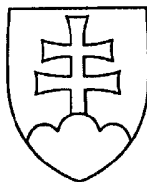


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) **SK**



ÚRAD  
PRIEMYSELNÉHO  
VLASTNÍCTVA  
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

## PATENTOVÝ SPIS

- (21) Číslo prihlášky: **213-97**  
(22) Dátum podania prihlášky: **13. 2. 1997**  
(24) Dátum nadobudnutia účinkov patentu: **5. 2. 2002**  
Vestník ÚPV SR č.: **2/2002**  
(31) Číslo prioritnej prihlášky: **19605610.1**  
(32) Dátum podania prioritnej prihlášky: **15. 2. 1996**  
(33) Krajina alebo regionálna organizácia priority: **DE**  
(40) Dátum zverejnenia prihlášky: **10. 9. 1997**  
Vestník ÚPV SR č.: **09/1997**  
(47) Dátum sprístupnenia patentu verejnosti: **31. 12. 2001**  
(62) Číslo pôvodnej prihlášky v prípade vylúčenej prihlášky:  
(86) Číslo podania medzinárodnej prihlášky podľa PCT:  
(87) Číslo zverejnenia medzinárodnej prihlášky podľa PCT:

(11) Číslo dokumentu:

**282 440**

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl.<sup>7</sup>:

**C07D 333/40**

**C07D 333/22**

**C07C 279/22**

**A61K 31/38**

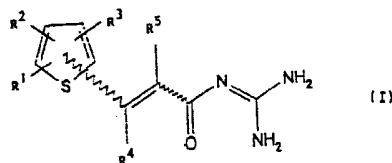
(73) Majiteľ: **HOECHST AKTIENGESSELLSCHAFT, Frankfurt am Main, DE;**

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

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

(54) Názov: **Substituované guanididy kyseliny tiofenylalkenylkarboxylovej, spôsob ich prípravy, ich použitie ako liečiva alebo diagnostika, ako aj liečivo, ktoré ich obsahuje**

(57) Anotácia:  
Sú opísané substituované guanididy tiofenylalkenylkarboxylových kyselín všeobecného vzorca (I), v ktorom substituenty R<sup>1</sup> až R<sup>5</sup> majú význam uvedený v opise, sú to významné antiarytmicky účinné liečivá s kardioprotektívnym komponentom a sú mimoriadne vhodné pri profylaxii a liečení infarktu a anginy pectoris, pričom tiež preventívne inhibujú alebo silne zoslabujú patofyziologické deje pri vzniku ischemicky indukovaných poškodení, najmä pri vzniku ischemicky indukovaných srdcových arytmií.



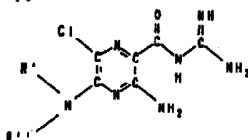
**SK 282440 B6**

## Oblasť techniky

Vynález sa týka substituovaných guanididov tiofenylalkenylkarboxylových kyselín, spôsobu ich výroby a ich použitia ako liečiva alebo diagnostika; týka sa aj liečiva, ktoré tieto zlúčeniny obsahuje. Spomenuté substituované guanididy charakterizované všeobecným vzorcom (I) sú nové látky zo skupiny acylguanidínov, význačné svojimi antiarytmickými vlastnosťami a dostatočnou rozpustnosťou vo vode.

## Doterajší stav techniky

Najvýznamnejším zástupcom acylguanidínov je pyrazínový derivát amilorid, ktorý sa používa v terapii ako diuretikum šetriace draslík. Veľa ďalších zlúčenín typu amiloridu je opísaných v literatúre, ako napríklad dimetylamilorid alebo etylizopropylamilorid.



Amilorid:  $R', R'' = H$

Dimetylamilorid:  $R', R'' = CH_3$

Etylizopropylamilorid:  $R' = C_2H_5, R'' = CH(CH_3)_2$

Okrem toho sú známe výskumné práce, ktoré poukazujú na antiarytmické vlastnosti amiloridu (Circulation 79, 1257-1263, 1989). Širšiemu používaniu amiloridu ako antiarytmika však bráni to, že spomenutý efekt je málo výrazný, sprevádza ho hypotonické a saluretické pôsobenie, pričom tieto vedľajšie účinky sú pri liečení porúch srdcového rytmu nežiaduce.

Na antiarytmické vlastnosti amiloridu tiež poukazujú výsledky získané pri pokusoch na izolovaných zvieračích srdciach [Eur. Heart J. 9 (suppl 1): 167, 1988 (book of abstracts)].

Tak sa napríklad na srdciach krýs zistilo, že umelo vyvolané kmitanie komôr je možné pôsobením amiloridu celkom potlačiť. Ešte účinnejší ako amilorid je pri tomto modeli spomenutý derivát amiloridu, a to etylizopropylamilorid.

Zo spisu WO 84/00875 sú známe guanididy kyseliny škoricovej ( $R^a$  a  $R^c$ , prípadne  $R^b$  a  $R^d$  tvoria dvojitzú väzbu;  $R^1$  znamená substituovanú fenylovú skupinu); nie sú v ňom však opísané tiofénové zlúčeniny, ani nie sú naznačené.

