

PATENTOVÝ SPIS

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLVÉHO
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: **2001-4015**
(22) Přihlášeno: **28.04.2000**
(30) Právo přednosti: **07.05.1999 DE 19922443**
(40) Zveřejněno: **13.02.2002**
(Věstník č. 2/2002)
(47) Uděleno: **26.05.2010**
(24) Oznámení o udělení ve Věstníku: **07.07.2010**
(Věstník č. 27/2010)
(86) PCT číslo: **PCT/EP2000/003865**
(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 2000/067847**

(11) Číslo dokumentu:

301 832

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl.:

A61K 31/472 (2006.01)
A61K 31/495 (2006.01)
A61K 31/496 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)
A61K 31/5513 (2006.01)
A61P 13/12 (2006.01)

(56) Relevantní dokumenty:
WO 97/25324; US 3270004.

(73) Majitel patentu:
ABBOTT GMBH & CO. KG, Wiesbaden, DE

(72) Původce:
Mühlbauer Bernd, Rottenburg, DE
Gross Gerhard, Speyer, DE
Starck Dorothea, Ludwigshafen, DE
Treiber Hans-Jörg, Brühl, DE

(74) Zástupce:
JUDr. Otakar Švorčík, Hálkova 2, Praha 2, 12000

(54) Název vynálezu:
Léčivo pro léčení poruch funkce ledvin

(57) Anotace:
Použití antagonistů D3 receptorů dopaminu pro přípravu léčiv pro léčbu poruch funkce ledvin. Použití, ve kterém antagonistou receptorů je 5-amino-3-(4-(4-(2-terc.-butyl-6-trifluormethyl)pyrimidin-4-yl)-piperazin-1-yl)-2-methyl-but-2-en-1-yl-merkapt)-4-methyl-1,2,4-(4H)-triazol nebo fumarát 2-(3-(4-(2-terc.-butyl-6-trifluormethyl)pyrimidin-4-yl)piperazin-1-yl)propylmerkaptopyrimidin-4-olu.

CZ 301832 B6

Léčivo pro léčení poruch funkce ledvin

Oblast techniky

5

Předložený vynález se týká použití selektivních antagonistů D_3 receptorů dopaminu pro výrobu léčiv pro léčení poruch funkce ledvin.

Výhodné receptorové ligandy jsou antagonisté receptorů.

10

Předložený vynález se konkrétně týká léčiv pro léčení poruch funkce ledvin, při kterých dochází k poruše velikosti v glomerulární filtraci a vzniku glomerulární hyperfiltrace.

Dosavadní stav techniky

15

Je dokázáno, že receptor D_3 dopaminu je exprimován v ledvinách, konkrétně v nefronu (viz D.P. O'Connell a kol., Hypertension, 1998, 32, 886).

20

DE-A 4 223 921 velmi obecně popisuje použití dopaminových antagonistů receptorů, bez indikace specifických subtypů, při léčení progresivního zhoršování funkce ledvin.

25

V Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol (1998) 358:690–693 popisují G. Luippold a kol. výzkumy zaměřené na vliv specifických antagonistů D_2 a D_3 receptorů na renální hemodynamiku a exkretční funkce v čistě artificijním funkčním stavu bez patofyziologických změn.

30

L. D. Asico a kol., J. Clin. Invest., Vol. 102 (1998), 493–498, popisují, že blokování D_3 receptorů vede ke zvýšené produkci reninu, renální retenci sodíku a jako výsledek k hypertenzi závislé na reninu.

35

Sklerotické procesy v glomerulárních kapilárách a poruchy velikosti filtrace tím způsobené nastávají při poruchách jako je diabetes mellitus, hypertenze, infekční nebo neinfekční glomerulonefritida, infekce stoupající vývodnými močovými cestami, srpkovitá anémie nebo kompenzační hypertrofie po unilaterální resekci ledvin.

40

Progresivní zhoršování funkce ledvin se týká prakticky všech pacientů s glomerulonefritidou a více než jedné třetiny všech pacientů s diabetes mellitus.

Funkční poruchy ledvin nastávají jako výsledek glomerulosklerózy, která je také popisována jako diabetická nefropatie, která je charakterizována histologicky difúzním tloušťnutím stěny glomerulárních kapilár a změnami mesangia v důsledku difúzní interkalace materiálu do bazální membrány nebo sférických fibrinózních interkalací. V důsledku toho dochází ke změnám filtračních dějů a vzniku hyperfiltrace.

45

Při glomerulonefritidě dochází také ke změnám glomerulárních bazálních membrán, což vede k poruchám velikosti filtrace.

Bylo proto cílem předloženého vynálezu nalézt léčiva, která by umožnila cílenou terapii poruch renální funkce v případě výše uvedených nemocí.

50

Bylo nalezeno řešení výše uvedeného problému.

55

Vhodné ligandy D_3 receptorů dopaminu jsou v zásadě všechny sloučeniny, které mají afinitu k tomuto receptoru, výhodně ty sloučeniny, které mají afinitu k tomuto receptoru, která je větší více než 10x proti afinitě k jiným dopaminovým receptorům.

Vhodné sloučeniny jsou například selektivní ligandy D_3 receptorů dopaminu zmíněné v následujících dokumentech: 2-aminoindany, jak jsou popsány v WO 95/04 713, benzimidazoly, jak jsou popsány v WO 95/30 658, 2-aminotetraliny, jak jsou popsány v EP-A 286516 a Bioorg. Med. Chem. Lett. 1997, 7, 881, stejně tak jako sloučeniny popsané v WO 94/21 608, WO 96/30 333, Bioorg. Med. Chem. Lett. 1996, 6, 6403 nebo J. Med. Chem., 1996, 39, 4233.

Dále jsou vhodné tetrahydroisochinolinové deriváty, tak jak jsou popsány v dokumentech WO 97/43 262, WO 98/53 671, WO 98/50 363, WO 98/49 145, WO 98/50 364 nebo WO 98/06 699 a také sloučeniny popsané ve WO 97/17326 nebo WO 97/47602.

Sloučeniny uvedené v dokumentech WO 97/34 884, Bioorg. Med. Chem. Lett. 1997, 1, 2403, EP-A 779584, WO 98/18 798 nebo WO 96/02 520, WO 96/02 519, WO 96/02 249, WO 96/02 246, WO 97/00 106 a WO 98/04 138 jsou také vhodné.

Podstata vynálezu

Vynález popisuje léčivo pro léčení poruch funkce ledvin.

Podstatou předloženého vynálezu je použití antagonistů D_3 receptorů dopaminu pro přípravu léčiv pro léčbu poruch funkce ledvin.

Dalším předmětem předloženého vynálezu je použití, ve kterém antagonistou receptorů je 5-amino-3-(4-(4-(2-terc.-butyl-6-trifluormethyl)pyrimidin-4-yl)-piperazin-1-yl)-2-methyl-but-2-en-1-yl-merkapt)-4-methyl-1,2,4-(4H)-triazol nebo fumarát 2-(3-(4-(2-terc.-butyl-6-trifluormethyl)pyrimidin-4-yl)piperazin-1-yl)propylmerkaptopyrimidin-4-olu.

