling, N. és munkatársai módszere szerint történhet [Circulation, **99**, 384-391 (1999)]. Az endotelin konvertáló enzim inhibitor hatást egy vizsgált vegyület esetében Fassina G. és munkatársai módszerével határozhatjuk meg [Peptide Res., **6**, 73-78 (1993)]. A szövet-aktivált fibrinolitikus inhibitor (TAFI) hatást egy vizsgált anyag esetében Bajzar L. és munkatársai módszerével ellenőrizhetjük [J. Biol. Chem., **270**, 14477-14484 (1995)]. Egy vizsgált anyag esetében az $\text{Na}^+/\text{Ca}^{+2}$ cserélő izoform-1 (NCX-1) inhibitor hatás Iwamoto, T. és munkatársai módszerével határozható meg [Am. J. Physiol., **275**, C423-430 (1998)]. Egy adott szer esetében ennek poli(ADP ribóz) szintetáz (PARS/PARP) inhibitor hatását Decker P. és munkatársai módszerével értékelhetjük [Clinical Cancer Research, **5**, 1169-1172 (1999)].

Általában az NHE-1 inhibitorok az emlősöknek naponta mintegy 0,001 - mintegy 100 mg/kg testtömeg dózisban adhatók. Egy normális felnőtt mintegy 70 kg testtömegű humán személynél a dózis nagysága előnyösen mintegy 0,01 és mintegy 50 mg/kg testtömeg között lehet. Azonban ezen általánosságban megadott dózis adatoktól el lehet térni, függően a kezelt emlős korától és testtömegétől, valamint a beadás módjától, a választott szertől és egyéb hasonló tényezőktől. Egy kezelt emlős beteg esetében a dózistartomány és az optimális dózis megállapítása a szakember köteles tudásához tartozik, figyelembe véve jelen leírás adatait is.

A komplementer modulátor, metabolikus modulátor, antiapoptikus szer, nitrogén-oxid szintázal kapcsolatos szer vagy enzim/fehérje modulátor dózisa általában számos tényezőtől függ, ezek közül megemlítjük a kezelt emlős egészségi állapotát, a kezelés szándékozott időtartamát, az egyidejűleg végzett egyéb kezelések jellegét és természetét, amennyiben ilyenről szó van, a kezelés gyakoriságát, valamint az elérni kívánt hatás természetét. Általában a komplementer modulátorok, metabolikus modulátorok, apoptózis ellenes szerek, nitrogén-oxid szintázal kapcsolatos szerek, valamint enzim/fehérje modulátorok napi dózisa mintegy 0,001 és mintegy 250 mg/kg testtömeg között van. Egy normális felnőtt, mintegy 70 kg testtömegű humán beteg esetében a dózis nagysága előnyösen mintegy 0,1 és mintegy 25 mg/kg testtömeg között van. Azonban ezen általánosságban megadott dózis adatoktól el lehet térni, függően a kezelt emlős korától és testtömegétől, valamint a beadás módjától, a választott szertől és egyéb hasonló tényezőktől. Egy kezelt beteg esetében a dózistartomány és az optimális dózis megállapítása a szakember köteles tudásához tartozik, figyelembe véve jelen leírás adatait is.

A találmány további megoldása szerint az NHE-1 inhibitornak egy második vegyülettel való kombinációját az emlősnek, akinek ilyen kezelésre szüksége van, előnyösen gyógyászati készítmény formájában adjuk; második

vegyületként választható komplementer modulátor, metabolikus modulátor, apoptózis ellenes szer, nitrogén-oxid szintázzal kapcsolatos szer vagy enzim/fehérje modulátor, ami választható protein kináz C aktivátor, endotelin konvertáló enzim inhibitor, szövet aktivált fibrinolitikus inhibitor (TAFI), $\text{Na}^+/\text{Ca}^{+2}$ cserélő izoform-1 (NCX-1) inhibitor és poli(ADP-ribóz) szintetáz (PARS/PARP) inhibitor közül. A találmány szerinti kombinációs aspektus szerint az NHE-1 inhibitort és a második vegyületet adhatjuk egymástól elkülönítve vagy mindkét anyagot azonos gyógyászati készítményben foglalva; ahol második vegyületként alkalmazható komplementer modulátor, metabolikus modulátor, apoptózis ellenes szer, nitrogén-oxid szintázzal kapcsolatos szer, vagy enzim/fehérje modulátor, ami választható protein kináz C aktivátor, endotelin konvertáló enzim inhibitor, szövet aktivált fibrinolitikus inhibitor (TAFI), $\text{Na}^+/\text{Ca}^{+2}$ cserélő izoform-1 (NCX-1) inhibitor és poli(ADP-ribóz) szintetáz (PARS/PARP) inhibitor közül. Általában előnyös, ha a kezelés orálisan beadható gyógyászati készítménnyel történik. Azonban ha a kezelt beteg nem képes a gyógyszert lenyelni, vagy az orális beadás egyéb szempontból akadályozva van vagy nem kívánatos, parenterális vagy transzdermális kezelés végezhető.

A találmány szerinti megoldás értelmében az NHE-1 inhibitort és a második vegyületet adhatjuk együtt, ami történhet időben egymást követően vagy egyidejűlegesen, amelyek közül az egyidejűleges kezelés az előnyös; ahol második vegyületként alkalmazható komplementer modulátor, metabolikus modulátor, apoptózis ellenes szer, nitrogén-oxid szintázzal kapcsolatos szer vagy enzim/fehérje modulátor, ami választható protein kináz C aktivátor, endotelin konvertáló enzim inhibitor, szövet aktivált fibrinolitikus inhibitor (TAFI), $\text{Na}^+/\text{Ca}^{+2}$ cserélő izoform-1 (NCX-1) inhibitor és poli(ADP-ribóz) szintetáz (PARS/PARP) inhibitor közül. Az egymást követő beadásnál az NHE-1 inhibitort és a második vegyületet adhatjuk bármely sorrendben, ahol

második vegyületként szerepelhet komplementer modulátor, metabolikus modulátor, apoptózis ellenes szer, nitrogén-oxid szintázzal kapcsolatos szer vagy enzim/fehérje modulátor, ami választható protein kináz C aktivátor, endotelin konvertáló enzim inhibitor, szövet aktivált fibrinolitikus inhibitor (TAFI), $\text{Na}^+/\text{Ca}^{+2}$ cserélő izoform-1 (NCX-1) inhibitor és poli(ADP-ribóz) szintetáz (PARS/PARP) inhibitor közül. Általában előnyös ha ezen beadás orálisan történik. Különösen előnyös, ha a beadás orálisan és egyidejűleg történik. Amennyiben az NHE-1 inhibitor és a második vegyületet egymást követően adjuk be, úgy ez a beadás történhet azonos úton vagy egymástól eltérő úton; ahol második vegyületként alkalmazható komplementer modulátor, metabolikus modulátor, apoptózis ellenes szer, nitrogén-oxid szintázzal kapcsolatos szer, vagy enzim/fehérje modulátor, ami választható protein kináz C aktivátor, endotelin konvertáló enzim inhibitor, szövet aktivált fibrinolitikus inhibitor (TAFI), $\text{Na}^+/\text{Ca}^{+2}$ cserélő izoform-1 (NCX-1) inhibitor és poli(ADP-ribóz) szintetáz (PARS/PARP) inhibitor közül.

A találmány szerinti megoldásnál az NHE-1 inhibitor és a második vegyület beadása előnyösen történhet gyógyászati készítmény formájában, ahol a gyógyászati készítmény gyógyászatilag megfelelő vivőanyagot, segédanyagot vagy hígítószeret tartalmaz; ahol második vegyületként használható komplementer modulátor, metabolikus modulátor, apoptózis ellenes szer, nitrogén-oxid szintázzal kapcsolatos szer, vagy enzim/fehérje modulátor, ami választható protein kináz C aktivátor, endotelin konvertáló enzim inhibitor, szövet aktivált fibrinolitikus inhibitor (TAFI), $\text{Na}^+/\text{Ca}^{+2}$ cserélő izoform-1 (NCX-1) inhibitor és poli(ADP-ribóz) szintetáz (PARS/PARP) inhibitor közül. A találmány szerinti megoldásnál az NHE-1 inhibitor és a második vegyület kombinációjának beadása történhet egymástól függetlenül vagy együttesen bármely szokásos módon orálisan, rektálisan, transzdermálisan, parenterálisan (így például intravénás, intramuszkuláris vagy szubkután

úton), intraciszternálisan, intravaginálisan, intraperitoneálisan, intravezikálisan, helyi kezelés formájában (így például por, kenőcs vagy cseppek alakjában), továbbá bukkálisan vagy nazálisan adható dózis alakok formájában; ahol második vegyületként használható komplementer modulátor, metabolikus modulátor, apoptózis ellenes szer, nitrogén-oxid szintázval kapcsolatos szer, vagy enzim/fehérje modulátor, ami választható protein kináz C aktivátor, endotelin konvertáló enzim inhibitor, szövet aktivált fibrinolitikus inhibitor (TAFI), $\text{Na}^+/\text{Ca}^{+2}$ cserélő izoform-1 (NCX-1) inhibitor és poli(ADP-ribóz) szintetáz (PARS/PARP) inhibitor közül.

A parenterális injekció céljára alkalmas készítmények tartalmazhatnak gyógyászatilag megfelelő steril vizes vagy nemvizes oldatokat, diszperziókat, szuszpenziókat vagy emulziókat; steril porokat a steril injekciós oldatok vagy diszperziók készítésére. A megfelelő vizes vagy nemvizes vivőanyagok, hígítószerke, oldószerke közül megemlíthetők az alábbiak: víz, etanol, poliolkok (propilénglikol, poli(etilén-glikol), glicerin és hasonló), ezek megfelelő elegyei, növényi olajok (mint olívaolaj), injekciós célra alkalmas szerves észterek, mint etil-oleát. A megfelelő fluiditás biztosítható például olyan bevonóanyagokkal, mint lecitin, vagy a megfelelő részecskeméret kialakításával a diszperziók esetében, valamint felületaktív anyagok alkalmazásával.

Ezen készítmények tartalmazhatnak adjuvánsokat is, mint konzerválószereket, nedvesítőszereket, emulgeálószereket és diszpergálószereket. A mikroorganizmusokkal való fertőzés ellen használhatunk különböző antibakteriális és gombaellenes szereket, például parabéneket, klór-butanolt, fenolt, szorbinsavat és hasonlókat. Némely esetben célszerű lehet izotóniás szereke alkalmazása is, így például erre a célra használhatók cukrok, nátrium-klorid és hasonló. Az injekciós célra készült gyógyászati készítmények elhúzódo abszorpciójának biztosítására abszorpciót késleltető szereke, így például alumínium-monosztearát és zselatin alkalmazhatók.

Az orális beadásra szánt szilárd dózis alakokhoz tartoznak a kapszulák, tabletták, porok és granulátumok. Ezen szilárd dózis alakokban a hatóanyagot legalább egy közömbös, szokásosan alkalmazott gyógyászatilag megfelelő töltőanyaggal (vagy vivőanyaggal), így nátrium-citráttal vagy dikalcium-foszfáttal elegyítjük, vagy (a) töltőanyagokat, mint például keményítőket, laktózt, szacharózt, mannitot vagy kovasavat, (b) megkötőanyagokat, mint például karboxi-metil-cellulózt, alginátokat, zselatint, poli(vinil-pirrolidon)-t, szacharózt vagy akáciát, (c) nedvességet megkötő szereket, mint például glicerint, (d) szétesést elősegítő szereket, mint például agar-agart, kalcium-karbonátot, burgonya vagy tapióka keményítőt, alginsavat, komplex szilikátokat vagy nátrium-karbonátot, (e) oldódást késleltető szert, mint például paraffint, (f) abszorpció gyorsítót, mint például kvaterner ammóniumvegyületeket, (g) nedvesítőszereket, mint például cetil-alkoholt vagy glicerín-monosztearátot, (h) adszorbenseket, mint például kaolint vagy bentonitot, és/vagy (i) lubrikánsokat, mint például talkumot, kalcium-sztearátot, magnézium-sztearátot, szilárd polietilén-glikolokat, nátrium-lauril-szulfátot vagy ezek elegyét alkalmazzuk. A kapszulák és tabletták esetében a dózisalak tartalmazhat puffer anyagokat is.

