

(19) DANMARK



(12) FREMLÆGGELSESSKRIFT

(11) 165982 B

Patentdirektoratet
TAASTRUP

(21) Patentansøgning nr.: 4728/87

(51) Int.Cl.5 C 07 D 401/12

(22) Indleveringsdag: 10 sep 1987

(41) Alm. tilgængelig: 16 mar 1988

(44) Fremlagt: 22 feb 1993

(86) International ansøgning nr.: -

(30) Prioritet: 15 sep 1986 DE 3631334

(71) Ansøger: *Heumann Pharma GmbH & Co.; Heideloffstrasse 18-28; 8500 Nuernberg 1, DE

(72) Opfinder: Armin *Buschauer; DE, Helmut *Schickaneder; DE, Peter *Moersdorf; DE, Walter *Schunack; DE, Gert *Baumann; DE, Kurt-Henning *Ahrens; DE

(74) Fuldmægtig: Firmæet Chas. Hude

(54) Imidazolylguanidinderivater og lægemidler, der indeholder disse forbindelser

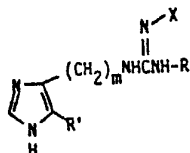
(56) Fremdragne publikationer

PT off.g.skrift nr. 81605

(57) Sammendrag:

4728-87

Hidtil ukendte imidazolylguanidinderivater med den almene for-
mel



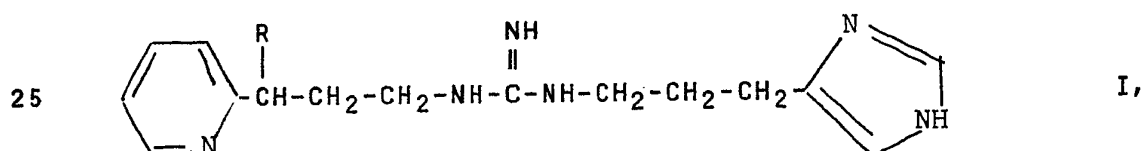
som på grund af deres antagonistiske virkning på histamin-H₂-
receptorer samt til dels på grund af deres yderligere H₁-ago-
nistiske receptoraktivitet kan anvendes ved hjertelidelser,
ved bestemte former af hypertoni samt ved arterielle tilluk-
ningssygdomme.

DK 165982 B

Den foreliggende opfindelse angår hidtil ukendte imidazolylguanidinderivater, som på grund af deres agonistiske virkning på histamin-H₂-receptorer samt til dels på grund af deres yderligere H₁-antagonistiske receptoraktivitet ved sygdomme i hjertet, kan anvendes ved bestemte former af hypertoni samt ved arterielle tillukningssygdomme. Histamin udløser som specifik stimulator af H₂-receptorerne negative, delvis dødelige virkninger i form af bronchospasma og anaphylaktisk chock, der skyldes dets H₁-agonistiske virkning, så at histaminets terapeutiske udnyttelse ved behandling af de nævnte sygdomme ikke er muligt.

Opfindelsens formål er derfor at kompensere for de ufordelagtige virkninger af histamin og at frembringe bedre og mere selektivt virkende H₂-agonister, hvorhos man kan undgå de ved en H₁-agonistisk virkningskomponent betingede skadelige bivirkninger, eventuelt ved en yderligere H₁-antagonistisk virkningsprofil.

Opfindelsen angår derfor imidazolylguanidinderivater, som er ejendommelige ved, at de har den almene formel I



hvor R er 3,4-difluorphenyl eller 3,5-difluorphenyl, og fysiologisk acceptable salte deraf.

Fra PT offentliggørelsesskrift nr. 81.605 kendes en række nært beslægtede forbindelser, der ligeledes har en nyttig histamin-H₂-agonistisk og histamin-H₁-antagonistisk virkning. Som det fremgår ved sammenligningsforsøg mellem forbindelserne ifølge opfindelsen og en repræsentant for de kendte forbindelser, nemlig forbindelsen ifølge eksempel 96 i PT offentliggørelsesskrift nr. 81.605, N-[3-(5-methylimidazol-4-yl)-propyl]-N'-

(3,3-diphenylpropyl)-guanidin, er forbindelserne ifølge opfindelsen på overraskende måde væsentligt bedre end de kendte forbindelser, idet de ved akut hjerteinsufficiens forbedrer hjertefunktionen i højere grad end de kendte forbindelser.