Z patentového spisu USA č. 2,734,904 sú známe guanididy kyseliny škoricovej ( $R$  znamená substituovanú fenylovú skupinu, alkyl znamená alkenylovú skupinu); tiofénové zlúčeniny však v ňom nie sú ani opísané, ani z obsahu spisu nevyplývajú. Známe sú z tohto spisu síce guanididy tiofenylalkenylkarboxylových kyselín, tie však neobsahujú charakteristické substituenty  $-O_p-(CH_2)_q-C_qF_{2q+1}$ ,  $R^{40}-CO-$  alebo  $R^{31}SO_k-$ .

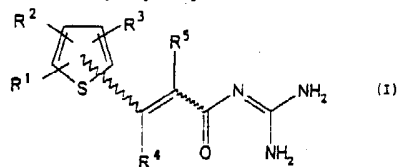
Vo zverejňovanom spise DE-OS 44 21 536.3 (HOE 94/F 168) sú tiež opísané guanididy kyseliny škoricovej, nie sú v ňom však vôbec uvedené tiofénové zlúčeniny.

Tak známe, ako aj navrhnuté zlúčeniny nevyhovujú však potrebným požiadavkám, najmä pokiaľ sa týka ich rozpustnosti vo vode. Okrem toho neúčinkujú ešte v dostatočnej miere selektívne.

Bolo preto žiaduce mať k dispozícii zlúčeniny s vyššou rozpustnosťou vo vode a s ostrejšou selektivitou.

## Podstata vynálezu

Predmetom vynálezu sú substituované guanididy tiofenylalkenylkarboxylových kyselín všeobecného vzorca (I)



v ktorom znamená:

najmenej jeden zo substituentov  $R^1, R^2$  a  $R^3$

zvyšok  $R^{31}SO_k-$ ;

k nulu alebo 2;

$R^{31}$  metylovú skupinu, trifluórmetylovú skupinu alebo fenylovú skupinu, ktorá je nesubstituovaná alebo substituovaná 1 až 3 substituentmi, ktoré sú vybrané zo skupiny obsahujúcej atóm fluóru, atóm chlóru, trifluórmetylovú skupinu, metylovú skupinu alebo metoxylovú skupinu;

alebo

$R^{31}$  skupinu  $NR^{41}R^{42}$ ,  $R^{41}$  a  $R^{42}$ , nezávisle od seba, atóm vodíka, metylovú skupinu alebo trifluórmetylovú skupinu;

alebo

$R^{41}$  a  $R^{42}$ , spolu dohromady, 4 alebo 5 metylénových skupín, z ktorých jedna skupina  $CH_2-$  sa môže nahradiť atómom kyslíka, atómom síry, iminoskupinou, N-metylovou skupinou alebo N-benzylovou skupinou;

a ostatné odlišné substituenty  $R^1, R^2$  a  $R^3$ ,

nezávisle od seba atóm vodíka, atóm fluóru alebo chlóru, nitrilovú skupinu, zoskupenie  $-O_{na}C_{ma}H_{2ma+1}$  alebo zoskupenie  $-O_{ga}C_{ra}H_{2ra}R^{10}$ ;

na nulu alebo 1;

ma nulu, 1, 2, 3 alebo 4;

ga nulu alebo 1;

ra nulu alebo 1;

$R^{10}$  fenylovú skupinu, ktorá je nesubstituovaná alebo substituovaná 1 až 3 substituentmi, ktoré sú vybrané zo skupiny obsahujúcej atóm fluóru, atóm chlóru, trifluórmetylovú skupinu, metylovú skupinu a metoxylovú skupinu;

$R^4$  a  $R^5$ , nezávisle od seba, atóm vodíka, atóm fluóru, atóm chlóru, metylovú skupinu a trifluórmetylovú skupinu;

ako aj ich farmaceuticky prijateľné soli.

Mimoriadne výhodné sú tieto zlúčeniny:

guanidid kyseliny E-3-[2-(4-metylsulfonyl-tiofenyl)]-

-propénovej,

guanidid kyseliny E-3-[2-(5-metyltio-tiofenyl)]-2-metyl-

propénovej,

guanidid kyseliny E-3-[2-(5-metylsulfonyl-tiofenyl)]-2-

-metylpropénovej,

guanidid kyseliny E-3-[2-(3-chlór-4-izopropylsulfonyl-5-

-metyltio-tiofenyl)]-2-metylpropénovej a

guanidid kyseliny E-3-[2-(3-chlór-4-izopropylsulfonyl-5-

-metylsulfonyl-tiofenyl)]-2-metylpropénovej;

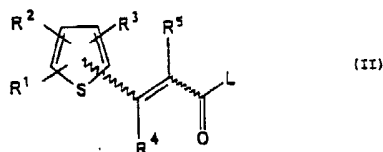
ako aj ich farmaceuticky prijateľné soli.

