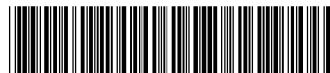




(19) REPUBLIKA HRVATSKA
DRŽAVNI ZAVOD ZA
INTELEKTUALNO VLASNIŠTVO



(10) Identifikator
dokumenta:

HR P960430 A2

HR P960430 A2

(12) PRIJAVA PATENTA

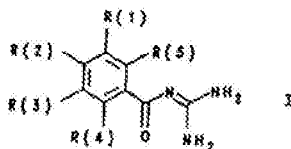
(51) MKP: (21) Broj prijave: P960430A
C07C 279/22 (2006.01) (22) Datum podnošenja prijave patenta: 25.09.1996.
A61K 31/155 (2006.01) (43) Datum objave prijave patenta: 28.02.1998.

(31) Broj prve prijave: 95115240.4 (32) Datum podnošenja prve prijave: 27.09.1995. (33) Država ili organizacija podnošenja prve prijave: EP

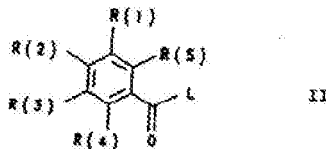
(71) Podnositelj prijave: **HOECHST Aktiengesellschaft, 65926 Frankfurt am Main 80, DE**
(72) Izumitelj: **Andreas Weichert, Leipziger Strasse 21, 63329 Egelsbach, DE**
Joachim Brendel, Landgrabenstrasse 23, 61118 Bad Vilbel, DE
Heinz-Werner Kleemann, Mainstrasse 29, 65474 Bischofsheim, DE
Hans-Jochen Lang, Rüdeshheimer Strasse 7, 65719 Hofheim, DE
Jan-Robert Schwark, Loreleistrasse 63, 65929 Frankfurt, DE
Udo Albus, Am Römerkastell 9, 61197 Florstadt, DE
Wolfgang Scholz, Unterortstrasse 30, 65760 Eschborn, DE
(74) Zastupnik: **CPZ - CENTAR ZA PATENTE d.d., Zagreb, HR**

(54) Naziv izuma: **SUPSTITUIRANI BENZOILGVANIDINI, POSTUPCI ZA NJIHUVU PROIZVODNJU, NJIHOVA UPOTREBA KAO LIJEKOVA ILI DIJAGNOSTIKA TE LIJEKOVI KOJI IH SADRŽE**

(57) Sažetak: Supstituirani benzoilgvanidini, postupci za njihovu proizvodnju, njihova upotreba kao lijekova ili dijagnostika, te lijekovi koji ih sadrže
Spoj formule I

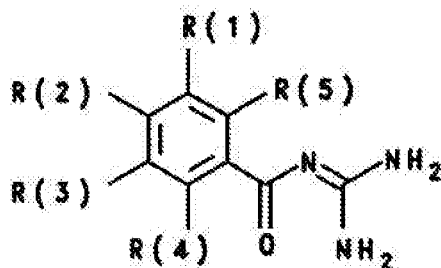


u kojoj supstituenti imaju značenja navedena u opisu, te njegove farmaceutski podnošljive soli koje dobivaju se kemijskom pretvorbom spoja II



s gvanidinom, gdje R(1) do R(5) imaju navedena značenja, a L predstavlja laku nukleofilnu otpusnu skupinu koja se može supstituirati. Spojevi I su istaknuti terapeutici srčanog kružnog toka.

Izum se odnosi na benzoilgvanidin formule I



I

5

u kojoj

barem jedan od supstituenata R(1), R(2) i R(3) predstavlja R(6) -C(OH)₂;

10 R(6) predstavlja ravan ili razgranat perfluoralkil s 1, 3 ili 3 ugljikova atoma;

a preostali od supstituenata R(1), R(2) i R(3) međusobno neovisno predstavljaju vodik, OH, F, Cl, Br, J, alkil s 1, 2, 3, 4, 5 ili 6 ugljikovih atoma, cikloalkil s 3, 4, 5 ili 6 ugljikovih atoma, alkoksi s 1, 2, 3 ili 4 ugljikova atoma ili fenoksi, koji je nije supstituiran ili je supstituiran s 1 do 3 supstituenta odabrana iz skupine koju čine F, Cl, metil i metoksi; ili

15 preostali od supstituenata R(1), R(2) i R(3) međusobno neovisno predstavljaju alkil-SO_x, -CR(7)=CR(8)R(9) ili

-C=CR(9);

X je nula, 1 ili 2;

20 R(7) predstavlja vodik ili metil;

R(8) i R(9), međusobno neovisno, predstavljaju vodik, alkil s 1, 2, 3 ili 4 ugljikova atoma, cikloalkil s 3, 4, 5, 6, 7 ili 8 ugljikovih atoma ili fenil, koji nije supstituiran ili je supstituiran si do 3 supstituenta odabrana iz skupine koju čine F, Cl, CF₃, metil i metoksi; ili

25 preostali od supstituenata R(1), R(2) i R(3) međusobno neovisno predstavljaju fenil, C₆H₅-(C₁-C₄)-alkil, naftil, bifenilil, kinolinil, izokinolinil ili imidazolil,

pri čemu su kinolinil, izokinolinil ili imidazolil međusobno vezani preko C ili N, i pri čemu fenil, C₆H₅-(C₁-C₄)-alkil, naftil, bifenilil, kinolinil, izokinolinil ili imidazolil nisu supstituirani ili su supstituirani s 1 do 3 supstituenta odabrana iz skupine koju čine F, Cl, CF₃, CH₃, metoksi, hidroksi, amino, metilamino i dimetilamino; ili

30 preostali od supstituenata R(1), R(2) i R(3) međusobno neovisno predstavljaju SR(10), -OR(10), -CR(10)R(11)R(12);

R(10) predstavlja -C_fH_{2f}-(C₃-C₈)-cikloalkil, kinolinil, izokinolinil, piridinil, imidazolil ili fenil, pri čemu aromatski sistemi kinolinil, izokinolinil, piridinil, imidazolil ili fenil nisu supstituirani ili su supstituirani s 1 do 3 supstituenta odabrana iz skupine koju čine F, Cl, CF₃, CH₃, metoksi, hidroksi, amino, metilamino i dimetilamino;

f je nula, 1 ili 2;

R(11) i R(12), međusobno neovisno o definiciji za R(10), predstavljaju vodik ili alkil s 1, 2, 3 ili 4 ugljikova atoma;

40 R(4) i R(5), međusobno neovisno predstavljaju vodik, alkil s 1, 2 ili 3 ugljikova atoma, F, Cl, Br, J, CN, OR(13), NR(14)R(15), -(CH₂)_n-(CF₂)_o-CF₃;

R(13), R(14) i R(15) međusobno neovisno predstavljaju vodik ili alkil si, 2, 3 ili 4 ugljikova atoma;

n je nula ili 1;

45 o je nula, 1 ili 2; te njihove farmaceutski prihvatljive soli.