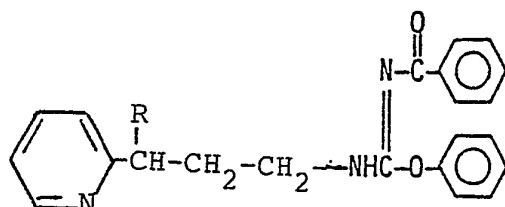
5

Forbindelser ifølge opfindelsen med den almene formel I kan for det første fremstilles ved hjælp af følgende to forskellige fremgangsmådevarianter;

10

a₁) ved omsætning af en forbindelse med den almene formel II

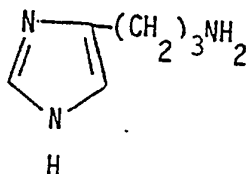
15



II,

hvor i R har den ovenfor anførte betydning, med en forbindelse med formel III

20



III

25

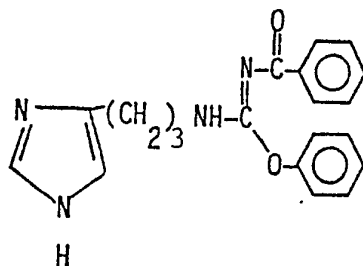
til en forbindelse med den almene formel I.

30

Omsætningen af reaktanterne sker fortrinsvis i ækvimolære mængder og i et polært opløsningsmiddel, såsom f.eks. en alkohol, såsom methanol, ethanol eller isopropanol, fortrinsvis ethanol, eller i acetonitril, dimethylsulfoxid, dimethylformamid eller pyridin, fortrinsvis i acetonitril, ved temperaturer på fra stuetemperatur til tilbagesvalingstemperatur af det anvendte opløsningsmiddel.

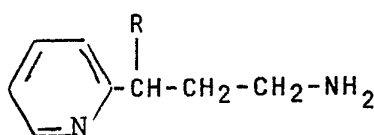
35

a₂) ved omsætning af en forbindelse med formel IV



IV

med en forbindelse med den almene formel V



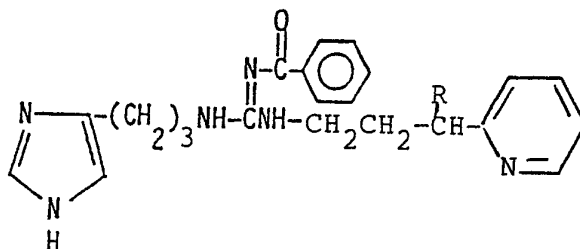
V,

hvor R har den ovenfor anførte betydning, til en forbindelse med den almene formel I.

De anvendte mængder og opløsningsmidler samt reaktionsbetingelser er de samme, som beskrevet ovenfor i sammenhæng med fremgangsmådevarianten a₁).

Forbindelser ifølge opfindelsen med den almene formel I kan for det andet fremstilles ved hjælp af en af de følgende fire fremgangsmådevarianter:

b₁) ved hydrolyse af en forbindelse med den almene formel Ia



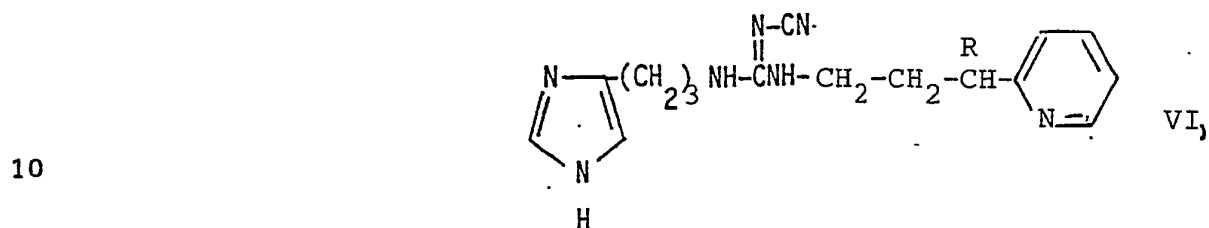
Ia,

hvor R er som defineret ovenfor.

Hydrolysen kan gennemføres surt eller basisk, hvorhos en sur hydrolyse, f.eks. under anvendelse af fortyndet svovlsyre el-

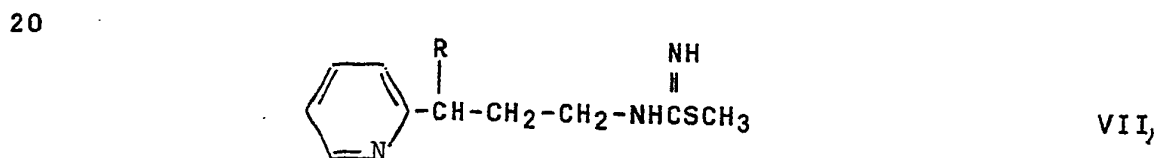
ler fortyndet saltsyre, især saltsyre, foretrækkes. Hydrolysen gennemføres ved forhøjet temperatur, fortrinsvis ved tilbagesvalingstemperatur.