Pokiaľ zlúčeniny všeobecného vzorca (I) obsahujú jedno alebo viac centier asymetrie, tak môžu mať konfiguráciu tak *S*, ako aj *R*. Zlúčeniny sa môžu vyskytovať ako optické izoméry, ako diastereoméry, ako racemáty alebo ako zmesi týchto izomérov.

Geometria dvojitzých väzieb zlúčenín všeobecného vzorca (I) môže byť tak *E*, ako aj *Z*. Zlúčeniny sa môžu vyskytovať aj ako zmesi izomérov dvojitej väzby.

Definované alkylové skupiny a perfluóralkylové skupiny môžu mať tak priame, ako aj rozvetvené reťazce.

Vynález sa tiež týka spôsobu výroby zlúčenín všeobecného vzorca (I), ktorý sa vyznačuje tým, že sa zlúčenina všeobecného vzorca (II)



uvedie do reakcie s guanidínom, pričom substituenty  $R^1$  až  $R^5$  majú význam uvedený a  $L$  znamená ľahko odštiepiteľnú nukleofilne substituovateľnú skupinu.

Aktivované deriváty kyselín všeobecného vzorca (II), v ktorom  $L$  znamená alkoxylovú skupinu, výhodne metoxylovú skupinu, fenoxyllovú skupinu, fenyltioskupinu, metyltioskupinu, 2-pyridyltioskupinu alebo dusíkatý heterocyklus, výhodne 1-imidazolyl, sa môžu výhodne získavať známym spôsobom zo zodpovedajúcich chloridov karboxylových kyselín (všeobecný vzorec II,  $L$  = atóm chlóru), ktoré sa môžu pripravovať opäť známym spôsobom zo zodpovedajúcich karboxylových kyselín (všeobecný vzorec II,  $L$  = hydroxylová skupina), napríklad pôsobením tionylchloridu.

Okrem chloridov karboxylových kyselín všeobecného vzorca (II) ( $L$  = atóm chlóru) sa môžu pripravovať známym spôsobom aj ďalšie aktivované deriváty kyselín všeobecného vzorca (II), a to priamo zo zodpovedajúcich derivátov kyseliny benzoovej (všeobecný vzorec II,  $L$  = hydroxylová skupina), ako sú napríklad metylestery všeobecného vzorca (II), v ktorom  $L$  = metoxylová skupina, reakciou s plynným chlorovodíkom v metanole, imidazolidy všeobecného vzorca (II) reakciou s karbonyldiimidazolom ( $L$  = 1-imidazolyl; Staab, Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 1, 351 až 367, 1962), zmiešané anhydridy všeobecného vzorca (II) reakciou s chlórformanom etylnatým alebo s tozylchloridom v prítomnosti trietylamínu v neprechavom rozpúšťadle, tiež tak aj aktiváciou benzoových kyselín dicyklohexylkarbodiimidom (DCC) alebo  $O$ -[(kyán(etoxykarbonyl)metylen)-amino]-1,1,3,3-tetrametyluróniumtetrafluórborátom („TOTU“) (Proceedings of the 21. European Peptide Symposium, Peptides 1990, Editors E. Giralt and D. Andreu, Escom, Leiden, 1991); celý rad vhodných metód na prípravu aktivovaných derivátov karboxylových kyselín všeobecného vzorca (II) je opísaný aj s uvedením literárnych prameňov, v J. March, Advanced Organic Chemistry, Third Edition (John Wiley and Sons, 1985), str. 350.

Reakcia aktivovaného derivátu kyseliny karboxylovej všeobecného vzorca s guanidínom sa uskutočňuje známym spôsobom v protickom alebo aprotickom polárnom, ale neprechavom rozpúšťadle. Pri reakcii metylestrov benzoových kyselín (všeobecný vzorec II),  $L$  = metoxylová skupina s guanidínom sa osvedčil metanol, izopropylalkohol alebo tetrahydrofurán, a to pri teplotách od 20 °C až k teplote varu týchto rozpúšťadiel. Pri väčšine reakcií zlúčenín všeobecného vzorca (II) s guanidínom vo forme zásady sa výhodne pracuje v aprotických neprechavých rozpúšťadlách, ako je tetrahydrofurán, dimetoxetylán alebo dioxán. Voda je tiež použiteľná ako rozpúšťadlo, ak sa pridáva zásada, ako napríklad hydroxid sodný, pri reakcii zlúčenín všeobecného vzorca (II) s guanidínom.

Keď  $L$  = atóm chlóru, pracuje sa výhodne s prídavkom činidla viažuceho kyselinu, napríklad vo forme prebytočného guanidínu, ktorý viaže halogénvodíkovú kyselinu.

Výhodiskové deriváty kyseliny propénovej všeobecného vzorca (II) sú čiastočne známe a v literatúre opísané. Neznáme zlúčeniny všeobecného vzorca (II) sa môžu pripravovať metódami známymi z literatúry. Získané karbo-

xylové kyseliny sa potom prevádzajú niektorým z uvedených preparatívnych variantov na zlúčeniny všeobecného vzorca (I) podľa vynálezu.