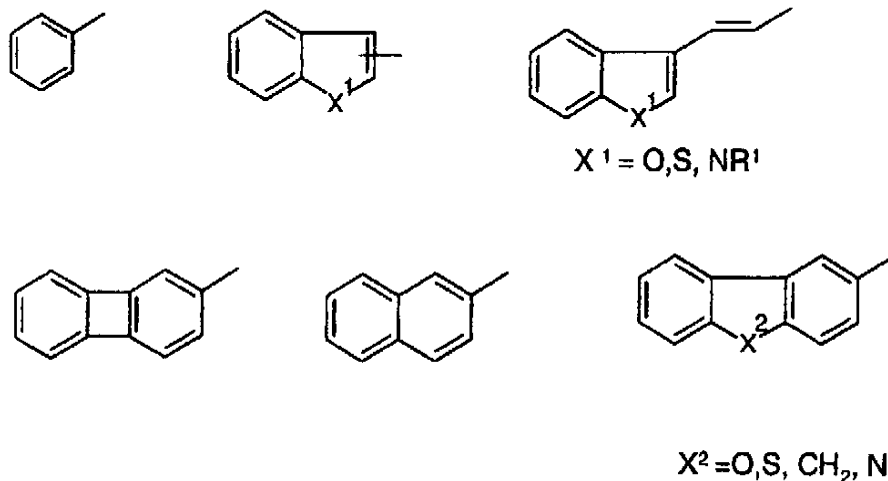
Předložený vynález se týká sloučenin obecného vzorce I



ve kterém

L je 5- nebo 6-členný heteroaromatický monocyklický systém L1, obsahující 1, 2 nebo 3 heteroatomy, které jsou nezávisle na sobě zvoleny ze souboru, zahrnujícího O, N a S,

nebo aromatický nebo heteroaromatický kruh, zvolený ze souboru L2, zahrnujícího



kde L má popřípadě 1, 2, 3 nebo 4 substituenty, které jsou nezávisle na sobě zvoleny ze souboru, zahrnujícího OR^1 , C_1-C_6 -alkyl, který je popřípadě substituován skupinami OH,

OC₁-C₆-alkyl, fenyl nebo atomem halogenu, jako jsou CF₃, CHF₂, C₂-C₆-alkenyl, C₂-C₆-alkinyl, C₃-C₆-cykloalkyl, atom halogenu, CN, CONR¹R², CO₂R¹, NO₂, NR¹R², SR¹, SO₂R¹, SO₂NR¹R², OSO₂R¹, Ax1 nebo fenoxi, který je popřípadě substituován skupinou C₁-C₆-alkyl, OC₁-C₆-alkyl nebo atomem halogenu nebo C₁-C₆-alkanoyl nebo benzoyl;

5

kde

Ax1 je fenyl, naftyl nebo 5- nebo 6-členný heterocyklický aromatický kruh, obsahující 1 až 4 heteroatomy, které jsou zvoleny ze souboru, zahrnujícího O, S a N, kde Ax1 má popřípadě 1, 2, 3 nebo 4 substituenty, které jsou nezávisle na sobě zvoleny ze souboru, zahrnujícího C₁-C₆-alkyl, který je popřípadě substituován skupinami OH, OC₁-C₆-alkyl, atomem halogenu nebo skupinami fenyl, C₁-C₆-alkoxy, C₂-C₆-alkenyl, C₂-C₆-alkinyl, C₃-C₆-cykloalkyl, atom halogenu, CN, COOR¹, NR¹R², NO₂, SR¹, SO₂R², SO₂NR¹R² nebo fenyl, který je popřípadě substituován skupinami C₁-C₆-alkyl, OC₁-C₆-alkyl, NR²R², CN, CF₃, CHF₂ nebo atomem halogenu, a kde uvedený heterocyklický aromatický kruh může být popřípadě kondenzován k fenylovému kruhu;

15

R¹ je H, C₃-C₆-cykloalkyl nebo C₁-C₆-alkyl, který je popřípadě substituován skupinami OH, OC₁-C₆-alkyl, fenyl nebo atomem halogenu, například jako CF₃ nebo CHF₂;

20

zbytky R², které mohou být stejné nebo různé, mají význam, jaký byl uveden pro R¹ nebo představují COR¹ nebo CO₂R¹;

25

R³ je Ax1, OR¹, R¹, C₂-C₆-alkenyl, C₂-C₆-alkinyl, atom halogenu, CN, CONR¹R¹, COOR¹, NO₂, NR¹R¹, SR¹, OSO₂R¹, SO₂R¹,

R⁴ a R⁶ jsou nezávisle na sobě H, C₁-C₆-alkyl, OR¹, CN, NR²R², SR¹, CF₃;

30

R⁷ je H, C₁-C₆-alkyl, C₃-C₆-cykloalkyl nebo fenyl;

D je skupina CONR⁷-C₃-C₁₀-alkylen, pokud L je L2 nebo, jestliže L je 5 nebo 6členný heteroaromatický monocyklický systém L1, D je skupina C₄-C₁₀-alkylen nebo skupina C₃-C₁₀-alkyl, která zahrnuje alespoň jednu skupinu Z, která je zvolena ze souboru zahrnujícího -CH₂-, O, S, NR¹, C₃-C₆-cykloalkyl, CO, CONR¹, dvojnou vazbu a trojnou vazbu, kde R¹ je jako bylo definováno výše,

35

E je jeden ze zbytků obecného vzorce E1 nebo E2 a

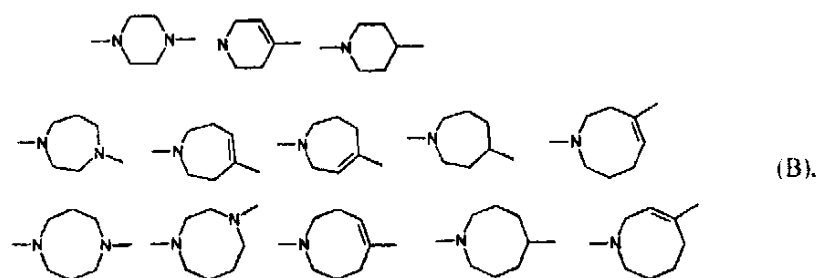
40

E1 je B-G,

kde B je

45

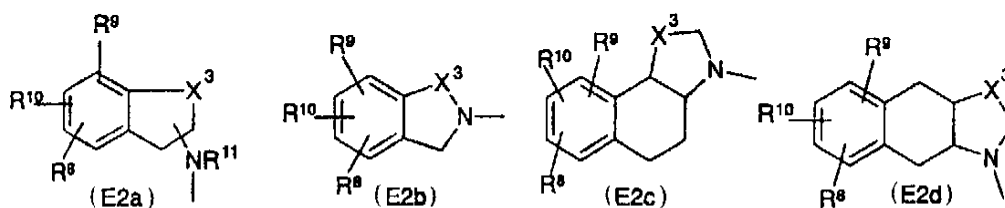
6-, 7- nebo 8-členný nasycený kruh, obsahující jeden nebo dva dusíkové heteroatomy, kde dusíkové heteroatomy se nacházejí v polohách 1,4 nebo 1,5 a kruh je vázán ke zbytku D v poloze 1 a ke zbytku G v poloze 4 nebo 5 a kde kruh může navíc mít dvojnou vazbu v poloze 3 nebo 4;



kde

G je fenyl, pyridyl, pyrimidinyl nebo triazinyl, kde G může popřípadě mít 1 až 4 substituenty, které jsou nezávisle na sobě zvoleny ze souboru, zahrnujícího OR^1 , alkyl, C_2-C_6 -alkenyl, C_2-C_6 -alkinyl, alkoxyalkyl, halogenalkyl, atom halogenu, CN, CO_2R^1 , NO_2 , SO_2R^1 , NR^2R^2 , $SO_2NR^1R^2$, SR^1 a 5- nebo 6-členný karbocyklický, aromatický nebo nearomatický kruh a 5- nebo 6-členný heterocyklický aromatický nebo nearomatický kruh, obsahující 1 nebo 2 heteroatomy, které jsou zvoleny ze souboru, zahrnujícího O, S a N, kde karbocyklický nebo heterocyklický kruh je popřípadě substituován skupinami C_1-C_6 -alkyl, fenyl, fenoxi, atomem halogenu, skupinami OC_1-C_6 -alkyl, OH, NO_2 nebo CF_3 , kde G může popřípadě být kondenzován s karbocyklickým nebo heterocyklickým kruhem výše uvedeného typu;

a E2 je jeden ze zbytků E2a až E2d



kde X^3 je CH_2 nebo CH_2CH_2 ;

R^{11} je H, C_1-C_6 -alkyl, který je popřípadě substituován skupinami OH, OC_1-C_6 -alkyl, fenyl nebo atomem halogenu, skupinami C_2-C_6 -cykloalkyl, C_2-C_6 -alkenyl popřípadě substituovaný atomem halogenu (1 nebo 2 atomy halogenu) nebo C_2-C_6 -alkinyl;

R^8 , R^9 a R^{10} jsou nezávisle na sobě zvoleny ze souboru zahrnujícího H, skupinu C_1-C_6 -alkyl, který je popřípadě substituována skupinami OH, OC_1-C_6 -alkyl, C_1-C_6 -alkylthio, atom halogenu nebo fenyl, skupinu OH, C_1-C_6 -alkoxy, SH, C_1-C_6 -alkylthio, C_2-C_6 -alkenyl, C_2-C_6 -alkinyl, atom halogenu, CN, NO_2 , SO_2R^1 , OSO_2R^1 , $SO_2NR^1R^1$, $NHSO_2R^1$, NR^1R^2 , 5- nebo 6-členný karbocyklický aromatický nebo nearomatický kruh a 5- nebo 6-členný heterocyklický aromatický nebo nearomatický kruh, obsahující 1 nebo 2 heteroatomy, které jsou nezávisle na sobě zvoleny ze souboru, zahrnujícího O, S a N, kde karbocyklický nebo heterocyklický kruh může nést 1 nebo 2 substituenty, které jsou nezávisle na sobě zvoleny ze souboru, zahrnujícího C_1-C_6 -alkyl, fenyl, fenoxi, atom halogenu, C_1-C_6 -alkoxy, OH, NO_2 , CF_3 a CHF_2 a kde dva ze substituentů R^8 , R^9 a R^{10} spolu s atomy uhlíku fenylového kruhu, ke kterým jsou vázány, mohou vytvářet fenylový, cyklopentylový nebo cyklohexylový kruh kondenzovaný na fenylový kruh;

a jejich sole s fyziologicky přijatelnými kyselinami.