b₂) ved hydrolyse af en forbindelse med den almene formel VI,

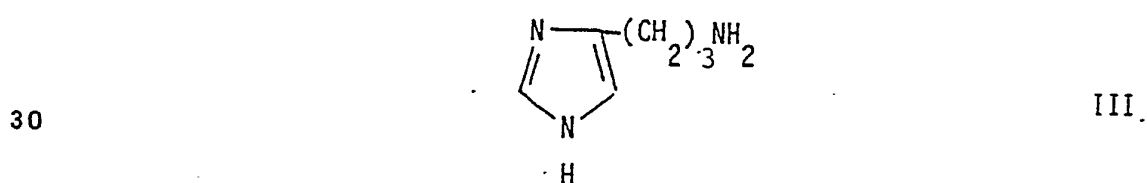


hvor R har den ovenfor anførte betydning, ved hjælp af en syre, eksempelvis fortyndet svovlsyre eller fortyndet salt-
 15 syre, fortrinsvis saltsyre som anført ovenfor, til en forbindelse med formel I.

b₃) ved omsætning af en forbindelse med den almene formel VII



25 hvori R har den ovenfor anførte betydning, med en forbindelse med formel III

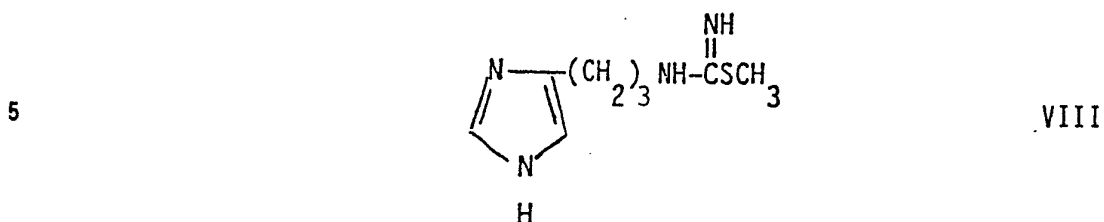


til en forbindelse med den almene formel I.

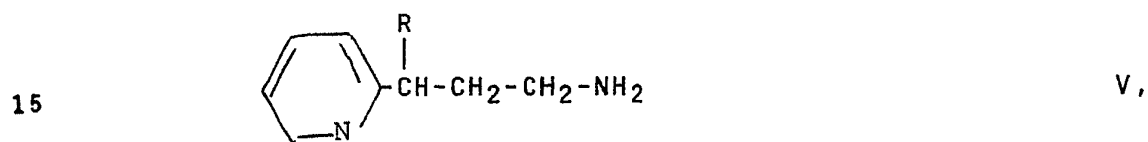
35

Omsætningen finder sted i et polært opløsningsmiddel, såsom pyridin eller acetonitril, fortrinsvis i acetonitril og ved tilbagesvalingstemperatur af det anvendte opløsningsmiddel.

b₄) ved omsætning af en forbindelse med formel VIII



10 med en forbindelse med den almene formel V



hvor R har den ovenfor anførte betydning, til en forbindelse med den almene formel I.

20 Herved gennemføres omsætningen ligeledes i et polært opløsningsmiddel, som pyridin eller acetonitril, fortrinsvis acetonitril, og ved tilbagesvalingstemperatur af det anvendte opløsningsmiddel.

25 De ifølge de enkelte fremgangsmådevarianter opnåede forbindelser isoleres og oprenses på sædvanlig måde, eksempelvis ved hjælp af kromatografiske metoder, omkrystallisation osv.

30 De ifølge de enkelte fremgangsmådevarianter opnåede forbindelser kan i givet fald omdannes til fysiologisk acceptable salte deraf.

35 Opfindelsen omfatter ved siden af de stereoisomere forbindelser og hydrater af substanserne med den almene formel I derfor også de fysiologisk acceptable salte af disse forbindelser. Disse salte kan dannes eksempelvis med mineralsyrer, såsom

chlor-, brom- eller jodhydrogensyre, phosphorsyre, metphosphorsyre, salpetersyre eller svovlsyre, eller med organiske syrer, såsom myresyre, eddikesyre, propionsyre, phenyleddikesyre, vinsyre, citronsyre, fumarsyre, methansulfonsyre, embonsyre osv.

Forbindelserne ifølge opfindelsen kan formuleres til administration på hvilken som helst måde. Opfindelsen angår derfor også lægemidler, som er ejendommelige ved det i krav 4's kendetegnende del anførte.