Zavádzanie niektorých substituentov sa darí metódami známymi z literatúry, a to priečnou väzbou (pomocou paládia) arylhalogenidov, prípadne aryltrifalátov, napríklad s organostananmi, organobórkykyselinami, organoboranmi alebo s organickými zlúčeninami medi alebo zinku.

Guanididy karboxylových kyselín všeobecného vzorca (I) sú vo všeobecnosti slabé zásady a môžu viazať kyseliny za vzniku solí. Ako adičné soli s kyselinami prichádzajú do úvahy soli všetkých farmakologicky prijateľných kyselín, napríklad halogenidy, najmä hydrochloridy, mliečnany, sírany, citronany, vínany, octany, fosforečnany, metylsulfónany alebo p-toluénsulfónany.

Zlúčeniny všeobecného vzorca (I) nemajú spomenuté nežiaduce a nevýhodné salidiuretické účinky. Naopak, vyznačujú sa veľmi dobrými antiarytmickými vlastnosťami, ktoré sú napríklad dôležité pri liečení takých ochorení, ktoré sa vyskytujú pri prejavoch nedostatku kyslíka. Zlúčeniny všeobecného vzorca (I) sú mimoriadne výhodné, vďaka svojim farmakologickým vlastnostiam, ako antiarytmicky účinné liečivá s kardioprotektívnym komponentom, tak na profylaxiu, ako aj na liečenie infarktu a tiež na liečenie anginy pectoris, pričom tiež preventívne inhibujú alebo podstatne znižujú patofyziologické deje pri vzniku ischemicky indukovaných poškodení, najmä pri vývoji ischemicky indukovaných srdcových arytmií. Vďaka svojmu ochrannému pôsobeniu proti patologickým hypoxickým a ischemickým stavom a vďaka inhibícii celulárneho výmenného mechanizmu  $Na^+/H^+$ , sa môžu zlúčeniny všeobecného vzorca (I) podľa vynálezu používať ako liečivá na terapiu všetkých akútnych alebo chronických poškodení, ktoré sú spôsobené ischemiou, alebo primárnych alebo sekundárnych ochorení vznikajúcich v jej dôsledku. To sa týka ich použitia ako liečiv pri operatívnych zákrokoch, napríklad pri transplantácii orgánov, pričom zlúčeniny podľa vynálezu sa môžu používať jednak na ochranu orgánov v darcovi pred odobratím a po ňom, na ochranu odobratých orgánov, napríklad pri manipulácii alebo pri ich uložení vo fyziologických kvapalinách, jednak tiež pri vnášaní do organizmu príjemcu. Zlúčeniny podľa vynálezu sú tiež cenné, protektívne účinkujúce liečivá pri uskutočňovaní angioplastických operatívnych zákrokov, napríklad na srdci alebo tiež na periférnych cievach. Zlúčeniny podľa vynálezu sú tiež vďaka ich protektívnym účinkom proti ischemicky indukovaným poškodeniam vhodné ako lieky na liečenie ischemií nervového systému, najmä centrálného nervového systému, pričom je možné ich tiež použiť napríklad na liečenie záchvatu mŕtvice alebo edému mozgu. Okrem toho sú zlúčeniny podľa vynálezu všeobecného vzorca (I) tiež použiteľné pri liečení rôznych foriem šoku, ako napríklad alergického, kardiogénneho, hypovolemického a bakteriálneho šoku.

Okrem toho sa zlúčeniny všeobecného vzorca (I) podľa vynálezu vyznačujú navyše silným inhibičným účinkom na proliferáciu buniek, napríklad na bunkovú proliferáciu fibroblastov a proliferáciu buniek hladkého svalstva ciev. Preto prichádzajú zlúčeniny všeobecného vzorca (I) do úvahy ako cenné terapeutiká pri takých ochoreniach, pri ktorých proliferácia buniek predstavuje primárnu alebo sekundárnu príčinu, a môžu sa preto aplikovať ako antiarteriosklerotiká, ako prostriedky proti neskorším diabetickým komplikáciám, rakovinovým ochoreniam, fibrotickým ochoreniam, ako je pľúcna fibróza, pečenná fibróza alebo obličková fibróza, hypertrofia alebo hyperplázia prostaty, prípadne pri hypertrofii prostaty.

Zlúčeniny podľa vynálezu sú účinné inhibítory bunkovej výmeny sodík-protóny (menič  $\text{Na}^+/\text{H}^+$ ), ktorá je pri mnohých ochoreniach (esenciálna hypertenzia, arterioskleróza, diabetes atď.) zvýšená aj v takých bunkách, ktoré sú ľahko prístupné meraniu, ako napríklad v erytrocytoch, trombocytoch alebo leukocytoch. Zlúčeniny podľa vynálezu sú preto vhodné ako vynikajúce a jednoduché vedecké pomôcky, napríklad pri ich použití ako diagnostika na určovanie a rozlišovanie určitých foriem hypertenzie, ale tiež arteriosklerózy, diabetu, proliferatívnych ochorení atď. Navyše sú zlúčeniny všeobecného vzorca (I) podľa vynálezu vhodné pri preventívnej terapii, napríklad esenciálnej hypertenzie, čím sa bráni vzniku vysokého krvného tlaku.