Hasonló összetételek alkalmazhatók lágy és szilárd zselatin kapszulák töltésére, ahol vivőanyagként jelen lehet laktóz vagy tejcukor, vagy nagy móltömegű poli(etilén-glikol) és hasonlók.

A szilárd dózis alakok, mint tabletták, drázsék, kapszulák és granulátumok készülhetnek bevonattal is, így enterális bevonat vagy egyéb jól ismert bevonat készíthető. Ezen dózis alakok tartalmazhatnak opálosítószereket is, továbbá a készítmények készülhetnek oly módon, hogy a hatóanyagot késleltetve adják le. Az összetételek beágyazására alkalmazhatók polimer anyagok és viaszok is. A hatóanyagok ezen kívül mikrokapszulázhatók, amennyiben ez megfelelő egy vagy több fent említett segédanyag alkalmazásával.

Az orális beadásra szánt folyékony dóziszalakok közül megemlíthetők a gyógyászatilag megfelelő emulziók, oldatok, szuszpenziók, szirupok és elixírek. A folyékony dózis alak a hatóanyag mellett tartalmazhat általában alkalmazott közömbös hígítószereket, mint vizet vagy egyéb oldószereket, szolubilizálószereket és emulgeálószereket, mint például etil-alkohol, izopropil-alkohol, etil-karbonát, etil-acetát, benzil-alkohol, benzil-benzoát, propilénglikol, 1,3-butilénglikol, dimetil-formamid; a készítmények tartalmazhatnak olajokat, különösen gyapotmagolajat, földimogyoróolajat, kukoricacsíra olajat, olíva olajat, ricinusolajat, szezámolajat, glicerint, tetrahidrofurfuril-alkoholt, poli(etilénglikol)-okat vagy szorbitán zsírsavésztereit, vagy ezen anyagok elegyeit és hasonlókat.

A közömbös hígítószerek mellett a készítmények tartalmazhatnak adjuvánsokat is, így nedvesítőszereket, emulgeálószereket és szuszpendálószereket, édesítőszereket, ízanyagokat és illatanyagokat.

A szuszpenziók a hatóanyag mellett tartalmazhatnak szuszpendálószereket, mint például etoxilezett izosztearil-alkoholokat, polioxietilén-szorbit-és szorbitán-észtereket, mikrokristályos cellulózt, alumínium-metahidroxidot, bentonitot, agar-agart, valamint tragakantot vagy ezen anyagok elegyét és hasonlókat.

A rektális beadásra szánt készítmények közül megemlítjük a kúpokat, ezek oly módon készülhetnek, hogy a találmány szerinti hatóanyagot megfelelő nem irritáló segédanyaggal vagy vivőanyaggal, mint kakaóvajjal, poli(etilénglikol)-lal vagy kúpviasszal elegyítjük; ezen anyagok szobahőmérsékleten szilárd halmazállapotúak, a test hőmérsékletén azonban folyékonnyak, így a rektális üregben megolvadnak, és a hatóanyagot leadják.

Az NHE-1 inhibitort és egy második vegyületet tartalmazó, helyi kezelésre alkalmas dóziszalakokhoz tartoznak a kenőcsök, porok, spray-k és inhalálószerek, ahol második vegyületként szerepelhet komplementer modu-

látor, metabolikus modulátor, apoptózis ellenes szer, nitrogén-oxid szintázal kapcsolatos szer, vagy enzim/fehérje modulátor, ami választható protein kináz C aktivátor, endotelin konvertáló enzim inhibitor, szövet aktivált fibrinolitikus inhibitor (TAFI), $\text{Na}^+/\text{Ca}^{+2}$ cserélő izoform-1 (NCX-1) inhibitor és poli(ADP-ribóz) szintetáz (PARS/PARP) inhibitor közül. A hatóanyagot vagy hatóanyagokat steril körülmények között gyógyászatilag megfelelő vivőanyaggal, és kívánt esetben konzerválószerrel, pufferanyagokkal vagy hajtóanyaggal keverjük össze.

A találmány szerinti kombinációkat tartalmazó gyógyászati készítmények eredményesen adhatók olyan betegségek terápiás vagy profilaktikus kezelésére, amely betegségek a nátrium/hidrogén (Na^+/H^+) cserélő transzport rendszer felgyorsulásából adódnak, ezen betegségek közül említhetők a szív és érrendszeri betegségek (mint például érelmeszesedés, magas vérnyomás, aritmia (így például iszkémiás aritmia, szívizom infarktus, szívizom zavar, szívizom diszfunkció következtében fellépő aritmia, PTCA vagy egyéb trombólízis nyomán fellépő aritmia és így tovább), angina pectoris, szívtúltengés, szívizom infarktus, szív elégtelenség (így például pangásos szívelégtelenség, akut szívelégtelenség, szívizom elfajulás, és így tovább), PTCA, PTCl, sokk után fellépő resztenózis (mint például vérzékes sokknál, endotoxin sokknál, és így tovább), vesebetegségek (így például diabetes mellitus, diabetes nephropathia, iszkémiás akut veseelégtelenség és így tovább), iszkémiával vagy iszkémiás reperfüzióval kapcsolatos szervi rendellenességek (mint például szívizom iszkémiás reperfüzióval kapcsolatos rendellenességek, akut vese elégtelenség vagy sebészeti kezelés nyomán fellépő rendellenességek, ahol a sebészeti beavatkozások közül megemlítjük a szívkoszorúér bypass műtétet (CAGB), az érműtétet, szerv átültetéseket, a nem-szív műtétet, továbbá a perkután transzluminális szívkoszorúér angioplasztikát (PTCA); a találmány szerinti készítmények alkalmazhatók továbbá agyérbetegségek

(mint például iszkémiás stroke, vérzéses stroke, és így tovább), agy iszkémiás rendellenességek (így például agy infarktussal kapcsolatos rendellenességek, agy apoplexia és következményei által előidézett rendellenességek, vagy agy ödéma) kezelésére. A találmány szerinti kombinációk és készítmények alkalmazhatók a szívizom védelmére a szívkoszorúér bypass műtét (CABG) során, az érműtéteknél, a perkután transzlumináris szívkoszorúér angioplastika (PTCA), PTCl, szervátültetés, továbbá a nem-szív műtétek alkalmával.

Előnyösen a találmány szerinti kombinációk és gyógyászati készítmények adhatók a szívizom védelmére a szívkoszorúér bypass műtétek (CABG), érműtétek, perkután transzlumináris szívkoszorúér angioplastika (PTCA), szervátültetés vagy a nem-szív műtétek előtt, alatt, és ezeket követően.

Előnyösen a találmány szerinti kombinációk és gyógyászati készítmények adhatók a szívizom védelmére olyan betegeknek, akiknél szív rendellenesség lépett fel (mint például akut szívkoszorúér szindróma, mint szívizom infarktus vagy nem stabil angina), vagy agy iszkémiás zavar (így például stroke) lépett fel.

Előnyösen a találmány szerinti kombinációk és gyógyászati készítmények adhatók a szívizom krónikus védelmére olyan betegeknek, akiknél szív koszorúér betegséget diagnosztizáltak (így például akiknél előzőleg szívizom infarktus vagy nem stabil angina állapota állt fent), vagy olyan betegeknek, akiknél nagyfokú a szívizom infarktus fellépésének veszélye (65 évnél idősebb betegeknél, vagy akiknél a szívizom betegség kettő vagy több rizikó faktora fellelhető).

A találmány szerinti kombinációk és gyógyászati készítmények eredményessége a betegségek kezelésénél emlősök (így például humán betegek) esetében például olyan betegeknél, akiknél szív koszorúér betegséget állapí-

tottak meg, vagy akiknél fennáll a szívkoszorúér betegség fellépésének veszélye, akiknél szív diszfunkciót vagy szívizom zavart diagnosztizáltak) kimutatható szokásos preklinikai szívvédelmi vizsgálatokkal [lásd például Klein, H. és munkatársai *in vivo* vizsgálatait: *Circulation*, **92**, 912-917 (1995)]; alkalmazható Scholz, W. és munkatársai által kidolgozott izolált szív vizsgálat [Cardiovascular Research, **29**, 260-268 (1995)]; Yasutake M. és munkatársai antiarritmiát vizsgáló módszere [Am. J. Physiol., **36**, H2430-H2440 (1994)]; Kolke és munkatársai NMR vizsgálata [J. Thorac. Cardiovasc. Surg., **112**, 765-775 (1996)], valamint alkalmazhatók egyéb, alábbiakban ismertetett *in vitro* és *in vivo* vizsgálatok. Ezen vizsgálatok esetében lehetőség van arra is, hogy a találmány szerinti kombinációkat és gyógyászati készítményeket egyéb ismert vegyületekkel összehasonlítsuk. Ezen összehasonlító vizsgálatok eredményei hasznosak az emlősöknek (ideértve a humán betegeket) a fent említett betegségek kezelésére adható dózisok nagyságának megállapításánál.

A találmány tárgyához tartoznak az iskémiából származó szövetkárosodás csökkentésére adható hatóanyag kombinációk, ahol a hatóanyagok adhatók egymástól elkülönítve is, a találmány tárgyát képezik ezen kívül a különféle gyógyászati készítményeket tartalmazó gyógyászati készletek is. A találmány szerinti készlet megfelelő mennyiségű 1-es típusú nátrium-hidrogén cserélő (NHE-1) inhibitor, valamint gyógyászatilag megfelelő vivőanyagot, segédanyagot vagy hígítószer tartalmaz egy első dózisegység alakjában, valamint egy második vegyület megfelelő mennyiségét, továbbá gyógyászatilag megfelelő vivőanyagot, segédanyagot vagy hígítószer tartalmaz egy második dózisegység formájában, ahol második vegyületként jelen lehet: (a) komplementer modulátor, (b) metabolikus modulátor, (c) antiapoptikus szer, (d) nitrogén-oxid szintázal kapcsolatos szer, valamint (e) enzim/fehérje modulátor, ami lehet protein kináz C aktivátor, endotelin át-

alakító enzim inhibitor, szövet-aktivált fibrinolitikus inhibitor (TAFI), egy $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ cserélő izoform-1 (NCX-1) inhibitor, továbbá poli (ADP-ribóz) szintetáz (PARS/PARP) inhibitor, ezen kívül a készlet egy tartóedényt, konténeret is tartalmaz. A tartóedény tartalmazza a különálló komponenseket, ez lehet elkülönített üvegcsé vagy fóliába csomagolt kiszerelés, azonban a különböző készítmények csomagolhatók egyetlen nem megosztott tartályba is. Általában a készlet tartalmaz útmutatást is a különálló komponensek alkalmazására vonatkozóan. A készlet különösen előnyös az esetben, ha a különálló komponenseket egymástól eltérő dózis alakban adjuk (így például az egyiket orálisan, és a másikat parenterálisan), vagy ha a különálló komponenseket eltérő dózis szinten adjuk, vagy pedig a kezelőorvos szerint szükség van arra, hogy a kombináció egyes komponenseit betitralják.

A készletre példaként említjük meg az úgynevezett levél csomagolási formát. Ez a csomagolási forma jól ismert a csomagolási iparban, és széleskörű alkalmazást nyer a gyógyszer dózisegységek csomagolásánál (tabletták, kapszulák és hasonlók esetében). A levél formájában történő csomagolásnál egy viszonylag merev anyagból készült réteget előnyösen átlátszó műanyag fólia von be. A csomagolási folyamat során a műanyag fóliában bemélyedéseket alakítanak ki, a bemélyedések alakja általában a csomagolandó tablettá vagy kapszula méretéhez és alakjához igazodik. Következő lépésben a tablettákat vagy kapszulákat a bemélyedésekbe behelyezik, majd a viszonylag merev anyagból álló lemezt a műanyag fóliához forrasztják a műanyag fóliával ellentétes oldalon. A művelet eredményeként a tabletták és kapszulák az alap réteg és a műanyag fólia közé vannak bezárva. Előnyösen a keményebb réteg szilárdsága olyan mértékű, hogy a tabletták vagy kapszulák a csomagolt levélből kézi erővel könnyen eltávolíthatók a bemélyedések külső felszínére nyomást gyakorolva, amikor is a bemélyedéssel szemben nyílás

létesül. Az így képződött nyíláson keresztül azután a tabletták vagy kapszulák kivehetők.

