

(NHE3 inhibitor hatás)

~~Szubsztituált~~ (imidazolidin-származékok, eljárás az előállításukra, ~~gyógyszer~~)
~~vagy diagnosztikumként~~ alkalmazásuk és az ~~említett vegyületeket~~ tartalmazó
 gyógyszerkészítmények

K I V O N A T

A találmány (I) általános képletű szubsztituált imidazolidin-származékokra

- amelyek képletében

- R1 és R2 jelentése egymástól függetlenül cianocsoport, 1-5 szénatomos alkil-, 2-5 szénatomos alkenil-, 2-5 szénatomos alkinil-, 3-6 szénatomos cikloalkil- vagy 4-6 szénatomos cikloalkenilcsoport,
- R1 és R2 a két szomszédos szénatommal együtt (amely között nem lehet kettős-kötés) 5-8-tagú, telített vagy telítetlen széngyűrűt alkot,
- R3 jelentése fluor-, klór-, bróm- vagy jódatom, 1-4 szénatomos alkil-, 1-4 szénatomos alkenil-, 3-6 szénatomos cikloalkil-csoport, hidroxil-, 1-4 szénatomos alkoxi-, fenoxi-, ciano-, nitro- vagy aminocsoport,
- R4...R6 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, fluor-, klór-, bróm-, jódatom, 1-4 szénatomos alkil-, 1-4 szénatomos alkenil-, 3-6 szénatomos cikloalkil-, hidroxil-, 1-4 szénatomos alkoxi-, ciano-, nitro-, amino-, C₁-C₄-alkil-amino- vagy (C₁-C₄)₂-dialkil-aminocsoport;
- R7 jelentése hidrogénatom, fluor-, klór-, bróm-, jódatom, 1-4 szénatomos alkil-, 1-4 szénatomos alkenil-, 3-6 szénatomos cikloalkil-, hidroxil-, 1-4 szénatomos alkoxi-, ciano-, nitro- vagy aminocsoport,

és a fenti csoportok adott esetben szubsztituáltak,

valamint e vegyületek gyógyászatilag elfogadható sóira és trifluorecetsavsóira vonatkozik. A vegyületek ~~gyógyhatásúak~~ A NA'TRIUM-HIDROGÉN-CSERÉLŐ 3. SZUBTÍPUSÁ-

NAK (NHE3) INHIBITORAI, EZÉRT ALKALMASAK OXIGÉNHIÁNY OKOZTA BETEGSÉGEK KEZELÉSÉRE, TOVÁBBÁ JAVÍTJÁK A LÉGZÉSKÉSZTETÉST.

felhívás (I)

NHES inhibitor hatású

**Szubsztituáltimidazolidin-származékok, eljárás az előállításukra, gyógyszer-
vagy diagnosztikumkénti alkalmazásuk és az említett vegyületeket tartalmazó
gyógyszerkészítmények**

A találmány (I) általános képletű szubsztituált imidazolidin-származékokra

- amelyek képletében

- R1 és R2 jelentése egymástól függetlenül cianocsoport, 1-5 szénatomos alkil-, 2-5 szénatomos alkenil-, 2-5 szénatomos alkinil-, 3-6 szénatomos cikloalkil- vagy 4-6 szénatomos cikloalkenilcsoport, amely csoportok szubsztituátlanok vagy 1-11 fluoratommal vagy hidroxil-, amino-, metilamino-, dimetilamino- és/vagy metoxicsoporttal egyszeresen vagy kétszeresen szubsztituáltak; vagy
- R1 és R2 a két szomszédos szénatommal együtt (amely között nem lehet kettős-kötés) 5-8-tagú, telített vagy telítetlen széngyűrűt alkot, amely szubsztituátlan vagy 1-12 fluoratommal vagy metil- és/vagy metoxicsoporttal egyszeresen vagy kétszeresen szubsztituált;
- R3 jelentése fluor-, klór-, bróm- vagy jódatom, 1-4 szénatomos alkil-, 1-4 szénatomos alkenil-, 3-6 szénatomos cikloalkil-csoport, hidroxil-, 1-4 szénatomos alkoxi-, fenoxi-, ciano-, nitro- vagy aminocsoport, és a fenilgyűrű szubsztituátlan vagy metilcsoporttal, fluor-, klór-, bróm-, jódatommal, hidroxil- és/vagy metoxicsoporttal egyszeresen vagy kétszeresen szubsztituált, míg a szénláncok és -gyűrűk szubsztituátlanok vagy 1-11 fluoratommal szubsztituáltak;
- R4...R6 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, fluor-, klór-, bróm-, jódatom, 1-4 szénatomos alkil-, 1-4 szénatomos alkenil-, 3-6 szénatomos cikloalkil-, hidroxil-, 1-4 szénatomos alkoxi-, ciano-, nitro-, amino-, C₁-C₄-alkil-amino- vagy (C₁-C₄)₂-dialkil-aminocsoport és a szénláncok és -gyűrűk szubsztituátlanok vagy 1-11 fluoratommal szubsztituáltak;
- R7 jelentése hidrogénatom, fluor-, klór-, bróm-, jódatom, 1-4 szénatomos alkil-, 1-4 szénatomos alkenil-, 3-6 szénatomos cikloalkil-, hidroxil-, 1-4 szénatomos alkoxi-, ciano-, nitro- vagy aminocsoport, és a szénláncok és -gyűrűk szubsztituátlanok vagy 1-11 fluoratommal szubsztituáltak -

valamint e vegyületek gyógyászatilag elfogadható sóira és trifluorecetsavsóira vonatkozik.

Előnyösek az olyan (I) általános képletű vegyületek, amelyek képletében

- R1 és R2 jelentése egymástól függetlenül 1-5 szénatomos alkil-, 2-5 szénatomos alkenil-, 2-5 szénatomos alkinil-, 3-6 szénatomos cikloalkil- vagy 4-6 szénatomos cikloalkenilcsoport, és a szénláncok és -gyűrűk lehetnek szubsztituátlanak vagy 1-11 fluoratommal vagy metilamino-, dimetil-amino- és/vagy metoxicsoporttal egyszeresen vagy kétszeresen szubsztituáltak, vagy
- R1 és R2 a két szomszédos szénatommal együtt (amely között nem lehet kettős-kötés) 5-8-tagú, telített vagy telítetlen széngyűrűt alkot, amely szubsztituátlan vagy 1-12 fluoratommal vagy metil- és/vagy metoxicsoporttal egyszeresen vagy kétszeresen szubsztituált;
- R3 jelentése fluor-, klór-, bróm- vagy jódatom, 1-4 szénatomos alkil-, 1-4 szénatomos alkenil-, 3-6 szénatomos cikloalkil-csoport, hidroxil-, 1-4 szénatomos alkoxi-, fenoxi-, ciano-, nitro- vagy aminocsoport, és a fenilgyűrű szubsztituátlan vagy metilcsoporttal, fluor-, klór-, bróm-atommal, hidroxil- és/vagy metoxicsoporttal egyszeresen vagy kétszeresen szubsztituált, míg a szénláncok és -gyűrűk szubsztituátlanok vagy 1-11 fluoratommal szubsztituáltak;
- R4...R6 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, fluor-, klór-, bróm-atom, metil-, hidroxil-, metoxi-, ciano-, nitro-, amino-, metil-amino- vagy dimetil-amino-csoport, és a metilcsoportok szubsztituátlanok vagy 1-3 fluoratommal szubsztituáltak;
- R7 jelentése hidrogénatom, fluor-, klór-, bróm-, jódatom, 1-4 szénatomos alkil-, 1-4 szénatomos alkenil-, 3-6 szénatomos cikloalkil-, hidroxil-, 1-4 szénatomos alkoxi-, ciano-, nitro- vagy aminocsoport, és a szénláncok és -gyűrűk szubsztituátlanok vagy 1-11 fluoratommal szubsztituáltak,

valamint e vegyületek gyógyászatilag elfogadható sói és trifluorecetsavsói.