Jak jsou zde uváděny, níže uvedené výrazy mají následující významy:

Alkyl (také ve zbytcích jako je alkoxy, alkylamino a podobně) je alkylová skupina s přímým nebo rozvětveným řetězcem, obsahující 1 až 6 atomů uhlíku a obzvláště 1 až 4 atomy uhlíku.

Alkylová skupina může mít jeden nebo více substituentů, které jsou nezávisle na sobě zvoleny ze souboru, zahrnujícího OH, OC₁-C₆-alkyl, atom halogenu nebo fenyl.

Příklady alkylových skupin jsou methyl, ethyl, n-propyl, i-propyl, n-butyl, isobutyl, terc-butyl a podobně.

Cykloalkyl je obzvláště C₃-C₆-cykloalkyl, jako je cyklopropyl, cyklobutyl, cyklopentyl a cyklohexyl. Alkylen je zbytek s přímým nebo rozvětveným řetězcem. Pokud D neobsahuje skupinu Z, D zahrnuje od 4 do 10 atomů uhlíku, výhodně od 4 do 8 atomů uhlíku. Řetězec mezi L a skupinou E má potom alespoň čtyři atomy uhlíku. Jestliže jedna z uvedených skupin obsahuje Z, D obsahuje od 3 do 10 atomů uhlíku, výhodně od 3 do 8 atomů uhlíku.

Alkylenové skupiny mohou popřípadě obsahovat jednu ze skupin Z uvedených výše v definici D. Ta může být uspořádána jako uvedená dvojná nebo trojná vazba v alkylenovém řetězci na libovolném požadovaném místě nebo v poloze 1 nebo 2 skupiny D (z pohledu zbytku L). Zbytky CONR¹ a COO jsou výhodně uspořádány tak, že karbonylová skupina je proti skupině L1.

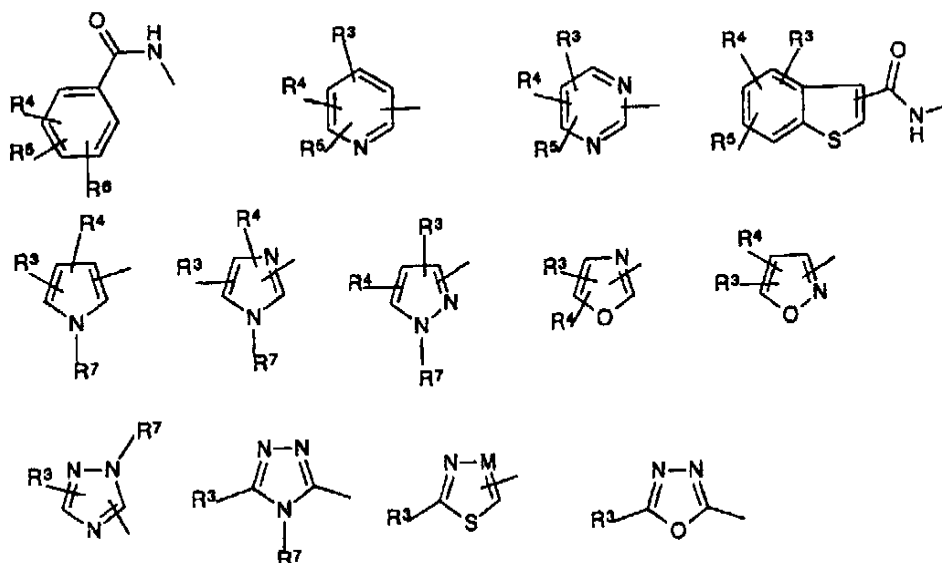
Obzvláště výhodně D definuje sloučeniny podle obecného vzorce I, ve kterých D je -Z-C₃-C₆-alkylen, obzvláště -Z-CH₂CH₂CH₂-, -ZCH₂CH₂CH₂CH₂-, -Z-CH₂CH=CHCH₂-, -Z-CH₂C(CH₃)=CHCH₂-, -Z-CH₂C(=CH₂)CH₂-, -Z-CH₂CH(CH₃)CH₂- nebo lineární -Z-C₇-C₁₀-alkylenový zbytek. Z může v tomto případě také být CH₂ a je výhodně CH₂, O a obzvláště S.

Halogen je obecně F, Cl, Br nebo I, výhodně F nebo Cl.

Halogenalkyl může obsahovat jeden nebo více, obzvláště 1, 2, 3 nebo 4, atomy halogenu, které mohou být vázány k jednomu nebo více atomům C, výhodně v poloze α nebo ω. Obzvláště výhodné jsou CF₃, CHF₂, CF₂Cl nebo CH₂F.

Acyl je výhodně HCO nebo C₁-C₆-alkyl-CO, obzvláště acetyl.

Pokud je skupina L substituována, substituent se také může nacházet na dusíkovém heteroatomu. Výhodně je L je skupina obecného vzorce



ve kterém

R³ je Ax1, OR¹, R¹, C₂-C₆-alkenyl, C₂-C₆-alkinyl, atom halogenu, CN, CONR¹R¹, COOR¹, NR¹R², SR¹, SO₂R¹,

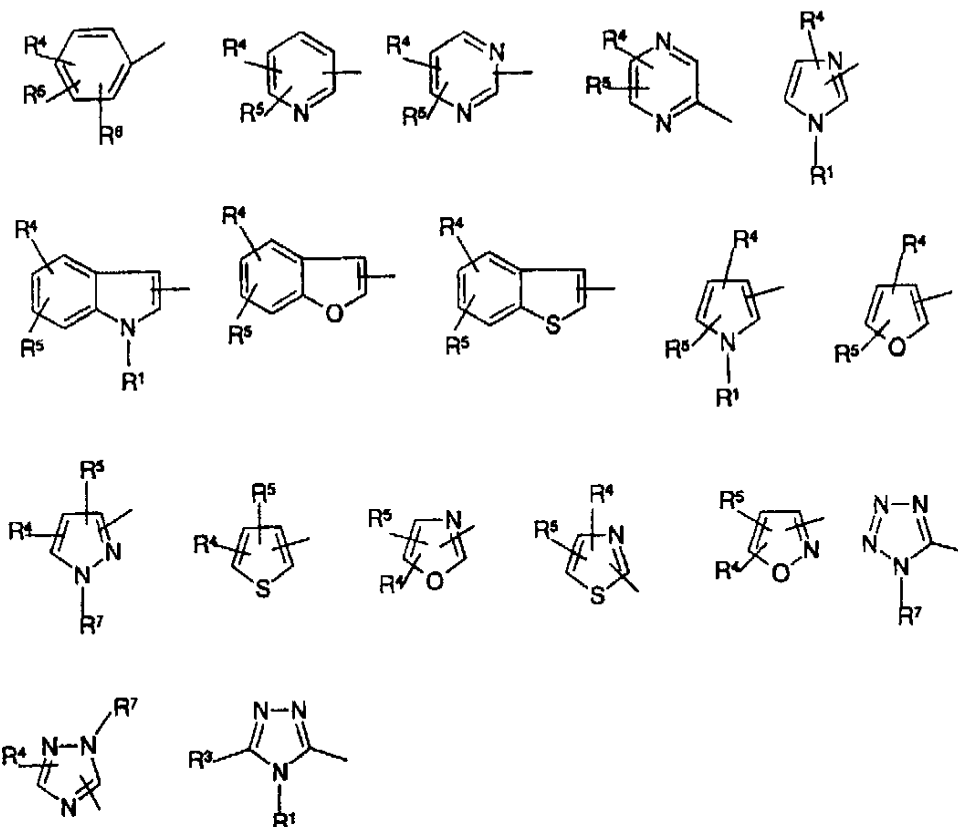
R^4 až R^6 jsou nezávisle na sobě H, C_1 – C_6 -alkyl, OR^1 , CN, NR^2R^2 , SR^1 , CF_3 ,

R^7 je H, C_1 – C_6 -alkyl nebo C_3 – C_6 -cykloalkyl a

5

M je N nebo CH.