Prednost imaju spojevi formule I, u kojima barem jedan od supstituenata R(1), R(2) i R(3) predstavlja CF₃-C(OH)₂:-

50 a preostali od supstituenata R(1), R(2) i R(3) međusobno neovisno predstavljaju vodik, F, Cl, alkil s 1, 2, 3, 4, 5 ili 6 ugljikovih atoma, cikloalkil s 3, 4, 5 ili 6 ugljikovih atoma, alkoksi s 1, 2, 3 ili 4 ugljikova atoma ili fenoksi, koji nije supstituiran ili je supstituiran s 1 do 3 supstituenta odabrana iz skupine koju čine F, Cl, metil i metoksi; ili

preostali od supstituenata R(1), R(2) i R(3) međusobno neovisno predstavljaju alkil-SO_x, -CR(7)=CR(8)R(9) ili

-OCR (9) ;

X je nula, 1 ili 2;

R(7) predstavlja vodik ili metil;

5 R(8) i R(9), međusobno neovisno, predstavljaju vodik, alkil s 1, 2, 3 ili 4 ugljikova atoma, cikloalkil s 3, 4, 5, 6, 7 ili 8 ugljikovih atoma ili fenil, koji nije supstituiran ili je supstituiran s 1 do 3 supstituenta odabrana iz skupine koju čine F, Cl, CF₃, metil i metoksi; ili

10 preostali od supstituenata R(1), R(2) i R(3) međusobno neovisno predstavljaju fenil, C₆H₅-(C₁-C₂)-alkil, naftil, bifenilil, kinolinil, izokinolinil ili imidazolil, pri čemu su kinolinil, izokinolinil ili imidazolil međusobno vezani preko C ili N, i pri čemu fenil, C₆H₅-(C₁-C₄)-alkil, naftil, bifenilil, kinolinil, izokinolinil ili imidazolil nisu supstituirani ili su supstituirani s 1 do 3 supstituenta odabrana iz skupine koju čine F, Cl, CF₃, CH₃, metoksi, hidroksi, amino, metilamino i dimetilamino; ili

15 preostali od supstituenata R(1), R(2) i R(3) međusobno neovisno predstavljaju SR(10), -OR(10), -CR(10)R(11)R(12);

R(10) je -C_fH_{2f}- (C₃-C₈) -cikloalkil, kinolinil, izokinolinil, piridinil, imidazolil ili fenil, pri čemu su aromatski sistemi kinolinil, izokinolinil, piridinil, imidazolil ili fenil nisu supstituirani ili su supstituirani s 1 do 3 supstituenta odabrana iz skupine koju čine F, Cl, CF₃, CH₃, metoksi, hidroksi, amino, metilamino i dimetilamino;

20

f je nula ili 1;

R(11) i R(12), međusobno neovisno o definiciji za R(10), predstavljaju vodik ili alkil s 1, 2, 3 ili 4 ugljikova atoma;

R(4) i R(5), međusobno neovisno, predstavljaju vodik, alkil s 1, 2 ili 3 ugljikova atoma, F, Cl, OH, metoksi, NH₂, - (CF₂)_o-CF₃;

25 o je nula ili 1; te njihove farmaceutski prihvatljive soli.

Posve naročitu prednost imaju spojevi formule I, u kojoj

R(1) predstavlja CF₃-C(OH)₂-;

30 R(2) i R(3) međusobno neovisno predstavljaju vodik, F, Cl, alkil s 1, 2, 3 ili 4 ugljikova atoma, cikloalkil s 3, 4, 5 ili 6 ugljikovih atoma, alkoksi s 1, 2, 3 ili 4 ugljikova atoma ili fenoksi, koji nije supstituiran ili je supstituiran s 1 do 3 supstituenta odabrana iz skupine koju čine F, Cl, metil i metoksi;

Ili

35 R(2) i R(3), međusobno neovisno, predstavljaju

-CR(7)=CR(8)R(9) ili -C=CR(9) ;

R(7) predstavlja vodik ili metil;

40 R(8) i R(9), međusobno neovisno, predstavljaju vodik, alkil s 1, 2, 3 ili 4 ugljikova atoma, cikloalkil s 3, 4, 5, 6, 7 ili 8 ugljikovih atoma ili fenil, koji nije supstituiran ili je supstituiran si do 3 supstituenta odabrana iz skupine koju čine F, Cl, CF₃, metil i metoksi; ili

R(2) i R(3), međusobno neovisno, predstavljaju fenil, C₆H₅- (C₁-C₂) -alkil, naftil, bifenilil, kinolinil, izokinolinil ili imidazolil,

45 pri čemu su kinolinil, izokinolinil ili imidazolil međusobno vezani preko C ili N, i pri čemu su fenil, C₆H₅-(C₁-C₄)-alkil, naftil, bifenilil, kinolinil, izokinolinil ili imidazolil nisu supstituirani ili su supstituirani s 1 do 3 supstituenta odabrana iz skupine koju čine F, Cl, CF₃, CH₃, metoksi, hidroksi, amino, metilamino i dimetilamino; ili

R(2) i R(3), međusobno neovisno, predstavljaju SR(10), -OR(10), -CR(10)R(11)R(12) ;

50 R(10) je -C_fH_{2f}-(C₃-C₈)-cikloalkil, kinolinil, izokinolinil, piridinil, imidazolil ili fenil, pri čemu aromatski sistemi kinolinil, izokinolinil, piridinil, imidazolil ili fenil nisu supstituirani ili su supstituirani s 1 do 3 supstituenta odabrana iz skupine koju čine F, Cl, CF₃, CH₃, metoksi, hidroksi, amino, metilamino i dimetilamino;

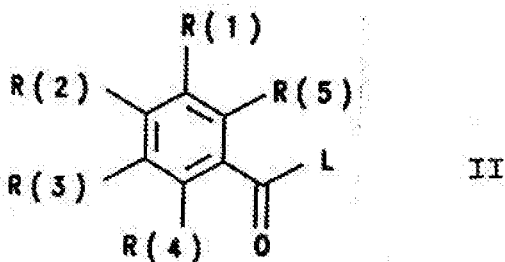
f je nula ili 1;

R(11) i R(12), međusobno neovisno o definiciji za R(10), predstavljaju vodik ili alkil s 1, 2, 3 ili 4 ugljikova atoma;

55 R(4) i R(5), međusobno neovisno, predstavljaju vodik, alkil s 1, 2 ili 3 ugljikova atoma, F, Cl, OCH₃, -CF₃; te njihove farmaceutski prihvatljive soli.

