HU 0002176178

(19) Országkód

HU

MAGYAR KÖZTÁRSASÁG

MAGYAR SZABADALMI HIVATAL

SZABADALMI LEÍRÁS

(11) Lajstromszám:

217 617 B

(21) A bejelentés ügyszáma: P 95 00211
(22) A bejelentés napja: 1995. 01. 24.
(30) Elsőbbségi adatok:
P 44 02 057.0 1994. 01. 25. DE
P 44 13 615.3 1994. 04. 19. DE

(51) Int. Cl.[7]

C 07 C 279/22
A 61 K 31/155

(40) A közzététel napja: 1995. 11. 28.
(45) A megadás meghirdetésének dátuma a Szabadalmi Közlönyben: 2000. 03. 28.

(72) Feltalálók:
dr. Albus, Udo, Florstadt (DE)
dr. Kleeman, Heinz-Werner, Bad Homburg (DE)
dr. Lang, Hans-Jochen, Hofheim/Taunus (DE)
dr. Scholz, Wolfgang, Eschborn (DE)
dr. Schwark, Jan-Robert, Frankfurt/Main (DE)
dr. Weichert, Andreas, Egelsbach (DE)

(73) Szabadalmas:
HOECHST AG, Frankfurt/Main (DE)

(74) Képviselő:
DANUBIA Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft., Budapest

(54) **Perfluor-alkil-csoportot hordozó fenil-alkil-karbonsav-guanidin-származékok, eljárás előállításukra és alkalmazásuk, valamint e vegyületeket tartalmazó gyógyászati készítmények**

KIVONAT

A találmány (I) általános képletű, perfluor-alkil-csoportot hordozó, fenilcsoporttal szubsztituált alkil-karbonsav-guanidin-származékokra, e vegyületek fiziológiailag elfogadható sóira és az e vegyületeket tartalmazó gyógyszerkészítményekre vonatkozik. Az (I) általános képletben

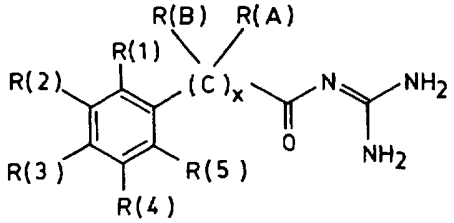
R(1), R(2), R(3), R(4) és R(5) jelentése hidrogénatom vagy $-O_r(CH_2)_dC_eF_{2e+1}$ képletű csoport, amelyben
r értéke 0 vagy 1,
d értéke 0, 1, 2, 3 vagy 4, és
e értéke 1, 2, 3, 4, 5, 6 vagy 7, azzal a megkötéssel, hogy d és e összege legfeljebb 7 lehet, vagy

R(1), R(2), R(3), R(4) és R(5) jelentése fluor-, klór-, bróm- vagy jódatom is lehet, azzal a megkötéssel, hogy az R(1), R(2), R(3), R(4) és R(5) szubsztituensek közül legalább egynek a jelentése $-O_r(CH_2)_dC_eF_{2e+1}$ képletű csoport,

R(A) és R(B) jelentése hidrogénatom vagy 1–7 szénatomos alkilcsoport, és

x értéke 1, 2 vagy 3, azzal a megkötéssel, hogy az $-[R(B)-C_x-R(A)]$ képletű csoport legfeljebb 10 szénatomos.

Az (I) általános képletű vegyületek inhibitálják a sejtszinten bekövetkező nátrium-proton-antiporter (Na^+/H^+ cserélő) folyamatot, amely számos megbetegedés esetén fokozott mértékű.



(I)

HU 217 617 B

A leírás terjedelme 10 oldal (ezen belül 1 lap ábra)

A találmány tárgyát az I általános képletű, perfluor-alkil-csoportot hordozó, fenilcsoporttal szubsztituált alkilsavak, továbbá e vegyületek gyógyászatilag megfelelő sói és az ilyen vegyületeket tartalmazó gyógyszerkészítmények képezik, ahol az I általános képletben

R(1), R(2), R(3), R(4) és R(5) jelentése hidrogénatom vagy $-O_r(CH_2)_dC_eF_{2e+1}$ képletű csoport, amelyben

r értéke 0 vagy 1,

d értéke 0, 1, 2, 3 vagy 4, és

e értéke 1, 2, 3, 4, 5, 6 vagy 7, azzal a megkötéssel, hogy d és e összege legfeljebb 7 lehet, vagy

R(1), R(2), R(3), R(4) és R(5) jelentése fluor-, klór-, bróm- vagy jódatom is lehet, azzal a megkötéssel, hogy az R(1), R(2), R(3), R(4) és R(5) szubsztituensek közül legalább egynek a jelentése $-O_r(CH_2)_dC_eF_{2e+1}$ képletű csoport,

R(A) és R(B) jelentése hidrogénatom vagy 1–7 szénatomos alkilcsoport, és

x értéke 1, 2 vagy 3, azzal a megkötéssel, hogy az $-[R(B)-C_x-R(A)]$ képletű csoport legfeljebb 10 szénatomos.

Abban az esetben, ha valamely I általános képletű vegyületben egy vagy több aszimmetriacentrum van, a vegyület S- vagy R-konfigurációjú lehet. Az I általános képletű vegyületek képezhetnek optikai izomereket, diasztereomereket, racemátokat vagy ezek elegyét.

A szubsztituensek jelentésénél megemlített alkil- és perfluor-alkil-csoportok egyenes vagy elágazó láncúak lehetnek.

A találmány tárgyához tartoznak továbbá az I általános képletű vegyületek, valamint ezek gyógyászatilag megfelelő sóinak előállítására szolgáló eljárás is.

Az I általános képletű vegyületeket és ezek sóit oly módon állítjuk elő, hogy valamely II általános képletű vegyületet guanidinnel reagáltatunk, a képletekben R(1)–R(5), továbbá R(A), valamint R(B) jelentése a fentiekben megadottal azonos, és

L jelentése egy nukleofil csoporttal könnyen helyettesíthető kilépőcsoport.

