

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

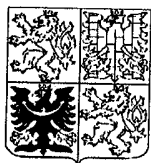
zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(21) Číslo dokumentu:

2960-98

(19)

ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **19. 03. 97**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **04.04.96**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **96/014882**

(33) Země priority: **US**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **16. 06. 99**
(Věstník č. 6/99)

(86) PCT číslo: **PCT/US97/03737**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 97/37665**

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.⁶:

A 61 K 31/66
A 61 K 31/50
A 61 K 31/505
A 61 K 31/415
A 61 K 31/34

(71) Přihlašovatel:

BANYU PHARMACEUTICAL CO., LTD.,
Tokyo, JP;

(72) Původce:

Lynch Joseph J. Jr., Landsdale, PA, US;
Shen You-Tang, Landsdale, PA, US;

(74) Zástupce:

Jirotková Ivana Ing., Nad Štolou 12, Praha
7, 17000;

(54) Název přihlášky vynálezu:

Způsob léčby srdečního selhání antagonisty endothelinu

(57) Anotace:

Sloučeniny, jež jsou antagonisty endothelinu, jsou vhodné pro prevenci a/nebo léčbu srdečního selhání.

CZ 2960-98 A3

Způsob léčby srdečního selhání antagonisty endothelinu

Oblast techniky

Tento vynález se týká prevence a/nebo léčby srdečního selhání pomocí léků, které jsou antagonisty endothelinu.

Dosavadní stav techniky

Endothelin je peptid obsahující 21 aminokyselin, produkován endothelovými buňkami. Tento peptid je vylučován nejen vaskulárními endothelovými buňkami, ale také tracheálními epitelovými buňkami nebo buňkami ledvin. Endothelin (ET-1) má vysokou vazokonstrikční účinnost. Tento vazokonstrikční efekt je způsoben vazbou endothelinu na jeho receptor na buňkách hladkého vaskulárního svalstva.¹⁻³

Endothelin-1 (ET-1) je jeden ze tří nově identifikovaných peptidů se silným vazokonstrikčním účinkem, k nimž patří i endothelin-2 (ET-2) a endothelin-3 (ET-3), jehož sekvence se od sekvence ET-1 liší dvěma, respektive šesti aminokyselinami.⁴

Zvýšené hladiny endothelinu ve srovnání s normálními hladinami se nacházejí v krvi pacientů s esenciální hypertenzí, akutním infarktem myokardu, plicní hypertenzí, Raynaudovou chorobou a atherosklerózou, nebo v promývacích tekutinách dýchacího ústrojí pacientů trpících astmatem.⁵⁻⁸

Experimentální model cerebrálního angiospasmu a druhý model akutního ledvinového selhání vedly k závěru, že endothelin je jedním z mediátorů, které způsobují cerebrální angiospasmus, jenž následuje po subarachnoidální hemoragii a ledvinovém selhání.⁹⁻¹⁰

Bylo též zjištěno, že endothelin kontroluje uvolňování mnoha fyziologicky účinných látek jako je renin, atriální natriuretický peptid, spouštěcí faktor odvozený od endothelinu (EDRF), thromboxan A₂¹⁴, prostacyklin, norepinefrin, angiotensin II a látku P¹¹⁻¹⁶. Kromě toho

endothelin způsobuje kontrakci hladkého svalstva gastrointestinálního traktu a hladkých svalů dělohy¹⁷⁻¹⁹. Bylo též prokázáno, že endothelin podporuje růst buněk vaskulárního hladkého svalstva, což naznačuje možnou souvislost s arteriální hypertrofií.²⁰

Receptory endothelinu jsou ve značném množství obsaženy v obvodových tkáních a také v centrálním nervovém systému a bylo prokázáno, že cerebrální podávání endothelinu navozuje změny v chování živočichů, z čehož lze usuzovat, že endothelin může hrát důležitou roli při řízení neurálních funkcí²¹.

Bylo prokázáno, že endotoxin podporuje uvolňování endothelinu. Toto zjištění naznačilo, že endothelin je důležitý mediátor chorob vyvolaných endotoxinem.²²⁻²³

Výzkum ukázal, že cyklosporin přidaný k renální (ledvinové) buněčné kultuře zvyšoval vylučování endothelinu.²⁴ Jiný výzkum prokázal, že podávání cyklosporinu krysám vedl ke snížení rychlosti jejich glomerulární filtrace a zvýšení krevního tlaku, přičemž zároveň došlo ke značnému zvýšení hladiny cirkulujícího endothelinu. Toto selhání ledvin vyvolané cyklosporinem lze potlačit podáváním antiendothelinové protilátky.²⁵ Tyto výzkumy ukazují, že endothelin se významně účastní patogeneze ledvinových onemocnění vyvolaných cyklosporinem.

Nejnovější poznatky s pacienty trpícími kongestivním srdečním selháním (v důsledku městnání) prokázaly dobrou korelaci mezi zvýšenými hladinami endothelinu v plazmě a závažností onemocnění.²⁶

Endothelin je endogenní látka, která přímo nebo nepřímo (prostřednictvím řízeného uvolňování různých dalších endogenních látek) vyvolává trvalou kontrakci (stah) vaskulárních nebo nevaskulárních hladkých svalů. Soudí se,

že jeho nadbytečná produkce nebo sekrece je jedním z faktorů odpovědných za hypertenzi, plicní hypertenzi, Raynaudovu chorobu, bronchiální astma, akutní selhání ledvin, infarkt myokardu, anginu pectoris, arteriosklerózu, cerebrální angiospasmus a cerebrální infarkt. Viz A.M.Doherty: Endothelin: A New Challenge, J.Med. Chem., sv. 35, s. 1493-1508 (1992).