Forbindelserne ifølge opfindelsen kan derfor formuleres til oral, bukkal, topisk, parenteral eller rektal administration.

Til den orale administration kan lægemidlet foreligge i form af eksempelvis tabletter, kapsler, pulvere, opløsninger, sirupper eller suspensioner, som er blevet fremstillet under anvendelse af acceptable fortyndingsmidler på sædvanlig måde.

Til den bukkale administration kan lægemidlet findes i form af tabletter eller breve, der er formuleret på sædvanlig måde.

Forbindelserne ifølge opfindelsen kan formuleres til den parenterale administration som bolusinjektion eller kontinuerlig infusion. Formuleringer til injektion kan foreligge i dosiseenhedsform som ampuller eller i flergangsdosisbeholdere med tilsat konserveringsmiddel.

Lægemidlerne kan antage sådanne former, såsom suspensioner, opløsninger eller emulsioner i olieagtige eller vandige bærestoffer, og kan indeholde formuleringshjælpemidler, som suspenderings-, stabiliserings- og/eller dispergeringsmidler.

Alternativt kan det virksomme stof også forefindes i pulverform til rekonstitution med et egnet bærestof før anvendelsen, eksempelvis sterilt, pyrogenfrit vand.

Forbindelserne ifølge opfindelsen kan også formuleres til rektal administration, eksempelvis som suppositorier eller retentionslavements, som kan eksempelvis indeholde sædvanlige suppositoriegrundlag, såsom kakaosmør eller andre glycerider.

5

Til topisk anvendelse kan forbindelserne ifølge opfindelsen formuleres som salver, cremer, geler, lotioner, pulvere eller forstøvningsmidler på sædvanlig måde.

- 10 Til den orale administration er en egnet dagsdosis af forbindelser ifølge opfindelsen 1 til 4 doser op til totalt 5 mg til 1g/dag, alt efter patientens tilstand. I enkelt tilfælde kan det være i givet fald nødvendigt, at afvige fra de nævnte mængder, afhængigt af den individuelle respons overfor det
- 15 virksomme stof eller formuleringsarten deraf og tidspunktet eller intervallet, hvor administrationen sker. Således findes der eksempelvis tilfælde, hvor mindre end den ovenfor nævnte minimumsmængde er tilstrækkelig, mens der i andre tilfælde skal overskrides den ovenfor nævnte øvre grænse.

20

- Forbindelserne ifølge opfindelsen udmærker sig ved deres nye, hidtil ukendte og ikke beskrevne farmakologiske totalaktivitet. Den ifølge opfindelsen nye strukturklasse udviser både en H_1 -antagonistisk og en H_2 -agonistisk virkningskomponent. Dette
- 25 viser de følgende farmakologiske resultater. En anerkendt metode til bestemmelse af H_1 -antagonistisk virkning er bestemmelsen af pA_2 -værdier in vitro (Arunlakshana, O. og Schild, H.O. (1959), "Some Quantitative Uses of Drug Antagonists", Br. J. Pharmac. Chemother. 14, 48-58). Til bestemmelsen af den
- 30 H_2 -agonistiske aktivitet (pD_2 -værdier) anvendes metoden ifølge van Rossum, J.M. (1963), "Cumulative Dose-Response Curves. II. Technique for the Making of Dose-Response Curves in Isolated Organs and the Evaluation of Drug Parameters", Arch. Intern. Pharmacodyn. Therap. 143, 299-307.

35

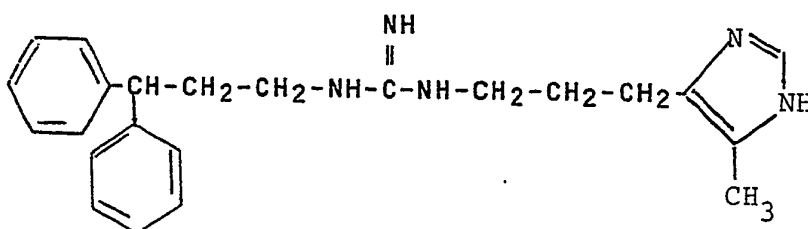
Farmakologiske data

(bestemt i isoleret atrium eller ileum i marsvin)

	<u>pD₂-værdi (atrium)</u>	<u>pA₂-værdi (ileum)</u>
Eksempel 1	8,12	7,07
Eksempel 2	8,05	6,55

Sammenligningsforsøg

Der er foretaget en sammenligning mellem en repræsentant for de forbindelser, der er kendt fra PT offentliggørelsesskrift nr. 81.605, nemlig forbindelsen N-[3-(5-methylimidazol-4-yl)-propyl]-N'-(3,3-diphenylpropyl)-guanidin (forbindelse A) med formelen



i sammenligning med forbindelserne ifølge eksempel 1 og 2.