Különösen előnyösek az alábbi (I) általános képletű vegyületek:

transz-(2-klór-6-trifluormetil-fenil)-(oktahidro-benzoimidazol-2-ilidén)-amin-hidroklorid,

(S,S)-(2,6-diklór-fenil)-(oktahidro-benzoimidazol-2-ilidén)-amin-trifluoracetát,



cisz-(2,6-diklór-fenil)-(oktahidro-benzoimidazol-2-ilidén)-amin-trifluoracetát,
 (R,R)-(2,6-diklór-fenil)-(oktahidro-benzoimidazol-2-ilidén)-amin-trifluoracetát,
 transz-(oktahidro-benzoimidazol-2-ilidén)-(2-fenoxi-fenil)-amin-hidroklorid,
 transz-(2,6-diklór-fenil)-(4,5-diizopropil-imidazolidin-2-ilidén)-amin-hidroklorid,
 transz-(2,6-diklór-fenil)-(4,5-diciklopropil-imidazolidin-2-ilidén)-amin-trifluoracetát,
 cisz-(2,6-diklór-fenil)-(4,5-diciklopropil-imidazolidin-2-ilidén)-amin-hidroklorid,
 transz-(2,6-diklór-fenil)-(4,5-dietyl-imidazolidin-2-ilidén)-amin-hidroklorid,
 (2,6-diklór-fenil)-(4,5-dimetil-imidazolidin-2-ilidén)-amin-nitrát,
 transz-(2,6-diklór-fenil)-(hexahidro-ciklopenta-imidazol-2-ilidén)-amin-triacetát.

Nagyon előnyösek különösen az alábbi (I) általános képletű vegyületek:

(S,S)-(2,6-diklór-fenil)-(oktahidro-benzoimidazol-2-ilidén)-amin-trifluoracetát,
 cisz-(2,6-diklór-fenil)-(oktahidro-benzoimidazol-2-ilidén)-amin-trifluoracetát,
 (R,R)-(2,6-diklór-fenil)-(oktahidro-benzoimidazol-2-ilidén)-amin-trifluoracetát,
 transz-(2,6-diklór-fenil)-(4,5-diizopropil-imidazolidin-2-ilidén)-amin-hidroklorid,
 transz-(2,6-diklór-fenil)-(4,5-diciklopropil-imidazolidin-2-ilidén)-amin-trifluoracetát,
 cisz-(2,6-diklór-fenil)-(4,5-diciklopropil-imidazolidin-2-ilidén)-amin-hidroklorid,
 transz-(2,6-diklór-fenil)-(4,5-dietyl-imidazolidin-2-ilidén)-amin-hidroklorid,
 (2,6-diklór-fenil)-(4,5-dimetil-imidazolidin-2-ilidén)-amin-nitrát,
 transz-(2,6-diklór-fenil)-(hexahidro-ciklopentaimidazol-2-ilidén)-amin-trifluoracetát.

Savaddíciós sóként a fiziológiailag elviselhető savak sói jöhetnek számításba, például halogenidek, így különösen hidrokloridok, továbbá laktátok, szulfátok, citrátok, tartarátok, acetátok, foszfátok, metilszulfonátok, p-toluol-szulfonátok, adipinátok, fumarátok, glukonátok, glutamátok, glicerolfoszfátok, maleinátok és paomátok, azaz fiziológiailag elviselhető anionok sói, emellett azonban trifluoracetátok is.

Amennyiben az (I) általános képletű vegyületek egy vagy több aszimmetrikus szénatomot tartalmaznak, mind az S, mind az R-konfigurációban lehetnek jelen. A vegyületek optikai izomerek, diasztereomerek, racemátok vagy a felsoroltak elegyei alakjában lehetnek jelen.

Az (I) általános képletű vegyületek továbbá tautomerek alakjában vagy tautomer szerkezetek elegyeként lehetnek jelen. Itt különösen az (α), (β) és (γ) szerkezetű tautomerek (lásd csatolt rajzot) jöhetnek számításba. Amennyiben R1 és R2 különböző jelentésű, és a nitrogén-szén-kettőskötés kielégítő konfiguratív stabilitással rendelkezik, a (δ és ϵ) szerkezetű kettőskötés-izomerek is előfordulhatnak.

Az említett szénláncok, ill. a részben vagy teljesen fluorozott vagy szubsztituált szénláncok egyenes vagy elágazó szénláncúak lehetnek.

Az alábbiakban leírunk módszereket az (I) általános képletű vegyületek előállítására. Az (I) általános képletű vegyületek például szakember számára ismert módon a (II) általános képletű izotiocianátokból és a megfelelő (III) általános képletű diaminokból állíthatók elő. Az ennek során közbenső termékként keletkező tiokarbamid-származékot metil-jodiddal (Synthesis, 1974, 41-42) vagy karbodiimiddal (Synthesis, 1977, 864-865) a megfelelő (I) általános képletű imidazolidinné ciklizálhatjuk. A kiindulási anyagként alkalmazható (II) általános képletű izotiocianátok, amennyiben a kereskedelmi forgalomban nem kaphatók, az irodalomból ismert módon a megfelelő anilin-származékokból szakember számára ismert módon, például tiofoszfénes (J. Med. Chem., 1975, 18, 90-99) vagy tiokarbonyldiimidazolos kezeléssel (Justus Liebigs Ann. Chem., 1962, 657, 104) állíthatók elő.

A fent leírt (II) általános képletű izotiocianátok mellett a (IV) általános képletű izocianátok is (I) általános képletű vegyületté reagáltathatók a (III) általános képletű aminoszavakkal. Itt a közbenső termékként keletkező karbamid-származékot foszfor-oxikloriddal ciklizáljuk az (I) általános képletű imidazolidin-származékká.

Meglepő módon sikerült kimutatni, hogy az (I) általános képletű vegyületek a nátrium--hidrogén-cserélő (NHE), különösen a 3. szubttípusú nátrium-hidrogén-cserélő (NHE3) kíváló inhibitorai.

Az eddig ismert NHE3-inhibitorok acilguanidin (EP-OS 825 178, HOE 96/F226), norbornilamin (DE 199 60 204.2-HMR 99/L073), 2-guanidino-kinazolin (WO 01 79 186 A1) vagy benzamidin (WO 01 21582 A1, WO 01 72 742 A1) típusú vegyületek. A szintén NHE3-inhibitoraként leírt szkvalamin (M. Donowitz és mtsai, Am. J. Physiol. 276 (Cell Physiol.45: C136-C144) nem közvetlenül hat, mint az (I) általános képletű vegyületek, hanem maximális hatásereőségét csak egy óra elteltével éri el.

Az itt leírt vegyületekhez hasonló klonidin gyenge NHE-inhibitoraként ismert. A patkány NHE3-jára kifejtett hatása (IC₅₀ 620 µM) nagyon gyenge, viszont az NHE2-re bizonyos szelektivitást mutat, ahol IC₅₀-e 42 µM (J. Orłowski és mtsai, J. Biol. Chem. 268, 25536), tehát inkább NHE2-inhibitornak kell tekinteni. Gyenge NHE-hatása mellett a klonidin erős affinitást mutat az adrenerg alfa2-receptorra és imidazolin11-receptorra, ami erős vérnyomáscsökkentő hatást közvetít (Ernsberger és



mtsai, Eur. J. Pharmacol. 134, 1, 1987). Az (I) általános képletű vegyületek erős NHE3-aktivitással és redukált I1- és alfa2-aktivitással tűnnek ki.