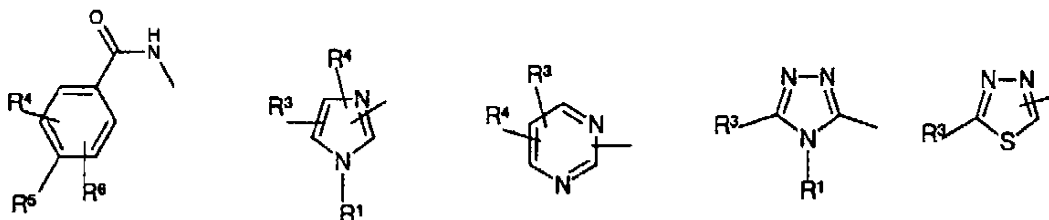
Ax1 je výhodně substituent obecného vzorce



10 ve kterém

R^4 až R^6 mají významy uvedené výše a R^7 je výhodně C_1 – C_4 -alkyl.

Obzvláště výhodně je L



15

kde

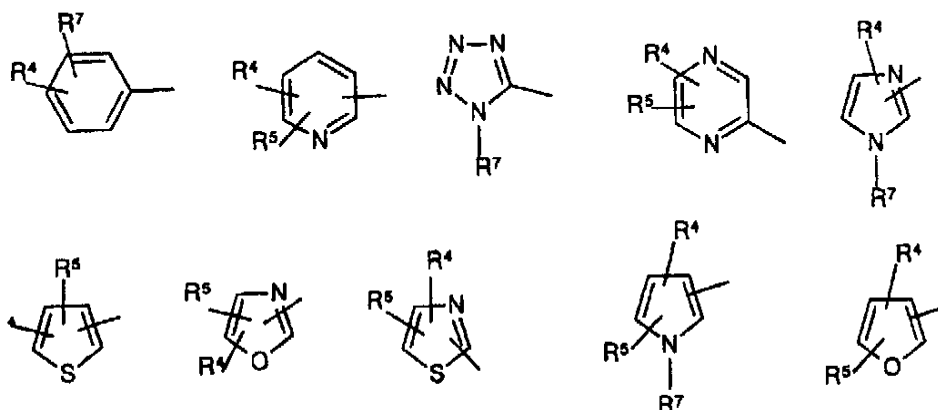
R^3 je Ax1, R^1 , $COOR^1$, NO_2 , NR^1R^2 , SR^1 , OSO_2CF_3 , SO_2R^1 , CF_3 , CHF_2 ,

20

R^4 až R^6 jsou H, C_1 – C_6 -alkyl, OR^1 , NR^2R^2 , a

R^7 je H, C_1 – C_6 -alkyl.

Ax1 je obzvláště výhodně

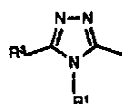


Obzvláště výhodné jsou uvedené zbytky fenyl, pyrazinyl, thiazolyl a pyrrolyl, kde R^4 , R^5 a R^7 mají výše uvedené významy.

5

V jednom svém provedení se předložený vynález týká použití sloučenin obecného vzorce I, ve kterém E představuje výše uvedené zbytky E2 a L a D mají výše uvedený význam.

L je potom výhodně skupina L1a



(L1a)

10

Obzvláště výhodně E představuje E2b, ve kterém X^3 je výhodně CH_2CH_2 nebo E2c, ve kterém X^3 je výhodně CH_2 a L je potom obzvláště výhodně 1,2,4-(4H)-triazol, který nese substituent Ax1 v poloze 3 a zbytek R^7 v poloze 4.

15 Pokud E je skupina E2b, E2c nebo E2d, pak D je výhodně C_4 - C_{10} -alkylen nebo C_3 - C_{10} -alkylen, který zahrnuje alespoň jednu skupinu Z, která je zvolena ze souboru zahrnujícího O, S, CO, $-\text{CH}_2-$, dvojnou vazbu a trojnou vazbu. Výhodně alespoň jeden ze zbytku R^8 , R^9 a R^{10} je H.

20 Zbytky R^8 , R^9 a R^{10} jsou výhodně a navzájem nezávisle zvoleny ze souboru zahrnujícího H, skupiny C_1 - C_6 -alkyl, OH, C_1 - C_6 -alkoxy, OSO_2R^1 , C_1 - C_6 -alkylthio- C_1 - C_6 -alkyl a atom halogenu. Obzvláště výhodně, má fenylová skupina jeden nebo dva substituenty, to jest jeden nebo dva zbytky R^8 , R^9 a R^{10} jsou C_1 - C_6 -alkyl, OH, C_1 - C_6 -alkoxy nebo atom halogenu.

25 Jestliže jeden ze zbytků R^8 , R^9 a R^{10} je 5- nebo 6-členný heterocyklický kruh, je jím například zbytek pyrrolidin, piperidin, morfolin, pyridin, pyrimidin, triazin, pyrrol, thiofen nebo pyrazol, přičemž zbytek pyrrol, pyrrolidin, pyrazol nebo thienyl jsou výhodné.

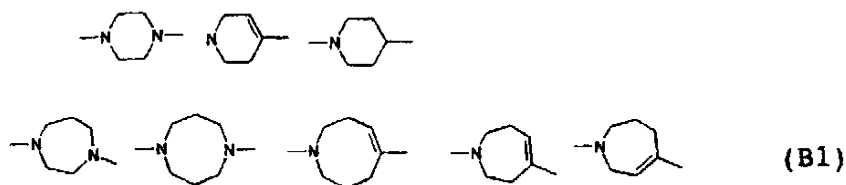
Jestliže jeden ze zbytků R^8 , R^9 a R^{10} je karbocyklický zbytek, je jím obzvláště zbytek fenyl, cyklopentyl nebo cyklohexyl.

30

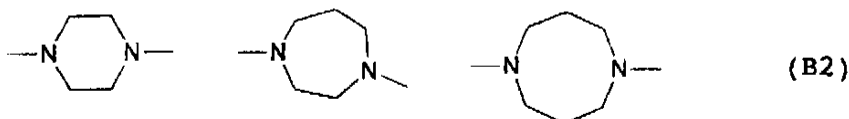
Skupina E je výhodně skupina obecného vzorce E1

E1 B-G

B je potom výhodně zbytek obecného vzorce B1



a obzvláště výhodně B2



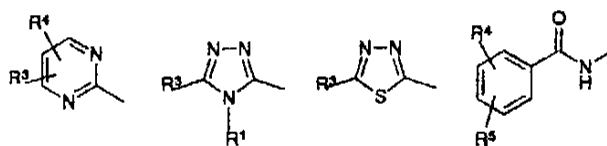
- 5 Zbytek G může mít jeden, dva, tři nebo čtyři substituenty, výhodně jeden nebo dva substituenty, které se nacházejí obzvláště v poloze meta nebo para. Výhodně jsou substituenty navzájem nezávisle zvoleny ze souboru zahrnujícího C_1 – C_6 -alkyl, halogenalkyl, NO_2 , atom halogenu, obzvláště atom chloru, fenylyl, pyrrolyl, imidazolylyl, pyrazolylyl, thienyl, cyklopentyl a cyklohexyl. Jestliže jeden ze substituentů je C_1 – C_6 -alkyl, je výhodná rozvětvená skupina a obzvláště
- 10 isopropyl nebo terc-butyl.

G je výhodně popřípadě substituovaný fenylyl, 2-, 3- nebo 4-pyridinyl nebo 2-, 4(6)- nebo 5- pyrimidinyl.