A II általános képletű aktivált savszármazékokat, ahol a képletben L jelentése alkoxi-, előnyösen metoxi-csoport, fenoxi-, fenil-tio-, metil-tio-, 2-piridil-tio-csoport, továbbá nitrogéntartalmú heterociklusos csoport, előnyösen 1-imidazolilcsoport, célszerűen önmagában ismert módon állítjuk elő a megfelelő karbonsav-kloridokból (ahol a II általános képletben L jelentése klóratom); magukat a karbonsav-kloridokat önmagában ismert módon, a megfelelő karbonsavakból (L helyén hidroxilcsoportot tartalmazó, II általános képletű vegyületek) állíthatjuk elő, például tionil-kloriddal végzett reakció segítségével.

A II általános képletű karbonsav-kloridok mellett (a képletben L jelentése klóratom) ismert módon előállíthatunk egyéb II általános képletű aktivált savszármazékot, közvetlenül a megfelelő karbonsavszármazékból (L helyén hidroxilcsoportot tartalmazó, II általános képletű vegyületek) kiindulva; így például előállíthatjuk a metil-észtereket, ahol a II általános képletben L jelentése OCH_3-csoport, ahol is a megfelelő karbonsavat metanolos közegben, gáz halmazállapotú sósavval kezeljük; előállíthatjuk továbbá a II általános képletű vegyületek imidazolidszármazékait, amikor is a kiindulási vegyületként alkalmazott karbonsavakat karbonil-diimidazollal reagáltatjuk [ez esetben a II általános képletben L jelentése 1-imidazolilcsoport; Staab: Angew. Chem. Int., angol kiadás 1, 351–367. oldal (1962)]; előállíthatjuk továbbá a II általános képletű vegyületek vegyes anhidridjeit, a művelethez $Cl-COOC_2H_5$-t vagy tozil-kloridot használunk; a műveletet közömbös oldószerben, trietil-amin jelenlétében végezzük; hasonlóképpen közömbös oldószerben végezzük a karbonsavaknak diciklohexil-karbodiimid (DDC) segítségével vagy O-[(ciano-(etoxi-karbonil)-metilén)-amino]-1,1,3,3-tetrametil-urónium-tetrafluor-boráttal (TOTU) történő aktiválását [Proceedings of the 21. European Peptide Symposium, Peptides 1990, szerkesztők: Giralt E. és Andreu D., Escom, Leiden (1991)]. A II általános képletű aktivált karbonsavszármazékok előállítására alkalmas módszereket és erre vonatkozó irodalmi referenciákat ismertetnek a J. March, Advanced Organic Chemistry, 3. kiadás (kiadó: John Wiley & Sons) 350. oldalán található irodalmi helyen (1985).

A II általános képletű aktivált karbonsavszármazékoknak guanidinnel történő reakciója ismert módon megy végbe protonos vagy aprotonos poláros, de mindenesetre közömbös szerves oldószerben. A II általános képletű karbonsav-metil-észter-származékoknak (ahol a képletben L jelentése OMe) guanidinnel történő reakcióját előnyösen metanolban, izopropanolban vagy THF-ben végezzük 20 °C és a forráspont hőmérséklete között. Legtöbb esetben a II általános képletű vegyületeknek sómentes guanidinnel való reakcióját előnyösen aprotonos, közömbös oldószerben, így például tetrahidrofuránban, dimetoxi-etánban vagy dioxánban végezzük. A II általános képletű vegyületeknek guanidinnel történő reakciójánál oldószerként használhatunk vizet is, ez esetben valamely bázis, így például NaOH jelenlétében végezzük a műveletet.

Abban az esetben, ha L jelentése klóratom, előnyösen egy savmegkötő anyag jelenlétében végezzük a reakciót; például a hidrogén-halogenidek megkötésére savmegkötő szerként szerepelhet felesleges mennyiségű guanidin is.

A szóban forgó II általános képletű karbonsavszármazékok egy része ismert és le van írva az irodalomban. A II általános képlet alá tartozó új vegyületeket az irodalomból jól ismert módszerekkel állíthatjuk elő. A kapott karbonsavakat a fentiekben ismertetett eljárásváltozatok egyikével a találmány szerinti I általános képletű vegyületekké alakíthatjuk át.

A szubsztituenseknek a vegyületekbe való bevitelét az irodalomból jól ismert módszerekkel végezhetjük, így például palládium jelenlétében aril-halogenideket, illetőleg aril-triflátot szerves ónvegyületekkel, szerves bórsavakkal, szerves boránokkal, szerves réz-, illetve cinkvegyületekkel vagy terminális alkinszármazékokkal reagáltathatjuk.

Az I általános képletű acil-guanidin-származékok általában gyenge bázisok, és sóképzés közben savmegkötésre képesek. Savaddíciós sóként bármely farmako-

lógiailag megfelelő sav figyelembe jöhet, ezek közül említjük meg példaként a halogenideket, elsősorban a sósavas sókat, a laktátot, szulfátot, citrátot, tartarátot, acetátot, foszfátot, metilszulfonátot, továbbá a p-toluolszulfonátot.

Az I általános képletű vegyületek szubsztituált acilguanidin-származékok.

Az acil-guanidin-származékok legprominensebb képviselője az amilorid, ez egy pirazinszármazék, amelyet káliumtakarékos diuretikumként alkalmaznak gyógyászati kezelés céljára. Számos egyéb amilorid típusú vegyületet írnak le az irodalomban, ezek közül említjük meg például a dimetil-amiloridot vagy az etil-izopropil-amiloridot. E vegyületeket az A általános képlettel szemléltethetjük.

Amiloridot kapunk az esetben, ha az A általános képletben R' és R'' jelentése hidrogénatom,

dimetil-amiloridhoz jutunk akkor, ha R' és R'' jelentése metilcsoport,

etil-izopropil-amiloridot kapunk az esetben, ha R' jelentése C_2H_5-csoport és R'' jelentése $-CH(CH_3)_2$.

Fentieken túlmenően ismertek olyan vizsgálatok, miszerint az amilorid antiaritmikus hatású tulajdonságokkal rendelkezik [Circulation, 79, 1257–1263. (1989)]. E vegyületet azonban mégsem alkalmazzák széles körben antiaritmikumként, minthogy ez a hatás csak mérsékelt intenzitású, és vérnyomáscsökkentő, valamint sókiválasztó hatás kíséretében lép fel, amely mellékhatások a szívritmuszavarok kezelése esetében nemkívánatosak.