Označeni alkilni ostaci mogu biti ravnog ili razgranatog lanca.

60 Izum se također odnosi nadalje na postupak za proizvodnju spoja I, koji je naznačen time, da se spoj formule II



kemijski pretvori s gvanidinom, u kojem R(1) do R(5) imaju navedena značenja, a L predstavlja laku nukleofilnu otpusnu skupinu, koja se može supstituirati, i da se po potrebi prevede u svoju farmakološki podnošljivu sol.

Aktivirani kiselinski derivati formule II, u kojoj L predstavlja alkoksi-, ponajprije metoksi skupinu, fenoksi, feniltio, metiltio, 2-piridiltio skupinu, heterocikl s dušikom, ponajprije 1-imidazolil, dobiju se prikladno na sam po sebi poznat način iz klorida osnovnih karbonskih kiselina (formula II, L = Cl), koji se opet sa svoje strane na sam po sebi poznat način pripreme od osnovnih karbonskih kiselina (formula II, L = OH), primjerice s tionilkloridom.

Pored klorida karbonskih kiselina formule II (L = Cl) aktivirani kiselinski derivati formule II mogu se proizvesti na sam po sebi poznat način izravno iz osnovnih derivata benzojeve kiseline (formula II, L = OH), kao primjerice metilester formule II sa L = OCH₃ obradom s plinovitim HCl u metanolu, imidazolid formule II obradom s karbonildiimidazolom [L = 1-imidazolil, Staab, Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 1, 351-367 (1962)], miješani anhidridi II sa, C1-COOC₂H₅ ili tosilkloridom u prisutnosti trietilamina u inertnom otapalu. Aktiviranje benzojeve kiseline može se također provesti s dicikloheksilkarbodiimidom (DGC) ili s O-[(cijano(etoksikarbonil)metilen)amino]-1, 1, 3, 3-tetrametil-uronij-tetrafluorboratom ("TOTU") [Weiss i Krommer, Chemiker Zeitung 98, 817 (1974)]. Niz prikladnih metoda za proizvodnju aktiviranih derivata karbonskih kiselina formule II naveden je zajedno s izvornom literaturom u J. March, Advanced Organic Chemistry, treće izdanje (John Wiley & Sons, (1985), str. 350.

Kemijska pretvorba aktiviranog derivata karbonske kiseline formule II s gvanidinom odvija se na sam po sebi poznat način u protičkom ili aprotičkom polarnom, ali inertnom organskom otapalu. Pri tome, kod kemijske pretvorbe metilestera benzojeve kiseline (II, L = OMe) s gvanidinom kao otapala dobrim su se pokazali metanol, izopropanol ili THF pri 20°C do vrelišta tog otapala. Kod većine pretvorbi spojeva II s gvanidinom bez soli korisno je raditi u aprotičnim inertnim otapalima kao što su THF, dimetoksietan, dioksan. Kod pretvorbe II s gvanidinom, uz upotrebu baze kao primjerice NaOH, kao otapalo se također može upotrijebiti voda. Ako L predstavlja Cl, korisno je raditi uz dodatak kiselinskog akceptora, npr. u obliku suviška gvanidina, zbog vezanja halogenovodične kiseline.

Jedan dio osnovnih: derivata benzojeve kiseline formule II je poznat i opisan je u literaturi. Nepoznati spojevi formule II mogu se proizvesti po metodama poznatim iz literature. Dobiveni derivati benzojeve kiseline najprije se pretvaraju s vodenom natrijevom lužinom u odgovarajuće bis-hidroksi spojeve i zatim po jednoj, od gore opisanih varijanti postupka pretvaraju se u spojeve I prema izumu.

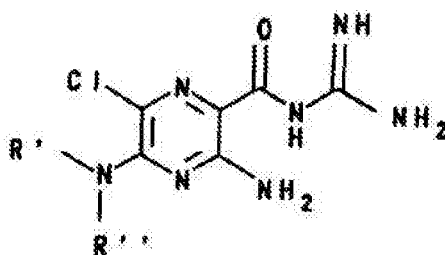
Uvođenje nekolicine supstituenata uspjeva po metodama poznatim iz literature poprečnim povezivanjem aril-halogenida, odnosno ariltrifalata, s primjerice organo-stananima, organskim kiselinama bora ili organoboranima ili organskim spojevima bakra ili cinka, s paladijem kao katalizatorom.

Uvođenje nekih supstituenata vrši se po metodama poznatim iz literature nukleofilnom supstitucijom na aromatima.

Benzoilgvanidini I su općenito slabe baze i mogu vezati kiseline uz tvorbu soli. Kao kiselinske adicijske soli u obzir dolaze sve soli farmakološki podnošljivih kiselina, primjerice halogenidi, laktati, sulfati, citrati, tartarati, acetati, fosfati, metilsulfonati, p-toluol-sulfonati.

Spojevi I su supstituirani acilgvanidini.

Najistaknutiji zastupnik acilgvanidina je derivat pirazina amilorid, koji se upotrebljava u terapiji kao diuretik koji štedi kalij. Brojni daljnji spojevi tipa amilorida opisani su u literaturi, kao primjerice dimetilamilorid ili etilizopropilamilorid.



Amilorid: R', R'' = H

Dimetilamilorid: R', R'' = CH₃

5 Etilizopropilamilorid: R' = C₂H₅, R'' = CH(CH₃)₂

Poznata su nadalje istraživanja koja ukazuju na antiaritmická svojstva amilorida (Cirkulation 79, 1257-63 (1989)). Međutim, širokoj primjeni kao antiaritmika suprotstavlja se to da je taj efekt samo slabo izražen i prati ga smanjenje krvnog tlaka i saluretičko djelovanje, a ta sporedna djelovanja nepoželjna su kod liječenja poremećaja ritma srca.

10

Antiaritmická svojstva amilorida bila su potvrđena također i u pokusima na izoliranim srcima životinja (Eur. Heart J. 9 (suppl. 1) : 167 (1988) (knjiga sažetaka). Tako je primjerice na srcima štakora bilo nađeno da se umjetno izazvano treperenje klijetke moć potpuno potisnuti amiloridom. Još jači od amilorida u tom modclu bio je gore spomcnuti derivat amilorida etilizopropilamilorid.

