

PATENTOVÝ SPIS

(11) Číslo dokumentu:

291 622

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: 1996 - 1450

(22) Přihlášeno: 20.05.1996

(30) Právo přednosti:
22.05.1995 DE 1995/19518796

(40) Zveřejněno: 11.12.1996

(Věstník č. 12/1996)

(47) Uděleno: 13.02.2003

(24) Oznámeno udělení ve Věstníku: 16.04.2003
(Věstník č. 4/2003)

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl.⁷:

C 07 C 279/22

C 07 C 277/08

A 61 K 31/155

A 61 K 31/16

A 61 P 9/10

(73) Majitel patentu:

HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT, Frankfurt am
Main, DE;

(72) Původce vynálezu:

Schwark Jan-Robert Dr., Frankfurt, DE;
Lang Hans-Jochen Dr., Hofheim, DE;
Kleemann Heinz-Werner Dr., Bischofsheim, DE;
Weichert Andreas Dr., Egelsbach, DE;
Scholz Wolfgang Dr., Eschborn, DE;
Albus Udo Dr., Florstadt, DE;

(74) Zástupce:

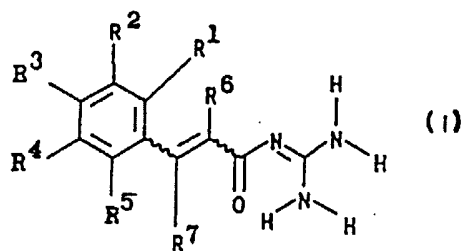
Kubát Jan Ing., Přístavní 24, Praha 7, 17000;

(54) Název vynálezu:

**Guanididy alkenylkarboxylových kyselin
substituovaných fluorfenylovými skupinami,
způsob jejich přípravy a jejich použití jako léčivo
nebo diagnostické činidlo, jakož i léky, které je
obsahují**

(57) Anotace:

Popisují se nové sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém R¹, R², R³, R⁴ a R⁵ znamenají nezávisle na sobě atom vodíku nebo fluoru, přičemž však alespoň jeden ze zbytků R¹ až R⁵ musí znamenat fluor, R⁶ znamená vodík, alkyl s 1 až 8 atomy uhlíku, cykloalkyl se 3 až 8 atomy uhlíku nebo popřípadě substituovaný fenyl a R⁷ má nezávisle stejný význam jako R⁶, jakož i jejich farmaceuticky vhodné soli. Uvedené sloučeniny jsou účinnými inhibitory buněčné výměny iontů Na⁺/H⁺. Hodí se proto výborně k léčení všech nemocí, jejichž příčinou je zvýšená výměna iontů Na⁺/H⁺. Dále se popisuje způsob přípravy uvedených sloučenin a jejich použití jako léčiv nebo diagnostických prostředků. Popisují se rovněž léky, které obsahují uvedené sloučeniny.



Guanididy alkenylkarboxylových kyselin substituovaných fluorfenylovými skupinami, způsob jejich přípravy a jejich použití jako léčivo nebo diagnostické činidlo, jakož i léky, které je obsahují

5

Oblast techniky:

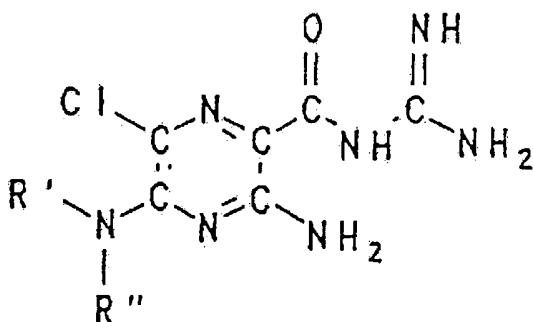
Vynález se týká nových sloučenin s cennými farmakologickými, zejména antiarytmickými vlastnostmi.

10

Dosavadní stav techniky

15

V literatuře se popisují sloučeniny blízké sloučeninám podle vynálezu, tj. sloučeniny typu amiloridu, jako například dimethylamilorid nebo ethylizopropylamilorid



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

Dimethylamilorid: $R', R'' = CH_3$

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

20

Kromě toho jsou známy studie, z nichž lze soudit na antiarytmické vlastnosti amiloridu (Circulation 79, str. 1257 až 1263 (1979). Širokého použití této sloučeniny jako antiarytmika však brání okolnost, že tento účinek je jen málo výrazný a je doprovázen krevní tlak snižující a saluretickou účinností, přičemž tyto vedlejší účinky jsou při léčení poruch rytmu srdečního

25

tepů nežádoucí. Náznaky antiarytmických vlastností amiloridu byly zjištěny i při pokusech na izolovaných srdcích zvířat (Eur. Heart J. 9. (dopl. 1): 167 (1988) (book of abstracts). Tak bylo například zjištěno na srdcích krys, že uměle vyvolané fibrilace srdečních komor mohly být amiloridem zcela potlačeny. Ještě důraznější než amilorid byl při tomto modelovém pokusu výše zmíněný derivát amiloridu ethylizopropylamilorid.