Az amiloridnak antiaritmiás tulajdonságaira utalnak azok a kísérletek is, amelyeket izolált állatszíven végeztek [Eur. Heart J., 9 (suppl. 1): 167 (1988) (kivonatok könyve)]. Így például patkányszíveken végzett vizsgálatok esetében azt találták, hogy egy mesterségesen előidézett kamravibráció amilorid segítségével teljes mértékben megszüntethető volt. Amiloridnál még hatásosabbnak mutatkozott e modellkísérlet során a fentiekben említett amiloridszármazék, az etil-izopropil-amilorid.

Az 5 091 394 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásban, az 556 674 számú európai közzétételi iratban és a 3 780 027 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásban benzoil-guanidin-származékokat ismertetnek. A találmány szerinti vegyületek azonban eltérnek az ismert vegyületek szerkezetétől, amennyiben a CO-csoportok és fenilcsoport között $-CR(A)R(B)$ csoportok helyezkednek el.

A WO 84/00875 számú közzétételi iratban egyebek között hasonló acil-guanidin-származékokat ismertetnek, azonban ezen vegyületek között egyik esetben sem találkozunk perfluor-alkil-csoportot hordozó származékokkal.

Minthogy ez ideig mindegyik antiaritmiás hatású guanidinszármazék aril-, illetőleg heteroaril-karbonsavakból volt levezethető, meglepő volt, hogy a találmány szerinti vegyületek nem mutattak nemkívánatos vagy hátrányos sódiuretikus hatást, miközben igen kedvező antiaritmiás tulajdonságokról tettek tanúbizonyságot, mint például amilyenek az oxigénhiánnyal kapcsolatos jelenségeknél figyelhetők meg. A találmány szerinti vegyületek farmakológiai tulajdonságaik következtében antiaritmiás gyógyszerként alkalmazhatók az infarktus megelőzésére vagy az infarktus kezeléséhez, továbbá az angina pectoris kezelésére, amely kezeléseknél e vegyületek preventív módon is inhibitálják vagy erősen csökkentik az ischaemiásan indukált károsodások keletkezésének patofiziológiás folyamatait, különösen az ischaemiásan előidézett szívaritmia felléptét. Minthogy az I általános képletű, találmány szerinti vegyületek a patológiás jellegű hipoxiás és ischaemiás állapotokkal szemben védőhatást mutatnak, a sejtszinten végbemenő Na^+/H^+ kicserélődési mechanizmusok inhibitálása révén gyógyszerként alkalmazhatók bármely akut vagy krónikus, ischaemia révén előidézett megbetegedés vagy ennek következtében primer vagy szekunder módon indukált károsodás kezelésére. Ennek következtében a találmány szerinti vegyületek alkalmazhatók sebészeti beavatkozások esetében gyógyszerként, így például szervátültetéseknél, ahol is a találmány szerinti vegyületeket a donorban a szerv védelmére, eltávolítása előtt és annak folyamán, majd a kivett szerv védelmére, így például a szervnek fiziológiás folyadékban való tárolása során végzett kezelés céljára, továbbá a beültetett szervnek a fogadószervezetbe való bevitelénél alkalmazhatjuk. A találmány szerinti vegyületek értékes, védőhatást kifejtő gyógyszerek, amelyek eredményesen alkalmazhatók az angioplasztikus műtéti beavatkozások során, így például a szíven vagy a perifériás ereken végzett műtéteknél.

Annak következtében, hogy az I általános képletű vegyületek az ischaemiásan előidézett károsodások ellen védőhatást képesek kifejteni, e vegyületeket alkalmazhatjuk az idegrendszer ischaemiás állapotainak kezelésére is, elsősorban a központi idegrendszer ischaemiás állapotainak esetében, amikor is a találmány szerinti vegyületeket előnyösen alkalmazhatjuk az agyvérzés vagy pedig az agyi ödémák kezelésére. Ezenkívül az I általános képletű vegyületek eredményesen használhatók sokkos állapotok kezelésére, mint például az allergiás, kardiogén és bakteriális eredetű sokkok esetében.

Ezenkívül a találmány szerinti I általános képletű vegyületek előnyös módon nagymértékben inhibitálják a sejtburjánzást, így például a fibroblasztsejt-burjánzást, valamint a simaérizom-sejtek burjánzását. Ennek következtében a találmány szerinti I általános képletű vegyületek értékes gyógyszerként alkalmazhatók olyan megbetegedések kezelésére, amelyeknél a sejtburjánzás primer vagy szekunder tényező a betegség előidézésénél; ennek következtében e vegyületek alkalmazhatók antiatherosclerotikumként a diabetikus eredetű késői komplikációk elleni szerként, a rákos megbetegedések, fibrotikus megbetegedések, mint tüdőfibrózis, májfibrózis vagy vesefibrózis ellen, használhatók a szervhipertrófiák és -hiperpláziák kezelésére, elsősorban a prosztatahiperplázia, illetőleg prosztatahipertrófia kezelésére.

A találmány szerinti vegyületek eredményesen inhibitálják a sejtszinten bekövetkező nátrium-proton-anti-

porter (Na^+/H^+ cserélő) folyamatot, amely számos megbetegedés esetén (így az esszenciális hipertóniánál, atherosclerosisnál, diabétesznél stb.) olyan sejteknél is fokozott mértékű, amelyeknél a mérések könnyen elvégezhetők, így például az eritrocitáknál, trombocitáknál és leukocitáknál. Fentiek következtében a találmány szerinti vegyületek egyszerű, azonban kiváló tudományos segédanyagként szerepelhetnek, és például diagnosztikai célokra, a hipertónia bizonyos formáinak megkülönböztetésére, továbbá az atherosclerózis, valamint diabétesz, burjánzásos megbetegedések stb. esetén eredményesen alkalmazhatók. Ezen túlmenően az I általános képletű vegyületek használhatók a preventív terápia során a magas vérnyomás felléptének megakadályozására, így például az esszenciális hipertónia megjelenésének kezelésére.