15

U US patentnom spisu 5 091 394 (HOE 89/F 288) opisani su benzoilgvanidini koji u ostatku R(1) na odgovarajućem mjestu nose vodikov atom. Iz EP-A-0 556 674 (HOE 92/F 034) poznati su benzoilgvanidini u kojima supstituenti nemaju značenja naznačena prema predloženom izumu.

20

U US patentu 3 780 027 spomenuti su acilgvanidini koji su strukturno slični spojevima formule I i odvođe se od komercijalnih petljastih diuretika, kao Bumetanida, dakle također spojeva koji nisu fluorirani. Kod tih spojeva izvješćuje se o jakoj salidiuretičkoj učinkovitosti.

25

Nasuprot tome, u usporedbi s poznatim benzoilgvanidinima, npr. US-PS 5 091 394 (HOE 89/F 288) ili europskoj patentnoj prljavi 602 522 (HOE 92/F 404), spojevi prema izumu odlikuju se time da noviji supstituent R(1)-C(OH)₂ zbog geminalne bis-hidroksi funkcionalnosti daje spojevima I visoku topivost u vodi.

30

Iznenadujuće je bilo da spojevi prema izumu ne pokazuju neželjena i štetna salidiuretička, već imaju veoma dobra antiaritmická svojstva, koja su primjerice važna za liječenje bolesti kod kojih se pojavljuje nedostatak kisika. Zbog svojih farmakoloških svojstava spojevi I su izrazito prikladni kao antiaritmická lijekovi s kardioprotektivnom komponentom za profilaksu infarkta i liječenje infarkta, te za liječenje angine pectoris, pri čemu oni također preventivno inhibiraju ili jako smanjuju patofiziološke procese kod nastanka ishemijski induciranih ozljeda, naročito kod izazivanja ishemijski induciranih srčanih aritmija. Zbog svog zaštitnog djelovanja protiv patoloških hipoksičkih i ishemijskih situacija spojevi prema izumu formule I zbog inhibicije staničnog mehanizma izmjene Na⁺/H⁺ mogu se upotrijebiti kao lijekovi za liječenje svih akutnih ili kroničnih ozljeda izazvanih ishemijom ili time induciranih primarnih ili sekundarnih oboljenja. To se odnosi na njihovu upotrebu kao lijekova kod operativnih zahvata, npr. kod transplantacija organa, pri čemu se spojevi mogu upotrijebiti za zaštitu organa u darovatelju prije i tijekom uzimanja, za zaštitu izvađenih organa, primjerice za obradu ili njihovo odlaganja u fiziloškim tekućim kupeljima, kao također i kod prenošenja u organizam primatelja. Spojevi su također dragocjeni protektivno učinkoviti lijekovi kod provedbe angioplastičnih operativnih zahvata, primjerice na srcu, kao također i na perifernim krvnim žilama. U skladu s njihovim protektivnim djelovanjem protiv ishemijski induciranih ozljeda spojevi su također prikladni kao lijekovi za liječenje ishemije nervnog sistema, naročito središnjeg nervnog sistema, pri čemu su oni prikladni npr. za liječenje udara kapi ili moždanog edema. Spojevi prema izumu formule I prikladni su nadalje također za liječenje oblika šoka, kao primjerice alergijskog, kardiogenog, hipovolemičkog i bakterijskog šoka.

45

Nadalje, spojevi prema izumu formule I odlikuju se jakim inhibicijskim djelovanjem na proliferaciju stanica, primjerice staničnu proliferaciju fibroplasta i proliferaciju glatkih mišićnih stanica žila. Zbog toga spojevi formule I dolaze u obzir kao dragocjeni terapeutici za bolesti kod kojih stanična proliferacija predstavlja primarni ili sekundarni uzrok, i zbog toga se mogu upotrijebiti kao antiaterosklerotici, sredstva protiv dijabetičkih kasnih komplikacija, raka, fibrotičkih bolesti kao plućne fibroze, jetrene fibroze ili fibroze bubrega, hipertrofije ili hiperplazije organa, naročito kod hipertrofije prostate, odnosno hipertrofije prostate.

50

Spojevi prema izumu su učinkoviti inhibitori staničnih antiportera natrij-protona (izmjenjivača Na^+/H^+) koji su također u takovim stanicama povišeni kod brojnih bolesti (esencijalna hipertenzija, ateroskleroza, dijabetes, itd.), mjerenja su lako dostupna, kao primjerice u eritrocitima, trombocitima ili leukocitima. Spojevi prema izumu prikladni su stoga kao istaknuto i jednostavno znanstveno sredstvo, primjerice za upotrebu u dijagnostici za određivanje i razlikovanje određenih oblika hipertenzije, ali također i za aterosklozu, dijabetes, proliferativne bolesti itd. Nadalje, spojevi formule I prikladni su za preventivnu terapiju za sprečavanje geneze visokog krvnog tlaka, primjerice esencijalne hipertenzije.

Pri tome lijekovi koji sadrže spoj I mogu aplicirati oralno, parenteralno, intravenski, rektalno ili inhalacijom, pri čemu aplikacija kojoj se daje prednost ovisi o dotičnoj pojavnosti bolesti. Pri tome spojevi I mogu doći u primjenu sami ili zajedno s galenskim pomoćnim tvarima i to kako u veterini, tako također i u humanoj medicini.

Pomoćne tvari prikladne za željenu formulaciju lijeka poznate su stručnjaku na osnovu njegovog stručnog znanja. Pored otapala, sredstava za tvorbu gela, podloga za čepiće, pomoćnih tvari za tablete i drugih nosača aktivne tvari, mogu se upotrijebiti, primjerice, i antioksidanti, dispergatori, emulgatori, sredstva protiv pjenjenja, sredstva za korekciju ukusa, konzervansi, sredstva za pospješivanje otapanja ili bojila.

Za oralnu aplikaciju aktivni spojevi pomiješaju se s prikladnim dodatnim tvarima, kao nosećim tvarima, stabilizatorima ili inertnim sredstvima za razrjeđenje i uobičajenim metodama prevode se u prikladne oblike za davanje, kao tablete, dražeje, kapsule, vodene, alkoholne ili uljne otopine. Kao inertni nosači mogu se upotrijebiti npr. guma arabika, magnezijev oksid, magnezijev karbonat, kalijev fosfat, mliječni šećer, glukoza ili škrob, naročito kukuruzni škrob. Pri tome pripravak može biti suhi ili također i vlažan granulat. Kao uljni nosači ili kao otapala dolaze u obzir primjerice biljna ili životinjska ulja, kao ulje suncokreta ili riblje jetreno ulje.