Célszerű a csomagoláson emlékeztető feliratot is elhelyezni, így például számozást vagy hasonló megjelölést, amivel feltüntetik a tabletták és kapszulák beadásának napját, valamint a beadandó dózist. Az emlékeztető felírra példaként említjük meg az alábbi: "első hét, hétfő, kedd ... és így tovább, második hét, hétfő, kedd, ..." és így tovább. Ezen példa nyomán a szakember számára nyilvánvaló, hogy egyéb változatok is elkészíthetők. Napi dózisként adható egyetlen tablettá vagy kapszula, vagy több tablettá vagy kapszulák, amelyek az adott napon bevételre kerülnek. Az 1-es típusú nátrium-hidrogén cserélő (NHE-1) inhibitor napi dózisa állhat egyetlen tablettából vagy kapszulából, míg a második vegyület napi dózisa állhat több tablettából vagy kapszulából, vagy megfordítva; ahol második vegyületként szerepelhet (a) komplementer modulátor; (b) metabolikus modulátor, (c) antiapoptikus szer, (d) nitrogén-oxid szintázzal kapcsolatos szer, valamint (e) enzim/fehérje modulátor, ami lehet protein kináz C aktivátor, endotelin átalakító enzim inhibitor, szövet-aktivált fibrinolitikus inhibitor (TAFI), $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ cserélő izoform-1 (NCX-1) inhibitor, továbbá poli (ADP-ribóz) szintetáz (PARS/PARP) inhibitor. Az emlékeztető felírral fentieket figyelembe kell venni.

A találmány egy másik megoldása szerint a csomagolás azt a napi dózist tartalmazza, amit egy alkalommal kell bevenni. A csomagolás célszerűen el van látva emlékeztető felírral, ami megkönnyíti a dózis rend betartását. Például az emlékeztetés biztosítására szolgálhat egy mechanikus számláló berendezés, ami jelzi a beadandó napi dózisok számát. Másik példaként az emlékeztetés feladata ellátható elemmel működtetett mikrochip memóriával, amely folyadék kristály kijelzővel rendelkezik, vagy hallható emlékeztető szignált ad le, így például kiírja a dátumot, és azt az időpontot, amikor

az utolsó dózis bevételre került, és/vagy emlékezteti a beteget, amikor a következő dózis bevételének időpontja elérkezik.

Humán NHE-1 inhibitor aktivitás mérése

A humán NHE-1 aktivitás és inhibitor potenciál mérésének módszere Watson és munkatársai közleményében ismertetett mérésen alapszik [Am. J. Physiol., **24**, G229-G238 (1991)], amelynek során az intracelluláris savanyítást követően mérik az intracelluláris pH-nak NHE-vel mediált rendeződését. Így humán NHE-1-et stabilan expresszáló fibroblasztokat [Counillon, L. és munkatársai: Mol. Pharmacol., **44**, 1044-1045 (1993)] kollagénnel bevont 96-lyukú lemezekre viszünk fel (50 000/lyuk) és tápközegben (DMEM magas glükóz, 10 % borjú embrió szérum, 50 μ /ml penicillin és sztreptomycin) összefolyásig tenyésztünk. Az összefolyt felületű lemezeket 30 percig 37 °C hőmérsékleten inkubáljuk pH-ra érzékeny fluoreszcens BCECF festékkel (5 μ mol/l; Molecular Probes, Eugene, OR). A BCECF-fel feltöltött sejteket 30 percig 37 °C hőmérsékleten inkubáljuk sav töltő közegben (70 mmol/l kolin-klorid, 50 mmol/l NHCl₄, 5 mmol/l KCl, 1 mmol/l MgCl₂, 1,8 mmol/l CaCl₂, 5 mmol/l glükóz, 10 mmol/l HEPES, pH: 7,5), majd a lemezt a fluoreszcenciát értékelő berendezésbe helyezzük (Fluorescent Imaging Plate Reader, Molecular Devices, CA). A BCECF fluoreszcenciát 485 nm-nél (gerjesztés) és 525 nm-nél (emisszió) mérjük. Az intracelluláris savanyításnál a fenti sav töltő közeget gyorsan helyettesítjük helyreállító közeggel (120 mmol/l NaCl, 5 mmol/l KCl, 1 mmol/l MgCl₂, 1,8 mol/l CaCl₂, 5 mmol/l glükóz, 10 mmol/l HEPES, pH: 7,5) \pm vizsgálati vegyületet adunk az elegyhez, majd a sejten belüli pH-nak NHE-vel mediált visszaállítódását ezt követően az idő függvényében növekvő BCECF fluoreszcencia mérésével követjük. A humán NHE-1 inhibitorok potenciálját az IC₅₀ értékkel fejezzük ki, ami azt a koncentrációt jelenti, ami az intracelluláris pH visszaállítódásának 50 %-os csökkentését idézi elő.

Mint háttér információt, meg kívánjuk jegyezni, hogy a rövid ideig tartó szívizom iszkémia, majd az ezt követő szívkoszorúér reperfúzió megvédi a szívet egy ezt követő súlyosabb szívizom iskemiától [Murry és munkatársai: *Circulation*, **74**, 1124-1136 (1986)].

A találmány szerinti kombinációk és gyógyászati készítmények gyógyászati hatása az iszkémiás sérülésből származó szív károsodás kivédésénél *in vitro* vizsgálatokkal igazolható Tracey és munkatársai módszere szerint [Cardiovasc., Res., **33**, 410-415 (1997)]. A szív védelem az infarktussal érintett szívizom terület csökkenésével mérhető, ennek vizsgálatánál adozin receptor agonistákat adunk izolált, ellentétes irányban átáramoltott nyúl szívbe, a szívizom iskemiát prekondicionáló *in vitro* modell szerint [Tracey és munkatársai: *Cardiovasc. Res.*, **33**, 410-415 (1997)]. Az alábbiakban ismertetett *in vitro* vizsgálat igazolja, hogy a találmány szerinti kombinációk és gyógyászati készítmények a szív védelmére szolgálnak, azaz csökkentik a szívizom infarktus méretét, amennyiben a találmány szerinti gyógyászati készítményeket és kombinációkat adjuk az izolált nyúl szívhez. A találmány szerinti kombinációk és gyógyászati készítmények hatását az iszkémiás prekondicionálás során A1 adozin agonistával, PIA-val (N⁶-1-(fenil-2R-izopropil)-adenozin) hasonlítjuk össze, amelyről kimutatták, hogy az izolált nyúl szív esetében szív védelmet biztosít [Tracey és munkatársai: *Cardiovasc., Res.*, **33**, 410-415 (1997)]. A módszer pontos leírását az alábbiakban adjuk meg.

A kísérletekhez alkalmazott módszer Tracey és munkatársai megoldását követi [Cardiovasc. Res., **33**, 410-415 (1997)]. 3-4 kg testtömegű hím New Zealand fajtájú fehér színű állatokat nátrium-pentobarbitállal anesztetizálunk (30 mg/kg, i.v.) . A mély anesztetizálás beállása után (ezt a szem reflex hiánya jelzi) az állatokba csövet helyezünk be, és 100 %-os oxigénnel lélegeztetjük át pozitív nyomással. Bal oldali mellkasfelmetszéssel a



szívet szabaddá tesszük, a bal szívkoszorú verőér kiemelkedő ága köré lazán hurkot (2-0 selyem) helyezünk mintegy 2/3 távolságra a szív csúcshoz képest. A szívet ezután a mellkasból kiemeljük és gyorsan (30 másodpercen belül) Langendorff készülékre helyezzük. A szívet fordított irányban nem visszaáramló módon, módosított Krebs-oldattal átáramoltatjuk (NaCl 118,5 mmol/l, KCl 4,7 mmol/l, magnézium-szulfát 1,2 mmol/l, KH_2PO_4 1,2 mmol/l, NaHCO_3 24,8 mmol/l, CaCl_2 2,5 mmol/l és glükóz 10 mmol/l; a műveletet konstans 80 Hgmm-es nyomáson 37 °C hőmérsékleten végezzük. Az átáramló folyadék pH-ja 7,4-7,5, miközben az oldatot 95 % O_2 /5 % CO_2 -vel áramoltatjuk át. A szív hőmérsékletét pontosan szabályozzuk, erre a célra fűthető tartályt alkalmazunk a fiziológiai oldat számára és vízköpenyt helyezünk az elkülönített szív és a perfúziós cső köré. A szívverés sebességét és a bal kamrában lévő nyomást latex léggömbbel határozzuk meg, amit a bal kamrába helyezünk, és acélcső segítségével nyomás transzduktorhoz kapcsolunk. A kamrán belül lévő léggömböt felfújuk, így a szisztolés nyomást 80-100 Hgmm-re növeljük, a diasztolés nyomás ugyanakkor ≤ 10 Hgmm. A szívkoszorúéren belül az áramlást folyamatosan ellenőrizzük a beáramlás irányában a szív méretével összhangban álló érzékelő elhelyezésével.

A szívet hagyjuk 30 percig kiegyensúlyozódni, amely idő után a szív bal kamrája stabil nyomást mutat a fentiekben körvonalazott paramétereken belül. Amennyiben a szívverés sebessége 180 bpm alá esik a 30 perces időtartam lejártá előtt, úgy a szívet mintegy 200 bpm értékre gyorsítjuk fel. Az iskémiás előkondicionálás a szív perfúzió teljes leállításával kezdődik (globális iskémia), a perfúziót 5 percig állítjuk le, ezt követően 10 percig ismét átáramoltatjuk. A regionális iskémiát a szívkoszorú verőér körül lévő hurok megszorításával idézzük elő. 30 percig tartó regionális iskémiát követően a hurkot meglazítjuk, majd a szívet további 120 percig áramoltatjuk át.

A szív farmakológiai védelmét oly módon biztosítjuk, hogy találmány szerinti kombinációt vagy gyógyászati készítményt előzetesen meghatározott koncentrációkban infúzió formájában adunk be, az infúzió beadást 30 perccel a 30 percig tartó regionális iskémiát megelőzően indítjuk, majd folytatjuk a 120 percig tartó reperfúziós periódus végéig. Azoknál a szíveknél, amelyek a találmány szerinti kombinációt vagy gyógyászati készítményt kapják, nem alkalmazunk iskémiás prekondicionáló periódust. Referencia vegyületként PIA vegyületet (25 nmol/l) áramoltatunk át a szíven (ez az oldat nem tartalmazza a találmány szerinti kombinációt vagy gyógyászati készítményt), az átáramoltatást 5 percig végezzük, ez befejeződik 10 perccel a 30 perces regionális iskémia időszak lejárta előtt.