Ved disse forsøg påvises de overlegne og uventede inotrope og vasodilaterende virkninger hos forbindelserne ifølge eksempel 1 og 2 ved prøvesystemer in vivo, specielt i modeller for eksperimentelt fremkaldt hjertesvigt. I en model for akut hjerteinsufficiens fremkaldt med vasopressin ifølge Baumann (1) viste det sig, at disse forbindelser forbedrer hjertefunktionen mærkbart bedre end de forbindelser, der er kendt fra PT offentliggørelsesskrift nr. 81.605. Vasopressininfusion fører til en forøgelse af det totale blodrumfang ved akkumulering af salt og vand som følge af renal salttilbageholdelse, og således induceres hjertesvigt ved en kronisk rumfangsmæssig og trykmæssig belastning. Svigttilstanden bliver tydelig ved et forøget enddiastolisk tryk i venstre ventrikel (LVEDP) på ca.

20 mm Hg, minimal systolisk blodejektion og en samlet nedsat myokardial kontraktilitet med LVdp/dt faldende til ca. 100 mm Hg/sek. Resultaterne ses i tabel I:

5 Tabel I Vasopressininduceret hjerteinsufficiens

Forbin- delse/dosis	HR slag/min	LVEDP mm Hg	LVdp/dt mm Hg/sek	CO ml/min	BP mm Hg
Vasopressin	184	24	100	30	26
Impromidin 2 µg/kg min	340	13	380	80	48
Eks. 2 4 µg/kg min	305	3	1150	125	96
Forbindelse A 2 µg/kg min	298	4	500	104	74
Eks. 1 1 µg/kg min	230	0	1680	164	80
Eks. 2 1 µg/kg min	199	0	2070	175	85
HR: hjerterytme LVEDP: venstre ventikulære enddiastoliske tryk LV dp/dt: myokardial kontraktilitet CO: hjerte-output BP: gennemsnitligt arterieblodtryk					

20

Den kraftigste forbindelse (forbindelsen ifølge eksempel 2) var i stand til fuldstændigt at normalisere den forstyrrede hæmodynamik i en dosis svarende til den maksimalt effektive dosis for de hæmodynamiske studier i bedøvede marsvin (tabel I). Det ses, at i sammenligning med Impromidin (INN) og forbindelse A er der op til 5 gange højere forøgelse i LV dp/dt og betydeligt lavere forøgelse i hjerterytmen, der overskrider basisværdien med mindre end 10%. Forbindelserne ifølge eksempel 1 og 2 restituerede endog det patologisk forøgede LVEDP fuldstændigt.

30

Overlegenheden hos forbindelsen ifølge eksempel 2 blev også vist i en anden forsøgsmodel for hjertesvigt (2). Hos marsvin immuniseret med ovalbumin i mindst 4 uger fremkaldtes akut myokardial iskæmi ved en intravenøs ovalbuminbolus.

35

Histaminfrigivelsen som følge af ovalbuminchokket forårsager H₁-receptorformidlede kontraktioner af den coronarvaskulære

glatte muskel, hvilket fører til en blokering af den myokardiale blodstrøm (3).

Alle de afprøvede forbindelser forbedrede mærkbart de undertrykkede hjertefunktioner, men igen var kun forbindelsen ifølge eksempel 2 i stand til at restituere alle parametre fuldstændigt til det normale niveau (tabel II). I modsætning hertil var Impromidin ikke i stand til at forbedre den forstyrrede hjertefunktion i det samme omfang.

10

Tabel II Hjertheinsufficiens fremkaldt ved ovalbuminchok

15

Forbindelse	LVdp/dt mm Hg/sek	CO ml/min	BP mm Hg	HR slag/min
Basisværdier	1500	170	55	204
Myokardial iskæmi	250	40	12	180
Forbindelse A				
5 µg/kg min	1380	160	32	258
Eks. 2				
5 µg/kg min	1608	190	48	210
Impromidin				
5 µg/kg min	1008	100	22	185

20

En anden vigtig og uventet fordel ved forbindelserne ifølge eksempel 1 og 2 er en signifikant lavere forekomst af uønskede bivirkninger, navnlig på det gastrointestinale område. Gastriske bivirkninger blev bedømt in vivo i Gosh-Shild-rotter (4). Impromidin, prototypen for H₂-agonister, viste sig at være den mest kraftige mavesyresekretionsfremkaldende forbindelse blandt alle de afprøvede H₂-agonister. I en dosis på 0,5 µg/kg/min, som forøgede den kardiaale kontraktilitet med 100%, var syresekretionen stimuleret til 138% over grundlinieværdierne (tabel III). Forbindelse A gav næsten den samme stigning i mavesyresekretion. I modsætning hertil var forbindelserne ifølge eksempel 1 og 2 næsten inaktive med hensyn til at forøge mavesyresekretion hos rotten, selv ved den tidobbelte dosis af den der forøger hjertekontraktilitet med 100%.