Az I általános képletű vegyületeket tartalmazó gyógyászati készítményeket adhatjuk orálisan, parenterálisan, intravénásan, rektálisan vagy pedig beadhatjuk ezeket inhaláció segítségével, ahol is a készítmény adott alkalmazási módja a megbetegedés szimptómáitól függ. Az I általános képletű vegyületeket alkalmazhatjuk önmagukban vagy galénoszi segédanyagokkal együtt az állatgyógyászatban és a humángyógyászatban egyaránt.

A gyógyászati készítmények előállításához szükséges segédanyagok megválasztása a szakember számára a vonatkozó ismeretek alapján kézenfekvő. Használhatunk oldószereket, gélképző anyagokat, kúpalapanyagokat, tabletta-segédanyagokat és egyéb hatóanyag-hordozót, továbbá antioxidánsokat, diszpergálószereket, emulgeátorokat, habzásgátló anyagokat, ízanyagokat, konzerválószereket, oldásközvetítő anyagokat vagy pedig színezékeket.

Az orális úton beadható készítmények készítéséhez a hatóanyagot a megfelelő adalékanyagokkal, így hordozóanyagokkal, stabilizálószerekkel vagy közömbös hígítószerekkel elegyítjük, majd szokásos módon kialakítjuk a megfelelő dózisformát, ezek közül említjük meg a tablettákat, drazsékat, kapszulákat, vizes, alkoholos vagy olajos oldatokat. Közömbös hordozóanyagként számításba jöhet például a gumiarábikum, magnézium-oxid, magnézium-karbonát, kálium-foszfát, tejcukor, glükóz vagy keményítő, elsősorban a kukoricakeményítő. A készítmények előállítása során előállíthatunk száraz vagy nedves granulátumot. Olajos hordozóanyagként vagy oldószerként figyelembe jöhetnek a növényi vagy állati olajok, így például napraforgóolaj vagy csukamájolaj.

A szubkután vagy intravénás úton beadható készítmények előállításánál a találmány szerinti hatóanyagokat kívánt esetben a megfelelő anyagokkal, így például oldásközvetítő szerrel, emulgeátorral vagy egyéb segédanyagokkal elegyítve oldatot, szuszpenziót vagy emulziót készítünk. Oldószerként használhatunk például vizet, fiziológiás konyhasóoldatot vagy alkoholokat, így például etanolt, propanolt, glicerint, ezen túlmenően használhatunk cukoroldatokat, így glükóz- vagy mannitoldatokat, vagy pedig a különböző, fent említett oldószerek elegyét.

Az aeroszolok vagy spray-k formájában beadandó gyógyászati készítmények közül megemlítjük az előnyösen használható oldatokat, szuszpenziókat vagy emulziókat, amelyeket az I általános képletű hatóanyagokból vagy gyógyászatilag megfelelő oldószerből, így például etanolból vagy vízből, vagy ilyen oldószerek elegyéből állítunk elő.

A készítmények kívánt esetben tartalmazhatnak egyéb gyógyászati segédanyagot is, így például tenzideket, emulgeátorokat, stabilizátorokat, továbbá hajtóanyagot. Ezen készítmények a hatóanyagot mintegy 0,1–10, célszerűen mintegy 0,3–3 tömeg% koncentrációban tartalmazzák. A beadandó I általános képletű vegyületek dozírozása és a beadás gyakorisága függ az alkalmazott vegyület hatáserősségétől és hatásidőtartamától, ezenkívül a kezelendő betegség fajtájától és intenzitásától, továbbá a kezelt páciens (emlős) nemétől, korától, testtömegétől és individuális reagálóképességétől.

Átlagban az I általános képletű vegyületek napi dózisa egy mintegy 75 kg testtömegű páciens esetében legalább 0,001 mg/kg, előnyösen 0,01 mg/kg és legfeljebb 10 mg/kg, célszerűen 1 mg/kg testtömeg.

A betegség akut kitörése esetén, így például közvetlenül egy szívinfarktus után a dózisok nagysága nagyobb és mindenekelőtt gyakoribb lehet, így például napi négyszeri kezelést lehet elrendelni. Különösen az iv. alkalmazás esetében egy intenzív állomáson lévő infarktusos páciens esetében a napi dózis akár a 200 mg/nap értéket is elérheti.

Rövidítések listája:

MeOH	metanol
DMF	N,N-dimetil-formamid
EI	elektronhatás
DCI	deszorpciós-kémiai ionizáció
RT	szobahőmérséklet
EE	etil-acetát (EtOAc)
mp	olvadáspont
HEP	n-heptán
DME	dimetoxi-etán
ES	elektronspray
FAB	nagy sebességű atomokkal történő bombázás
CH_2Cl_2	diklór-metán
THF	tetrahidrofurán
eq.	ekvivalens
Pd/C	aktív szenes palládium
Pt/C	aktív szenes platina
LDA	lítium-diizopropil-amin

Kísérletes rész

Az I általános képletű acil-guanidin-származékok előállításának általános előírásai

A) módszer: kiindulási anyagként karbonsavak szolgálnak (a II általános képletben L jelentése OH-csoport)

1,0 ekvivalens mennyiségű, II általános képletű karbonsavszármazékot (a képletben L jelentése hidroxil-csoport) vízmentes THF-ban feloldunk (5 ml/mmol), majd az oldathoz 1,1 ekvivalens karbonil-diimidazolt adunk. Szobahőmérsékleten az elegyet 2 óra hosszat

keverjük, majd a reakcióelegyhez 5,0 ekvivalens guanidint adunk. Az elegyet egy éjszakán át keverjük, majd rotációs bepárlón a tetrahidrofuránt csökkentett nyomáson ledesztilláljuk, az elegyhez vizet adunk, a pH-t 2 n sósavoldat segítségével 6–7 pH-ra állítjuk, majd a kapott, megfelelő I általános képletű acil-guanidin-származékot szűréssel elkülönítjük. Az így elkülönített acil-guanidin-származékot vizes, metanolos vagy éteres oldatban sósavval vagy egyéb megfelelő savval kezelve a megfelelő sóvá alakítjuk.