A 120 percig tartó reperfúziós periódus végén fellazítjuk a szívkoszorú verőérre helyezett hurkot, majd fluoreszcens cink-kadmium-szulfát-részecskéket (1-10 μm) tartalmazó 0,5 %-os szuszpenziót (Duke Scientific Corp., Palo Alto, CA) áramoltatunk át a szíven; ez az oldat megfesti a teljes szívizomzatot, kivéve azt a felületet, ahol az infarktus kialakulásának veszélye áll fenn (veszélyeztetett terület). A szívet kiemeljük a Langendorff készülékből, szárazra felitatjuk, alumínium fóliába göngyöljük, majd egy éjszakán át $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ hőmérsékleten tároljuk. A következő nap a szívet 2 mm-es, vékony szeletekre felszeleteljük keresztirányban a csúcstól a kamrák tetejéig. A metszeteket 1 %-os trifenil-tetrazólium-kloridnak (TTC) foszfát puffer tartalmú sóoldattal készült oldatával megfestjük, a festést $37\text{ }^{\circ}\text{C}$ hőmérsékleten 20 percig végezzük. A TTC élő szövetrel reagál (amely NAD-tól függő dehidrogenázokat tartalmaz), így a festés különbséget tesz élő szövet (vörös színű) és elhalt szövet (nem megfestett infarktusos szövet) között. Az infarktusos területet (nincs festés), valamint a veszélyeztetett felületet (nincsenek jelen fluoreszcens részecskék) kiszámítjuk a bal kamrából készített minden egyes metszet esetében, előre kalibrált analizátor segítségével. Az eredményeket

az infarktos felület/veszélyezett felület arányaként adjuk meg (% IA/AAR). Az adatokat középérték \pm S.E. formájában fejezzük ki Mann-Whitney nem parametrikus statisztikus összehasonlítást végezve, és Bonferroni korrekciót alkalmazva. A szignifikancia értéke $p < 0,05$.

A találmány szerinti kombinációk és gyógyászati készítmények terápiás hatása a szívizom károsodás megelőzésénél kimutatható Liu és munkatársai módszere szerint is, ahol iszkémiás sérülést idéznek elő *in vivo* körülmények között [Circulation, **84**, 350-356 (1991)], a módszert az alábbiakban ismertetjük. Ezen *in vivo* vizsgálat során a találmány szerinti kombinációk és gyógyászati készítmények szív védő hatását a kontroll csoportokhoz viszonyítjuk, ezen utóbbiak csak nátrium-klorid vivőanyagot kapnak. A szív védelem az infarktos szívizom felületének csökkenéseként értékelhető; a szívizom infarktus intravénásan beadott adenzin receptor agonistával idézhető elő intakt, anesztetizált nyulak esetében, amelyeket szívizom iszkémia prekondicionálási modellel lehet tanulmányozni [Liu és munkatársai, Circulation, **84**, 350-356 (1991)]. Az *in vivo* vizsgálat során ellenőrizhető, hogy a találmány szerinti kombinációk és gyógyászati készítmények biztosítanak-e szív védelmet, azaz csökkentik-e a szívizom infarktus méretét, amennyiben a kombinációt vagy gyógyászati készítményt parenterálisan adjuk az intakt anesztetizált nyulaknak. A találmány szerinti kombinációk és gyógyászati készítmények hatását az A1 adenzin agonista (N^6 -1-(fenil-2R-izopropil)-adenozin (PI)A) hatásával hasonlítjuk össze, amelyről megállapították, hogy a szív védelmét biztosítja anesztetizált nyulaknál *in situ* körülmények között [Liu és munkatársai: Circulation, **84**, 350-356 (1991)]. A módszert az alábbiakban ismertetjük.

Sebészeti beavatkozás: 3-4 kg testtömegű New Zealand fajtájú fehér hím nyulakat nátrium-pentobarbitállal (30 mg/kg, i.v.) anesztetizálunk. Légcső metszést végzünk ventrális középvonalú nyak bevágással, majd a nyulakat

100 %-os oxigénnel lélegeztetjük pozitív nyomású ventilátort alkalmazva. A bal nyaki vénába katétereket helyezünk a gyógyszerek beadására, a vérnyomás mérése a bal nyaki verőében történik. Ezután bal oldali mellkas felmetszéssel a szívet kiszabadítjuk, a bal oldali szív koszorú verőér kiemelkedő ága köré hurkot helyezünk (00 selyem). A hurkot megszorítva és rögzítve iskémiát idézünk elő. A hurkot fellazítva ismét átáramoltatjuk a területet. A szívizom iskémiát a helyi cianózis jelzi; a vér átáramlást vérbőség jelzi.

Vizsgálati módszer: miután az artériás nyomás és szívverés sebessége legalább 30 percig stabilnak mutatkozott, a vizsgálat elkezdődhet. Iskémiás prekondicionálást végzünk, e célból a szív koszorú verőeret 5 percig elzárjuk, majd ezután 10 percig ismét átáramoltatjuk. Farmakológiai prekondicionálást végzünk oly módon, hogy a vizsgált kombinációt vagy gyógyászati készítményt infúzió formájában adjuk be, például 5 percig, majd 10 percet várunk minden további beavatkozás előtt, vagy pedig az adenzin agonista PIA (0,25 mg/kg) beadása előtt. Az iskémiás prekondicionálást vagy a farmakológiai prekondicionálást követően, vagy a kezeletlen kontroll állatoknál (nincs kondicionálás, csak vivőanyagot kapnak, kontroll) a verőeret 30 percig elzárjuk, majd 2 óra hosszat ismét átáramoltatva szívizom infarktust idézünk elő. A gyógyászati készítményt vagy találmány szerinti kombinációt, valamint a PIA-t nátrium-klorid oldatban vagy egyéb alkalmas vivőanyagban feloldva adjuk az állatoknak 1-5 mg/kg dózisban.

Festés: [Liu és munkatársai, Circulation, **84**, 350-356 (1991)]: A 2 óráig tartó reperfúziós periódus után az állatok szívét gyorsan eltávolítjuk, Langendorff készülékre felfüggesztjük, majd 1 percig szokásos nátrium-klorid-oldattal átöblítve a szívet a testhőmérsékletre (38 °C) felmelegítjük. A hurokként alkalmazott selyem fonalat szoroson meghúzzuk, így a verőeret elzárjuk, majd fluoreszcens cink-kadmium-szulfát részecskéket (1-10 μm) tartalmazó 0,5 %-os szuszpenziót (Duke Scientific Corp., Palo Alto, CA) adunk

be a perfúzióval, így a teljes szívizomzatot megfestjük, kivéve a veszélyeztetett területeket (nem fluoreszkáló kamra). Az állat szíveket ezután gyorsan lefagyasztjuk, és egy éjszakán át $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ hőmérsékleten tartjuk. A következő nap a szívekből 2 mm-es, vékony metszeteket készítünk, majd ezeket 1 %-os trifenil-tetrazólium-kloriddal (TTC) festjük. A TTC csak az élő szövettel reagál, így a festék különbséget tesz az élő szövet (pirosra színezve) és az elhalt szövet (nem megfestett infarktusos szövet) között. Az infarktusos területet (nincs festés), valamint a veszélyeztetett felületet (nincsenek jelen fluoreszcens részecskék) kiszámítjuk minden egyes bal kamrából vett metszet esetében, előre kalibrált analízátor segítségével. Az eredményeket az infarktusos felület/veszélyeztetett felület arányaként adjuk meg (% IA/AAR). Az adatokat középérték \pm SEM formájában fejezzük ki Mann-Whitney nem parametrikus statisztikus összehasonlítást végezve. A szignifikancia értéke $p < 0,05$.

A találmány szerinti kombinációk és gyógyászati készítmények eredményessége az iszkémiás sérülés csökkentésénél a nem-szív szövetek esetében, például agy- vagy májszövetnél a szakirodalomból ismert módszerekkel ellenőrizhető. A találmány szerinti kombinációk és gyógyászati készítmények ezen vizsgálatoknál szokásos úton, szokásos vivőanyagokkal együtt adhatók, a beadás előnyös időpontja az iszkémiás epizód megelőző időpont, vagy a beadás történhet az iszkémiás epizód során vagy azt követően (reperfúziós periódus), vagy pedig az alább említett kísérleti lépések bármely pontján.

A találmány szerinti kombinációk és gyógyászati készítmények előnyös hatása az iszkémiás agykárosodás csökkentésénél például Park és munkatársai emlősöknél végzett módszerével igazolható [Ann. Neurol., **24**, 543-551 (1988)]. Park és munkatársai módszere szerint úgy járunk el, hogy felnőtt hím Sprague-Dawley fajtájú patkányokat először 2 % halotánnal anesztetizálunk, majd 0,5 - 1 % halotán tartalmú nitrogén-oxid/oxigén eleggyel (70 % : 30 %) mechanikus lélegeztetést végzünk. Ezután következik a légsömetszés. A

ventillátor stroke térfogatát oly módon állítjuk be, hogy az artériás vér szén-dioxid tenziója mintegy 35 Hgmm értéknél legyen megfelelő artériás oxigénezetetés mellett ($\text{PaO}_2 > 90$ Hgmm). A testhőmérsékletet rektális hőmérővel ellenőrizzük, az állatokat szokásos hőmérsékleten, amennyiben szükséges, külső melegítés mellett tartjuk. Az állatokon először koponya felvágást végzünk a halántékcsont alatt, ekkor a balközép agyi verőér (MCA) fő részét szabaddá tesszük operációs mikroszkópot alkalmazva, majd a szabaddá tett verőeret mikrobipoláris koagulációval elzárjuk, így nagy felületen iszkémiás sérülést idézünk elő az agykéregben és a bazális ganglionokban. 3 órával az MCA lezárása után az állatokat 2 % halotánnal mélyen anesztetizáljuk, majd mellkas felmetszést végzünk, és a bal kamrába heparin tartalmú nátrium-klorid-oldatot vezetünk be infúzió formájában. Az átfolyó folyadékot a jobb pitvar bemetszésén keresztül gyűjtjük össze. A nátrium-kloridos atmoszféra 200 ml térfogatú olyan folyadékkal való atmoszféra követi, ami 40 %-os formaldehidet, jégecet és abszolút metanolt tartalmaz (FAM; 1:1:8, v/v/v arányban), ezt követően az állatok fejét eltávolítjuk, majd az állatok fejét rögzítő fűzőben tartjuk 24 óra hosszat. Az agyat ezt követően eltávolítjuk, metszeteket készítünk, ezeket paraffin viaszba ágyazzuk, majd felvágjuk (mintegy 100 metszet 0,2 mm/agy). A metszeteket ezután hematoxin-eozinnal vagy krezil ibolya és Luxol kék festék kombinációjával megfestjük; fény mikroszkóp segítségével ellenőrizzük az iszkémiás károsodás nagyságát, a mérésekhez előre kalibrált analizátort használunk. Az iszkémiás térfogatokat és felületeket abszolút egységekben fejezzük ki (mm^3 és mm^2), az eredményt a vizsgált teljes régióra vonatkoztatva %-ban adjuk meg. A találmány szerinti kombinációk és gyógyászati készítmények beadásával csökkenthető az MCA elzárás nyomán fellépő iszkémiás agykárosodás; azt találtuk, hogy a kezelt állatcsoportban a patkány agy metszetekben mért relatív és abszolút iszkémiás károsodás térfog-

gata és felülete kisebb volt, mint a placebóval kezelt kontroll csoportnál vizsgált agy metszetekben.

A találmány szerinti kombinációk és gyógyászati készítmények kedvező hatása egyéb módszerekkel is ellenőrizhető, így az iszkémiás agykárosodás csökkentésénél kifejtett kedvező hatás mérhető Nakayama és munkatársai módszerével [Neurology, **38**, 1667-1673 (1988)]; vagy Memezawa és munkatársai módszerével [Stroke, **23**, 552-559 (1992)]; alkalmazható Folbergrova és munkatársai módszere [Proc. Natl. Acad. Sci., **92**, 5057-5059 (1995)]; vagy eljárhatunk Gotti és munkatársai közleményében leírtak szerint [Brain Res., **522**, 290-307 (1990)].