- 15 Jestliže jeden ze substituentů zbytku G je 5- nebo 6-členný heterocyklický kruh, je jím například zbytek pyrrolidinu, piperidinu, morfolinu, pyridinu, pyrimidinu, triazinu, pyrrolu, thiofenu, thiazolu, imidazolu, oxazolu, isoxazolu, pyrazolu nebo thiadiazolu, přičemž zbytek pyrrolu, imidazolu, pyrazolu nebo thienylu je výhodný.

- 20 Jestliže jeden ze substituentů zbytku G je karbocyklický zbytek, je jím obzvláště zbytek fenylyl, cyklopentyl nebo cyklohexyl.

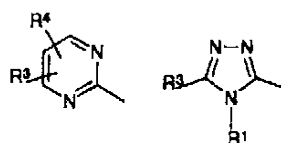
- Jestliže G je kondenzován ke karbocyklickému zbytku, je jím obzvláště zbytek naftalenu nebo di- nebo tetrahydronaftalenu. Obzvláště výhodné sloučeniny obecného vzorce I jsou ty, ve
- 25 kterých L je zvolen ze souboru zahrnujícího



a D je $-Z-(CH_2)_3-$ nebo $-Z-(CH_2)_4$ a E je B1–G, R^3 , R^4 , R^7 , Z, B1 a G, mají výše uvedené významy.

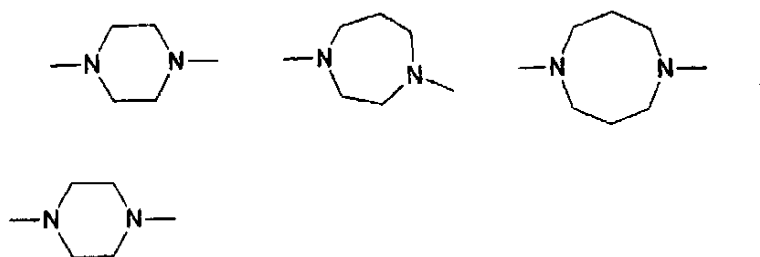
- 30 Mimořádně výhodné sloučeniny pro použití podle předloženého vynálezu jsou sloučeniny, ve kterých

L je zvolen ze souboru zahrnujícího



- 35 D je $-Z-(CH_2)_3-$ nebo $-Z-(CH_2)_4$,

B je

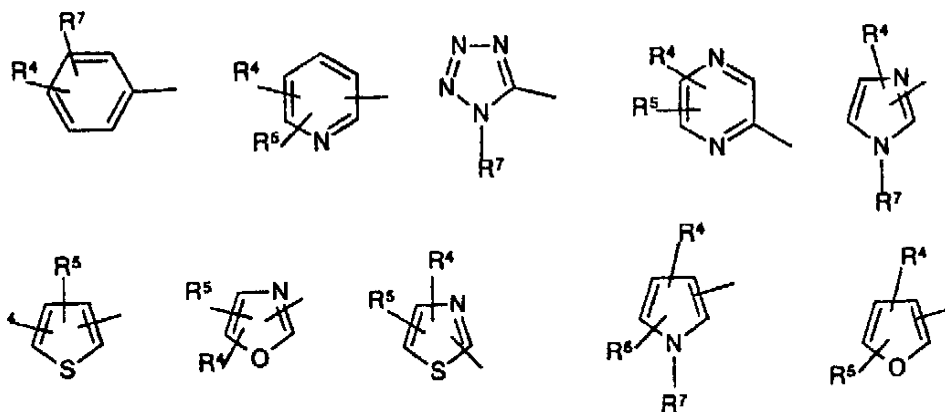


obzvláště

a

5 G je 4-pyrimidyl,

a další zbytky mají výše uvedené významy, přičemž pokud L je triazolyl, pak R^3 je výhodně



nebo NR^1R^1 , kde R^1 mohou být stejné nebo odlišné.

10

Předložený vynález také zahrnuje adiční sole kyselin sloučenin obecného vzorce I s fyziologicky přijatelnými kyselinami. Vhodné fyziologicky přijatelné organické a anorganické kyseliny jsou například kyselina chlorovodíková, kyselina bromovodíková, kyselina fosforečná, kyselina sírová, kyselina šťavelová, kyselina maleinová, kyselina fumarová, kyselina mléčná, kyselina vinná, kyselina adipová nebo kyselina benzoová. Další použitelné kyseliny jsou uvedeny například v Fortschritte der Arzneimittelforschung, [Pokroky farmaceutického výzkumu], sv. 10, od str. 224, Birkhauser Verlag, Basel a Stuttgart, 1966.

15

Sloučeniny obecného vzorce I mohou mít jedno nebo více asymetrických center. Předložený vynález proto zahrnuje nejenom racemáty, ale také relevantní enantiomery a diastereomery. Odpovídající tautomerní formy také spadají do rozsahu předloženého vynálezu.

20

Způsob přípravy sloučenin obecného vzorce I spočívá v provedení následujících kroků

25 a) reakce sloučeniny obecného vzorce II



ve kterém Y^1 je obvyklá odštěpitelná skupina jako je například atom halogenu, alkansulfonyloxy, arylsulfonyloxy a podobně a Z má výše uvedený význam,

30

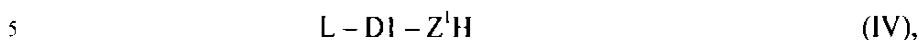
se sloučeninou obecného vzorce III



35

nebo

b) reakce sloučeniny obecného vzorce IV



ve kterém Z^1 je O, NR^1 nebo S a D1 je C_1 - C_{10} -alkylen nebo vazba, se sloučeninou obecného vzorce V

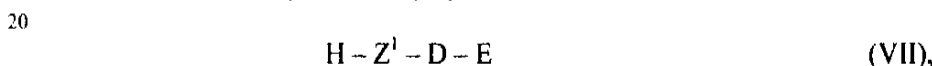


kde Y^1 má výše uvedený význam a D_2 je C_2 - C_{10} -alkylen, D_1 a D_2 spolu obsahují 3 až 10 uhlíkových atomů; nebo

15 c) reakce sloučeniny obecného vzorce VI



ve kterém Y^1 má výše uvedený význam, se sloučeninou obecného vzorce VII

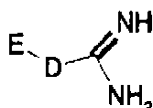


ve kterém Z^1 má výše uvedený význam; nebo

25 d) přeměna sloučeniny obecného vzorce VIII

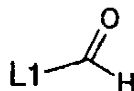


na sloučeninu typu IX



a reakce posledně uvedené sloučeniny s dikarbonylovou sloučeninou známým způsobem,

e) přeměna sloučeniny obecného vzorce X



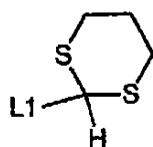
35 za pomoci reagentů známých z literatury, jako je například 1,3-propandithiol, KCN/voda, TMSCN (trimethylsilyl kyanid) nebo KCN/morfolin, jak je popsáno například v Albright, Tetrahedron, 1983, 39, 3207 nebo

D. Seebach, Synthesis 1969, 17 a 1979, 19 nebo

H. Stetter, Angew. Chem. Int. Ed. 1976, 15, 639 nebo

40 van Niel a kol., Tetrahedron 1989, 45, 7643 Martin a kol., Synthesis 1979, 633,

pro získání produktů Xa (například s 1,3-propandithiolem)



(Xa)

a prodloužení jejich řetězce použitím sloučenin obecného vzorce XI



5

kde Y^1 má výše uvedený význam a D_3 je C_3-C_9 -alkylen, který může obsahovat skupinu Z, čímž se po deprotekcí nebo redukcí získají sloučeniny obecného vzorce Ia



10

kde Z^3 je CO nebo methylenová skupina a Z^3 a D_2 spolu mají 4 až 10 atomů uhlíku; nebo

g) reakce sloučeniny obecného vzorce (X) se sloučeninou obecného vzorce XII

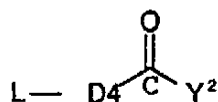
15



ve kterém Y^3 je fosforan nebo a fosfonový ester, analogicky se známými způsoby, které jsou popsány například v Houben-Weyl „Methoden der Organischen Chemie“, 4. vydání, Thieme Verlag Stuttgart, sv. V/1b od str.383 nebo sv. V/1c od str.575.