30

35

Z patentového spisu WO 84/00875 jsou známy guanididy kyseliny skořicové (R_a a R_c resp. R_b a R_d = dvojná vazba, R^1 = substituovaný fenyl); tyto jsou však ve všech případech substituovány na guanidinu ještě alkylovými skupinami, protože by neměly způsobovat inhibice NHE. Kromě toho je jako substituent na fenylovém jádru zmíněn jen obecně halogen, který je sice definován jako „všechny čtyři halogeny“, avšak není uvedena žádná individuální sloučenina s fluorovou substitucí.

40

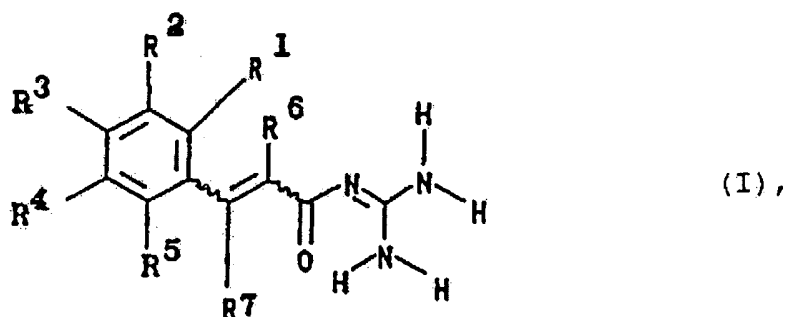
Z patentového spisu US 2 734 904 (patent udělen v r. 1956) jsou známy guanididy kyseliny skořicové (R = substituovaný fenyl, alkyl = alkenylen), avšak jako halogenové substituenty na fenylovém jádru jsou popsány jen chlor, brom a jod, nikoliv však fluor; v nárocích je fluor vyloučen (halogeny s pořadovým číslem vyšším než 9 a nižším než 53).

V německém zveřejňovacím spise 44 21 536.3 jsou navrhovány guanididy kyseliny skořicové ($x = 0$, $y = 0$), avšak jeden ze substituentů R^1 , R^2 , R^4 , R^5 , R^c nebo R^D musí být perfluoralkylová skupina.

Dokument EP 688 766 se týká guanididů fenylysubstituované alkenylkarboxylové kyseliny nesoucí perfluoralkylové skupiny, tyto sloučeniny se však od sloučenin podle předkládaného vynálezu liší.

Podstata vynálezu

Předmětem vynálezu jsou nové guanididy alkenylkarboxylových kyselin, které obsahují fluorfenylové skupiny, obecného vzorce I



ve kterém

R^6 znamená vodík, C_{1-8} alkyl, C_{3-8} cykloalkyl nebo fenyl, přičemž fenylová skupina je popřípadě substituována 1 až 3 substituenty ze skupiny, zahrnující F, Cl, CF_3 , methyl, methoxy a NR^9R^{10} , kde R^9 a R^{10} znamená vodík, C_{1-4} alkyl nebo C_{1-4} perfluoralkyl,

R^7 má nezávisle též význam jako R^6 , a

R^1 , R^2 , R^3 , R^4 a R^5

znamenají nezávisle na sobě vodík nebo F, přičemž však alespoň jeden ze zbytků R^1 , R^2 , R^3 , R^4 a R^5 musí znamenat fluor,

jakož i jejich farmaceuticky vhodné soli.

Výhodné jsou sloučeniny obecného vzorce I, u nichž

R^6 znamená vodík, C_{1-4} alkyl nebo C_{3-6} cykloalkyl,

R^7 má nezávisle též význam jako R^6 , a

R^1 , R^2 , R^3 , R^4 a R^5 znamenají nezávisle na sobě vodík nebo F, přičemž však alespoň jeden ze zbytků R^1 , R^2 , R^3 , R^4 a R^5 musí být fluor,

jakož i jejich farmaceuticky vhodné sole.

Obzvláště výhodné jsou sloučeniny obecného vzorce I, u nichž

R^6 znamená vodík nebo CH_3 , R^7 znamená vodík, a R^1 , R^2 , R^3 , R^4 a R^5 znamenají nezávisle na sobě vodík nebo F, přičemž však alespoň jeden ze zbytků R^1 , R^2 , R^3 , R^4 a R^5 musí být fluor,

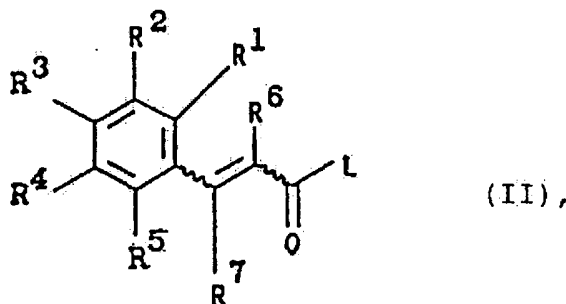
jakož i jejich farmaceuticky vhodné sole.

Jestliže sloučeniny obecného vzorce I obsahují jedno nebo několik center asymetrie, mohou být konfiguraci jak S, tak i R. Sloučeniny podle vynálezu mohou být v podobě optických izomerů, diastereomerů, racemátů nebo směsí těchto látek.