Liečivá, ktoré obsahujú niektorú zlúčeninu všeobecného vzorca (I), sa môžu aplikovať perorálne, parenterálne, intravenózne, rektálne alebo inhalačne, pričom spôsob aplikácie, ktorému sa dáva prednosť, závisí od momentálnych prejavov ochorenia. Zlúčeniny všeobecného vzorca (I) sa môžu pritom aplikovať samotné alebo v kombinácii s galenickými pomocnými látkami, a to tak vo veterinárnej, ako aj v humánnej medicíne.

Ktoré pomocné látky sú vhodné na žiadanú liekovú formu, je odborníkovi zrejme na základe jeho odborných vedomostí. Okrem rozpúšťadiel, gélotvorných látok, čapkových základov, pomocných tabletovacích látok a ďalších nosičov účinných zložiek, sa môžu používať napríklad antioxidačné látky, dispergačné činidlá, emulgátory, protipeptidá, chuťové korigencie, konzervačné látky, sprostredkovadlá rozpúšťania alebo farbivá.

Na perorálnu aplikačnú formu sa účinné látky miešajú s vhodnými prísadami, ako sú nosiče, stabilizátory alebo neprchavé riedidlá, a obvyklými metódami sa spracovávajú do vhodných aplikačných foriem, ako sú tablety, dražé, tobolky, vodné, alkoholické alebo olejové roztoky. Ako neprchavé nosiče môžu slúžiť napríklad arabská guma, magnézium, uhlíčitý horečnatý, fosforečnan draselný, mliečny cukor, glukóza alebo škrob, najmä kukuričný škrob. Príprava sa môže uskutočňovať formou suchej alebo vlhkej granulácie. Ako olejové nosiče alebo ako rozpúšťadlá sú napríklad použiteľné rastlinné alebo živočíšne oleje, ako slnečnicový olej alebo rybí tuk.

Na subkutánnu alebo intravenóznú aplikáciu sú účinné zlúčeniny, pokiaľ je to žiaduce, uvoľňujú pomocou obvyklých substancií, ako sú sprostredkovadlá rozpúšťania, emulgátory alebo ďalšie pomocné látky, do formy roztoku, suspenzie alebo emulzie. Ako rozpúšťadlá prichádzajú do úvahy napríklad voda, fyziologický roztok chloridu sodného alebo alkoholu, napríklad etanol, propylalkohol alebo glycerol, okrem toho tiež roztoky cukrov, napríklad roztoky glukózy alebo manitolu, alebo tiež zmesi rôznych uvedených rozpúšťadiel.

Ako farmaceutické prípravky na aplikáciu vo forme aerosólov alebo sprejov sú vhodné napríklad roztoky, suspenzie alebo emulzie účinnej látky všeobecného vzorca (I) vo farmaceuticky neškodnom rozpúšťadle, najmä v etanole alebo vo vode, alebo v zmesi týchto rozpúšťadiel.

Prípravok môže podľa potreby obsahovať ešte aj iné farmaceutické pomocné látky, ako sú tenzidy, emulgátory a stabilizátory, a tiež hnací plyn. Takýto prípravok obsahuje účinnú látku obvykle v koncentrácii asi od 0,1 až asi do 10 % hmot., najmä asi od 0,3 až asi do 3 % hmot.

Aké veľké má byť dávkovanie aplikovanej účinnej látky všeobecného vzorca (I) a aká časť má byť aplikácia, závisí od sily účinku a od dĺžky trvania účinku použitých zlúčenín; okrem toho tiež od druhu a závažnosti ochorenia, ktoré sa má liečiť, a pochopiteľne od pohlavia, veku, hmotnosti a individuálnej reaktivity cicavca, ktorý sa má liečiť.

Priemerná denná dávka zlúčeniny všeobecného vzorca (I) je pri pacientovi s hmotnosťou asi 75 kg najmenej 0,001 mg/kg, výhodne 0,01 mg/kg, až najviac 10 mg/kg výhodne 1 mg/kg telesnej hmotnosti. Pri akútnom prepuknutí ochorenia, približne ihneď po záchvate srdcového infarktu, môžu byť potrebné ešte vyššie a predovšetkým častejšie dávky, napríklad až do 4 jednotlivých dávok na deň. Najmä pri intravenózne aplikácii, napríklad pri pacientovi s infarktom na jednotke intenzívnej starostlivosti, môže predstavovať potrebná dávka až 200 mg na deň.