20

Způsob přípravy sloučenin obecného vzorce I, které obsahují skupinu COO nebo CONR⁷ spočívá v reakci sloučenin obecného vzorce XIII



(XIII),

25

ve kterém Y^2 je OH, OC_1-C_4 -alkyl, Cl nebo spolu s CO představuje aktivovanou esterovou skupinu a ve kterém D_4 je C_0-C_9 -alkylen, který může obsahovat skupinu Z, se sloučeninou obecného vzorce XIV



30

ve kterém Z^2 je OH nebo NR⁷.

Sloučeniny obecného vzorce III jsou výchozími sloučeninami pro přípravu sloučenin obecných vzorců V, VII, VIII.

35

Sloučeniny obecného vzorce IIIa



40

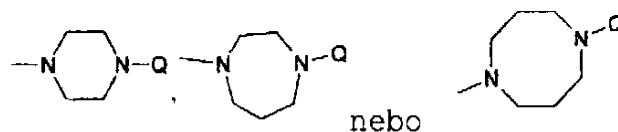
se připraví standardními způsoby, jako jsou popsány například v J.A. Kiristy a kol., J. Med. Chem. 1978, 21, 1303 nebo C.B. Pollard, J. Am. Chem. Soc. 1934, 56, 2199 nebo se připraví pomocí následujících kroků

a) reakce sloučeniny obecného vzorce XV

HB3

(XV),

ve kterém B3 je



a Q je H nebo obvyklá aminoprotektivní skupina, například butyloxykarbonyl, benzyl nebo methyl,

se sloučeninou obecného vzorce XVI

 $Y^4 - G$

(XVI),

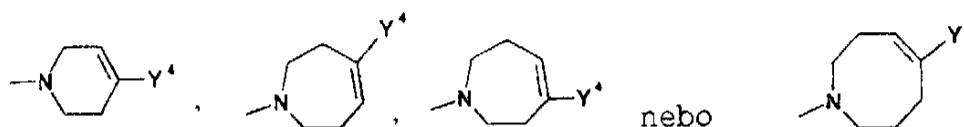
ve kterém Y^4 je $B(OH)_2$, $-SnBu_3$, trifluormethansulfonyloxy nebo má význam uvedený pro Y^1 , prováděná známým způsobem; nebo

b) reakce sloučeniny obecného vzorce XVII

Q - B4

(XVII),

ve kterém B4 je

a Y^4 a Q mají výše uvedené významy, se sloučeninou obecného vzorce XVIII $Y^5 - G$

(XVIII),

ve kterém Y^5 je derivát boritanu jako je například $B(OH)_2$ nebo odštěpitelná skupina obsahující atom kovu, například SnR^3 (R = butyl nebo fenyl) nebo halogenid zinku, pokud Y^4 je atom halogenu nebo trifluormethylsulfonyloxy; nebo ve kterém Y^5 je atom halogenu nebo trifluormethylsulfonyloxy, pokud Y^4 je derivát boritanu, jako je například $B(OH)_2$ nebo odštěpitelná skupina obsahující atom kovu, například SnR^3 (R = butyl nebo fenyl) nebo halogenid zinku, postupující známými způsoby, které jsou popsány například v

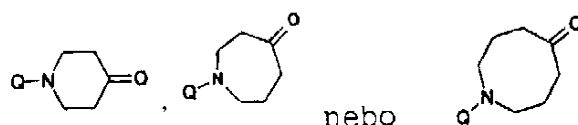
S. Buchwald a kol., Angew. Chem. 1995, 107, 1456 nebo

J.F. Hartweg a kol., Tetrahedron Lett. 1995, 36, 3604 nebo

J.K. Stille a kol., Angew. Chem. 1986, 98, 504 nebo

Pereyre M. a kol., „Tin in Organic Synthesis“, Butterworth 1987; nebo

c) reakce sloučeniny obecného vzorce XIX



(XIX).

se sloučeninou M - G,

ve které M je kov jako je například Li, MgY⁶ a Y⁶ je brom, chlor nebo jód.

Sloučenina M-G může být získána způsoby známými z literatury.

5

Sloučeniny typu B jsou buď známé nebo mohou být připraveny analogicky ke známým způsobům, jako jsou například

1,4- a 1,5-diazacykloalkany:

10 L. Borjeson a kol. Acta Chem. Scand. 1991, 45, 621

Majahrzah et al Acta Pol. Pharm., 1975, 32, 145

1,4-diazacyklooct-6-eny:

W. Schroth a kol. Z. Chem. 1969, 9, 143

15

1-azacyklooctanony:

N.J. Leonard a kol. J. Org. Chem. 1964, 34, 1066

1-azacycloheptanony:

20 A. Yokoo a kol. Bull Chem. Soc. Jpn. 1956, 22, 631

Sloučeniny typu L a G jsou buď známé nebo mohou být připraveny analogicky ke známým způsobům, jako jsou například způsoby popsané v A.R. Katritzky, CW. Rees (ed.) „Comprehensive Heterocyclic Chemistry“, Pergamon Press nebo „The Chemistry of Heterocyclic Compounds“, J. Wiley & Sons Inc. NY a tam citované reference nebo výše citovaná patentová literatura.

25

Způsob přípravy sloučenin obecného vzorce Ib

30



spočívá v následujících krocích

a) reakce sloučeniny obecného vzorce XX

35



se sloučeninou obecného vzorce E2

40

kde A je H nebo OH,

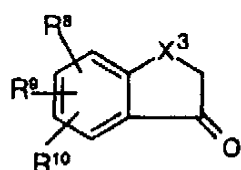
za redukčních podmínek analogicky způsobům známým z literatury, které jsou popsány například v J. Org. Chem. 1986, 50, 1927; nebo WO 92/20 655 nebo

45

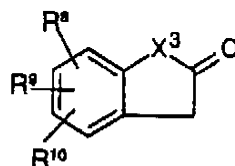
b) pro přípravu sloučeniny obecného vzorce Ib1



reakce sloučenin obecného vzorce XXII nebo XXIII,



(XXII),



(XXIII),

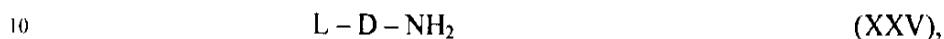
50

se sloučeninou obecného vzorce XXIV



5 kde Z^4 je NR^{11} a R^{11} má výše uvedený význam, za redukčních podmínek.

Sloučeniny typu XXIV mohou být syntetizovány reakcí sloučenin obecného vzorce II pomocí Gabrielovy syntézy pro získání odpovídajícího aminu XXV



a potom nejprve jeho spojení s R^{11} (použitím odpovídajícího aldehydu nebo prostřednictvím alkylace v přítomnosti báze) a následně s E2 v redukční aminaci, jak je popsána například v J. Org. Chem. 1986, 50, 1927).

15 Sloučeniny obecného vzorce XXV mohou také být získány reakcí sloučenin obecného vzorce II s azidy, jako je například azid sodný a následnou redukcí, jak je popsáno například v

H. Staudinger, Helv. Chim. Acta 1985, 2, 635 nebo

R. Carrie, Bull. Chem. Soc. Fr. 1985, 815.

20 Sloučeniny obecného vzorce XXII a XXIII jsou buď známé z literatury nebo mohou být připraveny známými způsoby, jak je popsáno například ve

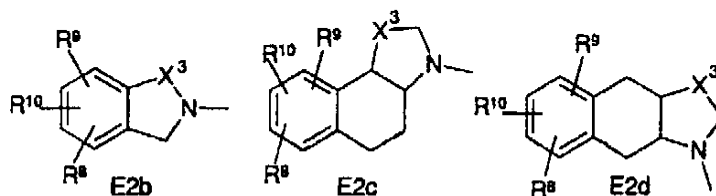
A. van Vliet a kol. J. Med. Chem. 1996, 39, 4233,

M. Langlois Bioorg. Med. Chem. Lett. 1993, 3, 2035,

25 U. Hacksell J. Med. Chem. 1993, 36, 4221

nebo ve WO 93/08 799 nebo WO 95/04 713.