35

Tabel III Mavesaftsekretion i Gosh-Schild-rotte

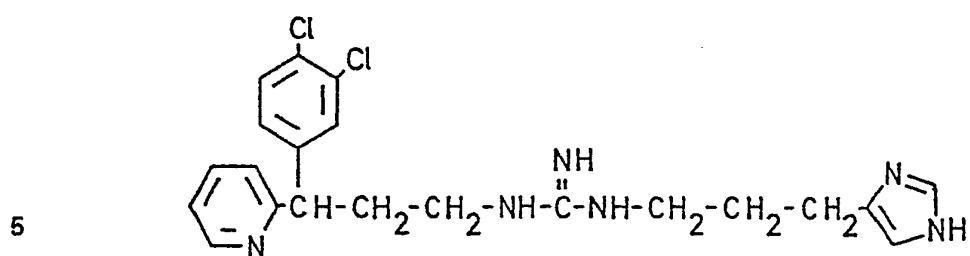
Forbin- delse	Dosis µg/kg/min	Syresekretion maksimal stigning fra grundlinie
Impromidin	0,5 ^a	138%
Histamin	5,0 ^b	73%
Forbindelse A	0,5 ^a	119%
Eks. 1	5,0 ^c	23%
Eks. 2	5,0 ^c	3%
a: Dosis der behøves til at forøge hjertekontraktilitet med 100%. b: 5 gange dosen. c: 10 gange dosen		

Referencer.

1. G. Baumann, personlig kommunikation, 1988.
2. H. Engler, V. Pfahlert, Cardiohistaminergica: A new concept in the treatment of myocardial heart failure. Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol 1987; 335:R60.
3. R. Ginsburg, M. R. Bristow, E. B. Stinson, D. C. Harrison, Histamine Receptors in the human heart. Life Sci. 1980; 26:2245-2249.
4. M. N. Gosch, H. O. Schild, Continuous recording of acid gastric secretion in the rat. Brit. J. Pharmacol. 1958; 13:54-60.

Referenceeksempel

Til belysning af, hvorledes forbindelserne ifølge opfindelsen kan fremstilles beskrives her fremstillingen af N¹-[3-(3,4-dichlorphenyl)-3-(pyridin-2-yl)propyl]-N²-[3-(1H-imidazol-4-yl)-propyl]-guanidin



a) N¹-benzoyl-N²-[3-(3,4-dichlorophenyl)-3-(pyridin-2-yl)propyl]-
N³-[3-(1H-imidazol-4-yl)propyl]guanidin

10

1,41 g (5 mmol) 3-(3,4-dichlorophenyl)-3-(pyridin-2-yl)propyl-
amin og 1,59 g (5 mmol) N-benzoyl-diphenylimidocarbonat omrø-
res i 20 ml methylenchlorid i 20 min. ved stuetemperatur. Her-
efter fradestilleres opløsningsmidlet under vakuum, den olie-
agtige rest optages i 30 ml pyridin og opvarmes efter tilsæt-
ning af 0,65 g (5,2 mmol) 3-(1H-imidazol-4-yl)propylamin i 45
min. til 100°C. Reaktionsblandingen indampes under vakuum,
resten optages i 5% saltsyre og ekstraheres med ether. Deref-
ter alkaliseres med ammoniak, udrystes med methylenchlorid,
den organiske fase vaskes med vand, tørres over natriumsulfat
og indampes under vakuum. Reaktionsproduktet isoleres ved
hjælp af præperativ tyndtlagskromatografi på kieselgel 60
PF₂₅₄ og oprenses (løbevæske: chloroform/methanol, 99,5/0,5,
ammoniakatmosfære). Efter eluatets indampning opnås 1,35 g
25 (50%) af et farveløst, amorft fast stof (skum).

b) N¹-[3-(3,4-dichlorophenyl)-3-(pyridin-2-yl)propyl]-N²-[3-(1H-
imidazol-4-yl)propyl]guanidin