I általános képletű acil-guanidin-származékok előállításának általános megoldása

B) módszer: karbonsav-alkil-észterből kiindulva (a II általános képletben L jelentése O-alkil-csoport)

1,0 ekvivalens mennyiségű karbonsav-alkil-észtert, ahol a II általános képletben L jelentése O-alkil-csoport, továbbá 5,0 ekvivalens mennyiségű guanidint (szabad bázis) izopropanolban oldunk vagy THF-ban szuszpendálunk, majd a reakcióelegyet visszafolyató hűtő alkalmazásával mindaddig forraljuk, amíg a reakció teljes mértékben végbe nem megy, a reakció végpontját vékonyréteg-kromatográfiás vizsgálattal ellenőrizzük (tipikus reakcióidő 2–5 óra). A reakcióelegyben lévő oldószert rotációs bepárló alkalmazásával csökkentett nyomáson ledesztilláljuk, a maradékot EE-vel felvesszük, majd $NaHCO_3$-oldattal háromszor mossuk. A szerves fázist vízmentes nátrium-szulfáttal szárítjuk, az oldószert vákuumban ledesztilláljuk, majd kovasavgélen, megfelelő eluálószer alkalmazásával, így például EE/MeOH 5:1 arányú elegyével kromatografáljuk.

[A sóképzést az A) módszer szerint végezzük.]

1. példa

3-(3-Trifluor-metil-fenil)-propionsav-guanidid

Kiindulási anyagként m-trifluor-metil-fahéjsavat használunk, ezt 10%-os aktív szenes palládium segítségével EE-ben, szobahőmérsékleten, légköri nyomáson hidrogénezzük, így 3-(3-trifluor-metil-fenil)-propionsavat kapunk.

Az így kapott telített karbonsavból 1,0 ekvivalens mennyiséget az A) módszer szerinti, 1 ekvivalens mennyiségű karbonil-diimidazollal és 5 ekvivalens guanidinnel reagáltatunk.

A kapott vegyület jellemzői:
MS (ES): 260 (M+1).

2. példa

3-(2-Trifluor-metil-fenil)-propionsav-guanidid

Kiindulási anyagként o-trifluor-metil-fahéjsavat használunk, ezt 10%-os aktív szenes palládiummal etil-acetátos közegben, légköri nyomáson, szobahőmérsékleten hidrogénezzük, így 3-(2-trifluor-metil-fenil)-propionsavat kapunk.

Az így kapott telített karbonsavból 1,0 ekvivalens mennyiséget az A) módszer szerint 1,1 ekvivalens mennyiségű karbonil-diimidazollal és 5 ekvivalens guanidinnel reagáltatunk.

A kapott vegyület jellemzői:
MS (ES): 260 (M+1);
olvadáspont: 73–80 °C.

3. példa

3-(3-Trifluor-metoxi-fenil)-propionsav-guanidid-hidroklorid

Kiindulási anyagként m-trifluor-metoxi-fahéjsavat használunk, ezt 10%-os aktív szenes palládium segítségével etanolos közegben, légköri nyomáson, szobahőmérsékleten hidrogénezzük, így 3-(3-trifluor-metoxi-fenil)-propionsavat kapunk.

A fentiek szerint előállított telített karbonsavból 1,0 ekvivalens mennyiséget az A) módszer szerint 1,1 ekvivalens mennyiségű karbonil-diimidazollal és 5 ekvivalens guanidinnel reagáltatunk, majd a kapott vegyületet sósavas só formájában különítjük el.

A kapott vegyület jellemzői:
MS (ES): 276 (M+1).

4. példa

3-(4-Trifluor-metil-fenil)-propionsav-guanidid

Kiindulási anyagként p-trifluor-metil-fahéjsavat használunk, ezt 10%-os aktív szenes palládium segítségével, etil-acetátos közegben, légköri nyomáson, szobahőmérsékleten hidrogénezzük, ily módon 3-(4-trifluor-metil-fenil)-propionsavat kapunk.

A fentiek szerint előállított telített karbonsavból 1,0 ekvivalens mennyiséget az A) módszer szerint 1,1 ekvivalens mennyiségű karbonil-diimidazollal és 5 ekvivalens guanidinnel reagáltatunk.

A kapott vegyület jellemzői:
S (ES): 260 (M+1);
olvadáspont: 146–153 °C.

5. példa

2-Metil-3-(3-trifluor-metil-fenil)-propionsav-guanidid-hidroklorid

5a)

2-metil-malonsav-dietil-észtert tetrahidrofuránós közegben 1 ekvivalens mennyiségű nátrium-hidriddel anionná alakítunk, majd ezt 1,05 ekvivalens mennyiségű 3-trifluor-metil-benzil-bromiddal alkilezzük. A reakcióelegyet szokásos módon feldolgozva 2-metil-2-(3-trifluor-metil-benzil)-malonsav-dietil-észtert kapunk.

A színtelen, olajos termék jellemzői:
MS (ES): 333 (M+1).

5b)

A 4a) pont szerint előállított diésztert visszafolyató hűtő alkalmazásával jégecet és 5 n sósav segítségével elszappanosítjuk, így 2-metil-3-(3-trifluor-metil-fenil)-propionsavat kapunk.

A kapott színtelen, olajos termék jellemzői:
MS (ES): 233 (M+1).

5c)

A 4b) pont szerint kapott karbonsavat az A) módszer szerint guanididszármazékká alakítjuk, az előállított terméket sósavas só formájában különítjük el.

Az így kapott amorf, szilárd anyag jellemzői:
MS (ES): 274 (M+1).

6. példa

2-Etil-3-(3-trifluor-metil-fenil)-propionsav-guanidid

6a)

1 ekvivalens mennyiségű 3-(3-trifluor-metil-fenil)-propionsavat –78 °C hőmérsékleten, tetrahidrofurános közegben 2 ekvivalens mennyiségű lítium-diizopropil-aminnal dianionná alakítunk; a művelet során az elegyet 30 percig –78 °C hőmérsékleten, majd ezt követően 30 percig szobahőmérsékleten keverjük. Ezt követően –78 °C hőmérsékleten 2 ekvivalens mennyiségű etil-jodidot adunk az elegyhez, majd a keverést szobahőmérsékleten folytatjuk. A reakcióelegy feldolgozása során az elegyet 2 n sósavval kezeljük, majd kromatográfiás úton tisztítjuk, így 2-etil-3-(3-trifluor-metil-fenil)-propionsavat kapunk.