Za subkutanu ili intravensku aplikaciju aktivni spojevi s uobičajenim tvarima kao sredstvima za pospješivanje otapanja, emulgatorima ili drugim pomoćnim tvarima po želji se prevedu u otopine, suspenzije ili emulzije. Kao otapala dolaze u obzir npr. voda, fiziološka otopina kuhinjske soli ili alkoholi, npr. etanol, propanol, glicerol, a također i otopine šećera, kao otopine glukoze ili manita, ili također mješavina različitih navedenih otapala.

Kao farmaceutske formulacije; za davanje u obliku aerosola ili spreja prikladne su npr. otopine, suspenzije ili emulzije aktivne tvari formule I u farmaceutski nedvojbenom otapalu, - naročito etanolu ili vodi, ili mješavini takovih otapala.

Po potrebi formulacija može sadržavati još i druge farmaceutske pomoćne tvari kao tenzide, emulgatore i stabilizatore, te potisni plin. Takav pripravak sadrži aktivnu tvar obično koncentracijom od otprilike 0,1 do 10, naročito od otprilike 0,3 do 3 nas. %.

Doziranja aktivne tvari formule I kod davanja i učestalost davanja ovise o jačini djelovanja i trajanju djelovanja upotrijebljenog spoja, a osim toga također i o vrsti i jačini liječene bolesti, te o vrsti, starosti, težini i individualnoj podražljivosti liječenog sisavca.

U prosjeku dnevna doza spojeva formule I kod pacijenta teškog otprilike 75 kg iznosi najmanje 0,001 mg/kg, ponajprije 0,01 mg/kg, do najviše 10 mg/kg, ponajprije 1 mg/kg tjelesne težine. Kod akutnih izbijanja bolesti, otprilike neposredno nakon pretrpjenog srčanog infarkta, mogu biti potrebna također i viša, a prije svega češća doziranja, npr. do 4 pojedinačne doze po danu. Naročito kod i.v. primjene, eventualno kod pacijenta s infarktom na stanici za intenzivnu njegu može biti potrebno i do 200 mg po danu.

Popis kratica:

MeOH	metanol
DMF	N, N-dimetilformamid
NBS	N-bromsukcinimid
AIBN	α, α -azo-bis-izobutironitril
EI	udar elektrona
DCI	desorpcijska kemijska ionizacija
RT	sobna temperatura
EE	etilacetat (EtOAc)
DIP	diizopropileter
MTB	metil-terc.butileter
mp	talište
HEP	n-heptan
DME	dimetoksietan
FAB	bombardiranje s brzim atomima
CH_2Cl_2	diklormetan

THF	tetrahidrofuran
eq.	ekvivalent
ES	ionizacija elektrosprejem

5 Ekperimentalni dio

Opći propis za proizvodnju benzoil-gvanidina (I)

Varijanta A: iz benzojeve kiseline (II, L = OH)

10

0,01 M derivata benzojeve kiseline formule II otopi se, odnosno suspendira u 60 ml bezvodnog THF i zatim se pomiješa s 1,78 g (0/011 M) karbonildiimidazola. Nakon miješanja preko 2 sata pri sobnoj temperaturi u reakcijsku otopinu doda se 2,95 g (0,05 M) gvanidina. Nakon miješanja preko noći THF se odstrani destilacijom pod smanjenim tlakom (Rotavapor), pomiješa se s vodom, s 2NHCl namjesti na pH 6 do 7 i odgovarajući benzoilgvanidin (formule I) se odfiltrira. Tako dobiveni benzoilgvanidini mogu se prevesti obradom s vodenom, metanolnom ili eterskom solnom kiselinom ili s drugim farmakološki podnošljivim kiselinama u odgovarajuće soli.

15

Opći propis za proizvodnju benzoil-gvanidina (I.)

20 Varijanta B: iz alkilestera benzojeve kiseline (II, L - O-alkil)

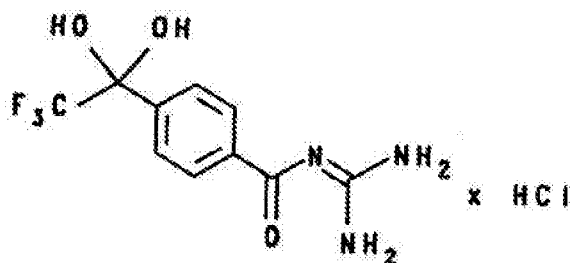
5 mmolova alkilestera benzojeve kiseline formule II i 25 mmolova gvanidina (slobodne baze) otopi se u 15 ml izopropanola ili suspendira u 15 ml THF-a i do potpune kemijske pretvorbe (tankoslojna kontrola) grije se pod reflusom (tipično vrijeme reakcije je 2 do 5 sati) . Otapalo se odstrani destilacijom pod smanjenim tlakom (Rotavapor), preuzme se u 300 ml EE i 3 puta ispere s otopinom NaHCO₃. Osuši se preko Na₂SO₄, otapalo se odstrani destilacijom u vakuumu i kromatografira se na silika gelu s prikladnim protočnim sredstvom, npr. EE/MeOH 5:1. (Tvorba soli kao u varijanti A).

25

Primjer 1

30

4- (1', 1'-bis-hidroksi-2', 2', 2'-trifluor) -etil-benzoilgvanidin hidroklorid



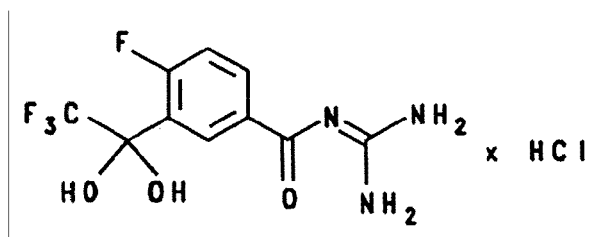
35 Bezbojni kristali. MS (ESI) M⁺+H: 278

Put sinteze:

Iz 4-trifluoracetil-benzojeve kiseline po općem propisu, varijanta A.

40 Primjer 2

4-fluor-3- (1', 1'-bis-hidroksi-2', 2', 2'-trifluor) -etil-benzoilgvanidin hidroklorid



45

Bezbojni kristali.