A találmány szerinti kombinációk és gyógyászati készítmények előnyös hatása az iszkémiás máj károsodás csökkentésénél igazolható például Yokoyama és munkatársai emlősöknél alkalmazott módszerével [Am. J. Physiol, **258**, G564-G570 (1990)]. Yokoyama és munkatársai módszere szerint Sprague Dawley fajtájú hím felnőtt patkányokat koplaltatunk, majd nátrium-pentobarbitállal (40 mg/kg i.p.) anesztetizálunk, ezután légcsömetszést végzünk, majd az állatokat szobalevegővel mechanikusan lélegeztetjük. A májat eltávolítjuk, és konstans hőmérsékletű (37 °C) térben tartjuk, majd a májat a májkapu-éren keresztül konstans nyomáson (15 H₂O cm) módosított, hemoglobintól mentes Krebs-Henseleit pufferoldattal átöblítjük (ennek összetétele mmol-ban: 118 NaCl, 4,7 KCl, 27 NaHCO₃, 2,5 CaCl₂ 1,2 MgSO₄, 1,2 KH₂PO₄, 0,05 EDTA, valamint 11 mmol/l glükóz plusz 300 egység heparin). Az infúziós oldat pH-ját 7,4 értéken tartjuk, a puffer oldatot 95 % O₂ - 5 % CO₂ gázeleggyel átöblítve. Mindegyik májat 20 ml/perc áramlási sebességgel áramoltatjuk át; 30 percig tartó átmosás és kiegyensúlyozási periódus (pre-iskémiás periódus) után 2 óráig tartó globális iszkémiás periódus, majd ezután 2 óráig tartó átáramoltatás következik, ahol a körülmények megegyeznek a pre-iskémiás periódusnál alkalmazottakkal. 20-20 ml alikvot tér-



fogatú átáramoltatott folyadékot gyűjtünk össze a pre-iskémiás periódus alatt, közvetlenül az elzárásos iskémiás periódus kezdete után, majd a 2 óráig tartó reperfúziós periódus alatt 30 percenként. Az átáramoltatott folyadékból vett mintákban vizsgáljuk a hepatocelluláris enzimek megjelenését, így például az aszpartát amino-transzferázt (AST), az alanin-amino-transzferázt (ALT), valamint a laktát-dehidrogenázt (LDH); ezen enzimek kvantitatív összefüggésben állnak az iskémiás májszövet károsodás mértékével a vizsgált művelet alatt. Az AST, ALT és LDH meghatározását az átáramoltatott folyadékban többféle módon végezhetjük, például reflektometriásan, automata Kodak Ektachem 500-as típusú analizátor alkalmazásával [lásd: Nakano és munkatársai közleményét: *Hepatology*, **22**, 539-545 (1995)]. A találmány szerinti kombinációknak és gyógyászati készítményeknek az elzárással létrehozott iskémiás májkárosodás csökkentésénél kifejtett hatását a hepatocelluláris enzimek kibocsátásának csökkenése alapján értékeljük, a vizsgálatot az elzárási periódus és/vagy iskémiát követő reperfúziós periódus alatt végezzük, a patkány májak átmosásához használt infúziós oldatban; a kezelt csoportnál kapott eredményeket a placebóval kezelt kontroll csoportnál kapott eredményekkel hasonlítjuk össze.

A találmány szerinti összetételek és gyógyászati készítmények kedvező hatását az iskémiás májkárosodás csökkentésénél vizsgálhatjuk Nakano és munkatársai közleményében ismertetett módszerekkel is [*Hepatology*, **22**, 539-545 (1995)].

Szabadalmi igénypontok

1. Eljárás iskémiából származó szövetkárosodás csökkentésére, a z z a l j e l l e m e z v e , hogy a kezelt emlősnek, akinek ilyen kezelésre szüksége van, gyógyászatiilag hatásos mennyiségben olyan kombinációt adunk, amely 1-es típusú nátrium-hidrogén cserélő (NHE-1) inhibitor, továbbá hatásos mennyiségben egy második vegyületet tartalmaz az alábbiak közül választva: (a) komplementer modulátor, (b) metabolikus modulátor, (c) apoptózis-ellenes szer, (d) nitrogén-oxid szintázzal kapcsolatos szer és (e) enzim/fehérje modulátor az alábbiak közül választva: protein kináz C aktivátor, endotelin átalakító enzim inhibitor, szövet-aktivált fibrinolitikus inhibitor (TAFI), $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ cserélő izoform-1 (NCX-1) inhibitor, továbbá poli (ADP-ribóz) szintetáz (PARS/PARP) inhibitor.

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás olyan szövetkárosodás kezelésére, ahol szövetként agy-, szív-, máj-, vese-, tüdő-, bél-, vázizom-, lép-, hasnyálmirigy-, ideg-, gerinc-, retina-, ér- és bélszövetek szerepelnek, a z z a l j e l l e m e z v e , hogy az 1. igénypont szerint járunk el.

3. Az 1. igénypont szerinti eljárás, a z z a l j e l l e m e z v e , hogy 1-es típusú nátrium-hidrogén cserélő (NHE-1) inhibitorként valamely alábbi csoportból választott vegyületet adunk:

(a) (I) általános képletű vegyület vagy ennek prekursorja vagy gyógyászatiilag megfelelő sója, vagy a prekursor megfelelő sója, ahol a képletben Z jelentése szénatomon keresztül kapcsolódó 5-tagú, diaza-, két telítetlen kötést tartalmazó gyűrű, amelyben két szomszédos nitrogénatom van jelen, amely gyűrű adott esetben mono-, di- vagy triszubsztituált, ahol szubsztituensként egymástól függetlenül jelen lehet R^1 , R^2 és/vagy R^3 , vagy

Z jelentése szénatomon keresztül kapcsolódó 5-tagú triaza-, két telítetlen kötést tartalmazó gyűrű, amely adott esetben mono- vagy diszubsztituált, ahol szubsztituensként jelen lehet egymástól függetlenül R^4 és/vagy R^5 ;

ahol R^1 , R^2 , R^3 , R^4 és R^5 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, hidroxi-(1-4 szénatomos alkil)-, 1-4 szénatomos alkil-, 1-4 szénatomos alkiltio-, 3-4 szénatomos cikloalkil-, (3-7 szénatomos cikloalkil)-(1-4 szénatomos alkil)-, (1-4 szénatomos alkoxi)-, (1-4 szénatomos alkoxi)-(1-4 szénatomos alkil)-, mono-N- vagy di-N,N-(1-4 szénatomos alkil)-karbamoil-, M vagy M-(1-4 szénatomos alkil)-csoport, ahol a fentiekben említett 1-4 szénatomos alkilcsoportok adott esetben 1-9 fluoratómmal lehetnek szubsztituálva; és ahol a fentiekben szereplő 1-4 szénatomos alkil- vagy 3-4 szénatomos cikloalkilcsoportok adott esetben mono- vagy diszubsztituáltak lehetnek, ahol szubsztituensként jelen lehet hidroxil-, 1-4 szénatomos alkoxi-, 1-4 szénatomos alkil-tio-, 1-4 szénatomos alkil-szulfonil-, 1-4 szénatomos alkil-szulfonil-, 1-4 szénatomos alkil-, mono-N- vagy di-N,N-(1-4 szénatomos alkil)-karbamoil- vagy mono-N- vagy di-N,N-(1-4 szénatomos alkil)-amino-szulfonil-csoport, és ahol a fentiekben említett 3-4 szénatomos cikloalkilcsoport adott esetben 1-7 fluoratómmal lehet szubsztituálva;

M jelentése részben telített, teljes mértékben telített vagy teljes mértékben telítetlen 5-8-tagú gyűrű, amely adott esetben 1-3 heteroatomot tartalmazhat oxigénatom, kénatom és/vagy nitrogénatom közül választva, vagy biciklusos gyűrű, amely állhat két kondenzált, részben telített, teljes mértékben telített vagy teljes mértékben telítetlen 3-6-tagú gyűrűből, amelyek külön-külön egymástól függetlenül adott esetben 1-4

heteroatomot tartalmazhatnak nitrogénatom, kénatom és/vagy oxigénatom közül választva;

- M** jelentése adott esetben egy gyűrűn szubsztituált csoport, amennyiben a csoport monociklusos, vagy egy vagy mindkét gyűrűn szubsztituált, amennyiben a csoport biciklusos, ahol 1-3 szubsztituens lehet jelen szénatomhoz vagy nitrogénatomhoz kapcsolva szubsztituensként jelen lehet egymástól függetlenül R^6 , R^7 és R^8 közül választott csoport, ahol R^6 , R^7 és R^8 közül az egyik csoport jelentése adott esetben részben telített, teljes mértékben telített vagy teljes mértékben telítetlen 3-7-tagú gyűrű, amely 1-3 heteroatomot tartalmazhat egymástól függetlenül oxigénatom, kénatom és/vagy nitrogénatom közül választva, ahol a gyűrű adott esetben szubsztituálva lehet 1-4 szénatomos alkilcsoporttal, továbbá R^6 , R^7 és R^8 jelentése adott esetben hidroxil-, nitrocsoport, halogénatom, 1-4 szénatomos alkoxi-, (1-4 szénatomos alkoxi)-karbonil-, 1-4 szénatomos alkil-, formil-, 1-4 szénatomos alkanoil-, 1-4 szénatomos alkanoil-oxi-, (1-4 szénatomos alkanoil)-amino-, (1-4 szénatomos alkoxi)-karbonil-amino-, szulfonamido-, (1-4 szénatomos alkil)-szulfonamido-, amino-, mono-N- vagy di-N,N-(1-4 szénatomos alkil)-amino-, karbamoil-, mono-N- vagy di-N,N-(1-4 szénatomos alkil)-karbamoil-, ciano-, tiol-, 1-4 szénatomos alkil-tio-, 1-4 szénatomos alkil-szulfonil-, 1-4 szénatomos alkil-szulfonil-, mono-N- vagy di-N,N-(1-4 szénatomos alkil)-amino-szulfonil-, 2-4 szénatomos alkenil-, 2-4 szénatomos alkinil- vagy 5-7 szénatomos cikloalkenilcsoport;
- ahol a fentiekben említett R^6 , R^7 és R^8 szubsztituensek helyén álló 1-4 szénatomos alkoxi-, 1-4 szénatomos alkil-, 1-7 szénatomos alkanoil-, 1-4 szénatomos alkil-tio-, mono-N- vagy di-N,N-(1-4 szénatomos alkil)-amino-, vagy 3-7 szénatomos cikloalkil-csoportok adott esetben monoszubsztituáltak lehetnek egymástól függetlenül hidroxil-, (1-4

szénatomos alkoxi)-karbonil-, 3-7 szénatomos cikloalkil-, 1-4 szénatomos alkanoil-, 1-4 szénatomos alkanoil-amino-, 1-4 szénatomos alkanoil-oxi-, (1-4 szénatomos alkoxi)-karbonil-amino-, szulfonamido-, (1-4 szénatomos alkil)-szulfonamido-, amino-, mono-N- vagy di-N,N-(1-4 szénatomos alkil)-amino-, karbamoil-, mono-N- vagy di-N,N-(1-4 szénatomos alkil)-karbamoil-, ciano-, tiol-, nitro-, (1-4 szénatomos alkil)-tio-, 1-4 szénatomos alkil-szulfonil-, 1-4 szénatomos alkil-szulfonil- vagy mono-N- vagy di-N,N-(1-4 szénatomos alkil)-amino-szulfonil-csoporttal vagy adott esetben szubsztituálva lehetnek egy-kilenc fluoratómmal;

(b) kariporid vagy e vegyület gyógyászatilag megfelelő sója;

(c) eniporid vagy e vegyület gyógyászatilag megfelelő sója;

(d) BIIB 513 vagy e vegyület gyógyászatilag megfelelő sója;

(e) TY-12533 vagy e vegyület gyógyászatilag megfelelő sója; vagy

(f) SM-15681 vagy e vegyület gyógyászatilag megfelelő sója.