6b)

A 6a) pont alapján előállított karbonsavat az A) módszer szerint guanididszármazékká alakítjuk, majd a kapott vegyületet szabad bázis formájában különítjük el.

A színtelen, olajos termék jellemzői:
MS (ES): 288 (M+1).

7. példa
2-Izopropil-3-(3-trifluor-metil-fenil)-propionsav-guanidid

A 6. példában leírtak szerint járunk el.

A kapott színtelen, olajos termék jellemzői:
MS (ES): 302 (M+1).

8. példa
2-Izobutil-3-(3-trifluor-metil-fenil)-propionsav-guanidid

A 6. példában leírtak szerint járunk el.

A kapott amorf, szilárd termék jellemzői:
MS (ES): 316 (M+1).

9. példa
2-Etil-3-[3,5-bisz(trifluor-metil)-fenil]-propionsav-guanidid

Az 5. példában leírtak szerint járunk el.

A kapott színtelen, olajos termék jellemzői:
MS (ES): 356 (M+1).

10. példa
2-(2-Trifluor-metil-fenil)-ecetsav-guanidid-hidroklorid

Az A) módszer szerint járunk el, kiindulási anyagként a megfelelő ecetsavszármazékot alkalmazzuk.
MS (ES): 256 (M+1);
olvadáspont: 135–141 °C.

11. példa
2-(3-Trifluor-metil-fenil)-ecetsav-guanidid-hidroklorid

Az A) módszer szerint járunk el, kiindulási anyagként a megfelelő ecetsavszármazékot alkalmazzuk.
MS (ES): 246 (M+1);
olvadáspont: 122–126 °C.

12. példa
2-(4-Trifluor-metil-fenil)-ecetsav-guanidid-hidroklorid

Az A) módszer szerint járunk el, kiindulási anyagként a megfelelő ecetsavszármazékot alkalmazzuk.
MS (ES): 246 (M+1);
olvadáspont: 102–107 °C.

Farmakológiai adatok

Tengerinyúltól nyert eritrociták Na^+/H^+ cserélődésének inhibitálása

Fehér színű, új-zélandi tengerinyulakat (Ivanovas) 2% koleszterintartalmú standard diétán tartunk 6 hétig, ily módon a Na^+/H^+ kicserélődést aktiváljuk, majd a Na^+-nak a Na^+/H^+ kicserélődés révén az eritrocitákba való beáramlását lángfotometriásan meghatározzuk. A vizsgálathoz szükséges vért a fülartériákból vesszük le, a vérmintához 25 IE/ml kálium-heparint adva a vér alvadását meggátoljuk. A minta egy részét a hematokriták meghatározásához használjuk, ezt centrifugálással végezzük. Az eritrociták kezdeti Na^+-koncentrációjának meghatározásához 100 µl alikvot részt használunk fel.

Az amiloridra érzékeny nátrium beáramlásának meghatározására minden egyes vérmintából 100 µl-t 5 ml hiperozmózisos só-cukor közegben (amelynek összetétele mmol/l-ben: 140 NaCl, 3 KCl, 150 cukor, 0,1 ouabain, 20 trisz-hidroxi-metil-amino-metán) 7,4 pH-n, 37 °C hőmérsékleten inkubálunk. Ezt követően az eritrocitákat $MgCl_2$-ouabain-oldattal (mmol/l: 112 $MgCl_2$, 0,1 ouabain) mossuk, majd 2,0 ml desztillált vízzel hemolizáljuk. A sejten belüli nátriumtartalmat ezt követően lángfotometriásan határozzuk meg.

A nettó Na^+-ion-felvételt ezt követően a kiindulási nátriumion-koncentráció, valamint az inkubálást követően az eritrociták nátriumtartalma közötti különbség alapján állapítjuk meg. Az amilorid által gátolt nátriumfelvételt azon értékek differenciája alapján állapítjuk meg, amelyeket az amilorid jelenlétében, illetőleg anélkül inkubált eritrociták nátriumtartalom-mérésénél kapunk; az amiloridkoncentráció: 3×10^{-4} mol/l. Fentiek szerint járunk el a találmány szerinti vegyületek vizsgálata esetében is.

A Na^+/H^+ ionok cserélésének inhibitálására vonatkozó eredmények:

Példaszám	IC_{50} (µmol)
1.	0,6
2.	0,5
3.	0,7
5.	0,05

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. (I) általános képletű, fenilcsoporttal szubsztituált, perfluor-alkil-csoportot hordozó alkil-karbonsav-guanidid-származékok, továbbá e vegyületek gyógyászatilag megfelelő sói, amelyek képletében

R(1), R(2), R(3), R(4) és R(5) jelentése hidrogénatom vagy $-O_r(CH_2)_dC_eF_{2e+1}$ képletű csoport, amelyben

r értéke 0 vagy 1,

d értéke 0, 1, 2, 3 vagy 4, és
e értéke 1, 2, 3, 4, 5, 6 vagy 7, azzal a megkötéssel, hogy d és e összege legfeljebb 7 lehet, vagy
R(1), R(2), R(3), R(4) és R(5) jelentése fluor-, klór-, bróm- vagy jódatom is lehet, azzal a megkötéssel, hogy az R(1), R(2), R(3), R(4) és R(5) szubsztituensek közül legalább egynek a jelentése $-O_r(CH_2)_dC_eF_{2e+1}$ képletű csoport,
R(A) és R(B) jelentése hidrogénatom vagy 1–7 szénatomos alkilcsoport, és
x értéke 1, 2 vagy 3, azzal a megkötéssel, hogy az $-[R(B)-C_x-R(A)]$ képletű csoport legfeljebb 10 szénatomos. (Elsőbbsége: 1994. 04. 19.)