Jestliže E2 je zbytek obecného vzorce XXVI



(XXVI),

30 ve kterém R^8 , R^9 , R^{10} , X^3 mají výše uvedené významy, pak odpovídající aminy mohou být připraveny jak je popsáno například ve

S. Smith a kol., Bioorg. Med. Chem. Lett. 1998, 8, 2859;

35 WO 97/47 602 nebo WO 92 0655 nebo

J. Med. Chem. 1987, 30, 2111 a 2208.

40 Sloučeniny obecného vzorce IV jsou buď známé z literatury nebo mohou být připraveny známými způsoby, jak je popsáno například ve A.R. Katrizky, C.W. Rees (ed.) „Comprehensive Heterocyclic Chemistry“, Pergamon Press nebo „The Chemistry of Heterocyclic Compounds“ J. Wiley & Sons Inc. NY a tam citované reference nebo v S. Kubota a kol. Chem. Pharm. Bull 1975, 23, 955 nebo Vosilevskii a kol. Izv. Akad. Nauk. SSSR Ser. Chim. 1975, 23, 955.

Příklady provedení vynálezu

Následující příklady slouží pro neomezuující ilustraci předloženého vynálezu.

Příklad 1

5

4'-Acetylbifenyl-4-karboxylová kyselina, N-(4-(4-(2-methoxyfenyl)piperazin-1-yl)but-1-yl)amid

10

Příklad 2

Thienyl-2-karboxylová kyselina, N-(4-(4-(2,3-dichlorfenyl)piperazin-1-yl)but-1-yl)amid

15

Příklad 3

3-(4-(4-(2-terc-butyl-6-trifluormethyl)pyrimidin-4-yl)piperazin-1-yl)but-2-ylmerkpto)-4-methyl-5-methylamino-1,2,4-(4H)-triazol

20

Příklad 4

3-(4-(4-(2-terc-butyl-6-trifluormethyl)pyrimidin-4-yl)piperazin-1-yl)-2-methylenprop-1-yl-merkpto)-5-methylamino-1,2,4-(4H)-triazol

25

Příklad 5

5-amino-3-(4-(4-(2-terc-butyl-6-trifluormethyl)pyrimidin-4-yl)homopiperazin-1-yl)-2-methyl-but-2-en-1-ylmerkpto)-4-roethyl-1,2,4-(4H)-triazol

30

Příklad 6

3-(4-(4-(2-terc-butyl-6-trifluormethyl)pyrimidin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-1-ylmerkpto)-4-methyl-5-methylamino-1,2,4-(4H)-triazol

35

Příklad 7

40

5-amino-3-(4-(4-(2-terc-butyl-6-trifluormethyl)pyrimidin-4-yl)piperazin-1-yl)-2-methyl-but-2-en-1-ylmerkpto)-4-methyl-1,2,4-(4H)-triazol

45

Příklad 8

5-amino-3-(4-(4-(2-terc-butyl-6-n-propyl)pyrimidin-4-yl)piperazin-1-yl)-2-methyl-prop-1-en-1-ylmerkpto)-4-methyl-1,2,4-(4H)-triazol

50

Příklad 9

5-amino-3-(4-(4-(2-terc-butyl-6-trifluormethyl)pyrimidin-4-yl)piperazin-1-yl)-2-methyl-but-2-ylmerkpto)-4-methyl-1,2,4-(4H)-triazol

Příklad 10

2-(3-(4-(2-terc-butyl-6-trifluormethyl)pyrimidin-4-yl)piperazin-1-yl)propoxy-pyrimidin-4-ol

5

Příklad 11

2-(3-(4-(2-terc-butyl-6-trifluormethyl)pyrimidin-4-yl)piperazin-1-yl)propylmerkaptopyrimidin-4-ol, fumarát

10

Příklad 12

2-naftoová kyselina, N-(4-(4-(2-terc-butyl-6-trifluormethyl)pyrimidin-4-yl)homopiperazin-1-yl)but-1-ylamid

15

Příklad 13

5-amino-3-(4-(4-(2-terc-butyl-6-n-propyl)pyrimidin-4-yl)piperazin-1-yl)-2-methylen-prop-1-ylmerkapt-4-methyl-1,2,4-(4H)-triazol

20

Příklad 14

3-(4-(4-(2-terc-butyl-6-trifluormethyl)pyrimidin-4-yl)piperazin-1-yl)prop-1-ylmerkapt-5-(2,5-dimethylfur-3-yl)-4-methyl-1,2,4-(4H)-triazol

25

Příklad 15

(4-(4-(2-terc-butyl-6-trifluormethyl)pyrimidin-4-yl)homopiperazin-1-yl)prop-1-ylmerkapt-4-methyl-5-(4-methylpyrazol-5-yl)-1,2,4-(4H)-triazol

30

Příklad 16

4-methyl-5-fenyl-1,2,4-(4H)-triazol-3-karboxylová kyselina, N-(4-(4-(2-terc-butyl-6-trifluormethyl)pyrimidin-4-yl)homopiperazin-1-yl)but-1-yl-amid

40

Příklad 17

5-amino-2-(8-(4-(3-kyanfenyl)piperazin-1-yl)oktyl-1-ylmerkapt)-1,3,4-thiadiazol

45

Příklad 18

2-(3-(5-(3-(trifluormethylfenyl)-1,5-diazotin-1-yl)-propylmerkapt)pyrimidin-4-ol

50

Příklad 19

3-(4-(4-(2-terc-butyl-6-trifluormethyl)pyrimidin-4-yl)piperazin-1-yl)but-1-ylpyrimidin-4-ol

55

Příklad 20

4-methoxybenzoová kyselina, N-(4-(4-(2-terc-butyl-6-trifluormethyl)pyrimidin-4-yl)homo-
piperazin-1-yl)but-1-ylamid

5

Příklad 21

1-benzothiofen-2-karboxylová kyselina, N-(4-(4-(2-terc-butyl-6trifluormethyl)pyrimidin-4-
yl)piperazin-1-yl)but-1-ylamid

10

Příklad 22

5-methoxybenzofuran-2-karboxylová kyselina, N-(4-(4-(2-terc-butyl-6trifluormethyl)-
pyrimidin-4-yl)homopiperazin-1-yl)but-1-ylamid

15

Příklad 23

(E)-N-({2-[(7-kyan-3,4-dihydro-2(1H)-isochinoliny)methyl]cyklopropyl)methyl}-3-(1H-
indol-5-yl)-2-propenamid

20

Příklad 24

2-(4-{{(E)-3-(1H-indol-5-yl)-2-propenoyl}amino}butyl)-1,2,3,4-tetrahydro-7-isochinoliny, trifluormethansulfonát

25

Bylo překvapivě zjištěno, že takové ligandy D₃ receptorů dopaminu mohou být použity pro výrobu léčiv pro léčení poruch funkce ledvin a specifického zlepšení patofyziologických poruch ledvinové filtrace.

30

Působení antagonistů D₃ receptorů dopaminu bylo zkoumáno na zvířecích pokusných modelech diabetické nefropatie. U krys, u kterých byl diabetes mellitus indukován podáváním streptozotocinu, se během 14 dní vyvinula znatelná glomerulární hyperfiltrace. Pokud byly krysy, u kterých byl diabetes mellitus indukován tímto způsobem, léčeny subchronicky antagonisty D₃ receptorů dopaminu, diabetická hyperfiltrace nenastala. Ligandy D₃ receptorů mohou také být použity v kombinaci s dalšími účinnými sloučeninami pro výrobu léčiv pro léčení uvedených syndromů. ACE inhibitory jako je například trandolapril a AT antagonisté jako je například losartan jsou obzvláště vhodné látky pro takové kombinace. Kromě toho mohou být použity kombinace s antagonisty vápníku nebo β-blokátory.

35

40

Popis experimentů

60 mg/kg streptozotocinu, rozpuštěného v citrátovém pufru (21 mg kyseliny citronové na 1 ml dvakrát destilované vody), bylo podáno intraperitoneální injekcí samcům krys Sprague-Dawley s tělesnou hmotností 180 až 200 g. Za úspěšnou indukci diabetes mellitus bylo považováno, pokud po 24 hodinách byla zjištěna večerní koncentrace glukózy v krvi alespoň 180 mg/dl. Hladina glukózy v krvi u diabetických zvířat byla mezi 350 a 450 mg/dl. Inzulínová substituce proto nebyla nutná. Tělesná hmotnost experimentálních zvířat se zvyšovala zhruba 5 g denně. Stejný objem citrátového pufru byl podán intraperitoneální injekcí nediabetickým kontrolním zvířatům (CON). Ta měla hladinu glukózy v krvi mezi 90 a 1120 mg/dl.