4. A 3. igénypont szerinti eljárás, ahol (I) általános képletű vegyületként valamely alábbi vegyületet, ennek prekurzorját vagy gyógyászatilag megfelelő sóját vagy a prekurzor megfelelő sóját alkalmazzuk:

[1-(2-klór-fenil)-5-metil-1H-pirazol-4-karbonil] -guanidin;

[5-metil-1-(2-trifluor-metil-fenil)-1H-pirazol-4-karbonil] -guanidin;

[5-etil-1-fenil-1H-pirazol-4-karbonil] -guanidin;

[5-ciklopropil-1-(2-trifluor-metil-fenil)-1H-pirazol-4-karbonil] -guanidin;

[5-ciklopropil-1-fenil-1H-pirazol-4-karbonil] -guanidin;

[5-ciklopropil-1-(2,6-diklór-fenil)-1H-pirazol-4-karbonil] -guanidin;

[5-metil-1-(kinol-6-il)-1H-pirazol-4-karbonil] -guanidin;

[5-metil-1-(naft-1-il)-1H-pirazol-4-karbonil] -guanidin;

[5-ciklopropil-1-(kinol-5-il)-1H-pirazol-4-karbonil] -guanidin;

[5-ciklopropil-1-(kinol-8-il)-1H-pirazol-4-karbonil] -guanidin;

[3-metil-1-fenil-1H-pirazol-4-karbonil] -guanidin;

- [3-metil-1-(naft-1-il)-1H-pirazol-4-karbonil] -guanidin;
- [3-metil-1-(izokinol-5-il)-1H-pirazol-4-karbonil] -guanidin;
- [2-metil-5-fenil-2H-pirazol-3-karbonil] -guanidin;
- [2-metil-5-(naft-1-il)-2H-pirazol-3-karbonil] -guanidin;
- [5-metil-2-fenil-2H-1,2,3-triazol-4-karbonil] -guanidin;
- [5-metil-2-(3-metoxi-fenil)-2H-1,2,3-triazol-4-karbonil] -guanidin;
- [2-(3-bróm-fenil)-5-metil-2H-1,2,3-triazol-4-karbonil] -guanidin;
- [2-(naft-1-il)-5-metil-2H-1,2,3-triazol-4-karbonil] -guanidin;
- [2-(izokinol-5-il)-5-metil-2H-1,2,3-triazol-4-karbonil] -guanidin;
- [5-metil-2-(kinol-5-il)-2H-1,2,3-triazol-4-karbonil] -guanidin;
- [1-(naft-1-il)-5-ciklopropil-1H-pirazol-4-karbonil] -guanidin;
- [1-(2-klór-4-metil-szulfonil-fenil)-5-ciklopropil-1H-pirazol-4-karbonil] -
-guanidin;
- [1-(2-klór-fenil)-5-ciklopropil-1H-pirazol-4-karbonil] -guanidin;
- [1- [(2-trifluor-metil-4-fluor-fenil)-5-ciklopropil-1H-pirazol-4-karbonil] -
-guanidin;
- [1-(2-bróm-fenil)-5-ciklopropil-1H-pirazol-4-karbonil] -guanidin;
- [1-(2-fluor-fenil)-5-ciklopropil-1H-pirazol-4-karbonil] -guanidin;
- [1-(2-klór-5-metoxi-fenil)-5-ciklopropil-1H-pirazol-4-karbonil] -guanidin;
- [1-(2-klór-4-metil-amino-szulfonil-fenil)-5-ciklopropil-1H-pirazol-4-
-karbonil] -guanidin;
- [1-(2,5-diklór-fenil)-5-ciklopropil-1H-pirazol-4-karbonil] -guanidin;
- [1-(2,3-diklór-fenil)-5-ciklopropil-1H-pirazol-4-karbonil] -guanidin;
- [1-(2-klór-5-amino-karbonil-fenil)-5-ciklopropil-1H-pirazol-4-karbonil] -
-guanidin;
- [1-(2-klór-5-amino-szulfonil-fenil)-5-ciklopropil-1H-pirazol-4-karbonil] -
-guanidin;

- [1-(2-fluor-6-trifluor-metil-fenil)-5-ciklopropil-1H-pirazol-4-karbonil] -
-guanidin;
- [1-(2-klór-5-metil-szulfonil-fenil)-5-ciklopropil-1H-pirazol-4-karbonil] -
-guanidin;
- [1-(2-klór-5-dimetil-amino-szulfonil-fenil)-5-ciklopropil-1H-pirazol-4-
-karbonil] -guanidin;
- [1-(2-trifluor-metil-4-klór-fenil)-5-ciklopropil-1H-pirazol-4-karbonil] -
-guanidin;
- [1-(8-bróm-kinolin-5-il)-5-ciklopropil-1H-pirazol-4-karbonil] -guanidin;
- [1-(6-klór-kinolin-5-il)-5-ciklopropil-1H-pirazol-4-karbonil] -guanidin;
- [1-(indazol-7-il)-5-ciklopropil-1H-pirazol-4-karbonil] -guanidin;
- [1-(benzimidazol-5-il)-5-ciklopropil-1H-pirazol-4-karbonil] -guanidin;
- [1-(1-izokinolil)-5-ciklopropil-1H-pirazol-4-karbonil] -guanidin;
- [5-ciklopropil-1-(4-kinolil)-1H-pirazol-4-karbonil] -guanidin;
- [1-(indazol-6-il)-5-etil-1H-pirazol-4-karbonil] -guanidin;
- [1-(indazol-5-il)-5-etil-1H-pirazol-4-karbonil] -guanidin;
- [1-(benzimidazol-5-il)-5-etil-1H-pirazol-4-karbonil] -guanidin;
- [1-(1-metil-benzimidazol-6-il)-5-etil-1H-pirazol-4-karbonil] -guanidin;
- [1-(5-kinolil)-5-n-propil-1H-pirazol-4-karbonil] -guanidin;
- [1-(5-kinolil)-5-izopropil-1H-pirazol-4-karbonil] -guanidin;
- [5-etil-1-(6-kinolil)-1H-pirazol-4-karbonil] -guanidin;
- [1-(2-metil-benzimidazol-5-il)-5-etil-1H-pirazol-4-karbonil] -guanidin;
- [1-(1,4-benzodioxán-6-il)-5-etil-1H-pirazol-4-karbonil] -guanidin;
- [1-(benzotriazol-5-il)-5-etil-1H-pirazol-4-karbonil] -guanidin;
- [1-(3-klór-indazol-5-il)-5-etil-1H-pirazol-4-karbonil] -guanidin;
- [1-(5-kinolil)-5-butil-1H-pirazol-4-karbonil] -guanidin;
- [5-propil-1-(6-kinolil)-1H-pirazol-4-karbonil] -guanidin;
- [5-izopropil-1-(6-kinolinil)-1H-pirazol-4-karbonil] -guanidin;

[1-(indazol-7-il)-3-metil-1H-pirazol-4-karbonil]-guanidin;

[1-(2,1,3-benzotiadiazol-4-il)-3-metil-1H-pirazol-4-karbonil]-guanidin;

és

[3-metil-1-(kinol-5-il)-1H-pirazol-4-karbonil]-guanidin.

5. Az 1. igénypont szerinti eljárás, a z z a l j e l l e m e z v e , h o g y komplementer modulátorként C5a inhibitort, oldható komplementer 1 típusú receptor inhibitort (sCR¹) vagy ennek analógját, vagy C1 észteráz inhibitort alkalmazunk; metabolikus modulátorként piruvát-dehidrogenáz komplex felfelé-regulátort/aktivátort, piruvát dehidrogenáz kináz inhibitort, malonil-CoA-dekarboxiláz inhibitort, acetyl-CoA karboxiláz aktivátort, parciális zsírsav oxidáció (pFOX) inhibitort, 5' AMP-aktivált protein kináz (AMPK) inhibitort, karnitin-palmitoil transzferáz inhibitort vagy zsírsav CoA szintáz inhibitort alkalmazunk; antiapoptikus szerként kaszpáz inhibitort alkalmazunk; nitrogén-oxid szintázzal kapcsolatos szerként monofoszfóril lipid A-t vagy ennek analógját, nitrogén-oxid donort, nitrogén-oxid szintáz aktivátort alkalmazunk; endotelin konvertáló enzim inhibitorként S-17162-t alkalmazunk, Na⁺/Ca⁺² cserélő izoform-1 (NCX-1) inhibitorként KB-R7943-at alkalmazunk, poli (ADP-ribóz) szintetáz (PARS/PARP) inhibitorként 3-aminobenzamidot vagy (IV) általános képletű vegyületet vagy ennek gyógyászatilag megfelelő sóját, prekursorját, aktív metabolitját vagy szolvátját alkalmazzuk, ahol a (IV) általános képletben

R¹ jelentése H, halogénatom, ciano- vagy adott esetben szubsztituált alkil-, alkenil-, alkinil-, cikloalkil-, heterocikloalkil-, aril-, vagy heteroarilcsoport; vagy -C(O)-R¹⁰, ahol R¹⁰ jelentése hidrogénatom, vagy adott esetben szubsztituált alkil-, alkenil-, alkinil-, cikloalkil-, heterocikloalkil-, aril- vagy heteroarilcsoport;

vagy $-OR^{100}$ vagy $NR^{100}R^{110}$, ahol R^{100} és R^{110} jelentése egymástól függetlenül H vagy adott esetben szubsztituált alkil-, alkenil-, alkinil-, cikloalkil-, heterocikloalkil-, aril- vagy heteroarilcsoport;

R^2 jelentése H vagy alkilcsoport;

R^3 jelentése H vagy alkilcsoport;

R^4 jelentése H, halogénatom vagy alkilcsoport;

X jelentése O vagy S; továbbá

Y jelentése $(CR^5R^6)(CR^7R^8)_n$ vagy $N=C(R^5)$, ahol n értéke 0 vagy 1; R^5 és R^6 jelentése egymástól függetlenül H vagy adott esetben szubsztituált alkil-, alkenil-, alkinil-, cikloalkil-, heterocikloalkil-, aril- vagy heteroarilcsoport;

továbbá R^7 és R^8 jelentése egymástól függetlenül H vagy adott esetben szubsztituált alkil-, alkenil-, alkinil-, cikloalkil-, heterocikloalkil-, aril- vagy heteroarilcsoport.

6. Az 5. igénypont szerinti eljárás, a z z a l j e l l e m e z v e , hogy C5a inhibitorként L-747981 jelzésű vegyületet vagy ennek gyógyászatilag megfelelő sóját; oldható komplementer 1-es típusú receptor (sCR^1) inhibitorként amidino-fenil-piroszólósavat (APPA); piruvát dehidrogenáz komplex felfelül-regulátort/aktivátort alkalmazunk, ahol az említett piruvát dehidrogenáz kináz inhibitorként diklór-acetátot (DCA), parciális zsírsav oxidációs (pFOX) inhibitorként ranolazint vagy trimetazidint; karnitin-palmitoil transzferáz inhibitorként etomoxirt, zsírsav CoA szintáz inhibitorként triaszcin C-t, kaszpáz inhibitorként (II) általános képletű vegyületet alkalmazunk, ahol a képletben

R^1 és R^2 jelentése a nitrogénatommal együtt, amelyhez kapcsolódnak, 4-7-tagú gyűrű;

R^3 és R^4 a nitrogénatommal együtt, amelyhez kapcsolódnak, 4-7-tagú gyűrű; továbbá

R jelentése benzoil- vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport;

vagy (III) általános képletű vegyületet alkalmazunk - ahol a képletben R^1 jelentése hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport; R^2 jelentése 1-10 szénatomos alkilcsoport, amely adott esetben szubsztituálva lehet aril-(1-4 szénatomos alkil)-csoporttal, adott esetben szubsztituált heteroaril-(1-4 szénatomos alkil)-, adott esetben szubsztituált 3-7 szénatomos cikloalkil-csoport vagy R^1 és R^2 a nitrogénatommal együtt, amelyhez kapcsolódnak, 3-10-tagú gyűrűt képeznek, amely gyűrű adott esetben egy további heteroatomot tartalmazhat oxigénatom, nitrogénatom és/vagy kénatom közül választva; R^3 és R^4 jelentése 1-6 szénatomos alkilcsoport, hidrogénatom, nitrocsoport vagy halogénatom; továbbá R^5 jelentése 1-6 szénatomos alkilcsoport, hidrogénatom, aril-alkil- vagy heteroaril-alkil-csoport; ahol az említett monofoszfóril-lipid A-ként vagy e vegyület analógjaként RC-552 (MPL-C) vagy ONO-4007 vegyületet alkalmazunk, nitrogén-oxid donorként nipridet, továbbá nitrogén-oxid szintáz aktivátorként aminoguanidint vagy N(G)-monometil-L-arginint (L-NMMA) alkalmazunk.