Az NHE3 különböző fajok testében főleg az epében, a bélben és a vesében található (Larry Fliegel és mtsai, Biochem. Cell. Biol. 76: 735-741, 1998), de az agyban is kimutatták (E. Ma és mtsai, Neuroscience 79: 591-603).

Ennek a meglepő tulajdonságok alapján az (I) általános képletű vegyületek oxigénhiány okozta betegségek kezelésére alkalmazhatók. A vegyületek farmakológiai tulajdonságai alapján kardioprotektív komponenssel rendelkező antiarritmiás hatóanyagként a szívinfarktus megelőzésére és kezelésére, valamint az Angina pectoris kezelésére kiválóan alkalmazhatók. Az isémia indukálta károsodások keletkezésekor, különösen isémia indukálta szívritmia kiváltásakor lezajló patofiziológiai folyamatokat a vegyületek preventív módon gátolják, ill. erősen csökkentik. Kóros hipoxiás és isémiás helyzetek elleni védőhatásuk miatt a találmány szerint alkalmazható (I) általános képletű vegyületek, mert a sejtek Na^+/H^+ -cseremechanizmusát gátolják, minden akut vagy idült, isémia kiváltotta károsodás, vagy ettől elsődlegesen vagy másodlagosan indukált betegség kezelésére gyógyszerként alkalmazhatók. Ez a vegyületek műtéti beavatkozásokkor történő gyógyszerkénti alkalmazására vonatkozik, például szervátültetések során, amikor a vegyületek a szervet a donorban, kivét előtt és közben, később a kivett szervet kezelése vagy fűdőfolyadékban való tárolása során és a recipiens szervezetébe való beültetés közben védik. A vegyületek továbbá értékes védőhatást kifejtő hatóanyagok érplasztikai műtéti beavatkozások, mind szív-műtétek, mind perifériás érműtét közben. Az isémia indukálta károsodások elleni védőhatásuk alapján a vegyületek az idegrendszer, főleg a központi idegrendszer isémiás állapotainak kezelésére alkalmazhatók, tehát például gutaütés vagy agyödéma kezelésére. Ezen túlmenően az (I) általános képletű vegyületek sokkos állapotok, például allergiás, kardiogén, hipovolémiás és baktériális sokk kezelésére is alkalmazhatók.

A találmány szerint alkalmazható vegyületek továbbá a légzőkészítést javítják, ezért az alábbi klinikai állapotok és betegségek esetén alkalmazhatók: központi légzőkészítési zavarai (például központi álm-apnoe, hirtelen gyermekhalál, műtét utáni hipoxia), izomzatra visszavezethető légzőszavar, légzőszavar magas-hegyvidékre való adaptálás közben, álm-apnoe obstruktív és vegyes formai, hipoxiával és hiperkapniával járó akut és idült tüdőbetegségek. Járulékosan a vegyületek emelik a felső légutak izomtonusát, így a horkolást elnyomják.

NHE-inhibitor és karboanhidráz-gátló (például acetazolamid) kombinációja előnyös, mert az utóbbi metabolikus acidózist okoz és ezzel már serkenti a légzést, így a hatás felerősödik, emellett kevesebb hatóanyag szükséges.

Bebizonyosodott továbbá, hogy a találmány szerint alkalmazható vegyületeknek enyhe hashajtó hatása van, ezzel előnyösen hashajtként vagy fenyegető béleldugulás ellen alkalmazhatók, itt különösen előnyös a bél eldugulásával járó isémiás károsodások megakadályozása.

Továbbá az epekövek keletkezésének megelőzésére is van lehetőség.

Ezen túlmenően a találmány szerint alkalmazható (I) általános képletű vegyületek erősen gátolják a sejtek, például a fibroblasztok és a simaizomzati sejtek proliferációját. Ezért az (I) általános képletű vegyületek értékes hatóanyagok lehetnek olyan betegségek kezelésére, amelyek esetén a sejtproliferáció elsődleges vagy másodlagos ok. Így módon a vegyületek antiarteroszklerotikumként, a cukorbetegség késői szövődmenyek ellen, rákos megbetegedések, fibrotikus betegségek, így tüdőfibrózis, májfibrózis vagy vesefibrózis szerv-hipertrófia és –hiperplázia, különösen prosztata-hiperplázia, ill. prosztata-hipertrófia kezelésére alkalmazhatók.

A találmány szerint alkalmazható vegyületek a sejt nátrium-proton-antiporterjét (Na/H-exchanger) hatásosan gátolják. Az Na/H-csere számos betegség (esszenciálisan magas vérnyomás, ateroszklerózis, cukorbetegség) esetén olyan sejtekben és fokozott, amelyek könnyen mérhetők, például trombocitákban, eritrocitákban vagy leukocitákban. Ezért a találmány szerint alkalmazható vegyületek kiváló és egyszerű tudományos eszközök például diagnosztikumként, a magas vérnyomás, az arteroszklerózis, a cukorbetegség, proliferációs betegségek különböző formainak meghatározására és megkülönböztetésére. Ezen túlmenően az (I) általános képletű vegyületek a magas vérnyomás, például az esszenciálisan magas vérnyomás keletkezésének megelőzésére alkalmazhatók.

Azt találtuk továbbá, hogy az NHE-inhibitorok kedvezően hatnak a szérumlipoproteinokra. Általánosan ismert, hogy az erek arterioszklerózis elváltozásában, különösen a szívkoszorúerek betegségében a vér magas zsírtartalma, un. hiperlipoproteinémia lényeges kockázati tényező. Ezért az arteroszklerotikus elváltozások megelőzésében és helyreállításában a szérumlipoprotein magas szintjének csökkentése rendkívül fontos. A találmány szerint alkalmazható vegyületek az arteroszklerotikus elváltozások megelőzésében és helyreállításában alkalmazhatók,

mert oksági kockázati tényezőt szüntetnek meg. Az érfalat az entotéliás dysfunkció szindrómája ellen védő (I) általános képletű vegyületek értékes gyógyszerek a szív-koszorúerek görcsei, az aterogenezis és az ateroszklerózis, a baloldali szívkamra hipertrófiája, a dilatált kardiomiopátia és trombotikus megbetegedések ellen.

A fentiek szerint az (I) általános képletű vegyületek előnyösen alkalmazhatók álmagpnoe és izomzat okozta légzészavarok megelőzésére és kezelésére alkalmazható gyógyszerkészítmény előállítására; a horkolás megelőzésére és kezelésére alkalmazható gyógyszerkészítmény előállítására; a vérnyomás csökkentésére alkalmazható gyógyszerkészítmény előállítására; központi vagy perifériás szervek isémiája vagy reperfúziója kiváltotta betegségek, így akut veseelégtelenség, gutaütés, endogén sokkállapot, bélbetegségek stb. megelőzésére és kezelésére alkalmazható gyógyszerkészítmény előállítására; hiperkoleszterinémia kezelésére alkalmas gyógyszerkészítmény előállítására; az aterogenezisz és ateroszklerózis megelőzésére alkalmas gyógyszerkészítmény előállítására; emelt koleszterinszint kiváltotta betegségek megelőzésére és kezelésére alkalmas gyógyszerkészítmény előállítására; endoteliális dysfunkció által kiváltott betegségek megelőzésére és kezelésére alkalmas gyógyszerkészítmény előállítására; ektoparaziták elleni gyógyszerkészítmény előállítására; a felsorolt betegségek kezelésére alkalmas, kombinációs partnerként vérnyomáscsökkentő anyagot, előnyösen Angiotensin Converting Enzyme (ACE)-gátlót és angiotenzin-receptor-antagonistát tartalmazó gyógyszerkészítmény előállítására. Az (I) általános képletű NHE-inhibitorok és vérzsírszintet csökkentő hatóanyag, előnyösen HMG-CoA-reduktáz-inhibitor (például lovastatin vagy pravastatin) kombinációja előnyös, mert az utóbbi hipolipidémiás hatást fejt ki és ezzel az (I) általános képletű NHE-inhibitor hipolipidémiás hatását felerősíti, azaz a kombináció hatása erősebb, a hatóanyag mennyisége csökkenthető.