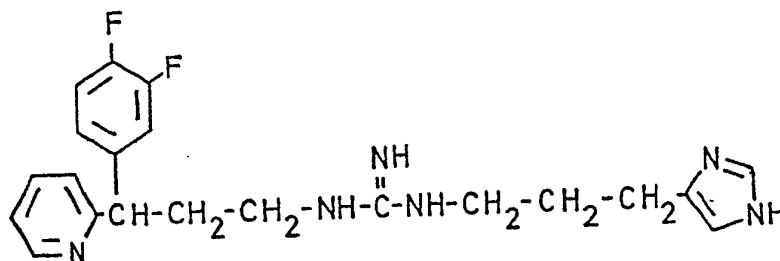
30 0,8 g (1,5 mmol) N¹-benzoyl-N²-[3-(3,4-dichlorophenyl)-3-(pyri-
din-2-yl)propyl]-N³-[3-(1H-imidazol-4-yl)propyl]guanidin op-
varmes i 40 ml 20% saltsyre i 10 timer ved tilbagesvaling.
Herefter ekstraheres den saltsure opløsning tre gange med
ether, indampes under vakuum til tørhed og remanensen tørres
35 i højvakuum. Der fås 0,74 g (91%) af trihydrochloridet i form
af et hygroskopisk, amorft fast stof.

Eksempel 1

N¹-[3-(3,4-difluorphenyl)-3-(pyridin-2-yl)propyl]-N²-[3-(1H-imidazol-4-yl)propyl]guanidin

5

10



a) N¹-benzoyl-N²-[3-(3,4-difluorphenyl)-3-(pyridin-2-yl)propyl]-N³-[3-(1H-imidazol-4-yl)propyl]guanidin

15

Fremstillingen gennemføres analogt med referenceeksempel a) ved at gå ud fra 1,24 g (5 mmol) 3-(3,4-difluorphenyl)-3-(pyridin-2-yl)propylamin. Udbytte: 1,2 g (48%) farveløst, amorft fast stof (skum).

20

C₂₈H₂₈F₂N₆O (502,6)

¹H-NMR-data:
(CDCl₃, TMS som
intern standard)

25

30

35

δ = 1,95 (m) 2 H,
2,3 (bred) 1 H,
2,55-2,8 (m) 3 H,
3,32 (bred) 2 H,
3,5 (bred) 1 H,
3,85 (bred) 1 H,
4,15 (dd) 1 H,
6,73 (s) 1 H,
6,8-7,75 (m) 10 H,
8,12 (d) 2 H,
8,57 (d) 1 H,
10,2-10,9 (bred) 1 H, kan ud-
skiftes med D₂O, ppm.

b) N¹-[3-(3,4-difluorphenyl)-3-(pyridin-2-yl)propyl]-N²-[3-(1H-imidazol-4-yl)propyl]guanidin

Fremstillingen sker analogt med referenceeksempel b) ved at gå ud fra 0,76 g (1,5 mmol) N¹-benzoyl-N²-[3-(3,4-difluorphenyl)-3-(pyridin-2-yl)propyl]-N³-[3-(1H-imidazol-4-yl)propyl]guanidin.

5

Udbytte: 0,68 g (89%) af trihydrochloridet i form af et hygroskopisk, amørf fast stof.

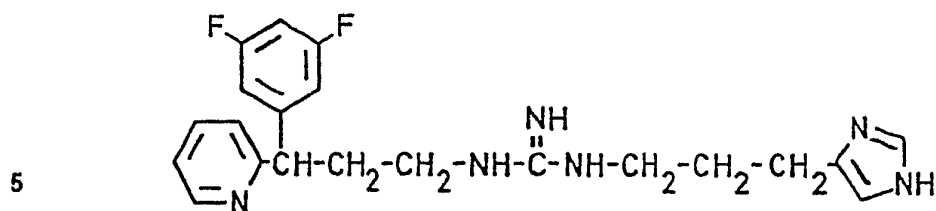
C₂₁H₂₄F₂N₆ x 3 HCl (507,8) molmasse (MS): beregnet 398,2031
10 fundet 398,2028

MS (FAB-metode): m/z (rel. Int [%]) = 399 ([M+H]⁺, 58), 232 (100), 204 (23), 109 (43),

15 ¹H-NMR-data: δ = 1,85 (m) 2 H,
(DMSO-d₆, TMS som intern standard) 2,35-2,65 (m) 2 H,
2,73 (t) 2 H,
3,11 (dt) 2 H,
3,18 (dt) 2 H,
20 4,73 (t) 1 H,
7,35-7,8 (m) 7 H, 2 H, kan udskiftes med D₂O,
7,99 (m) 3 H, 2 H, kan udskiftes med D₂O,
25 8,31 (dd) 1 H,
8,74 (d) 1 H,
9,05 (s) 1 H,
14,45 (bred) 1 H, kan udskiftes med D₂O, ppm.
30 14,8 (bred) 1 H, kan udskiftes med D₂O, ppm.