2. (I) általános képletű, fenilcsoporttal szubsztituált, perfluor-alkil-csoportot hordozó alkil-karbonsav-guanidid-származékok, továbbá e vegyületek gyógyászatilag megfelelő sói, amelyek képletében
R(1), R(2), R(3), R(4) és R(5) jelentése hidrogénatom vagy $-O_r(CH_2)_dC_eF_{2e+1}$ képletű csoport, amelyben
r értéke 0 vagy 1,
D értéke 0 vagy 1,
e értéke 1, 2, 3, 4, 5, 6 vagy 7, azzal a megkötéssel, hogy d és e összege legfeljebb 7 lehet, vagy
R(1), R(2), R(3), R(4) és R(5) jelentése fluor-, klór-, bróm- vagy jódatom is lehet, azzal a megkötéssel, hogy az R(1), R(2), R(3), R(4) és R(5) szubsztituensek közül legalább egynek a jelentése $-O_r(CH_2)_dC_eF_{2e+1}$ képletű csoport,
R(A) és R(B) jelentése hidrogénatom vagy 1–7 szénatomos alkilcsoport, és
x értéke 1, 2 vagy 3, azzal a megkötéssel, hogy az $-[R(B)-C_x-R(A)]$ képletű csoport legfeljebb 10 szénatomos. (Elsőbbsége: 1994. 01. 25.)

3. Eljárás az (I) általános képletű vegyületek, valamint e vegyületek gyógyászatilag megfelelő sóinak előállítására, amelyek képletében R(1), R(2), R(3), R(4), R(5), R(A), R(B) és x jelentése az 1. igénypontban megadott, *azzal jellemezve,* hogy valamely (II) általános képletű vegyületet – e képletben R(1), R(2), R(3), R(4), R(5), R(A), R(B) és x jelentése a fenti, és
L jelentése egy nukleofil csoporttal könnyen helyettesíthető kilépőcsoport –
guanidinnel reagáltatunk, majd a kapott vegyületet kívánt esetben gyógyászatilag megfelelő sóvá alakítjuk. (Elsőbbség: 1994. 04. 19.)

4. Eljárás az (I) általános képletű vegyületek, valamint e vegyületek gyógyászatilag megfelelő sóinak előállítására, amelyek képletében R(1), R(2), R(3), R(4), R(5), R(A), R(B) és x jelentése a 2. igénypontban megadott, *azzal jellemezve,* hogy valamely (II) általános képletű vegyületet – e képletben R(1), R(2), R(3), R(4), R(5), R(A), R(B) és x jelentése a fenti, és
L jelentése egy nukleofil csoporttal könnyen helyettesíthető kilépőcsoport –
guanidinnel reagáltatunk, majd a kapott vegyületet kívánt esetben gyógyászatilag megfelelő sóvá alakítjuk. (Elsőbbség: 1994. 01. 25.)

5. Az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületek és fiziológiailag elfogadható sóik – e képletben a szubsztituensek jelentése az 1. igénypontban megadottal azonos – alkalmazása gyógyászati készítmény előállítására. (Elsőbbség: 1994. 04. 19.)

6. Az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületek és fiziológiailag elfogadható sóik – e képletben a szubsztituensek jelentése az 1. igénypontban megadottal azonos – 5. igénypont szerinti alkalmazása a Na^+/K^+ ionok cserélésének inhibitálásán alapuló gyógyszerkészítmények előállítására. (Elsőbbség: 1994. 04. 19.)

7. A 6. igénypont szerinti alkalmazás aritmia kezelésére használható gyógyászati készítmények előállítására. (Elsőbbség: 1994. 04. 19.)

8. A 6. igénypont szerinti alkalmazás szívinfarktus kezelésére vagy megelőzésére alkalmas gyógyászati készítmények előállításához. (Elsőbbség: 1994. 04. 19.)

9. A 6. igénypont szerinti alkalmazás angina pectoris megelőzésére vagy kezelésére alkalmas gyógyászati készítmények előállításához. (Elsőbbség: 1994. 04. 19.)

10. A 6. igénypont szerinti alkalmazás a szív ischaemiás állapotainak kezelésére vagy ilyen állapotok kialakulásának megelőzésére alkalmas gyógyászati készítmények előállításához. (Elsőbbség: 1994. 04. 19.)

11. A 6. igénypont szerinti alkalmazás a perifériás és központi idegrendszer ischaemiás állapotainak és agyvérzés kezelésére, valamint ilyen állapotok kialakulásának megelőzésére alkalmas gyógyászati készítmények előállítására. (Elsőbbség: 1994. 04. 19.)

12. A 6. igénypont szerinti alkalmazás a perifériás szervek és végtagok ischaemiás állapotainak kezelésére és ilyen állapotok kialakulásának megelőzésére alkalmas gyógyászati készítmények előállítására. (Elsőbbség: 1994. 04. 19.)

13. A 6. igénypont szerinti alkalmazás sokkállapotok kezelésére alkalmas gyógyászati készítmények előállítására. (Elsőbbség: 1994. 04. 19.)

14. A 6. igénypont szerinti alkalmazás sebészeti beavatkozások és szervátültetések esetén alkalmazható gyógyászati készítmények előállítására. (Elsőbbség: 1994. 04. 19.)

15. A 6. igénypont szerinti alkalmazás sebészeti beavatkozáshoz szánt, átültetésre alkalmas szerveknek konzerválására és tárolására alkalmas gyógyászati készítmények előállítására. (Elsőbbség: 1994. 04. 19.)

16. A 6. igénypont szerinti alkalmazás olyan betegségek, amelyeknél a sejtburjánzás primer vagy szekunder szerepet játszik, kezelésére alkalmas gyógyászati készítmények, így antiatherosclerotikum, valamint a diabétesz késői komplikációi, rákos megbetegedések, fibrózisos megbetegedések, mint tüdőfibrózis, májfibrózis vagy vesefibrózis, továbbá prosztatahiperplázia ellen hatásos gyógyszerkészítmény előállítására. (Elsőbbség: 1994. 04. 19.)

17. Gyógyászati készítmény, *azzal jellemezve,* hogy hatásos mennyiségben valamely (I) általános képletű vegyületet vagy fiziológiailag elfogadható sóját – az (I) általános képletben a szubsztituensek jelentése az 1. igénypontban megadott – tartalmazza. (Elsőbbség: 1994. 04. 19.)