Geometrie sloučenin obecného vzorce I může být vzhledem k dvojné vazbě jak E, tak i Z. Tyto sloučeniny mohou vzhledem k dvojné vazbě tvořit směsi izomerů.

Uvedené alkylové zbytky mohou mít přímé nebo rozvětvený řetězec.

Předmětem vynálezu je rovněž způsob přípravy sloučenin obecného vzorce I, který spočívá v tom, že se sloučenina obecného vzorce II



ve kterém

R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , a R^7 mají výše uvedený význam a

L znamená snadno nukleofilně substituovatelnou odštěpitelnou skupinu,

nechá reagovat s guanidinem.

Aktivované deriváty kyseliny obecného vzorce II, ve kterém L znamená alkoxy, výhodně methoxyskupinu, fenyloxyskupinu, fenylthioskupinu, methylthioskupinu, 2-pyridylthioskupinu, heterocyklus obsahující dusík, výhodně 1-imidazolyl, se výhodně získají známým způsobem z chloridů příslušných karboxylových kyselin (obecného vzorce II, kde L znamená Cl), které opět se známým způsobem mohou připravit z příslušných karboxylových kyselin (obecného vzorce II, kde L znamená OH), například reakcí s thionylchloridem.

Kromě chloridů karboxylových kyselin obecného vzorce II (kde L znamená Cl) je možno známým způsobem připravit i další aktivované deriváty kyseliny obecného vzorce II přímo z příslušných derivátů kyseliny benzoové (obecného vzorce II, kde L znamená OH), jako například methylestery vzorce obecného II, kde L znamená OCH_3 , působením plynným chlorovodíkem v methanolu, imidazolidy vzorce II působením karbonyldiimidazolu [L znamená 1-imidazolyl, viz Staab, Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 1, str. 351 až 367 (1962)], smíšené anhydridy obecného vzorce II reakcí s $\text{Cl-COOC}_2\text{H}_5$ nebo tosylchloridem v přítomnosti triethylaminu v inertním rozpouštědle, jakož i aktivované deriváty benzoových kyselin působením dicyklohexylkarbodiimidu nebo působením $\text{O}-[(\text{kyano(ethoxykarbonyl)methylen})\text{amino}]-1,1,3,3\text{-tetramethyluronium-tetrafluorborátu}$ [viz Proceedings of the 21. European Peptide Symposium,

Peptides 1990, vyd. Giralt a D. Andreu, Escom, Leiden, 1991]. Řada vhodných method k přípravě aktivovaných derivátů karboxylových kyselin obecného vzorce II je uvedena i s příslušnou literaturou v článku od J. Marcha v časopise Advanced Organic Chemistry, třetí vydání (John Wiley and Sons, 1985) na str. 350.

5

Reakce aktivovaného derivátu karboxylové kyseliny obecného vzorce II s guanidinem se provádí známým způsobem v protickém nebo aprotickém polárním avšak inertním organickém rozpouštědle. Zde se při reakci methylesteru kyseliny benzoové ((1(vzorce II, kde L znamená OCH_3) s guanidinem osvědčil methanol, izopropanol nebo tetrahydrofuran při teplotě od 20 °C do teploty varu těchto rozpouštědel. Při většině reakcí sloučenin obecného vzorce II s guanidinem v podobě báze se výhodně pracuje v aprotických inertních rozpouštědlech, jako je tetrahydrofuran, dimethoxyethan a dioxan. Při reakci sloučeniny obecného vzorce II s guanidinem je však možno za použití zásady, jako příklad NaOH, použít jako rozpouštědla i vody.

10

Jestliže L znamená Cl, pracuje se výhodně za přidání sloučeniny reagující s kyselinou, například s nadbytkem guanidinu, pro vázání halogenovodíkové kyseliny.

15

Některé příslušné výchozí deriváty benzoové kyseliny obecného vzorce II jsou známy a popsány v literatuře. Neznámé sloučeniny obecného vzorce II mohou být připraveny metodami známými z literatury. Získané alkenylkarboxylové kyseliny se pak nechají reagovat podle některé výše opsané varianty způsobu podle vynálezu za vzniku sloučenin obecného vzorce I podle vynálezu.

20

Zavádění některých substituentů se provádí podle z literatury známých method, spočívajících v paladiem katalyzované reakci arylhalogenidů popř. aryltriflátů s například s organostanany, organických kyselinami boru nebo organoborany nebo organickými sloučeninami mědi popřípadě zinku.

25

Guanididy karboxylových kyselin vzorce I jsou obecně slabými zásadami a mohou vázat kyselinu za vzniku soli. Jako adiční sole s kyselinami přicházejí v úvahu sole všech farmaceuticky vhodných kyselin, například halogenidy, zejména hydrochloridy, laktáty, sulfáty, citráty, vínany, acetáty, fosforečnany, methylsulfonáty, p-toluensulfonáty.

30

Sloučeniny vzorce obecného jsou substituované acylguanidiny. Nejvýznačnějším představitelem těchto acylguanidinů je derivát pyrazinu amilorid, kterého se při léčení používá jako diuretika šetrčího draslík.