Oltalmi igényünk az (I) általános képletű nátrium-proton-csere-gátlók emelt vérzsírszint csökkentésére alkalmazható újszerű gyógyszerre, valamint nátrium-proton-csere-gátlók és vérnyomáscsökkentő és/vagy hipolipidémiásan ható gyógyszerek kombinációjára vonatkozik.

Az (I) általános képletű vegyületet tartalmazó gyógyszerkészítmények orálisan, parenterálisan, intravénásan, rektálisan vagy inhalációval alkalmazhatók, az előnyös alkalmazási mód az adott megbetegedés kórképétől függ. Az (I) általános képletű vegyületek önmagukban vagy segédanyagokkal együtt kerülhetnek alkalmazásra, mind a humán, mind az állatgyógyászat területén.

A kívánt gyógyszerforma kialakításához alkalmas segédanyagokat szakember szaktudása alapján megválasztja. Oldószeres, gélképzők, kúpalapanyagok, tablettázási segédanyagok és egyéb hordozóanyagok mellett például antioxidánsok, diszpergálószeres, emulgeátorok, habzástgátlók, ízjavítók, konzerválószeres, oldódásközvetítők vagy színezékek alkalmazhatók.

Orális alkalmazásra szánt gyógyszerkészítmény esetén a hatóanyagot alkalmas adalékanyagokkal, így hordozó, stabilizáló vagy közömbös hígítóanyagokkal összekeverjük és a szokásos módszerek segítségével alkalmas készítménnyé alakítjuk. Alkalmas készítményformák például a tabletták, drazsék, kapszulák, vizes, alkoholos vagy olajos oldatok. Közömbös hordozóként például gumi arabikum, magnézium, magnéziumkarbonát, káliumfoszfát, tejcukor, glükóz vagy keményítő, különösen kukoricakeményítő jöhet számításba. Az anyagokat szárazon vagy nedvesen granulálhatjuk. Olajos hordozóanyagok vagy oldószeres lehetnek például növényi vagy állati eredetű olajok, így napraforgóolaj és csukamájolaj.

Szubkután vagy intravénás alkalmazás céljára az aktív vegyületet, kívánt esetben a szokásos adalékokkal, így oldódásközvetítővel, emulgeátorral vagy egyéb segédanyagokkal együtt oldjuk, szuszpendáljuk vagy emulgeáljuk. Oldószerként például az alábbiak jöhetnek számításba: víz, fiziológiás NaCl-oldat vagy alkoholok, például etanol, propanol, glicerol, továbbá cukoroldatok, így glükóz- vagy mannitoldat vagy a felsoroltak elegyei.

Aeroszol vagy spray formájában alkalmazható készítmények lehetnek például az (I) általános képletű hatóanyag gyógyászatilag elfogadható oldószerrel, különösen etanollal vagy vízzel vagy ilyen oldószeres elegyével készített oldata, szuszpenziója vagy emulziója.

A készítmény szükség szerint még egyéb gyógyászati segédanyagokat, így tenzideket, emulgeátorokat és stabilizátort, valamint hajtógázt tartalmazhat. Az ilyen készítmény a hatóanyagot általában mintegy 0,1-10 tömeg%, különösen mintegy 0,3-3 tömeg% koncentrációban tartalmazza.

Az (I) általános képletű hatóanyag dózisa és az adagolás gyakorisága az alkalmazott hatóanyag hatásának erősségétől és időtartamától függ, továbbá a kezelni kívánt betegség milyenségétől és súlyosságától, valamint a kezelni kívánt emlős nemétől, korától, testtömegétől és egyéni reakciójától.

Átlagban az (I) általános képletű vegyületek napi dózisa egy mintegy 75 kg testtömegű beteg esetén legalább 0,001 mg/kg, előnyösen 0,1 mg/kg testtömeg, de



legfeljebb 30 mg/kg, előnyösen 1 mg/kg. A betegség akut kitörése esetén, például közvetlenül infarktus után a szükséges dózis lehet nagyobb, az adagolás főleg gyakoribb, például naponta akár 4 egyszeri dózis. Főleg az i.v. alkalmazás során, az intenzív osztályon fekvő infarktusos beteg esetén akár 200 mg-ra lehet szükség naponta.

Kísérleti leírás és példák

Rövidítések listája

Rt retenció idő

TFA trifluorecetsav

LCMS Liquid Chromatography Mass Spectroscopy

MS tömegspektrográfia, pozitív mód

CI⁺ kémiai ionizáció

ES⁺ elektro-spray, pozitív mód

Általános:

A példákban szereplő retenció idő (R_t) az alábbi paraméterek mellett végzett LCMS-mérésekre vonatkoznak:

A)-módszer:

álló fázis: Merck Purospher 3μ2x55 mm

mozgó fázis: 95 % H₂O (0,05 % TFA) → 95 % acetonitril; 4 perc; 95%
acetonitril; 1,5 perc → 5 % acetonitril; 1 perc; 0,5 ml/perc.

B)-módszer: YMC J'sphereODS H80 2x33 mm

95% H₂O (0,05% TFA) → 95% acetonitril; 2,3 perc; 95%
acetonitril; 1 perc → 5 % acetonitril; 0,1 perc; 1 ml/perc

A preparatív HPLC feltételei az alábbiak voltak:

álló fázis: Merck Purospher RP18 (10 μM) 250 x 25 mm

mozgó fázis: 90% H₂O (0,05% TFA) → 90% acetonitril; 40 perc; 25 ml/perc.

Az enantiomer-tiszta vegyületek esetén a konfigurációt és/vagy az optikai forgatás előjelét adjuk meg. Amennyiben ilyen adat nincs, racémátookról vagy optikailag nem aktív vegyületekről van szó.

1. példa

(S,S)-(2,6-Diklór-fenil)-(oktahidro-benzoimidazol-2-ilidén)-amin-
-trifluoracetát [(1) képletű vegyület]

600 mg 2,6-diklór-fenil-izotiocianát és 336 mg (1S,2S)-(+)-1,2-diamino-ciklohexán 30 ml toluóllal készített oldatát 70 °C-on 3 órán át keverjük. Az elegyet



egy éjszakán át állni hagyjuk, majd az oldószert eltávolítjuk és a maradékhoz étert adunk. Ezt követően a keletkezett tiokarbamidot leszívátjuk. 840 mg terméket kapunk.

Az így nyert tiokarbamid egy részéhez (420 mg-hoz) 15 ml toluolt adunk és az elegyet rövid időre visszafolyató hűtő alatt forraljuk. Utána az elegyhez 226 mg N,N'-diciklohexil-karbodiimid 5 ml toluóllal készített oldatát csepegtetjük és a reakcióelegyet 70 °C-on 5 percen át keverjük, majd egy éjszakán át állni hagyjuk. A keletkezett csapadékot leszívátjuk és a szűrletet szárazra pároljuk. A maradékot preparatív HPLC segítségével tisztítjuk. A tiszta frakciókat egyesítjük, az acetonitrilt majd rotációs bepárlón bepároljuk és a vizes fázist fagyasztva szárítjuk, így 70 mg kívánt terméket kapunk.