## Príklady uskutočnenia vynálezu

### Experimentálna časť

Všeobecné predpisy na prípravu guanididov alkenylkarboxylových kyselín všeobecného vzorca (I)

Variant A : z alkenylkarboxylových kyselín (všeobecný vzorec II, L = hydroxylová skupina)

1,0 ekv. derivátu kyseliny karboxylovej vzorca (II) sa rozpustí, prípadne suspenduje v bezvodom tetrahydrofuráne (5 ml/mmol) a ihneď sa uvedie do reakcie s 1,1 ekv. karbonyldiimidazolu. Po miešaní počas viac ako 1 hodinu pri teplote miestnosti sa do reakčnej zmesi vnesie 5,0 ekv. guanidínu. Po miešaní cez noc sa tetrahydrofurán oddestiluje pri zníženom tlaku (v rotačnej odparovačke), odparok sa rozmieša s vodou, pomocou 2N kyseliny chlorovodíkovej sa pH nastaví na 6 až 7 a príslušný guanidid (vzorec I) sa odfiltruje. Takto získané guanididy karboxylových kyselín sa môžu prevádzať pôsobením vodného, metanolického alebo éterického roztoku chlorovodíka alebo iných, farmakologicky prijateľných kyselín na príslušné soli.

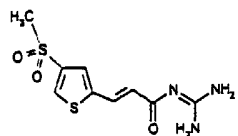
Variant B : z alkylesterov alkenylkarboxylových kyselín (všeobecný vzorec II, L = O-alkylová skupina)

Zmes 1,0 ekv. alkylesteru kyseliny alkenylkarboxylovej všeobecného vzorca (II) a 5,0 ekv. guanidínu (voľná zásada) sa rozpustí v izopropylalkohole alebo suspenduje v tetrahydrofuráne a varí pod spätným chladičom až do úplného uskutočnenia reakcie (kontrola na tenkej vrstve, typický reakčný čas 2 až 5 hodín). Rozpúšťadlo sa oddestiluje pri zníženom tlaku (v rotačnej odparovačke), odparok sa vyberie do etylacetátu a premyje 3x roztokom hydrogenuhlíkatu sodného. Vysuší sa nad síranom sodným, rozpúšťadlo sa oddestiluje vo vákuu a odparok sa chromatografuje na kremeline pomocou vhodného elučného činidla, napríklad zmesou etylacetát-metanol (5:1).

(Tvorba solí, pozri variant A).

### Príklad 1

Guanidid kyseliny E-3-[2-(4-metylsulfonyl-tiofenyl)]-propénovej



1a) Metylester kyseliny E-3-[2-(4-metylsulfonyl-tiofenyl)]-propénovej

Zmes 1 ekv. metylesteru kyseliny 3-[2-(4-bromtiofenyl)]propénovej, 2 ekv. sodnej soli kyseliny metylsulfinovej a 2 ekv. jodidu meďného sa varí pod spätným chladičom v zmesi toluén-dimetylformamid (3:3; 3 ml/mmol ester). Štandardným spracovaním a chromatografiou na kremeline (elučné činidlo: cyklohexán-etylacetát) sa

získa metylester kyseliny E-3-[2-(4-metylsulfonyl-tiofenyl)]propénovej.

Teplota topenia: amorfná látka MS: 247 (M + 1)<sup>+</sup>

1b) Žiadaná kyselina karboxylová sa uvoľní z esteru 1a) pri štandardných podmienkach (metanol - roztok hydroxidu sodného).

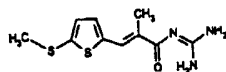
Teplota topenia: 203 °C MS: 233 (M + 1)<sup>+</sup>

1c) Látka z príkladu 1b) sa prevedie podľa všeobecného predpisu na hydrochlorid guanididu.

Teplota topenia: 200 °C MS: 274 (M + 1)<sup>+</sup>

#### Príklad 2

Hydrochlorid guanididu kyseliny E-3-[2-(5-metyltio-tiofenyl)]-2-metylpropénovej



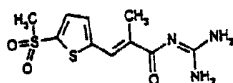
2a) 1 ekv. trietylsteru kyseliny 2-fosfonopropiónovej sa pri teplote 0 °C deprotonuje 1 ekv. n-butyllitia v hexáne a potom sa nechá reagovať pri teplote miestnosti s 1 ekv. 5-metyltiobenzaldehydu. Po úplnom zreagovaní aldehydu sa reakčná zmes spracuje s vodou a 3x vytrepe toluénom. Po vysušení spojených organických fáz síranom horečnatým sa rozpúšťadlo odstráni vo vákuu a zvyšný surový produkt sa čistí chromatograficky na kremeline s použitím zmesi etylacetát-n-heptán ako elučného činidla. Izoluje sa etylester kyseliny E-3-[2-(5-metyltio-tiofenyl)]-2-metylpropénovej. Bezfarebný olej MS: 243 (M + 1)<sup>+</sup>

2b) Ester z príkladu 2a) sa podľa variantu B prevedie najprv na guanidid a ten nakoniec na hydrochlorid.