35

Bylo proto překvapující, že sloučeniny podle vynálezu nevykazují žádné nežádoucí a škodlivé salidiaretické, nýbrž velmi dobré antiarytmické vlastnosti. Tyto sloučeniny jsou pro své farmakologické vlastnosti velice vhodné jako antiarytmická léčiva s kardioprotektivní složkou k profylaxi infarktu a k léčení infarktu, jakož i k léčení anginy pectoris, přičemž též preventivně inhibují nebo značně zmírňují patofyziologické pochyby při vzniku ischemicky indukovaných škod, zejména při vyvolání ischemicky indukovaných srdečních arytmii. Vzhledem ke svým ochranným účinkům proti patologickým hypoxickým a ischemickým stavům mohou sloučeniny podle vynálezu vzorce I být následkem inhibice buněčného Na^+/H^+ – výměnného mechanismu použity jako léčiva k léčení všech akutních nebo chronických chorobných stavů vyvolaných ischemií nebo jí primárně nebo sekundárně zapříčiněných nemocí. Toto se týká jejich použití jako léčiv pro operační zákroky, například při transplantacích orgánů, přičemž je možno těchto sloučenin použít jak pro ochranu orgánů v dárci před odebráním a během něho, k ochraně odebraných orgánů, například při operaci nebo při jejich skladování ve fyziologických tekutinách, tak i při přenosu těchto orgánů do organismu příjemce. Tyto sloučeniny jsou rovněž cennými ochranně působícími léčivy při provádění angioplastických operativních zákroků například na srdci jakož i na periferních cévách. Vzhledem ke svému ochrannému působení proti ischemicky indukovaných škodám jsou tyto sloučeniny vhodné též jako léčiva k léčení ischemií nervové soustavy, zejména centrální nervové soustavy, přičemž jsou vhodné například k léčení záchvatu mrtvice nebo edému mozku. Nadto se sloučeniny obecného vzorce I podle vynálezu

50

55

hodí též k léčení různých forem šoku, jako například alergického, kardiogenního, hypovolemického a bakteriálního šoku.

5 Kromě toho se sloučeniny obecného vzorce I podle vynálezu vyznačují silným inhibičním účinek na proliferaci buněk, například na proliferaci fibroblastů v buňky a na proliferaci buněk hladkého svalstva cév. Proto přicházejí sloučeniny obecného vzorce I v úvahu jako cenná léčiva pro nemoce, u nichž proliferace buněk představuje primární nebo sekundární příčinu, a mohou být proto použity jako antitherosklerotika, prostředky proti diabetickým pozdním komplikacím, rakovinovým onemocněním, fibrotickým onemocněním jako je fibróza plic, jater nebo ledvin, hypertrofie a hyperplasie orgánů, zejména při hyperplasii prostaty popřípadě hypertrofii prostaty.

10 Sloučeniny podle vynálezu jsou účinnými inhibitory buněčného antiposteru sodík-protony (intoměníč Na^+/H^+), který je u četných onemocnění (esenciální hypertonie, ateroskleróza, cukrovka atd.) vyšší i v takových buňkách, které jsou měření snadno přístupny, jako například v erythrocytech, trombocytech nebo leukocytech. Sloučeniny podle vynálezu se proto hodí jako vynikající a jednoduché vědecké nástroje, například při použití jako diagnostická činidla ke stanovení a rozlišení určitých forem hypertonie, ale též aterosklerózy, cukrovky, proliferativních onemocnění atd. Nadto jsou sloučeniny vzorce I vhodné pro preventivní léčení k zabránění vzniku vysokého krevního tlaku, například esenciální hypertonie.

20 Léčiva, která obsahují sloučeninu obecného vzorce I, se mohou aplikovat orálně, parenterálně, intravenózně, rektálně nebo inhalováním, přičemž výhodná aplikace závisí na formě projevu onemocnění. Sloučeniny obecného vzorce I se přitom mohou podávat samostatně nebo spolu s galenickými pomocnými látkami, a to jak ve veterinární, tak i humánní medicíně.

25 Které pomocné látky jsou pro požadovanou lékovou formulaci vhodné, je odborníkům na základě jejich odborných znalostí známo. Kromě rozpouštědel, látek vytvářejících gel, základních látek pro čípky, pomocných látek pro tablety a jiných nosičů účinné látky je možno použít například antioxydantů, dispergátorů, emulgátorů, látek proti pění, chuťových přísad, konzervačních prostředků, látek usnadňujících rozpouštění nebo barvitek.

30 Pro orální aplikační formu se účinné látky smísí s přísadami vhodnými pro tento účel, jako jsou nosiče, stabilizátory nebo inertní ředidla, a vhodnými postupy se ze získané směsi vyrobí vhodné aplikační formy, jako jsou tablety, dražé, tobolky, vodné, alkoholické nebo olejové roztoky. Jako inertních nosičů je možno použít například arabská gumy, oxidu hořečnatého, uhličitanu hořečnatého, fosforečnanu draselného, mléčného cukru, glukózy nebo škrobu, zejména kukuřičného škrobu. Přitom se příprava může provádět jak k získání suchého, tak i vlhkého granulátu. Jako olejové nosiče nebo rozpouštědla přicházejí v úvahu například rostlinné nebo živočišné oleje, jako je slunečnicový olej nebo jaterní rybí tuk.