7. Gyógyászati készítmény, amely megfelelő mennyiségű 1-típusú nátrium-hidrogén cserélő inhibitor és megfelelő mennyiségű második vegyületet tartalmaz az alábbiak közül választva: (a) komplementer modulátor; (b) metabolikus modulátor, (c) apoptózis-ellenes szer, (d) nitrogén-oxid szintázal kapcsolatos szer és (e) enzim/fehérje modulátor az alábbiak közül választva: protein kináz C aktivátor, endotelin átalakító enzim inhibitor, szövet-aktivált fibrinolitikus inhibitor (TAFI), Na^+/Ca^{2+} cserélő izoform-1 (NCX-1) inhibitor, továbbá poli (ADP-ribóz) szintetáz (PARS/PARP) inhibitor.

8. A 7. igénypont szerinti gyógyászati készítmények, amelyek 1-es típusú nátrium-hidrogén cserélő (NHE-1) inhibitoroként valamely alábbi vegyületet tartalmaznak:

- (a) (I) általános képletű vegyületet, ennek prekursorját vagy gyógyászatilag megfelelő sóját vagy a prekursor megfelelő sóját, ahol a képletben
- Z jelentése szénatomon keresztül kapcsolódó 5-tagú, diaza-, két telítetlen kötést tartalmazó gyűrű, amelyben két szomszédos nitrogénatom van jelen, amely gyűrű adott esetben mono-, di- vagy triszubsztituált, ahol szubsztituensként egymástól függetlenül jelen lehet R^1 , R^2 és/vagy R^3 , vagy
- Z jelentése szénatomon keresztül kapcsolódó 5-tagú triaza-, két telítetlen kötést tartalmazó gyűrű, amely adott esetben mono- vagy diszubsztituált, ahol szubsztituensként jelen lehet egymástól függetlenül R^4 és/vagy R^5 ;
- ahol R^1 , R^2 , R^3 , R^4 és R^5 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, hidroxil-, (1-4 szénatomos alkil)-, 1-4 szénatomos alkil-, 1-4 szénatomos alkiltio-, 3-4 szénatomos cikloalkil-, (3-7 szénatomos cikloalkil)-(1-4 szénatomos alkil)-, (1-4 szénatomos alkoxi)-, (1-4 szénatomos alkoxi)-(1-4 szénatomos alkil)-, mono-N- vagy di-N,N-(1-4 szénatomos alkil)-karbamoil-, M vagy M-(1-4 szénatomos alkil)-csoport, ahol a fentiekben említett 1-4 szénatomos alkilcsoportok adott esetben 1-9 fluoratómmal lehetnek szubsztituálva; és ahol a fentiekben szereplő 1-4 szénatomos alkil- vagy 3-4 szénatomos cikloalkilcsoportok adott esetben mono- vagy diszubsztituáltak lehetnek, ahol szubsztituensként jelen lehet hidroxil-, 1-4 szénatomos alkoxi-, 1-4 szénatomos alkil-tio-, 1-4 szénatomos alkil-szulfonil-, 1-4 szénatomos alkil-szulfonil-, 1-4 szénatomos alkil-, mono-N- vagy di-N,N-(1-4 szénatomos alkil)-karbamoil- vagy mono-N- vagy di-N,N-(1-4 szénatomos alkil)-amino-szulfonil-csoport, és ahol a fentiekben említett 3-4 szén-

atomos cikloalkilcsoport adott esetben 1-7 fluoratómmal lehet szubsztituálva;

- M jelentése részben telített, teljes mértékben telített vagy teljes mértékben telítetlen 5-8-tagú gyűrű, amely adott esetben 1-3 heteroatomot tartalmazhat oxigénatom, kénatom és/vagy nitrogénatom közül választva, vagy biciklusos gyűrű, amely állhat két kondenzált, részben telített, teljes mértékben telített vagy teljes mértékben telítetlen 3-6-tagú gyűrűből, amelyek külön-külön egymástól függetlenül adott esetben 1-4 heteroatomot tartalmazhatnak nitrogénatom, kénatom és/vagy oxigénatom közül választva;
- M jelentése adott esetben egy gyűrűn szubsztituált, amennyiben a csoport monociklusos, vagy egy vagy mindkét gyűrűn szubsztituált, amennyiben a csoport biciklusos, ahol 1-3 szubsztituens lehet jelen szénatomhoz vagy nitrogénatomhoz kapcsolva; szubsztituensként szerepelhet egymástól függetlenül R^6 , R^7 vagy R^8 , ahol R^6 , R^7 és R^8 közül az egyik csoport jelentése adott esetben részben telített, teljes mértékben telített vagy teljes mértékben telítetlen 3-7-tagú gyűrű, amely 1-3 heteroatomot tartalmazhat egymástól függetlenül oxigénatom, kénatom és/vagy nitrogénatom közül választva, ahol a gyűrű adott esetben szubsztituálva lehet 1-4 szénatomos alkilcsoporttal, továbbá R^6 , R^7 és R^8 jelentése adott esetben hidroxil-, nitrocsoport, halogénatom, 1-4 szénatomos alkoxi-, (1-4 szénatomos alkoxi)-karbonil-, 1-4 szénatomos alkil-, formil-, 1-4 szénatomos alkanoil-, 1-4 szénatomos alkanoil-oxi-, (1-4 szénatomos alkanoil)-amino-, (1-4 szénatomos alkoxi)-karbonil-amino-, szulfonamido-, (1-4 szénatomos alkil)-szulfonamido-, amino-, mono-N- vagy di-N,N-(1-4 szénatomos alkil)-amino-, karbamoil-, mono-N- vagy di-N,N-(1-4 szénatomos alkil)-karbamoil-, ciano-, tiol-, 1-4 szénatomos alkil-tio-, 1-4 szénatomos alkil-szulfenil-, 1-4 szénatomos alkil-szulfonil-,

mono-N- vagy di-N,N-(1-4 szénatomos alkil)-amino-szulfonil-, 2-4 szénatomos alkenil-, 2-4 szénatomos alkinil- vagy 5-7 szénatomos cikloalkenilcsoport;

ahol a fentiekben említett, R⁶, R⁷ és R⁸ helyén álló 1-4 szénatomos alkoxi-, 1-4 szénatomos alkil-, 1-7 szénatomos alkanoil-, 1-4 szénatomos alkil-tio-, mono-N- vagy di-N,N-(1-4 szénatomos alkil)-amino-, vagy 3-7 szénatomos cikloalkil-csoportok adott esetben monoszubsztituáltak lehetnek egymástól függetlenül hidroxil-, (1-4 szénatomos alkoxi)-karbonil-, 3-7 szénatomos cikloalkil-, 1-4 szénatomos alkanoil-, 1-4 szénatomos alkanoil-amino-, 1-4 szénatomos alkanoil-oxi-, (1-4 szénatomos alkoxi)-karbonil-amino-, szulfonamido-, (1-4 szénatomos alkil)-szulfonamido-, amino-, mono-N- vagy di-N,N-(1-4 szénatomos alkil)-amino-, karbamoil-, mono-N- vagy di-N,N-(1-4 szénatomos alkil)-karbamoil-, ciano-, tiol-, nitro-, (1-4 szénatomos alkil)-tio-, 1-4 szénatomos alkil-szulfonil-, 1-4 szénatomos alkil-szulfonil- vagy mono-N- vagy di-N,N-(1-4 szénatomos alkil)-amino-szulfonil-csoporttal vagy adott esetben szubsztituálva lehetnek egy-kilenc fluoratómmal;

(b) kariporid vagy e vegyület gyógyászatilag megfelelő sója;

(c) eniporid vagy e vegyület gyógyászatilag megfelelő sója;

(d) BIIB 513 vagy e vegyület gyógyászatilag megfelelő sója;

(e) TY-12533 vagy e vegyület gyógyászatilag megfelelő sója; vagy

(f) SM-15681 vagy e vegyület gyógyászatilag megfelelő sója.

9. A 8. igénypont szerinti gyógyászati készítmény, amely (I) általános képletű vegyületként valamely alábbi vegyületet, vagy ennek prekursorját vagy gyógyászatilag megfelelő sóját vagy a prekursor megfelelő sóját tartalmazza:

[1-(2-klór-fenil)-5-metil-1H-pirazol-4-karbonil]-guanidin;

[5-metil-1-(2-trifluor-metil-fenil)-1H-pirazol-4-karbonil]-guanidin;

- [5-etil-1-fenil-1H-pirazol-4-karbonil] -guanidin;
- [5-ciklopropil-1-(2-trifluor-metil-fenil)-1H-pirazol-4-karbonil] -guanidin;
- [5-ciklopropil-1-fenil-1H-pirazol-4-karbonil] -guanidin;
- [5-ciklopropil-1-(2,6-diklór-fenil)-1H-pirazol-4-karbonil] -guanidin;
- [5-metil-1-(kinol-6-il)-1H-pirazol-4-karbonil] -guanidin;
- [5-metil-1-(naft-1-il)-1H-pirazol-4-karbonil] -guanidin;
- [5-ciklopropil-1-(kinol-5-il)-1H-pirazol-4-karbonil] -guanidin;
- [5-ciklopropil-1-(kinol-8-il)-1H-pirazol-4-karbonil] -guanidin;
- [3-metil-1-fenil-1H-pirazol-4-karbonil] -guanidin;
- [3-metil-1-(naft-1-il)-1H-pirazol-4-karbonil] -guanidin;
- [3-metil-1-(izokinol-5-il)-1H-pirazol-4-karbonil] -guanidin;
- [2-metil-5-fenil-2H-pirazol-3-karbonil] -guanidin;
- [2-metil-5-(naft-1-il)-2H-pirazol-3-karbonil] -guanidin;
- [5-metil-2-fenil-2H-1,2,3-triazol-4-karbonil] -guanidin;
- [5-metil-2-(3-metoxi-fenil)-2H-1,2,3-triazol-4-karbonil] -guanidin;
- [2-(3-bróm-fenil)-5-metil-2H-1,2,3-triazol-4-karbonil] -guanidin;
- [2-(naft-1-il)-5-metil-2H-1,2,3-triazol-4-karbonil] -guanidin;
- [2-(izokinol-5-il)-5-metil-2H-1,2,3-triazol-4-karbonil] -guanidin;
- [5-metil-2-(kinol-5-il)-2H-1,2,3-triazol-4-karbonil] -guanidin;
- [1-(naft-1-il)-5-ciklopropil-1H-pirazol-4-karbonil] -guanidin;
- [1-(2-klór-4-metil-szulfonil-fenil)-5-ciklopropil-1H-pirazol-4-karbonil] -
-guanidin;
- [1-(2-klór-fenil)-5-ciklopropil-1H-pirazol-4-karbonil] -guanidin;
- [1- [(2-trifluor-metil-4-fluor-fenil)-5-ciklopropil-1H-pirazol-4-karbonil] -
-guanidin;
- [1-(2-bróm-fenil)-5-ciklopropil-1H-pirazol-4-karbonil] -guanidin;
- [1-(2-fluor-fenil)-5-ciklopropil-1H-pirazol-4-karbonil] -guanidin;
- [1-(2-klór-5-metoxi-fenil)-5-ciklopropil-1H-pirazol-4-karbonil] -guanidin;