Eksempel 2

35 N¹-[3-(3,5-difluorphenyl)-3-(pyridin-2-yl)propyl]-N²-[3-(1H-imidazol-4-yl)propyl]guanidin



a) N¹-benzoyl-N²-[3-(3,5-difluorophenyl)-3-(pyridin-2-yl)propyl]-N³-[3-(1H-imidazol-4-yl)propyl]guanidin

10 Fremstillingen gennemføres analogt med referenceeksempel a) udgående fra 1,24 g 3-(3,5-difluorophenyl)-3-(pyridin-2-yl)-propylamin. Udbytte: 1,3 g (52%) farveløst, amorft fast stof.

15 C₂₈H₂₈F₂N₆O (502,6)

¹H-NMR-data:

(CDCl₃, TMS som
intern standard)

δ = 1,96 (m) 2 H,

2,3 (bred) 1 H,

2,6-2,8 (m) 3 H,

3,34 (bred) 2 H,

3,5 (bred) 1 H,

3,9 (bred) 1 H,

4,17 (dd) 1 H,

6,6-7,8 (m) 11 H,

8,12 (d) 2 H,

8,58 (d) 1 H,

10,3-10,9 (bred) 1 H, kan ud-

skiftes med D₂O, ppm

30 b) N¹-[3-(3,5-difluorophenyl)-3-(pyridin-2-yl)propyl]-N²-[3-(1H-imidazol-4-yl)propyl]guanidin

35 Fremstillingen gennemføres analogt med referenceeksempel b) ved at gå ud fra 0,76 g (1,75 mmol) N¹-benzoyl-N²-[3-(3,5-difluorophenyl)-3-(pyridin-2-yl)propyl]-N³-[3-(1H-imidazol-4-yl)-propyl]guanidin. Udbytte: 0,65 g (85%) af trihydrochloridet i form af et hygroskopisk, amorft fast stof.

$C_{21}H_{24}F_2N_6 \times 3HCl$ (507,8)

MS (FAB-metode): m/z (rel. Int. [%]) = 399 ($[M+H]^+$, 80), 232 (100), 204 (18), 109 (60), 100 (36), 95 (11).

5

1H -NMR-data:

(DMSO- d_6 , TMS som
intern standard)

10

15

20

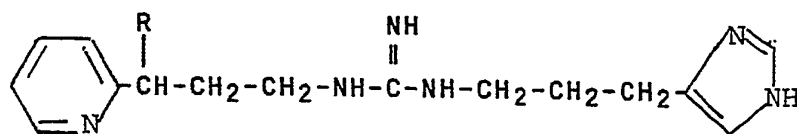
25

δ = 1,85 (m) 2 H,
2,35-2,65 (m) 2 H,
2,72 (t) 2 H,
3,0-3,3 (m) 4 H,
4,78 (t) 1 H,
7,16 (dd) 1 H,
7,36 (d) 2 H,
7,51 (s) 1 H,
7,62 (s) 2 H, kan udskiftes
med D_2O ,
7,76 (dd) 1 H,
8,02 (m) 3 H, 2 H kan udskif-
tes med D_2O ,
8,32 (dd) 1 H,
8,75 (d) 1 H,
9,05 (s) 1 H,
14,45 (bred) 1 H, kan udskif-
tes med D_2O
14,8 (bred) 1 H, kan udskif-
tes med D_2O , ppm.

P a t e n t k r a v .

- 30 1. Imidazolylguanidinderivater, k e n d e t e g n e t ved
den almene formel I

35



I,

hvor R er 3,4-difluorphenyl eller 3,5-difluorphenyl og fysio-
logisk acceptable salte deraf.

2. Forbindelse ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at den er N^1 -[3-(1H-imidazol-4-yl)propyl]- N^2 -[3-(3,4-difluorphenyl)-3-(pyridin-2-yl)propyl]-guanidin eller fysiologisk acceptable salte deraf.

5

3. Forbindelse ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at den er N^1 -[3-(1H-imidazol-4-yl)propyl]- N^2 -[3-(3,5-difluorphenyl)-3-(pyridin-2-yl)propyl]guanidin eller fysiologisk acceptable salte deraf.

10

4. Lægemiddel, k e n d e t e g n e t ved, at det indeholder en forbindelse ifølge krav 1 og mindst et inert, farmaceutisk acceptabelt bærestof og et inert, farmaceutisk acceptabelt fortyndingsmiddel.

15

20

25

30

35