40 Pro subkutánní nebo intravenózní aplikaci se účinné látky, popřípadě s pro tento případ obvyklými látkami, jako jsou látky usnadňující rozpouštění, emulgátory nebo další pomocné látky, převedou do roztoku, suspenze nebo emulze. Jako rozpouštědla přicházejí v úvahu například voda, fyziologický roztok kamenné sole nebo alkoholy, například ethanol, propanol, glycerol, vedle toho i roztoky cukrů, jako jsou roztoky glukózy nebo mannitolu, nebo i směs různých uvedených rozpouštědel.

45 Jako farmaceutické formulace pro podávání v podobě aerosolů nebo sprejů jsou vhodné například roztoky, suspenze nebo emulze účinné látky vzorce I ve farmaceuticky nezávadném rozpouštědle, jako zejména v ethanolu nebo vodě, nebo ve směsi takovýchto rozpouštědel.

50 Tato formulace může podle potřeby obsahovat ještě i jiné pomocné látky, jako jsou tenzidy, emulgátory a stabilizátory, jakož i nosný plyn. Takovýto přípravek obsahuje účinnou látku obvykle v koncentraci od asi 0,1 do 10, zejména asi od 0,3 do 3 % hmotn.

55

Dávkování účinné látky obecného vzorce I, jež se má aplikovat, a četnost podávání závisejí na mohutnosti účinku a na době jeho trvání; kromě toho i na druhu a intenzitě nemoci jakož i na pohlaví, stáří, hmotnosti a individuální reakci léčeného savce. Průměrně činí denní dávka sloučeniny vzorce I u asi 75 kg těžkého pacienta alespoň 0,001 mg/kg, výhodně 0,01 mg/kg, až 5 nanejvýš 10 mg/kg, výhodně 1 mg/kg tělesné hmotnosti. Při akutním propuknutí nemoci, například bezprostředně po srdečním infarktu, mohou být zapotřebí i ještě vyšší a především četnější dávky, například až 4 jednotkové dávky denně. Zejména při intravenózní aplikaci, třeba u pacienta s infarktem na stanici intenzivní péče, mohou dávky dosahovat až 200 mg denně.

Příklady provedení vynálezu:

Všeobecné předpisy na přípravu guanididů alkenylkarboxylových kyselin obecného vzorce I

Varianta 1 A: Z alkenylkarboxylových kyselin (II, kde L = OH)

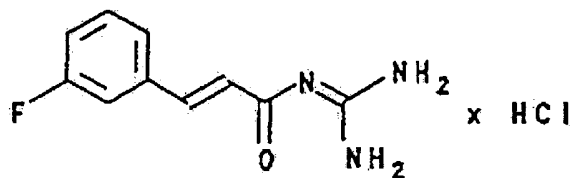
1,0 ekvivalent derivátu karboxylové kyseliny obecného vzorce II se rozpustí popřípadě suspenduje v bezvodém tetrahydrofuranu (5 ml/mmol) a přidá se 1,1 ekvivalentu karbonyldiimidazol. Směs se míchá 2 hodiny při teplotě místnosti, načež se k ní přidá 5 ekvivalentů guanidinu. Poté se směs míchá přes noc, pak se v rotační odparce oddestiluje za sníženého tlaku tetrahydrofuran, přidá se voda, pH směsi se upraví 2 N kyselinou chlorovodíkovou na hodnotu v rozmezí od 6 do 7 a vzniklý guanidid (vzorce I) se odfiltruje. Takto získané guanididy karboxylových kyselin se mohou působením vodného, methanolového nebo etherového roztoku kyseliny chlorovodíkové nebo jiných farmakologicky vhodných kyselin převést v příslušné sole.

Varianta 1 B: Z alkylesterů alkenylkarboxylových kyselin (II, kde L = O-alkyl)

1,0 ekvivalent alkylesteru karboxylové kyseliny obecného vzorce II, jakož i 5,0 ekvivalentů guanidinu v podobě volné báze se rozpustí v izopropanolu nebo tetrahydrofuranu a vzniklý roztok se zahřívá k varu pod zpětným chladičem až do úplného proběhnutí reakce, zjištěného kontrolní analýzou na tenké vrstvě (typická reakční doba 2 až 5 hodin). Rozpouštědlo se pak odpaří v rotační odparce za sníženého tlaku, zbytek se vyjme ethylacetátem a třikrát promyje roztokem NaHCO₃. Po vysušení síranem sodným se rozpouštědlo oddestiluje za sníženého tlaku a reakční produkt se chromatografuje na silikagelu za použití vhodného elučního činidla, na příklad směsi ethylacetátu s methylalkoholem 5 : 1.

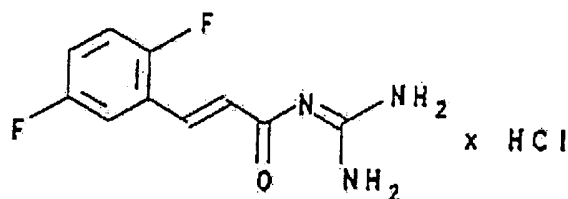
Příprava solí je popsána ve variantě A.