LCMS-Rt: 3,69 perc (A)

MS (ES⁺, M+H⁺): 284,2

2. példa

cisz-(2,6-Diklór-fenil)-(oktahidro-benzoimidazol-2-ilidén)-amin-trifluoracetát [(2) képletű vegyület]

600 mg 2,6-diklór-fenil-izotiocianátot és 336 mg cisz-1,2-diamino-ciklohexánt az 1. példában leírtak szerint reagáltatunk, majd az elegyet feldolgozzuk. Az első lépésben kapott 900 mg tiokarbamid 454 mg-ját reagáltatjuk a következő lépésben, így 112 mg kívánt vegyületet kapunk.

LCMS-Rt: 3,65 perc (A)

MS (CI⁺, M+H⁺): 284,1

3. példa

(R,R)-2,6-Diklór-fenil)-(oktahidro-benzoimidazol-2-ilidén)-amin-trifluoracetát [(3) képletű vegyület]

50 mg 2,6-Diklór-fenil-izotiocianát és 28 mg (R,R)-(-)-1,2-diamino-ciklohexán 1,5 ml toluóllal készített oldatát 15 percen át visszafolyató hűtő alatt forraljuk. Utána 76 mg N,N'-diciklohexil-karbodiimidet adagolunk és a visszafolyató hűtő alatti forralást folytatjuk. Az elegyet egy éjszakán át állni hagyjuk, majd a toluolt eltávolítjuk és a maradékot preparatív HPLC segítségével tisztítjuk. Tekintettel arra, hogy az első tisztítás során csak szennyeződött frakciókat kaptunk, a kromatográfiás tisztítást más oszloppal (MN Nucleosil 100-5-C 18 250 x 25 mm; fluxus 20 ml/perc), de máskülönben azonos körülmények között ismétéljük. A tiszta frakciókat egyesítjük, az acetonitrilt majd rotációs bepárlón bepároljuk és a vizes

fázist fagyasztva szárítjuk, így 10 mg kívánt terméket kapunk.

LCMS-Rt: 3,70 perc (A)

MS (CI^+ , $\text{M}+\text{H}^+$): 284,0

4. példa

transz-(Oktahidro-benzoimidazol-2-ilidén)-(2-fenoxi-fenil)-amin-hidroklorid
[(4) képletű vegyület]

a) 2-Fenoxi-fenil-izotiocianát

1,85 g (0,01 mól) 2-fenoxi-anilin 50 ml tetrahidrofuránnal készített oldatához 1,96 g (0,011 mól) tiokarbonil-diimidazolt adunk, az elegyet szobahőmérsékleten 4 órán át keverjük, majd az oldószert ledesztilláljuk. A termék barna amorf anyag.

b) N-(transz-2-amino-ciklohexil)-N'-(2-fenoxi-fenil)-tiokarbamid

0,8 g transz-1,2-Diamino-ciklohexán 30 ml tetrahidrofuránnal készített oldatához 1,6 g 2-fenoxi-fenil-izotiocianát 10 ml tetrahidrofuránnal készített oldatát adjuk és az elegyet szobahőmérsékleten mintegy 4 órán át keverjük. Az oldószert eltávolítjuk és a maradékot kovasavgél oszlopon etil-acetát, n-heptán, diklór-metán, metanol és tömény vizes ammónia-oldat 10:5:5:5:1 térfogatarányú elegyével kromatográfiásan tisztítjuk. A termék amorf olajos anyag.

c) transz-(Oktahidro-benzoimidazol-2-ilidén)-(2-fenoxi-fenil)-amin-hidroklorid

1,03 g N-(transz-2-amino-ciklohexil)-N'-(2-fenoxi-fenil)-triokarbamid 30 ml etanollal készített oldatához 3,4 g metil-jodidot adunk és a reakcióelegyet 5 órán át visszafolyató hűtő alatt forraljuk. Az elegyet egy éjszakán át állni hagyjuk, majd az oldószert ledesztilláljuk, a maradékot vízzel kezeljük, majd telített nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal lúgosítjuk. A vizes fázist etil-acetáttal extraháljuk és a szerves fázist bepároljuk. Az olajos maradékot kovasavgélen etil-acetát, n-heptán, diklór-metán, metanol és tömény vizes ammónia-oldat 10:5:5:5:1 térfogatarányú elegyével kromatográfiásan tisztítjuk. Az olajos terméket etil-acetátban oldjuk és az oldatot HCl-gáz telített dietiléteres oldatával savanyítjuk. Az oldószert ledesztilláljuk, a maradékot vízben oldjuk és az oldatot fagyasztva szárítjuk. 0,49 g szilárd anyagot kapunk, amely 110 °C-on olvad.

MS (ES^+ , $\text{M}+\text{H}^+$): 308,2

5. példa

transz-(2-klór-6-trifluormetil-fenil)-(oktahidro-benzoimidazol-2-ilidén)-amin-hidroklorid [(5) képletű vegyület]



a) N-transz-2-amino-ciklohexil)-N'-(2-klór-6-trifluormetil-fenil)-karbamid

1,6 g 2-Klór-6-trifluormetil-fenil-izocianát 30 ml tetrahidrofuránnal készített oldatához 0,46 g transz-1,2-diamin o-ciklohexán 10 ml tetrahidrofuránnal készített oldatát adjuk és az elegyet kb. 3 órán át szobahőmérsékleten keverjük. Az elegyet egy éjszakán át állni hagyjuk, majd az oldószert ledesztilláljuk, így 0,57 g kívánt terméket kapunk félszilárd sárga anyag alakjában.

b) transz-(2-klór-6-trifluormetil-fenil)-(oktahidro-benzoimidazol-2-ilidén)-amin-hidroklorid

0,57 g N-(transz-2-amino-ciklohexil)-N'-(2-klór-6-trifluormetil-fenil)-karbamid 20 ml foszforoxikloriddal (POCl_3) készített elegyét visszafolyató hűtő alatt 4-5 órán át forraljuk. A foszforoxikloridot ledesztilláljuk, a maradékhoz vizet adunk, a pH-értéket 1N nátrium-hidroxid-oldattal 7-8-ra állítjuk és az oldatot etil-acetáttal extraháljuk. Az oldószert ledesztilláljuk és a maradékot kovasavgélen etil-acetát, n-heptán és jégcet 20:10:3 térfogatarányú elegyével kromatografáljuk. Az eluálószer ledesztillálása után a fehér szilárd maradékot kevés etil-acetátban oldjuk és az oldatot HCl-gáz telített dietiléteres oldatával savanyítjuk. Az oldószert ledesztilláljuk és a maradékot diizopropiléterrel kezeljük, így 0,4 g kívánt terméket kapunk szilárd anyag alakjában, amely 160-165 °C-on olvad.

MS (Cl^+ , $\text{M}+\text{H}^+$): 318,3

6. példa

transz-(4,5-Di-terc-butyl-imidazolidin-2-ilidén)-(2,6-diklór-fenil)-amin-hidroklorid [(6) képletű vegyület]

150 mg 2, 6-Diklór-fenil-izotiocianát és 127 mg transz-2,2,5,5-tetrametil-hexán-3,4-diamin (analóg a Syntheses cikkére /1999, 2, 228/, racemát) 1,5 ml toluóllal készített oldatát visszafolyató hűtő alatt 15 percen át forraljuk. Az elegyhez 126 mg N,N'-diciklohexil-karbodiimid 2 ml toluóllal készített oldatát adjuk és a visszafolyató hűtő alatti forralást folytatjuk. Utána az elegyet egy éjszakán át állni hagyjuk, a toluolt eltávolítjuk és a maradékot preparatív HPLC segítségével tisztítjuk. A tiszta frakciókat egyesítjük, az acetonitrilt majd rotációs bepárlón bepároljuk, a vizes fázist telített kálium-karbonát-oldattal semlegesítjük és etil-acetáttal háromszor extraháljuk. Az egyesített etil-acetátos fázisokat telített NaCl-oldattal mossuk, majd magnézium-szulfáttal szárítjuk. A szárítószer kiszűrése és az oldat betöményítése után a maradékot vízben oldjuk, az oldatot 2N sósavval savanyítjuk, majd fagyasztva szárítjuk, így 111 mg kívánt terméket kapunk.