18. A 2. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületek és fiziológiailag elfogadható sóik – e képlet-

ben a szubsztituensek jelentése a 2. igénypontban megadottal azonos – alkalmazása gyógyászati készítmény előállítására. (Elsőbbség: 1994. 01. 25.)

19. A 2. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületek és fiziológiailag elfogadható sóik – e képletben a szubsztituensek jelentése a 2. igénypontban megadottal azonos – 18. igénypont szerinti alkalmazása a Na^+/K^+ ionok cserélésének inhibitálásán alapuló gyógyszerkészítmények előállítására. (Elsőbbség: 1994. 01. 25.)

20. A 19. igénypont szerinti alkalmazás aritmia kezelésére használható gyógyászati készítmények előállítására. (Elsőbbség: 1994. 01. 25.)

21. A 19. igénypont szerinti alkalmazás szívinfarktus kezelésére vagy megelőzésére alkalmas gyógyászati készítmények előállításához. (Elsőbbség: 1994. 01. 25.)

22. A 19. igénypont szerinti alkalmazás angina pectoris megelőzésére vagy kezelésére alkalmas gyógyászati készítmények előállítására. (Elsőbbség: 1994. 01. 25.)

23. A 19. igénypont szerinti alkalmazás a szív ischaemiás állapotainak kezelésére vagy ilyen állapotok kialakulásának megelőzésére alkalmas gyógyászati készítmények előállításához. (Elsőbbség: 1994. 01. 25.)

24. A 19. igénypont szerinti alkalmazás a perifériás és központi idegrendszer ischaemiás állapotainak és agyvérzés kezelésére, valamint ilyen állapotok kialakulásának megelőzésére alkalmas gyógyászati készítmények előállítására. (Elsőbbség: 1994. 01. 25.)

25. A 19. igénypont szerinti alkalmazás a perifériás szervek és végtagok ischaemiás állapotainak kezelésére és ilyen állapotok kialakulásának megelőzésére alkalmas gyógyászati készítmények előállítására. (Elsőbbség: 1994. 01. 25.)

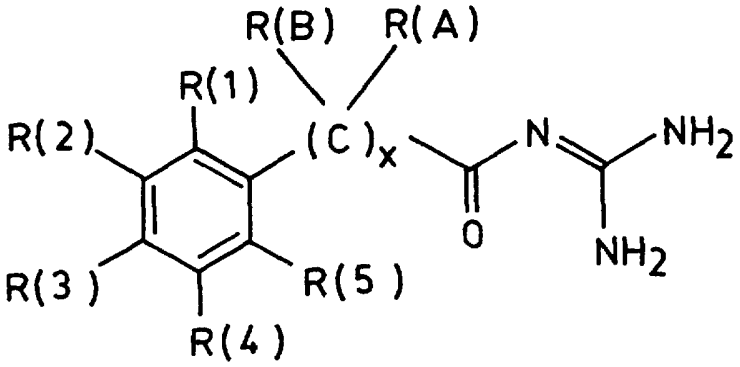
26. A 19. igénypont szerinti alkalmazás sokkállapotok kezelésére használható gyógyászati készítmények előállítására. (Elsőbbség: 1994. 01. 25.)

27. A 19. igénypont szerinti alkalmazás sebészeti beavatkozások és szervátültetések esetén alkalmazható gyógyászati készítmények előállítására. (Elsőbbség: 1994. 01. 25.)

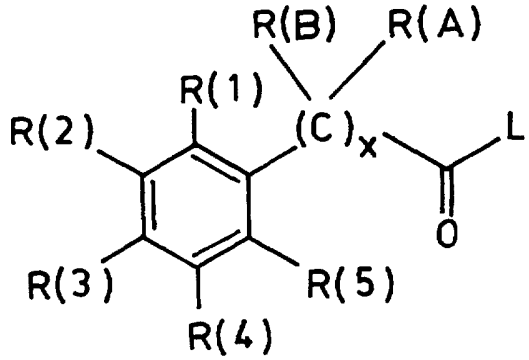
28. A 19. igénypont szerinti alkalmazás sebészeti beavatkozáshoz szánt, átültetésre alkalmas szerveknek konzerválására és tárolására alkalmas gyógyászati készítmények előállítására. (Elsőbbség: 1994. 01. 25.)

29. A 19. igénypont szerinti alkalmazás olyan betegségek, amelyeknél a sejtburjánzás primer vagy szekunder szerepet játszik, kezelésére alkalmas gyógyászati készítmények, így antiatherosclerotikum, valamint a diabétesz késői komplikációi, rákos megbetegedések, fibrózisos megbetegedések, mint tüdőfibrózis, májfibrózis vagy vesefibrózis, továbbá prosztatahiperplázia ellen hatásos gyógyszerkészítmény előállítására. (Elsőbbség: 1994. 01. 25.)

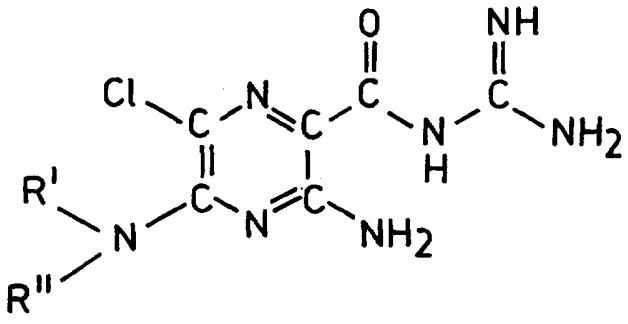
30. Gyógyászati készítmény, *azzal jellemezve,* hogy hatásos mennyiségben valamely (I) általános képletű vegyületet vagy fiziológiailag elfogadható sóját – az (I) általános képletben a szubsztituensek jelentése a 2. igénypontban megadott – tartalmazza. (Elsőbbség: 1994. 01. 25.)


R(B)
R(A)
R(1)
R(2)
(C)x
N
NH2
O
NH2
R(3)
R(5)
R(4)

(I)


R(B)
R(A)
R(1)
R(2)
(C)x
L
O
R(3)
R(5)
R(4)

(II)


O
NH
Cl
N
C
C
N
C
NH2
H
R'
C
N
C
NH2
N
R''

(A)