Příklad 1: Hydrochlorid guanididu kyseliny E-E-(3-fluorfenyl)akrylové



Tato sloučenina se připraví z kyseliny m-fluorskořicové postupem podle varianty 1 A. Teplota tání 148 °C; MS: 208 (M + 1)⁺

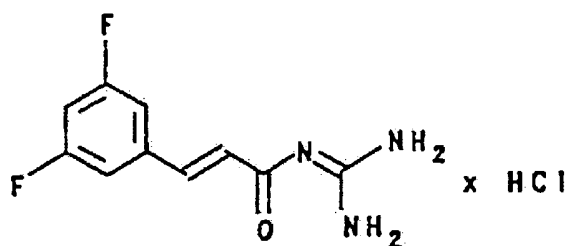
Příklad 2: Hydrochlorid guanididu kyseliny E-3-(2,5-difluorfenyl)akrylové



Tato sloučenina se připraví z kyseliny 2,5-difluorskořicové postupem podle varianty 1 A.
Teplota tání 230 °C; MS: 226 (M + 1)⁺

5

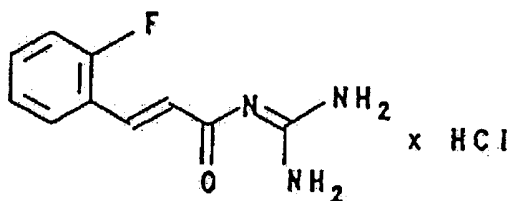
Příklad 3: Hydrochlorid guanididu kyseliny E-3-(3,5-difluorfenyl)akrylové



Tato sloučenina se připraví z kyseliny 3,5-difluorskořicové postupem podle varianty 1 A.
Teplota tání 235 °C; MS: 226 (M+1)⁺

10

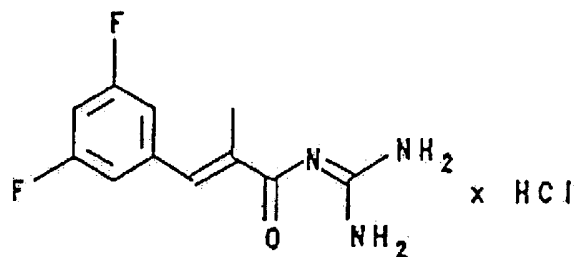
Příklad 4: Hydrochlorid guanididu kyseliny E-3-(2-fluorfenyl)akrylové



Tato sloučenina se připraví z kyseliny o-fluorskořicové postupem podle varianty 1 A. Teplota tání 243 °C; MS: 208 (M + 1)⁺

15

Příklad 5: Hydrochlorid guanididu kyseliny E-3-(3,5-difluorfenyl)-2-methylakrylové



20

5a) 1 ekvivalent triethylesteru kyseliny 2-fosfonopropionové se při teplotě 0 °C deprotonuje 1 ekvivalentem n-butyllithia v hexanu, načež se při teplotě místnosti nechá reagovat s 1 ekvivalentem 3,5-difluorbenzaldehydu. Poté, co aldehyd zreagoval, se přidá voda a reakční směs se třikrát protřepe toluenem. Po vysušení spojených organických fází síranem hořečnatým se rozpouštědlo oddestiluje za sníženého tlaku a zbylý surový produkt se rozdělí chromatograficky na silikagelu za použití směsi ethylalkoholu s n-heptanem jakožto elučního činidla. Izoluje se ethylester kyseliny E-3-(3,5-difluorfenyl)-2-methylakrylové.

10 Ester z odstavce 5a) se nechá podle varianty 1 B reagovat s guanidinem za vzniku guanididu kyseliny E-(3-3,5-difluorfenyl)-2-methylakrylové, který se pak převede na hydrochlorid. Teplota tání 178 °C. MS: 240 (M + 1)⁺

15 **Příklad 6: Hydrochlorid guanididu kyseliny E-3-(2-fluorfenyl)-2-methylakrylové**

Guanidid kyseliny E-3-(2-fluorfenyl)-2-methylakrylové se připraví postupem podle příkladu 5 z 2-fluorbenzaldehydu a izoluje se jako hydrochlorid. Teplota tání 130 °C; MS: 222 (M + 1)⁺

20 **Příklad 7: Hydrochlorid guanididu kyseliny E-3-(4-fluorfenyl)-2-methylakrylové**

Guanidid kyseliny E-3-(4-fluorfenyl)-2-methylakrylové se připraví postupem podle příkladu 5 z 4-fluorbenzaldehydu a izoluje se jako hydrochlorid. Teplota tání 111 °C; MS: 222 (M + 1)⁺

25 **Příklad 8: Hydrochlorid guanididu kyseliny E-3-(2,3,6-trifluorfenyl)-2-methylakrylové**

30 Guanidid kyseliny E-3-(2,3,6-trifluorfenyl)-2-methylakrylové se připraví postupem podle příkladu 5 z 2,3,6-trifluorbenzaldehydu a izoluje se jako hydrochlorid. Teplota tání 152 °C; MS: 258 (M + 1)⁺