LCMS-Rt: 4,43 perc (A)

MS (Cl^+ , $\text{M}+\text{H}^+$): 343,2

7. példa

transz-(2,6-Diklór-fenil)-(4,5-diizopropil-imidazolidin-2-ilidén)-amin-hidroklorid

226 mg transz-2,5-Dimetil-hexán-3,4-diamin (analóg a Syntheses cikkére /1999, 2, 228/, racemát) 2,5 ml tetrahydrofuránnal készített oldatához adagonként szobahőmérsékleten 150, 80, majd 40 mg 2,6-difenil-izotiocianátot adunk. Ezt követően 324 mg N,N'-diciklohexil-karbodiimidet adagolunk, és a keverést szobahőmérsékleten folytatjuk. A reakció teljessé tétele érdekében még némi N, N'-diciklohexil-karbodiimidet adagolunk, majd az elegyet egy éjszakán át állni hagyjuk. Utána a csapadékot elszívjuk és a szűrletet betöményítjük. A maradékot preparatív HPLC segítségével tisztítjuk. A tiszta frakciókat egyesítjük, az acetonitrilt majd rotációs bepárlón bepároljuk, a vizes fázist telített kálium-karbonát-oldattal semlegesítjük és etil-acetáttal háromszor extraháljuk. Az egyesített etil-acetátos fázisokat telített NaCl-oldattal mossuk, majd magnézium-szulfáttal szárítjuk. A szárítószer kiszűrése és az oldat betöményítése után a maradékot vízben oldjuk, az oldatot 2N sósavval savanyítjuk, majd fagyasztva szárítjuk, így 222 mg kívánt terméket kapunk.

LCMS-Rt: 1,93 perc (B)

MS (ES^+ , $\text{M}+\text{H}^+$): 314,1

A 8-12. példa szerinti vegyületeket az alábbi táblázatban megadott példára analóg módon állítjuk elő (a szerkezeti képleteket lásd csatolt rajon)

Példa száma	Képlet jele	Só	x-példára analóg	MS [$\text{M}+\text{H}^+$]	LCMS-Rt [perc]
8	(8)	TFA	7	309,0 (ES^+)	1,84 (B)
9	(9)	HCl	7	309,1 (ES^+)	1,87 (B)
10	(10)	HCl	7	286,1 (ES^+)	1,75 (B)
11	(11)	TFA	7	270,1 (ES^+)	1,56 (B)
12	(12)	HNO_3			

Farmakológiai vizsgálatok

A teszt leírása

Ebben a kísérletben megvizsgáltuk a sejten belüli (intracelluláris) pH (pH_i)



savanyítás utáni helyreállását, amely működőképes NHE esetén bikarbonát nélkül is megindul. A pH_i -t a pH-érzékeny BCECF nevű fluoreszcencia-színezékkal (Calbiochem, alkalmazásra a BCECF-AM elővegyület kerül) határoztuk meg. Először a sejteket BCECF-el „befestettük”. A BCECF-fluoreszcenciát „Ratio Fluorescence Spectrometer” típusú készülékkel (Photon Technology International, South Brunswick, N.J., USA) 505 és 440 nm hullámhosszú gerjesztő hullám és 535 nm hullámhosszú emissziós hullám mellett mértük, majd kalibrációs görbék segítségével pH_i -értékre átszámítottuk. Már a BCECF-el ellátott sejteket NH_4Cl -pufferben ($\text{pH} = 7,4$) inkubáltuk (NH_4Cl -puffer: 115 mM NaCl, 20 mM NH_4Cl , 5 mM KCl, 1 mM CaCl, 1 mM MgSO_4 , 20 mM Hepes, 5 mM glükóz, 1 mg/ml BSA; 1 M NaOH adagolásával a pH-t 7,4-re állítottuk). A sejten belüli savanyítás indításához az NH_4Cl -pufferben inkubált sejtek felülszójának 25-25 μl -jéhez 975 μl NH_4Cl -mentes puffert (lásd lejjebb) adtunk. A pH-nak ezt követő helyreállását NHE1 esetén 1 percen át, NHE2 esetén öt percen át és NHE3 esetén három percen át követtük. A vizsgált vegyületek inhibitor-hatásának kiszámításához a sejteket először olyan pufferekben vizsgáltuk, amelyben teljes helyreállítás következett be, ill. amelyben semmilyen helyreállítás nem történik. A teljes pH-helyreállítás (100 %) a sejteket Na-tartalmú pufferben inkubáltuk (133,8 mM NaCl, 4,7 mM KCl, 1,25 mM CaCl_2 , 1,25 mM MgCl_2 , 0,97 mM Na_2HPO_4 , 0,23 mM NaH_2PO_4 , 5 mM HEPES, 5 mM glükóz, pH 1M nátrium-hidroxid-oldattal 7,0-ra). A 0%-os érték meghatározására a sejteket Na^+ -mentes pufferben inkubáltuk. (133,8 mM kolinklorid, 4,7 mM KCl, 1,25 mM CaCl_2 , 1,25 mM MgCl_2 , 0,97 mM K_2HPO_4 , 0,23 mM KH_2PO_4 , 5 mM HEPES, 5 mM glükóz, pH 1M nátrium-hidroxid-oldattal 7,0-ra). A vizsgálni kívánt anyagokat az Na^+ -pufferben oldottuk. A sejten belüli pH helyreállását minden koncentráció esetén a maximális helyreállítás százalékában fejeztük ki. A pH helyreállítás százalékos értékeiből a Sigma-Plot szoftvér

segítségével az anyagok IC_{50} értékeit számítottuk az egyes NHE-szubtípusok esetén.

Eredmények:

Példa	IC_{50} [μ M] (rNHE3)
5	19
7	1,1
12	~3

**Szabadalmi igénypontok****1. (I) általános képletű imidazolidin-származékok, amelyek képletében**

- R1 és R2 jelentése egymástól függetlenül cianocsoport, 1-5 szénatomos alkil-, 2-5 szénatomos alkenil-, 2-5 szénatomos alkinil-, 3-6 szénatomos cikloalkil- vagy 4-6 szénatomos cikloalkenilcsoport, amely csoportok szubsztituálatlanok vagy 1-11 fluoratommal vagy hidroxil-, amino-, metilamino-, dimetilamino- és/vagy metoxicsoporthal egyszeresen vagy kétszeresen szubsztituáltak; vagy
- R1 és R2 a két szomszédos szénatommal együtt (amely között nem lehet kettős-kötés) 5-8-tagú, telített vagy telítetlen széngyűrűt alkot, amely szubsztituálatlan vagy 1-12 fluoratommal vagy metil- és/vagy metoxicsoporthal egyszeresen vagy kétszeresen szubsztituált;
- R3 jelentése fluor-, klór-, bróm- vagy jódatom, 1-4 szénatomos alkil-, 1-4 szénatomos alkenil-, 3-6 szénatomos cikloalkil-csoport, hidroxil-, 1-4 szénatomos alkoxi-, fenoxi-, ciano-, nitro- vagy aminocsoport, és a fenilgyűrű szubsztituálatlan vagy metilcsoporttal, fluor-, klór-, bróm-, jódatommal, hidroxil- és/vagy metoxicsoporthal egyszeresen vagy kétszeresen szubsztituált, míg a szénláncok és -gyűrűk szubsztituálatlanok vagy 1-11 fluoratommal szubsztituáltak;
- R4...R6 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, fluor-, klór-, bróm-, jódatom, 1-4 szénatomos alkil-, 1-4 szénatomos alkenil-, 3-6 szénatomos cikloalkil-, hidroxil-, 1-4 szénatomos alkoxi-, ciano-, nitro-, amino-, C₁-C₄-alkil-amino- vagy (C₁-C₄)₂-dialkil-aminocsoport és a szénláncok és -gyűrűk szubsztituálatlanok vagy 1-11 fluoratommal szubsztituáltak;
- R7 jelentése hidrogénatom, fluor-, klór-, bróm-, jódatom, 1-4 szénatomos alkil-, 1-4 szénatomos alkenil-, 3-6 szénatomos cikloalkil-, hidroxil-, 1-4 szénatomos alkoxi-, ciano-, nitro- vagy aminocsoport, és a szénláncok és -gyűrűk szubsztituálatlanok vagy 1-11 fluoratommal szubsztituáltak -

valamint e vegyületek gyógyászatilag elfogadható sói és trifluoracetátjai.

2. Az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületek, amelyek képletében

- R1 és R2 jelentése egymástól függetlenül 1-5 szénatomos alkil-, 2-5 szénatomos alkenil-, 2-5 szénatomos alkinil-, 3-6 szénatomos cikloalkil- vagy 4-6 szénatomos cikloalkenilcsoport, és a szénláncok és -gyűrűk lehetnek szubsztituátlanok vagy 1-11 fluoratommal vagy metilamino-, dimetil-amino- és/vagy metoxicsoporthal egyszeresen vagy kétszeresen szubsztituáltak, vagy
- R1 és R2 a két szomszédos szénatommal együtt (amely között nem lehet kettős-kötés) 5-8-tagú, telített vagy telítetlen széngyűrűt alkot, amely szubsztituátlan vagy 1-12 fluoratommal vagy metil- és/vagy metoxicsoporthal egyszeresen vagy kétszeresen szubsztituált;
- R3 jelentése fluor-, klór-, bróm- vagy jódatom, 1-4 szénatomos alkil-, 1-4 szénatomos alkenil-, 3-6 szénatomos cikloalkil-csoport, hidroxil-, 1-4 szénatomos alkoxi-, fenoxi-, ciano-, nitro- vagy aminocsoport, és a fenilgyűrű szubsztituátlan vagy metilcsoporttal, fluor-, klór-, bróm-atommal, hidroxil- és/vagy metoxicsoporthal egyszeresen vagy kétszeresen szubsztituált, míg a szénláncok és -gyűrűk szubsztituátlanok vagy 1-11 fluoratommal szubsztituáltak;
- R4...R6 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, fluor-, klór-, bróm-atom, metil-, hidroxil-, metoxi-, ciano-, nitro-, amino-, metil-amino- vagy dimetil-amino-csoport, és a metilcsoportok szubsztituátlanok vagy 1-3 fluoratommal szubsztituáltak;
- R7 jelentése hidrogénatom, fluor-, klór-, bróm-, jódatom, 1-4 szénatomos alkil-, 1-4 szénatomos alkenil-, 3-6 szénatomos cikloalkil-, hidroxil-, 1-4 szénatomos alkoxi-, ciano-, nitro- vagy aminocsoport, és a szénláncok és -gyűrűk szubsztituátlanok vagy 1-11 fluoratommal szubsztituáltak,

valamint e vegyületek gyógyászatilag elfogadható sói és trifluoracetátjai.

3. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületek:

transz-(2-klór-6-trifluormetil-fenil)-(oktahidro-benzoimidazol-2-ilidén)-amin-hidroklorid,

(S,S)-(2,6-diklór-fenil)-(oktahidro-benzoimidazol-2-ilidén)-amin-trifluoracetát,

cisz-(2,6-diklór-fenil)-(oktahidro-benzoimidazol-2-ilidén)-amin-trifluoracetát,

(R,R)-(2,6-diklór-fenil)-(oktahidro-benzoimidazol-2-ilidén)-amin-trifluoracetát,

transz-(oktahidro-benzoimidazol-2-ilidén)-(2-fenoxi-fenil)-amin-hidroklorid,

transz-(2,6-diklór-fenil)-(4,5-diizopropil-imidazolidin-2-ilidén)-amin-hidroklorid,
transz-(2,6-diklór-fenil)-(4,5-diciklopropil-imidazolidin-2-ilidén)-amin-trifluoracetát,
cisz-(2,6-diklór-fenil)-(4,5-diciklopropil-imidazolidin-2-ilidén)-amin-hidroklorid,
transz-(2,6-diklór-fenil)-(4,5-dietil-imidazolidin-2-ilidén)-amin-hidroklorid,
(2,6-diklór-fenil)-(4,5-dimetil-imidazolidin-2-ilidén)-amin-nitrát,
transz-(2,6-diklór-fenil)-(hexahidro-ciklopenta-imidazol-2-ilidén)-amin-triacetát.

4. Az 1-3. igénypontok bármelyike szerinti (I) általános képletű vegyületek:
(S,S)-(2,6-diklór-fenil)-(oktahidro-benzoimidazol-2-ilidén)-amin-trifluoracetát,
cisz-(2,6-diklór-fenil)-(oktahidro-benzoimidazol-2-ilidén)-amin-trifluoracetát,
(R,R)-(2,6-diklór-fenil)-(oktahidro-benzoimidazol-2-ilidén)-amin-trifluoracetát,
transz-(2,6-diklór-fenil)-(4,5-diizopropil-imidazolidin-2-ilidén)-amin-hidroklorid,
transz-(2,6-diklór-fenil)-(4,5-diciklopropil-imidazolidin-2-ilidén)-amin-trifluoracetát,
cisz-(2,6-diklór-fenil)-(4,5-diciklopropil-imidazolidin-2-ilidén)-amin-hidroklorid,
transz-(2,6-diklór-fenil)-(4,5-dietil-imidazolidin-2-ilidén)-amin-hidroklorid,
(2,6-diklór-fenil)-(4,5-dimetil-imidazolidin-2-ilidén)-amin-nitrát,
transz-(2,6-diklór-fenil)-(hexahidro-ciklopentaimidazol-2-ilidén)-amin-trifluoracetát.

5. Az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületek alkalmazása a légzőkészítetés zavarainak kezelésére vagy megelőzésére alkalmas gyógyászati készítmény előállítására.

6. Az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületek alkalmazása légzészavarok, főleg alvás okozta légzési zavarok, így alvási apnoe kezelésére vagy megelőzésére alkalmas gyógyászati készítmény előállítására.

7. Az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületek alkalmazása a horkolás megelőzésére és kezelésére alkalmas gyógyászati készítmény előállítására.

8. Az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületek alkalmazása akut és kronikus vesebetegségek, különösen az akut veseelégtelenség és az idült veseelégtelenség kezelésére vagy megelőzésére alkalmas gyógyászati készítmény előállítására.

9. Az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületek alkalmazása a belfunkciók zavarainak kezelésére vagy megelőzésére alkalmas gyógyászati készítmény előállítására.

10. Az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületek alkalmazása az epefunkció zavarainak kezelésére vagy megelőzésére alkalmas gyógyászati készítmény előállítására.