MS (ESI) M⁺+H: 296

Put sinteze:

- 5 a) 4-fluor-3-trifluoracetil-benzojeva kiselina iz 3-brom-4-fluor-benzojeve kiseline izmjenom halogen-metal s n-butil-litijem pri -70°C u THF-u i na kraju trifluor-acetiliranje pomoću N-trifluoracetil-piperidina, obrada s vodom. Bezbojno ulje.
 $\text{M}^+\text{+H}$: 255.
- 10 b) Klorid 4-fluor-3-trifluoracetil-benzojeve kiseline iz a) grijanjem s tionilkloridom u toluolu. Smeđkasto ulje.
 $\text{M}^+\text{+H}$: 273.
- c) 4-fluor- (3- (1', 1' -bis-hidroksi-2', 2', 2' -trifluor) -etil-benzoilgvanidin hidroklorid, miješanjem s gvanidinora pri sobnoj temperaturi u THF-u 4 sata i na kraju tvorba hidroklorida s eterskim klorovodikom.

Primjer 3

15 4-izopropil- (3- (1', 1' -bis-hidroksi-2', 2', 2' -trifluor) -etil- benzoilgvanidin hidroklorid
 Bezbojni kristali.
 MS (ESI) $\text{M}^+\text{+H}$: 320.

Put sinteze:

- 20 a) 3-brom-4-izopropil-benzojeva kiselina, iz 3-amino-4-izopropil-benzojeve kiseline diazotiranjem s natrijevim nitritom u ledenoj octenoj kiselini pri 0°C i na kraju Sandmeyerova reakcija s bakar(I)bromidom u vodenoj HBr pri sobnoj temperaturi.
 Bezbojni kristali.
 25 Talište 148°C .
- b) 4-izopropil-3-trifluoracetil-benzojeva kiselina, iz a) izmjenom halogen-metal s n-butil-litijem pri -70°C u THF-u i na kraju trifluoracetiliranje pomoću N-trifluor-acetil-piperidina, obrada s vodom, bezbojno ulje.
 $\text{M}^+\text{+H}$: 261.
- 30 c) Metilester 4-izopropil-3-trifluoracetil-benzojeve kiseline, iz b) reakcijom s acetilkloridom u metanolu pri sobnoj temperaturi, obrada s vodom, čišćenje kromatografijom u koloni sa cikloheksan/octenim esterom 9:5.
 Bezbojno ulje.
 $\text{M}^+\text{+H}$: 275.
- d) 4-izopropil- (3-(1', 1' -bis-hidroksi-2', 2', 2' -tri- fluor)-etil-benzoilgvanidin, iz c) po općem propisu, postupak B.

Farmakološki podaciInhibicija Na^+/H^+ -izmjenjivača u eritrocitima kunića

40 Bijeli novozelandski kunići (Ivanovas) dobivali su standardnu dijetu s 2% kolesterina tijekom šest tjedana da bi se aktiviralo Na^+/H^+ -izmjenju i tako plamenom fotometrijom moglo odrediti, ulaz Na^+ u eritrocite Na^+/H^+ -izmjenom. Krv je uzeta iz arterija uha i zgrušavanje je spriječeno s 25 IE kalij-heparinom. Jedan dio svakog uzorka korišten je za dvostruko određivanje hematokrita centrifugiranjem.

Alikvoti od po 100 μl služili su za mjerenje polaznog sadržaja Na^+ u eritrocitima.

45 Da bi se odredio ulaz natrija osjetljiv prema amiloridu inkubirano je 100 μl svakog uzorka krvi u 5 ml hiperosmotske otopine sol-saharozu (mmol/l: 140 NaCl, 3 KCl, 150 saharoze, 0,1 oubain, 20 tris-hidroksimetil-aminometan) kod pH 7,4 i 37°C . Nakon toga eritrociti su tri puta isprani s ledeno hladnom otopinom MgCl_2 -oubaina (mmol/l: 112 MgCl_2 , 0,1 oubain) i hemolizirani u 2,0 ml destilirane vode. Intracelularni sadržaj natrija određen je plamenom fotometrijom.

50 Ulaz Na^+ izračunat je kao razlika između polazne vrijednosti sadržaja natrija i sadržaja natrija u eritrocitima nakon inkubacije. Ulaz natrija suzbijen amiloridom dobiven je iz razlike sadržaja natrija u eritrocitima nakon inkubacije sa i bez 3×10^{-4} mol/l amilorida. Na taj način postupilo se je i kod spojeva prema izumu.

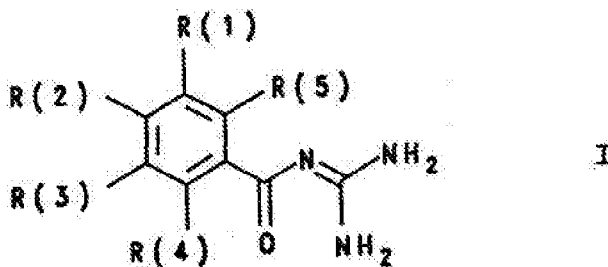
Inhibicija Na^+/H^+ -izmjenjivača:

55

Primjer	IC_{50} [$\mu\text{mol/l}$]
1	1,5
2	1,0
3	0,3

PATENTNI ZAHTJEVI

1. Benzoilgvanidin formule I



5

naznačen tim, da

barem jedan od supstituenata R(1), R(2) i R(3) predstavlja R(6)-C(OH)₂;

R(6) je ravan ili razgranat perfluoralkil s 1, 2 ili 3 ugljikova atoma;

10

a preostali od supstituenata R(1), R(2) i R(3), međusobno neovisno, predstavljaju vodik, OH, F, Cl, Br, J, alkil s 1, 2, 3, 4, 5 ili 6 ugljikovih atoma, cikloalkil s 3, 4, 5 ili 6 ugljikovih atoma, alkoksi s 1, 2, 3 ili 4 ugljikova atoma ili fenoksi, koji je nesupstituiran ili je supstituiran s 1 do 3 supstituenta odabrana iz skupine koju čine F, Cl, metil i metoksi; ili

15

preostali od supstituenata R(1), R(2) i R(3) međusobno neovisno predstavljaju alkil-S_{0,x}, -CR(7) =CR(8)R(9) ili -CsCR(9);

X je nula, 1 ili 2;

R(7) predstavlja vodik ili metil;

20

R(8) i R(9), međusobno neovisno, predstavljaju vodik, alkil s 1, 2, 3 ili 4 ugljikova atoma, cikloalkil s 3, 4, 5, 6, 7 ili 8 ugljikovih atoma ili fenil, koji je nesupstituiran ili je supstituiran s 1 do 3 supstituenta odabrana iz skupine koju čine F, Cl, CF₃, metil i metoksi;

ili

25

preostali od supstituenata R(1), R(2) i R(3) međusobno neovisno predstavljaju fenil, C₆H₅-(C₁-C₄)-alkil, naftil, bifenilil, kinolinil, izokinolinil ili imidazolil, pri čemu su kinolinil, izokinolinil ili imidazolil međusobno vezani preko C ili N, i pri čemu fenil, C₆H₅-(C₁-C₄)-alkil, naftil, bifenilil, kinolinil, izokinolinil ili imidazolil nisu supstituirani ili su supstituirani s 1 do 3 supstituenta odabrana iz skupine koju čine F, Cl, CF₃, CH₃, metoksi, hidroksi, amino, metilamino i dimetilamino; ili