- [1-(2-klór-4-metil-amino-szulfonil-fenil)-5-ciklopropil-1H-pirazol-4-karbonil] -guanidin;
- [1-(2,5-diklór-fenil)-5-ciklopropil-1H-pirazol-4-karbonil] -guanidin;
- [1-(2,3-diklór-fenil)-5-ciklopropil-1H-pirazol-4-karbonil] -guanidin;
- [1-(2-klór-5-amino-karbonil-fenil)-5-ciklopropil-1H-pirazol-4-karbonil] -guanidin;
- [1-(2-klór-5-amino-szulfonil-fenil)-5-ciklopropil-1H-pirazol-4-karbonil] -guanidin;
- [1-(2-fluor-6-trifluor-metil-fenil)-5-ciklopropil-1H-pirazol-4-karbonil] -guanidin;
- [1-(2-klór-5-metil-szulfonil-fenil)-5-ciklopropil-1H-pirazol-4-karbonil] -guanidin;
- [1-(2-klór-5-dimetil-amino-szulfonil-fenil)-5-ciklopropil-1H-pirazol-4-karbonil] -guanidin;
- [1-(2-trifluor-metil-4-klór-fenil)-5-ciklopropil-1H-pirazol-4-karbonil] -guanidin;
- [1-(8-bróm-kinolin-5-il)-5-ciklopropil-1H-pirazol-4-karbonil] -guanidin;
- [1-(6-klór-kinolin-5-il)-5-ciklopropil-1H-pirazol-4-karbonil] -guanidin;
- [1-(indazol-7-il)-5-ciklopropil-1H-pirazol-4-karbonil] -guanidin;
- [1-(benzimidazol-5-il)-5-ciklopropil-1H-pirazol-4-karbonil] -guanidin;
- [1-(1-izokinolil)-5-ciklopropil-1H-pirazol-4-karbonil] -guanidin;
- [5-ciklopropil-1-(4-kinolil)-1H-pirazol-4-karbonil] -guanidin;
- [1-(indazol-6-il)-5-etil-1H-pirazol-4-karbonil] -guanidin;
- [1-(indazol-5-il)-5-etil-1H-pirazol-4-karbonil] -guanidin;
- [1-(benzimidazol-5-il)-5-etil-1H-pirazol-4-karbonil] -guanidin;
- [1-(1-metil-benzimidazol-6-il)-5-etil-1H-pirazol-4-karbonil] -guanidin;
- [1-(5-kinolil)-5-n-propil-1H-pirazol-4-karbonil] -guanidin;
- [1-(5-kinolil)-5-izopropil-1H-pirazol-4-karbonil] -guanidin;

- [5-etil-1-(6-kinolil)-1H-pirazol-4-karbonil] -guanidin;
 - [1-(2-metil-benzimidazol-5-il)-5-etil-1H-pirazol-4-karbonil] -guanidin;
 - [1-(1,4-benzodioxán-6-il)-5-etil-1H-pirazol-4-karbonil] -guanidin;
 - [1-(benzotriazol-5-il)-5-etil-1H-pirazol-4-karbonil] -guanidin;
 - [1-(3-klór-indazol-5-il)-5-etil-1H-pirazol-4-karbonil] -guanidin;
 - [1-(5-kinolil)-5-butyl-1H-pirazol-4-karbonil] -guanidin;
 - [5-propil-1-(6-kinolil)-1H-pirazol-4-karbonil] -guanidin;
 - [5-izopropil-1-(6-kinolinil)-1H-pirazol-4-karbonil] -guanidin;
 - [1-(indazol-7-il)-3-metil-1H-pirazol-4-karbonil] -guanidin;
 - [1-(2,1,3-benzotiadiazol-4-il)-3-metil-1H-pirazol-4-karbonil] -guanidin;
- és
- [3-metil-1-(kinol-5-il)-1H-pirazol-4-karbonil] -guanidin.

10. A 7. igénypont szerinti gyógyászati készítmény, amely komplementer modulátorként C5a inhibitort, oldható komplementer 1 típusú receptor inhibitort (sCR¹) vagy ennek analógját, vagy C1 észteráz inhibitort tartalmaz; metabolikus modulátorként piruvát-dehidrogenáz komplex felfelregulátort/aktivátort, piruvát dehidrogenáz kináz inhibitort, malonil-CoA-dekarboxiláz inhibitort, acetyl-CoA karboxiláz aktivátort, parciális zsírsav oxidáció (pFOX) inhibitort, 5' AMP-aktivált protein kináz (AMPK) inhibitort, karnitin-palmitoil transzferáz inhibitort, zsírsav CoA szintáz inhibitort tartalmaz; antiapoptikus szerként kaszpáz inhibitort; nitrogén-oxid szintázzal kapcsolatos szerként monofoszforil lipid A-t vagy ennek analógját, nitrogén-oxid donort, nitrogén-oxid szintáz aktivátort tartalmaz; endotelin konvertáló enzim inhibitorként S-17162-t, Na⁺/Ca⁺² cserélő izoform-1 (NCX-1) inhibitorként KB-R7943-at tartalmaz; poli (ADP-ribóz) szintetáz (PARS/PARP) inhibitorként 3-aminobenzamidot vagy (IV) általános képletű vegyületet vagy ennek gyógyászatilag megfelelő sóját, prekursorját, aktív metabolitját vagy szolvátját tartalmazza, ahol a (IV) általános képletben



- R^1 jelentése H, halogénatom, ciano- vagy adott esetben szubsztituált alkil-, alkenil-, alkinil-, cikloalkil-, heterocikloalkil-, aril-, vagy heteroarilcsoport; vagy $-C(O)-R^{10}$, ahol R^{10} jelentése hidrogénatom, vagy adott esetben szubsztituált alkil-, alkenil-, alkinil-, cikloalkil-, heterocikloalkil-, aril- vagy heteroarilcsoport;
- vagy $-OR^{100}$ vagy $NR^{100}R^{110}$, ahol R^{100} és R^{110} jelentése egymástól függetlenül H vagy adott esetben szubsztituált alkil-, alkenil-, alkinil-, cikloalkil-, heterocikloalkil-, aril- vagy heteroarilcsoport;
- R^2 jelentése H vagy alkilcsoport;
- R^3 jelentése H vagy alkilcsoport;
- R^4 jelentése H, halogénatom vagy alkilcsoport;
- X jelentése O vagy S; továbbá
- Y jelentése $(CR^5R^6)(CR^7R^8)_n$ vagy $N=C(R^5)$, ahol n értéke 0 vagy 1; R^5 és R^6 jelentése egymástól függetlenül H vagy adott esetben szubsztituált alkil-, alkenil-, alkinil-, cikloalkil-, heterocikloalkil-, aril- vagy heteroarilcsoport;
- továbbá R^7 és R^8 jelentése egymástól függetlenül H vagy adott esetben szubsztituált alkil-, alkenil-, alkinil-, cikloalkil-, heterocikloalkil-, aril- vagy heteroarilcsoport.

11. A 10. igénypont szerinti gyógyászati készítmény, amely C5a inhibitorként L-747981 jelzésű vegyületet vagy ennek gyógyászatilag megfelelő sóját, továbbá oldható 1-es típusú komplementer receptor (sCR^1) inhibitorként amidino-fenil-piroszölősavat (APPA); piruvát dehidrogenáz komplex felfelé-regulátort/aktivátort tartalmaz, ahol az említett piruvát dehidrogenáz kináz inhibitorként diklór-acetátot (DCA), parciális zsírsav oxidációs (pFOX) inhibitorként ranolazint vagy trimetazidint; karnitin-palmitoil transzferáz inhibitorként etomoxirt, zsírsav CoA szintáz inhibitorként triaszcin C-t, kaszpáz in-

hibitorként (II) általános képletű vegyületet tartalmaz, ahol a (II) általános képletben

R^1 és R^2 jelentése a nitrogénatommal együtt, amelyhez kapcsolódnak, 4-7-tagú gyűrű;

R^3 és R^4 a nitrogénatommal együtt, amelyhez kapcsolódnak, 4-7-tagú gyűrű; továbbá

R jelentése benzoil- vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport;

vagy (III) általános képletű vegyületet alkalmazunk - ahol a képletben

R^1 jelentése hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport; R^2 jelentése 1-10 szénatomos alkilcsoport, amely adott esetben szubsztituálva lehet aril-(1-4 szénatomos alkil)-csoporttal, adott esetben szubsztituált heteroaril-(1-4 szénatomos alkil)-, adott esetben szubsztituált 3-7 szénatomos cikloalkil-csoport vagy R^1 és R^2 a nitrogénatommal együtt, amelyhez kapcsolódnak, 3-10-tagú gyűrűt képeznek, amely gyűrű adott esetben egy további heteroatomot tartalmazhat oxigénatom, nitrogénatom és/vagy kénatom közül választva; R^3 és R^4 jelentése 1-6 szénatomos alkilcsoport, hidrogénatom, nitrocsoport vagy halogénatom; továbbá R^5 jelentése 1-6 szénatomos alkilcsoport, hidrogénatom, aril-alkil- vagy heteroaril-alkil-csoport;

ahol a készítmény említett monofoszforil-lipid A-ként vagy e vegyület analógjaként RC-552 (MPL-C) vagy ONO-4007 vegyületet, nitrogén-oxid donorként nipridet, továbbá nitrogén-oxid szintáz aktivátorként aminoguanidint vagy N(G)-monometil-L-arginint (L-NMMA) tartalmaz.

12. Eljárás iszkémiás rendellenességéből származó szövetkárosodás csökkentésére, a z z a l j e l l e m e z v e , hogy egy emlősnek, akinek ilyen kezelésre szüksége van, hatásos mennyiségben 7. igénypont szerinti gyógyászati készítményt adunk.



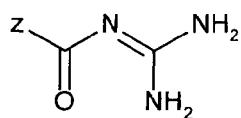
13. A 12. igénypont szerinti eljárás, a z z a l j e l l e m e z v e , h o g y szövetként agy-, szív-, máj-, vese-, tüdő-, bél-, vázizom-, lép-, hasnyálmirigy-, ideg-, gerinc-, retina-, ér- és bélszövetet kezelünk.

14. Készlet, amely megfelelő mennyiségű 1-es típusú nátrium-hidrogén cserélő inhibitor és gyógyászatilag megfelelő vivőanyagot, segédanyagot vagy hígítószer tartalmaz egy első dózisegység alakjában; továbbá egy második vegyületet, valamint gyógyászatilag megfelelő vivőanyagot, segédanyagot vagy hígítószer tartalmaz egy második dózisegység formájában, ahol második vegyületként jelen lehet (a) komplementer modulátor, (b) metabolikus modulátor, (c) antiapoptikus szer, (d) nitrogén-oxid szintázal kapcsolatos szer vagy (e) enzim/fehérje modulátor, ami lehet protein kináz C aktivátor, endotelin átalakító enzim inhibitor, szövet-aktivált fibrinolitikus inhibitor (TAFI), $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ cserélő izoform-1 (NCX-1) inhibitor, továbbá poli (ADP-ribóz) szintetáz (PARS/PARP) inhibitor, valamint ezen kívül a készlet egy konténert tartalmaz.

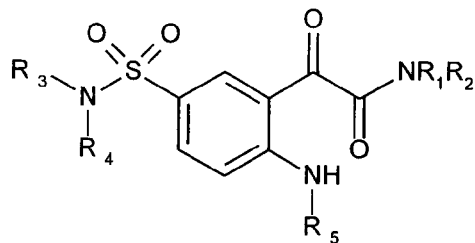
A közp. 10/18
2002. JÚL 19.

A meghatalmazott:

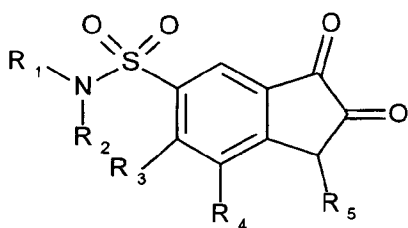
ifj. Szentpéteri Adám
szabadalmi ügyvivő
az S.B.G. & K. Szabadalmi Ügyvivői Iroda
tagja
H-1062 Budapest, Andrássy út 113.
Telefon: 461-1000 Fax: 461-1099

NYOMDAPÉLDÁN
MÁSOLATA

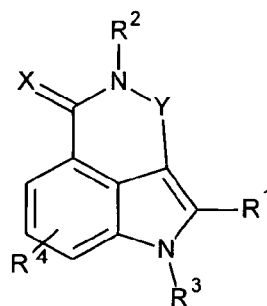
(I)



(II)



(III)



(IV)