Příklad 9: Hydrochlorid guanididu kyseliny E-3-(2,3,5,6-tetrafluorfenyl)-2-methylakrylové

35 Guanidid kyseliny E-3-(2,3,5,6-tetrafluorfenyl)-2-methylakrylové se připraví postupem podle příkladu 5 z 2,3,5,6-tetrafluorbenzaldehydu a izoluje se jako hydrochlorid. Teplota tání 138 °C; MS: 276 (M + 1)⁺

40 **Příklad 10: Hydrochlorid guanididu kyseliny E-3-(2,3,4,5,6-pentafluorfenyl)-2-methylakrylové**

Guanidid kyseliny E-3-(2,3,4,5,6-pentafluorfenyl)-2-methylakrylové se připraví postupem podle příkladu 5 z 2,3,4,5,6-pentafluorbenzaldehydu a izoluje se jako hydrochlorid. Teplota tání 140 °C; MS (294 (M + 1)⁺

45 **Příklad 11: Hydrochlorid guanididu kyseliny E-3-(2,4,6-trifluorfenyl)-2-methylakrylové**

50 Guanidid kyseliny E-3-(2,4,6-trifluorfenyl)-2-methylakrylové se připraví postupem podle příkladu 5 z 2,4,6-trifluorbenzaldehydu a izoluje se jako hydrochlorid. Teplota tání 155 °C; MS 258 (M + 1)⁺

Příklad 12: Hydrochlorid guanididu kyseliny E-3-(2,6-difluorfenyl)-2-methylakrylové

5 Guanidid kyseliny E-3-(2,6-difluorfenyl)-2-methylakrylové se připraví postupem podle příkladu 5 z 2,6-difluorbenzaldehydu a izoluje se jako hydrochlorid. Teplota tání 155 °C; MS: 240 (M+1)⁺

Farmakologické údaje

10 Inhibitory výměny iontů Na⁺/H⁺ v červených krvinkách králíka

15 Bílí novozélandští králíci (Ivanovas) dostávali podobu 6 týdnů standardní dietu se 2 % cholesterolu, aby se aktivovala výměna iontů Na⁺/H⁺ a tím bylo umožněno pomocí plamenného fotometru určit influx Na⁺-iontů do červených krvinek cestou výměny Na⁺/H⁺ iontů. Krev byla odebrána z ušních tepen a vysrážena přidáním 25 mj. draselné sole heparinu na 1 ml. Část každého vzorku byla použita k dvojímu stanovení množství červených krvinek nahromaděných při odstředování ve zkumavce odstředivky. Alikvotní podíly v množství vždy 100 µl sloužily ke stanovení výchozího obsahu Na⁺-iontů v červených krvinkách.

20 Pro určení a amilorid citlivého influxu sodíku bylo 100 µl každého vzorku krve inkubováno při pH 7,4 a teplotě 37 °C vždy v 5 ml hyperosmolárního prostředí obsahujícího kamennou sůl a sacharózu (mmol/litr): 140 NaCl, 3 KCl, 150 sacharózy, 0,1 ouabainu, 20 tris-hydroxymethyl-aminomethanu. Červené krvinky byly potom třikrát promyty ledově studeným roztokem MgCl₂ a ouabiunu (g-stofantinu) obsahujícím (v mmol/litr): 112 MgCl₂, 0,1 ouabainu a hemolyzovány ve 2,0 ml destilované vody. Vnitrobuněčný obsah sodíku byl určen pomocí plamenného fotometru.

30 Netto influx iontů Na⁺ byl vypočten jako rozdíl mezi výchozím obsahem sodíku v červených krvinkách a jeho obsahem v červených krvinkách po inkubaci. Influx iontů sodíku, inhibovatelný amiloridem, byl stanoven v rozdílu obsahu sodíku v červených krvinkách po inkubaci s amiloridem (3 x 10⁻⁴ molu/litr) a bez něho.

Stejně bylo postupováno při použití sloučenin podle vynálezu.

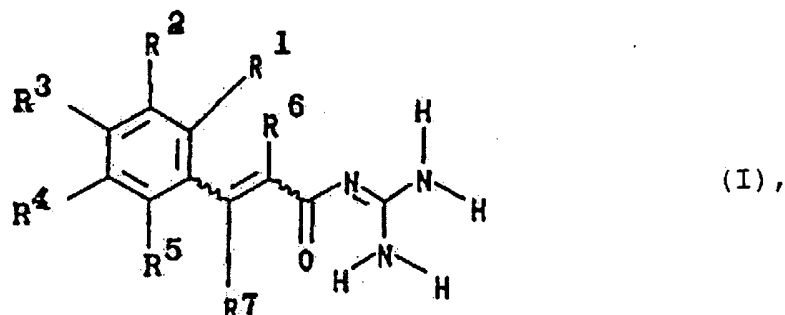
35 Výsledky inhibice výměny iontů Na⁺/H⁺:

Příklad	IC ₅₀ [mol/l]
2	<1
3	<1
4	<1
5	<1
9	<1

PATENTOVÉ NÁROKY

5

1. Guanididy alkenylkarboxylových kyselin substituovaných fluorfenylovými skupinami obecného vzorce I



ve kterém

10

R^6 znamená atom vodíku, alkylovou skupinu obsahující 1 až 8 atomů uhlíku, cykloalkylovou skupinu obsahující 3 až 8 atomů uhlíku nebo fenylovou skupinu, přičemž fenylová skupina je popřípadě substituovaná 1 až 3 substituenty zvolenými ze skupiny zahrnující atom fluoru, atom chloru, CF_3 , methylovou skupinu, methoxyskupinu a skupinu NR^9R^{10} , kde

15

R^9 a R^{10} znamenají atom vodíku, alkylovou skupinu obsahující 1 až 4 uhlíkové atomy nebo perfluoralkylovou skupinu obsahující 1 až 4 uhlíkové atomy,

R^7 má nezávisle též význam jako R^6 a

20

R^1 , R^2 , R^3 , R^4 a R^5 znamenají nezávisle na sobě atom vodíku nebo atom fluoru, přičemž však alespoň jeden ze substituentů R^1 , R^2 , R^3 , R^4 a R^5 musí znamenat atom fluoru,

jakož i jejich farmaceuticky vhodné soli.

25

2. Guanididy alkenylkarboxylových kyselin substituovaných fluorfenylovými skupinami podle nároku 1 obecného vzorce I kde

30

R^6 znamená atom vodíku, alkylovou skupinu obsahující 1 až 4 atomů uhlíku, cykloalkylovou skupinu obsahující 3 až 8 atomů uhlíku,

R^7 má nezávisle též význam jako R^6 a

35

R^1 , R^2 , R^3 , R^4 a R^5 znamenají nezávisle na sobě atom vodíku nebo atom fluoru, přičemž však alespoň jeden ze substituentů R^1 , R^2 , R^3 , R^4 a R^5 musí znamenat atom fluoru.

3. Guanididy alkenylkarboxylových kyselin substituovaných fluorfenylovými skupinami podle nároku 1 nebo 2 obecného vzorce I, kde

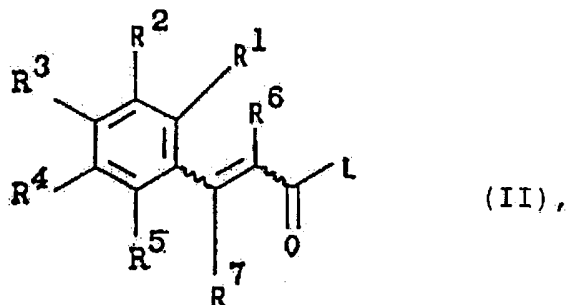
40

R^6 znamená atom vodíku nebo methylovou skupinu,

R^7 znamená atom vodíku a

R^1 , R^2 , R^3 , R^4 a R^5 znamenají nezávisle na sobě atom vodíku nebo atom fluoru, přičemž však alespoň jeden ze substituentů R^1 , R^2 , R^3 , R^4 a R^5 musí znamenat atom fluoru.

4. Způsob přípravy sloučeniny obecného vzorce I podle nároku 1, **v y z n a č u j í c í s e**
 5 **t í m**, že sloučenina vzorce II



ve kterém mají substituenty R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 a R^7 výše uvedený význam a L znamená snadno nukleofilně substituovatelnou odštěpitelnou skupinu,

- 10 reaguje s guanidinem.

5. Použití sloučeniny obecného vzorce I podle nároku 1 k přípravě léčiva pro léčení arytmií.

6. Sloučenina obecného vzorce I podle nároku 1 pro použití k léčení arytmií.

- 15 7. Použití sloučeniny obecného vzorce I podle nároku 1 k přípravě léčiva pro léčení nebo profylaxi srdečního infarktu.

8. Použití sloučeniny obecného vzorce I podle nároku 1 k přípravě léčiva pro léčení nebo
 20 profylaxi anginy pectoris.

9. Použití sloučeniny obecného vzorce I podle nároku 1 k přípravě léčiva pro léčení nebo profylaxi ischemických stavů srdce.

- 25 10. Použití sloučeniny obecného vzorce I podle nároku 1 k přípravě léčiva pro léčení nebo profylaxi ischemických stavů periferní nebo centrální nervové soustavy nebo mrtvice.

11. Použití sloučeniny obecného vzorce I podle nároku 1 k přípravě léčiva pro léčení nebo profylaxi ischemických stavů periferních orgánů a končetin.

- 30 12. Použití sloučeniny obecného vzorce I podle nároku 1 k přípravě léčiva pro léčení šokových stavů.

- 35 13. Použití sloučeniny obecného vzorce I podle nároku 1 k přípravě léčiva použitelného při chirurgických operacích a transplantacích orgánů.

14. Použití sloučeniny obecného vzorce I podle nároku 1 k přípravě prostředku ke konzervaci a skladování transplantátů pro chirurgické účely.

15. Použití sloučeniny obecného vzorce I podle nároku 1 k přípravě léčiva k léčení onemocnění, při kterých je primární nebo sekundární příčinou proliferace buněk.

- 5 16. Léčivo, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že obsahuje účinné množství sloučeniny obecného vzorce I podle jednoho či více z nároků 1 až 3.

10

Konec dokumentu