30

preostali od supstituenata R(1), R(2) i R(3) međusobno neovisno predstavljaju SR(10), -OR(10)_r -CR(10)R(11)R(12);

35

R(10) predstavlja -C_fH_{2f}-(C₃-C₈)-cikloalkil, kinolinil, izokinolinil, piridinil, imidazolil ili fenil, pri čemu aromatski sistemi kinolinil, izokinolinil, piridinil, imidazolil ili fenil nisu supstituirani ili su supstituirani s 1 do 3 supstituenta odabrana iz skupine koju čine F, Cl, CF₃, metil, metoksi, hidroksi, amino, metilamino i dimetilamino;

f je nula, 1 ili 2;

R(11) i R(12), međusobno neovisno o definiciji za R(10), predstavljaju vodik ili alkil s 1, 2, 3 ili 4 ugljikova atoma;

40

R(4) i R(5), međusobno neovisno, predstavljaju vodik, alkil s 1, 2 ili 3 ugljikova atoma, F, Cl, Br, J, CN, OR(13), NR(14)R(15), -(CH₂)_n-(CF₂)_o-CF₃;

45

R(13), R(14) i R(15) međusobno neovisno predstavljaju vodik ili alkil s 1, 2, 3 ili 4 ugljikova atoma;

n je nula ili 1;

o je nula, 1 ili 2;

te njihove farmaceutski prihvatljive soli.

50

2. Spoj formule I prema zahtjevu 1, **naznačen time**, da barem jedan od supstituenata R(1), R(2) i R(3) predstavlja CF₃-C(OH)₂;

a preostali od supstituenata R(1), R(2) i R(3) međusobno neovisno predstavljaju vodik, F, Cl, alkil s 1, 2, 3, 4, 5 ili 6 ugljikovih atoma, cikloalkil s 3, 4, 5 ili 6 ugljikovih atoma, alkoksi s 1, 2, 3 ili 4 ugljikova atoma ili fenoksi, koji je nije supstituiran ili je supstituiran s 1 do 3 supstituenta odabrana iz skupine koju čine F, Cl, metil i metoksi; ili

preostali od supstituenata R(1), R(2) i R(3) međusobno neovisno predstavljaju alkil-SO_x, -CR(7)=CR(8)R(9) ili -C=CR(9);

X je nula, 1 ili 2;

R(7) predstavlja vodik ili metil;

R(8) i R(9), međusobno neovisno, predstavljaju vodik, alkil s 1, 2, 3 ili 4 ugljikova atoma, cikloalkil s 3, 4, 5, 6, 7 ili 8 ugljikovih atoma ili fenil, koji nije supstituiran ili je supstituiran s 1 do 3 supstituenta odabrana iz skupine koju čine F, Cl, CF₃, metil i metoksi; ili

preostali od supstituenata R(1), R(2) i R(3) međusobno neovisno predstavljaju fenil, C₆H₅-(C₁-C₂)-alkil, naftil, bifenilil, kinolinil, izokinolinil ili imidazolil, pri čemu su kinolinil, izokinolinil ili imidazolil međusobno vezani preko C ili N, i pri čemu su fenil, C₆H₅-(C₁-C₄)-alkil, naftil, bifenilil, kinolinil, izokinolinil ili imidazolil nesupstituirani ili su supstituirani s 1 do 3 supstituenta odabrana iz skupine koju čine F, Cl, CF₃, CH₃, metoksi, hidroksi, amino, metilamino i dimetilamino;

ili

preostali od supstituenata R(1), R(2) i R(3) međusobno neovisno predstavljaju SR(10), -OR(10), -CR(10)R(11)R(12);

R(10) predstavlja -C_fH_{2f}-(C₃-C₈)-cikloalkil, kinolinil, izokinolinil, piridinil, imidazolil ili fenil, pri čemu aromatski sistemi kinolinil, izokinolinil, piridinil, imidazolil ili fenil nisu supstituirani ili su supstituirani s 1 do 3 supstituenta odabrana iz skupine koju čine F, Cl, CF₃, CH₃, metoksi, hidroksi, amino, metilamino i dimetilamino; f je nula ili 1;

R(11) i R(12), međusobno neovisno o definiciji za R(10), predstavljaju vodik ili alkil s 1, 2, 3 ili 4 ugljikova atoma;

R(4) i R(5), međusobno neovisno predstavljaju vodik, alkil s 1, 2 ili 3 ugljikova atoma, F, Cl, OH, metoksi, NH₂, -(CF₂)₆-CF₃;

O je nula ili 1.

3. Spoj formule I prema zahtjevu 1, **naznačen time**, da

R(1) predstavlja CF₃-C(OH)₂;

R(2) i R(3), međusobno neovisno, predstavljaju vodik, F, Cl, alkil s 1, 2, 3 ili 4 ugljikova atoma, cikloalkil s 3, 4, 5 ili 6 ugljikovih atoma, alkoksi s 1, 2, 3 ili 4 ugljikova atoma ili fenoksi, koji nije nesupstituiran ili je supstituiran s 1 do 3 supstituenta odabrana iz skupine koju čine F, Cl, -metil i metoksi;

ili

R(2) i R(3), međusobno neovisno, predstavljaju -CR(7)=CR(8)R(9) ili -C=CR(9);

R(7) predstavlja vodik ili metil;

R(8) i R(9), međusobno neovisno, predstavljaju vodik, alkil s 1, 2, 3 ili 4 ugljikova atoma, cikloalkil s 3, 4, 5, 6, 7 ili 8 ugljikovih atoma ili fenil, koji nije supstituiran ili je supstituiran s 1 do 3 supstituenta odabrana iz skupine koju čine F, Cl, CF₃, metil i metoksi; ili