11. Az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületek alkalmazása a perifériás vagy központi idegrendszer isémiás állapotainak és a gutaütésnek kezelésére vagy megelőzésére alkalmas gyógyászati készítmény előállítására.

12. Az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületek alkalmazása a perifériás szerves és végtagok isémiás állapotainak kezelésére vagy megelőzésére alkalmas gyógyászati készítmény előállítására.

13. Az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületek alkalmazása sokkos állapotok kezelésére alkalmas gyógyászati készítmény előállítására.

14. Az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületek alkalmazása sebészeti műtétek és szervátültetések esetén alkalmazható gyógyászati készítmény előállítására.

15. ASz 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületek alkalmazása sebészeti célú transzplantátumok konzerválására és tárolására alkalmas gyógyászati készítmény előállítására.

16. Az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületek alkalmazása olyan betegségek kezelésére alkalmazható gyógyászati készítmény előállítására, amelyek elsődleges vagy másodlagos oka a sejtproliferáció.

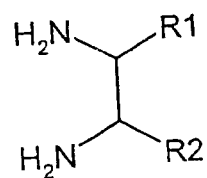
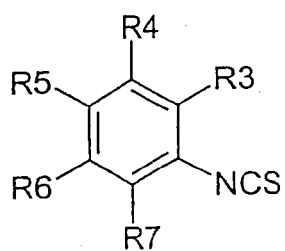
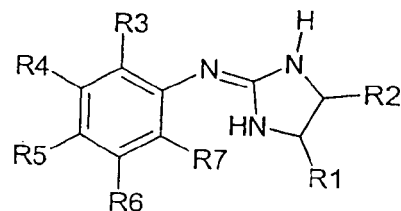
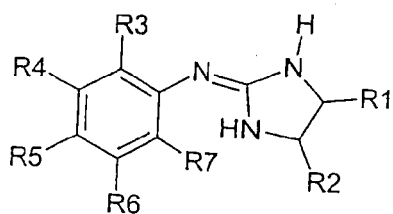
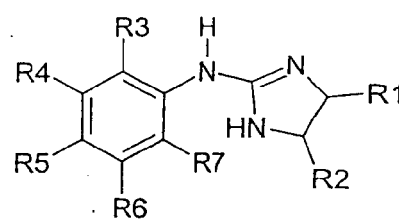
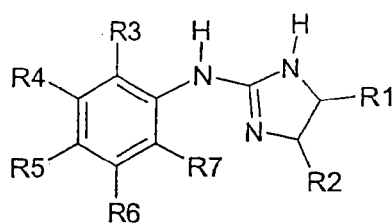
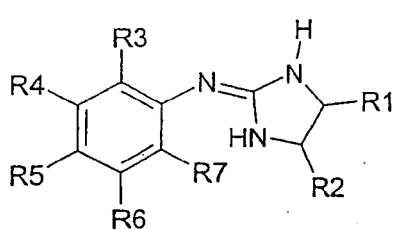
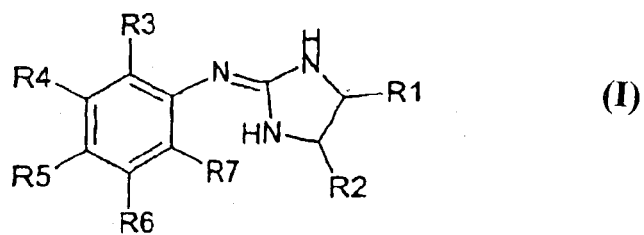
17. Az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületek alkalmazása a zsíryanycsere zavarainak kezelésére vagy megelőzésére alkalmas gyógyászati készítmény előállítására.

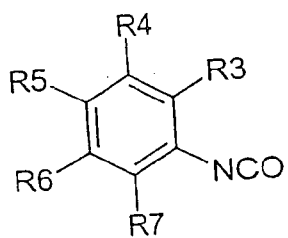
18. Az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületek alkalmazása ektoparaziták ellen alkalmazható gyógyászati készítmény előállítására.

19. Gyógyászati készítmény, amely egy, 1-3. igénypontok bármelyike szerinti (I) általános képletű vegyületet tartalmaz hatásos mennyiségben.

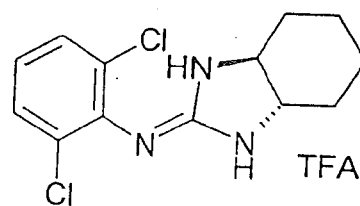
Kap. 3. lap

680124

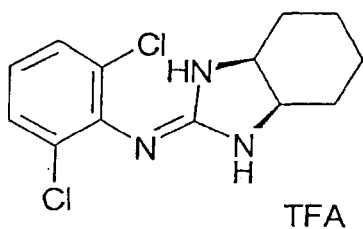




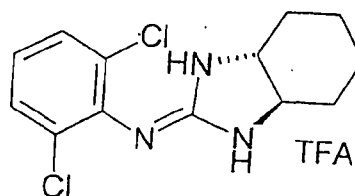
(IV)



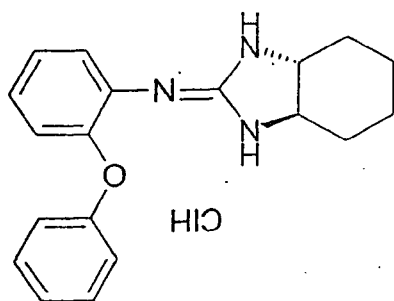
(1)



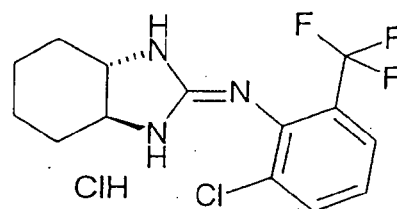
(2)



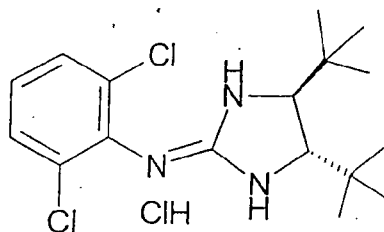
(3)



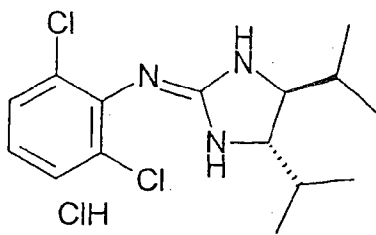
(4)



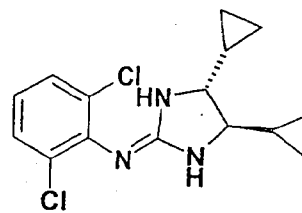
(5)



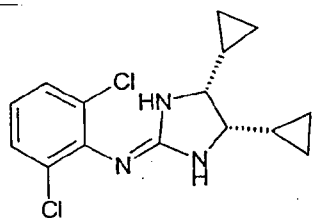
(6)



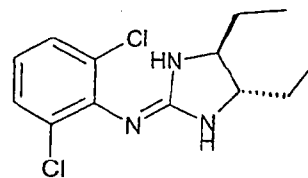
(7)



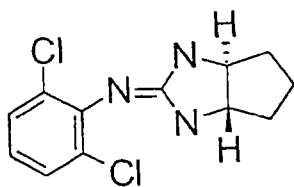
(8)



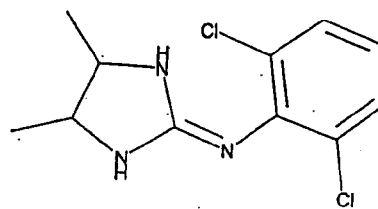
(9)



(10)



(11)



(12)