45

50

Okamžitě po úspěšném zjištění diabetes mellitus byla zvířata umístěna do normálních klecí se standardní potravou (Altromin 1320) a vodou *ad libitum*. Na základě odlišného lékařského ošetřování (podávání látek v pitné vodě), byly vytvořeny následující experimentální skupiny:

- CON (1) nediabetická zvířata bez dalšího ošetření (kontrola)
- 5 DM-VHC (2) diabetická zvířata bez dalšího ošetření (diabetická kontrola)
- DM-SUL (3) diabetická zvířata s léčbou S-sulpiridem (25 mg/kg/d)
- DM-DS (4) diabetická zvířata s léčbou D₃-A (D₃-A1: antagonist receptorů D₃ podle Příkladu (7) 5 mg/kg/d; D₃-A2: antagonist receptorů D₃ podle Příkladu (11)).

- 10 Objem absorbované kapaliny byl zaznamenáván denně. Každý třetí den byla určována tělesná hmotnost a hladina glukózy v krvi zvířat. Po uplynutí 12 dnů byla experimentální zvířata držena v metabolických klecích pro 24 hodinový odběr vzorků moči. Koncentrace proteinů v moči byla určována standardními způsoby, které popsal Lowry. Za tímto cílem byla po inkubaci vzorků pomocí 1 M NaOH indukována barevná reakce pomocí Folinova reagentu (fenol-Ciocalteus),
- 15 jejíž intensita byla určována fotometricky. Koncentrace albuminu v moči byla určována radioimunologickým testem (radioimmunoassay – RIA) specifickým pro albumin. Byla použita souprava Biermann (KHAD 2: albumin RIA), která používá polyklonální protilátky proti lidskému sérovému albumin (kozi) a ¹²⁵I-označený lidský sérový albumin jako stopová dávka (tracer). Po uplynutí 14 až 16 dní byla zvířata anestezizována thiopentalem (80 mg/kg) a do jugu-
- 20 lární cévy a karotidy a do močového měchýře byly umístěny polyethylenové katetry. Velikost glomerulární filtrace (glomerular filtration rate GFR) byla měřena pomocí renální ³H- inulinové clearance. Během experimentu byl také zaznamenáván střední arteriální krevní tlak (mean arterial pressure – MAP) a srdeční frekvence (heart rate – HR). Na konci experimentů s clearancí byly vyjmuty ledviny a podrobeny histopatologickému zkoumání.

25 Výsledky

- V 24-hodinovém odběru moči u neanestetizovaných zvířat byla pozorována zjevná proteinurie (133 proti 46 mg/den) a ještě zřetelnější albuminurie (118 proti 23 µg/den), což odpovídalo
- 30 poškození glomerulární filtrační bariéry u neošetřených diabetických zvířat ve srovnání se zdravými kontrolními zvířaty. U diabetických zvířat ošetřených sulpiridem byla tato patologická albuminurie pouze mírně redukována (101 µg/den) a proteinurie se dokonce ještě zvýšila (178 mg/den). Ve srovnání s tím u zvířat, ošetřovaných D₃-A podle Příkladu 7, se proteinurie snížila (113 mg/d) a albuminurie byla úplně potlačena na pouze 18 µg/den.

- 35 Selektivita pro sulpirid a D₃-A1 byla, jak je popsáno v Příkladu 42 ve WO 96/02 520.

- Při zkoumání clearance vykazovala anestezizovaná neošetřená diabetická zvířata (2) znatelné zvýšení velikosti glomerulární filtrace (1,10 proti 0,83 ml/min) ve srovnání se zdravými
- 40 kontrolními zvířaty, což byla známka diabetické glomerulární hyperfiltrace. Jak u sulpiridem ošetřených diabetických zvířat, tak i u D₃-A ošetřených diabetických zvířat ((3) a (4)), byla tato diabetická hyperfiltrace potlačena a zvířata vykazovala takřka normální GFR (0,71 respektive 0,83 ml/min).

- 45 U neošetřených diabetických zvířat (2) ve srovnání se zdravými kontrolními zvířaty (1) histopatologické zkoumání ukázalo kromě hypertroficky zvětšených ledvin také významné zvětšení glomerul (vyjádřeno jako střední hodnota 20 mikroskopicky měřených oblastí u každého zvířete). Tato glomerulární hypertrofie byla také pozorována u diabetických zvířat s léčením sulpiridem (3), ale nikoli u diabetických zvířat, která byla ošetřena pomocí D₃-A1 (4).

- 50 Normalizovaná hmotnost ledvin ve vlhkém stavu u nediabetických dospělých krys byla 0,9 ± 0,1 g na 100 g tělesné hmotnosti. U diabetických krys (DM-VHC) byla hmotnost ledvin ve vlhkém stavu 1,1 ± 0,04 g na 100 g tělesné hmotnosti, což indikuje počínající hypertrofii. Při

ošetřování pomocí D₃-A2 byla normalizovaná hmotnost ledvin ve vlhkém stavu $0,96 \pm 0,03$ g na 100 g tělesné hmotnosti.

5 Celkově je možno uvést, že data získaná v *in vivo* modelu diabetes mellitus ukazují, že subchronické ošetřování farmakologickými inhibitory D₂ receptorů dopaminu (sulpirid) a D₃ receptorů dopaminu (D₃-A) vede k významnému poklesu ledvinových hemodynamických změn v průběhu diabetické nefropatie.

10 Subchronické ošetřování D₃-A2 (30 mg/kg tělesné hmotnosti denně) výrazně snížilo glomerulární hyperfiltraci a diabeticky indukovanou renální hyperperfúzi. Došlo také k významnému snížení počínající ledvinové hypertrofie.

15 Srovnání ošetřovaných skupin navíc prokázalo, že strukturální intrarenální změny při diabetické nefropatii byly potlačeny antagonisty D₃ receptorů dopaminu D₃-A1 a D₃-A2, ale nikoli sulpiridem, antagonistou D₂ receptorů dopaminu. Funkčně se tento rozdíl také zřetelně projevil snížením exkrece proteinů a albuminu, která je považována za důležitou známku vzrůstajícího funkčního poškození ledvin, antagonistou D₃ receptorů dopaminu D₃-A, ale nikoli sulpiridem, antagonistou D₂ receptorů dopaminu.

20 Dohromady provedené výzkumy jasně indikují, že podávání antagonistů D₃ receptorů dopaminu, jako je například D₃-A, může příznivě ovlivnit průběh diabetické nefropatie.

25

PATENTOVÉ NÁROKY

30 1. Použití antagonistů D₃ receptorů dopaminu pro přípravu léčiv pro léčbu poruch funkce ledvin.

2. Použití podle nároku 1 pro přípravu léčiv pro léčbu poruch funkce ledvin spojené s glomerulární hyperfiltrací.

35 3. Použití podle nároku 1 pro přípravu léčiv pro léčbu poruch funkce ledvin způsobených diabetes mellitus.

4. Použití podle nároku 1 pro přípravu léčiv pro léčbu poruch funkce ledvin způsobených zvýšením tlaku krve neledvinového původu.

40 5. Použití podle nároku 1 pro přípravu léčiv pro léčbu poruch funkce ledvin způsobených glomerulonefritidou.

45 6. Použití podle nároku 1 pro přípravu léčiv pro léčbu poruch funkce ledvin způsobených vzestupnými infekcemi močových cest.

7. Použití podle nároku 1 pro přípravu léčiv pro léčbu poruch funkce ledvin způsobených srpkovitou anémií.

50 8. Použití podle nároku 1 pro přípravu léčiv pro léčbu poruch funkce ledvin způsobených kompenzační hypertrofií po jednostranné nefrektomii.

9. Použití podle nároku 1 pro přípravu léčiv pro léčbu poruch funkce ledvin způsobených mesangiální dysfunkcí.

55

10. Použití antagonistů D3 receptorů dopaminu pro přípravu léčiv pro léčbu diabetické nefropatie.

- 5 11. Použití podle kteréhokoli z nároků 1 až 10, ve kterém antagonistou receptorů je 5-amino-3-(4-(4-(2-terc.-butyl-6-trifluormethyl)pyrimidin-4-yl)-piperazin-1-yl)-2-methyl-but-2-en-1-yl-merkapt)-4-methyl-1,2,4-(4H)-triazol nebo fumarát 2-(3-(4-(2-terc.-butyl-6-trifluormethyl)pyrimidin-4-yl)piperazin-1-yl)propylmerkaptopyrimidin-4-olu.

10

Konec dokumentu