Teplota topenia: 172 °C MS: 256 (M + 1)<sup>+</sup>

#### Príklad 3

Hydrochlorid guanididu kyseliny E-3-[2-(5-metylsulfonyl-tiofenyl)]-2-metylpropénovej



3a) Ester z príkladu 2a) pomocou štandardnej reakcie s 2,2 ekv. kyseliny m-chlóperbenzoovej v dichlórmetáne oxiduje na etylester kyseliny E-3-[2-(5-metylsulfonyl-tiofenyl)]-2-metylpropénovej. Bezfarebný olej MS: 275 (M + 1)<sup>+</sup>

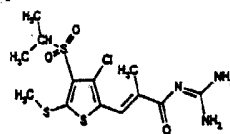
3b) Ester z príkladu 3a) sa najskôr prevedie pôsobením hydroxidu sodného v metanole na voľnú kyselinu a tá nakoniec podľa variantu A na hydrochlorid guanididu.

Kyselina: amorfná pevná látka MS: 247 (M + 1)<sup>+</sup>

Hydrochlorid guanididu: Teplota topenia: nad 210 °C MS: 288 (M + 1)<sup>+</sup>

#### Príklad 4

Hydrochlorid guanididu kyseliny E-3-[2-(3-chlór-4-izopropylsulfonyl-5-metyltio-tiofenyl)]-2-metylpropénovej



4a) Analogicky podľa príklad 2a) sa komerčne dostupný 3-chlór-4-izopropylsulfonyl-5-metyltio-tiofenyl-2-karbalddehyd prevedie na zodpovedajúci ester kyseliny propénovej.

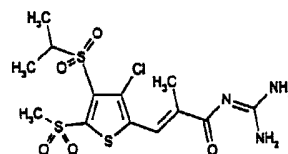
Bezfarebný olej MS: 384 (M + 1)<sup>+</sup>

4b) Ester z príkladu 4a) sa podľa variantu B prevedie na guanidid a ten sa izoluje ako hydrochlorid.

Teplota topenia: 227 až 235 °C MS: 396 (M + 1)<sup>+</sup>

#### Príklad 5

Hydrochlorid guanididu kyseliny E-3-[2-(3-chlór-4-izopropylsulfonyl-5-metylsulfonyl-tiofenyl)]-2-metylpropénovej



5a) Ester z príkladu 4a) sa prevedie štandardnou reakciou s 2,2 ekv. kyseliny m-chlóperbenzoovej na dichlórmetán v metylestere kyseliny E-3-[2-(3-chlór-4-izopropylsulfonyl-5-metylsulfonyl-tiofenyl)]-2-metylpropénovej.

MS: 416 (M + 1)<sup>+</sup>

5b) Ester z príkladu 5a) sa prevedie podľa variantu B na guanidid a ten sa izoluje ako hydrochlorid.

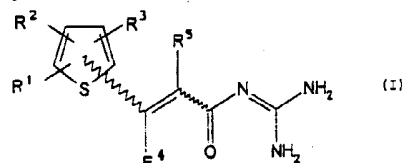
MS: 428 (M + 1)<sup>+</sup>

#### Priemyselná využiteľnosť

Nové zlúčeniny, substituované guanididy tiofenylalkoxykarbonylových kyselín, ktoré tvoria predmet tejto prihlášky vynálezu, sú vďaka svojim priaznivým farmakodynamickým a fyzikálnym vlastnostiam (dostatočná rozpustnosť vo vode) vhodné východiskové látky na výrobu liečiv, ktorých indikáciami sú ochorenia obehového a nervového systému. V kombinácii s obvyklými pomocnými farmaceutickými látkami sa môžu spracovať do rôznych liekových foriem použiteľných pri obvyklom podávaní.

#### PATENTOVÉ NÁROKY

1. Substituované guanididy tiofenylalkenylkarboxylových kyselín všeobecného vzorca (I)



v ktorom znamená

najmenej jeden zo substituentov  $R^1$ ,  $R^2$  a  $R^3$  zvyšok  $R^{31}SO_n$ ;

k nulu alebo 2;

$R^{31}$  metylóvú skupinu, trifluórmetylovú skupinu alebo fenylovú skupinu, ktorá je nesubstituovaná alebo substituovaná 1 až 3 substituentmi, ktoré sú vybrané zo skupiny obsahujúcej atóm fluóru, atóm chlóru, trifluórmetylovú skupinu, metylóvú skupinu alebo metoxylovú skupinu;

alebo

$R^{31}$  skupinu  $NR^{41}R^{42}$ ;

$R^{41}$  a  $R^{42}$ , nezávisle od seba, atóm vodíka, metylóvú skupinu alebo trifluórmetylovú skupinu;

alebo

$R^{41}$  a  $R^{42}$ , spolu dohromady, 4 alebo 5 metylénových skupín, z ktorých jedna skupina  $CH_2$ - sa môže nahradiť atómom kyslíka, atómom síry, iminoskupinou, N-metylovou skupinou alebo N-benzylovou skupinou;

a ostatné odlišné substituenty  $R^1$ ,  $R^2$  a  $R^3$ , nezávisle od seba atóm vodíka, atóm fluóru alebo chlóru, nitrilovú skupinu, zoskupenie  $-O_{na}-C_{ma}H_{2ma+1}$  alebo zoskupenie  $-O_{ga}C_{na}H_{2na}R_{10}$ ;

na nulu alebo 1;

ma nulu, 1, 2, 3 alebo 4;

ga nulu alebo 1;

ra nulu alebo 1;