R(2) i R(3), međusobno neovisno, predstavljaju fenil, C₆H₅-(C₁-C₂)-alkil, naftil, bifenilil, kinolinil, izokinolinil ili imidazolil,

pri čemu su kinolinil, izokinolinil ili imidazolil međusobno vezani preko C ili N, i pri čemu fenil, C₆H₅-(C₁-C₄)-alkil, naftil, bifenilil, kinolinil, izokinolinil ili imidazolil nisu supstituirani ili su supstituirani s 1 do 3 supstituenta odabrana iz skupine koju čine F, Cl, CF₃, CH₃, metoksi, hidroksi, amino, metilaraino i dimetilamino;

ili

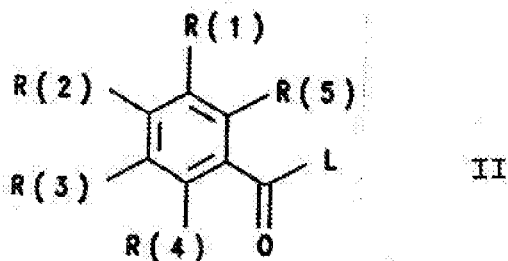
R(2) i R(3), međusobno neovisno predstavljaju SR(10), -OR(10), -CR(10)R(11)R(12);

R(10) predstavlja -C_fH_{2f}-(C₃-C₈)-cikloalkil, kinolinil, izokinolinil, piridinil, imidazolil ili fenil, pri čemu su aromatski sistemi kinolinil, izokinolinil, piridinil, imidazolil ili fenil nisu supstituirani ili su supstituirani s 1 do 3 supstituenta odabrana iz skupine koju čine F, Cl, CF₃, CH₃, metoksi, hidroksi, amino, metilamino i dimetilamino; f je nula ili 1;

R(11) i R(12), međusobno neovisno o definiciji za R(10), predstavljaju vodik ili alkil s 1, 2, 3 ili 4 ugljikova atoma;

R(4) i R(5), međusobno neovisno, predstavljaju vodik, alkil s 1, 2 ili 3 ugljikova atoma, F, Cl, OCH₃, -CF₃; te njihove farmaceutski prihvatljive soli.

4. Postupak za proizvodnju spoja I, **naznačen time**, da se spoj formule II



kemijski pretvori s gvanidinom, u kojem R(1) do R(5) imaju navedena značenja, a L predstavlja laki nukleofilnu otpusnu skupinu koja se može supstituirati.

5. Upotreba spoja I prema jednom ili više zahtjeva 1 do 3, **naznačena time**, da se koristi za proizvodnju lijeka za liječenje aritmija.
6. Upotreba spoja I prema jednom ili više zahtjeva 1 do 3, **naznačena time**, da se koristi za proizvodnju lijeka za liječenje ili profilaksu srčanog infarkta.
7. Upotreba spoja I prema jednom ili više zahtjeva 1 do 3, **naznačena time**, da se koristi za proizvodnju lijeka za liječenje ili profilaksu angine pectoris.
10. 8. Upotreba spoja I prema jednom ili više zahtjeva 1 do 3, **naznačena time**, da se koristi za proizvodnju lijeka za liječenje ili profilaksu ishemijskih stanja srca.
9. Upotreba spoja I prema jednom ili više zahtjeva 1 do 3, **naznačena time**, da se koristi za proizvodnju lijeka za liječenje ili profilaksu ishemijskih stanja perifernog i središnjeg živčanog sistema i udara kapi.
10. 10. Upotreba spoja I prema jednom ili više zahtjeva 1 do 3, **naznačena time**, da se koristi za proizvodnju lijeka za liječenje ili profilaksu ishemijskih stanja perifernih organa i udova.
15. 11. Upotreba spoja I prema jednom ili više zahtjeva 1 do 3, **naznačena time**, da se koristi za proizvodnju, lijeka za liječenje stanja šoka.
12. Upotreba spoja I prema jednom ili više zahtjeva 1 do 3, **naznačena time**, da se koristi za proizvodnju lijeka koji se upotrebljava kod kirurških operacija i transplantacija organa.
20. 13. Upotreba spoja I prema jednom ili više zahtjeva 1 do 3, **naznačena time**, da se koristi za proizvodnju lijeka koji se upotrebljava za konzerviranje i odlaganje transplantata za kirurške zahvate.
14. Upotreba spoja I prema jednom ili više zahtjeva 1 do 3, **naznačena time**, da se koristi za proizvodnju lijeka za liječenje bolesti kod kojih primarni ili sekundarni uzrok predstavlja stanična proliferacija, i time se on koristi kao antiaterosklerotik, sredstvo protiv kasnih komplikacija dijabetesa, raka, fibrotičnih oboljenja kao, plućne fibroze, fibroze jetre ili fibroze bubrega, hiperplastije prostate.
25. 15. Upotreba spoja I prema jednom ili više zahtjeva 1 do 3, **naznačena time**, da se koristi za proizvodnju znanstvenog sredstva za inhibiciju Na^+/H^+ -izmjenjivača, za dijagnozu hipertonijske i proliferativnih oboljenja.
16. Lijek, **naznačena time**, da sadrži učinkovitu količinu spoja I prema jednom ili više zahtjeva 1 do 3.

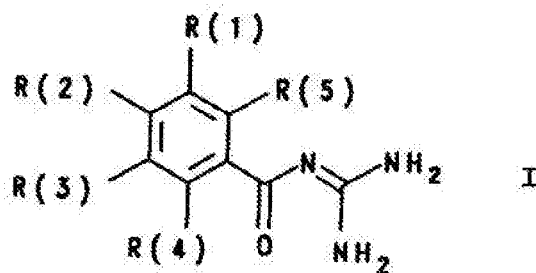
30

SAŽETAK

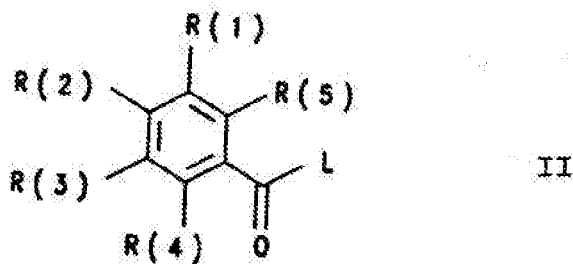
Supstituirani benzoilgvanidini, postupci za njihovu proizvodnju, njihova upotreba kao lijekova ili dijagnostika, te lijekovi koji ih sadrže.

35

Spoj formule I



- 40 u kojoj supstituenti imaju značenja navedena u opisu, te njegove farmaceutski podnošljive soli koje dobivaju se kemijskom pretvorbom spoja II



- 45 s gvanidinom, gdje R(1) do R(5) imaju navedena značenja, a L predstavlja laku nukleofilnu otpusnu skupinu koja se

može supstituirati. Spojevi I su istaknuti terapeutici srčanog kružnog toka.