$R^{10}$  fenylovú skupinu, ktorá je nesubstituovaná alebo substituovaná 1 až 3 substituentmi, ktoré sú vybrané zo skupiny obsahujúcej atóm fluóru, atóm chlóru, trifluórmetylovú skupinu, metylóvú skupinu a metoxylovú skupinu;

$R^4$  a  $R^5$ , nezávisle od seba, atóm vodíka, atóm fluóru, atóm chlóru, metylóvú skupinu a trifluórmetylovú skupinu; ako aj ich farmaceuticky prijateľné soli.

2. Zlúčenina všeobecného vzorca (I) podľa nároku 1, ktorá je vybraná zo skupiny zahŕňajúcej:

guanidid kyseliny E-3-[2-(4-metylsulfonyl-tiofenyl)]-propénovej,

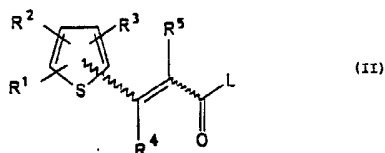
guanidid kyseliny E-3-[2-(5-metyltio-tiofenyl)]-2-metylpropénovej,

guanidid kyseliny E-3-[2-(5-metylsulfonyl-tiofenyl)]-2-metylpropénovej,

guanidid kyseliny E-3-[2-(3-chlór-4-izopropylsulfonyl-5-metyltio-tiofenyl)]-2-metylpropénovej a

guanidid kyseliny E-3-[2-(3-chlór-4-izopropylsulfonyl-5-metylsulfonyl-tiofenyl)]-2-metylpropénovej.

3. Spôsob výroby zlúčeniny všeobecného vzorca (I), vyznačujúci sa tým, že sa zlúčenina všeobecného vzorca (II)



v ktorom substituenty  $R^1$  až  $R^5$  majú význam uvedený a L znamená ľahko odštiepiteľnú nukleofilne substituovateľnú skupinu, uvedie do reakcie s guanidínom.

4. Použitie zlúčeniny všeobecného vzorca (I) podľa nároku 1 na výrobu liečiva na liečenie alebo profylaxiu ochorení, ktoré sú vyvolávané ischemickými stavmi.

5. Použitie zlúčeniny všeobecného vzorca (I) podľa nároku 1 na výrobu liečiva na liečenie arytmií.

6. Zlúčenina všeobecného vzorca (I) podľa nároku 1 na použitie ako liečivo na liečenie arytmií.

7. Použitie zlúčeniny všeobecného vzorca (I) podľa nároku 1 na výrobu liečiva na liečenie alebo profylaxiu srdcového infarktu.

8. Použitie zlúčeniny všeobecného vzorca (I) podľa nároku 1 na výrobu liečiva na liečenie alebo profylaxiu anginy pectoris.

9. Použitie zlúčeniny všeobecného vzorca (I) podľa nároku 1 na výrobu liečiva na liečenie alebo profylaxiu ischemických stavov srdca.

10. Použitie zlúčeniny všeobecného vzorca (I) podľa nároku 1 na výrobu liečiva na liečenie alebo profylaxiu ischemických stavov periférneho a centrálneho nervového systému a záchvatu mŕtvice.

11. Použitie zlúčeniny všeobecného vzorca (I) podľa nároku 1 na výrobu liečiva na liečenie alebo profylaxiu ischemických stavov periférnych orgánov a končatín.

12. Použitie zlúčeniny všeobecného vzorca (I) podľa nároku 1 na výrobu liečiva na liečenie stavov šoku.

13. Použitie zlúčeniny všeobecného vzorca (I) podľa nároku 1 na výrobu liečiva použiteľného pri chirurgických operáciách a transplantáciách orgánov.

14. Použitie zlúčeniny všeobecného vzorca (I) podľa nároku 1 na výrobu liečiva na konzervovanie a ukladanie transplantátov na chirurgické účely.

15. Použitie zlúčeniny všeobecného vzorca (I) podľa nároku 1 na výrobu liečiva na liečenie ochorení, pri ktorých proliferácia buniek predstavuje primárnu a sekundárnu príčinu, a teda jej použitie na výrobu antiarteriosklerotík, prostriedkov proti neskorším diabetickým komplikáciám, rakovinovým ochoreniam, fibrotickým ochoreniam, ako je pľúcna fibróza, pečeneňová fibróza alebo obličková fibróza alebo hyperplázia prostaty.

16. Liečivo, ktoré obsahuje účinné množstvo niektorej zlúčeniny všeobecného vzorca (I) podľa jedného alebo viacerých nárokov 1 až 5.

**Koniec dokumentu**