Soudí se, že látky, jež specificky brání vazbě endothelinu na jeho receptor, blokují fyziologické účinky endothelinu a jsou účinné při léčbě pacientů s potížemi vyvolanými endothelinem.

Nové sloučeniny podle tohoto vynálezu jsou použitelné jako nepeptidické antagonisty endothelinu a nebyly popsány v žádném vydaném patentu ani zveřejněny v patentové přihlášce. Mezi publikovanými patentovými přihláškami popisujícími lineární nebo cyklické peptidické sloučeniny s funkcí antagonistů endothelinu jsou tyto: Fujisawa v Evropské patentové přihlášce EP-457,195 a PCT (Patent Cooperation Treaty) Mezinárodní přihlášce č. WO 93/10144, Banyu v EP-436,189 a 460,679, Immunopharmaceutics Inc. v WO 93/225580, Warner Lambert Co. WO 92/20706 a Takeda Chemical Ind. v EP-528,312, EP-543-425, EP-547,317 a WO 91/13089.

Fujisawa též popsal dvě nepeptidické sloučeniny s funkcí endothelinového antagonisty: deriváty antrachinonu připravené fermentačně s použitím *Streptomyces* sp.č. 89009 v EP-405,421 a Patent USA č. 5,187.195; a derivát 4-fenoxyfenolu připravený fermentací s použitím *Penicillium citreonigrum* F-12880 v UK Patentové přihlášce GB 2259450. Shionogi a další popsali nepeptidického antagonistu endothelinu na bázi sloučenin triterpenu připravených fermentačním procesem z *Myrica cerifera* v WO 92/12991.

Mezi nepeptidickými sloučeninami s funkcí

endothelinového antagonisty známými z patentové literatury jsou: 1.) řada substituovaných (1,4-chinolinoxy)methylbifenylkarboxylových kyselin popsaná v EP-498.723 (Roussel-Uclaf; 2.) řada N-(4-pyrimidinyl)benzensulfonamidů různě substituovaných od firmy Hoffmann-LaRoche zveřejněných v EP-510.526, EP-526.708 a EP-601.386; 3.) řada naftalensulfonamidů a benzensulfonamidů popsanych v EP-558.258 a EP-569.193 (E.R.Squibb and Sons); 4.) řada sloučenin reprezentovaných 3-(3-indolylmethyl)-1,4-diaza-2,5-dioxobicyklo[4,3,0]nonan-9-karboxylovou kyselinou v WO 93/23404 (Immuno-Pharmaceutics Inc.; 5.) řada kondenzovaných [1,2,4] thiadiazolů substituovaných iminosulfonylem od firmy Takeda Chemical Ind. byla popsána v EP-562.599; a 6.) řada derivátů indanu a indenu firmy SmithKline Beecham Corp. popsanych v WO 93/08779; a řada příbuzných fenylalkylových derivátů od firmy SmithKline Beecham popsanych v patentu WO 94/02474.

ODKAZY

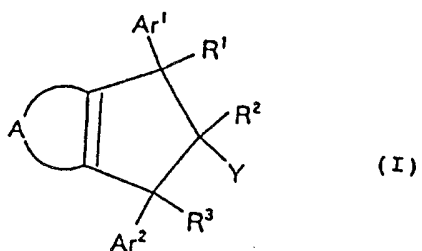
- 1 Nature, sv. 332, s. 411-415 (1988).
- 2 FEBS Letters, sv. 231, s. 440-444 (1988).
- 3 Biochem. Biophys. Res. Commun., sv. 154, s. 868-875 (1988).
- 4 TiPS, sv. 13, s. 103-108, březen 1992.
- 5 Japan J. Hypertension, sv. 12, s. 79 (1989).
- 6 J. Vascular Medicine Biology, sv. 2, s. 207, (1990).
- 7 J. Am. Med. Association, sv. 264, s. 2868 (1990).
- 8 The Lancet, ii, s. 207, (1990); The Lancet, ii, s. 747-748 (1989).
- 9 Japan. Soc. Cereb. Blood Flow and Metabol, sv. 1, s. 73 (1989).
- 10 J. Clin. Invest., sv. 83, s. 1762-1767 (1989).
- 11 Biochem. Biophys. Res. Comm., sv. 157, s. 1164-1168 (1988).

- 12 Biochem. Biophys. Res. Comm., sv. 155, s. 167-172 (1989).
- 13 Proc. Natl. Acad. Sci. USA, sv. 89, s. 9797-9800 (1989).
- 14 J. Cardiovasc. Pharmacol., sv. 13, s. 589-592 (1989).
- 15 Japan J. Hypertension., sv. 12, s. 76 (1989).
- 16 Neuroscience Letters, sv. 102, s. 179-184 (1989).
- 17 FEBS Letters, sv. 247, s. 337-340 (1989).
- 18 Eur. J. Pharmacol., sv. 154, s. 227-228 (1988).
- 19 Biochem. Biophys. Res. Commun., sv. 159, s. 317-323 (1989).
- 20 Atherosclerosis, sv. 78, s. 225-228 (1989).
- 21 Neuroscience Letters, sv. 97, s. 276-279 (1989).
- 22 Biochem. Biophys. Res. commun., sv. 161, s. 1220-1227 (1989).
- 23 Acta. Physiol. Scand., sv. 137, s. 317-318 (1989).
- 24 Eur. J. Pharmacol., sv. 180, s. 191-192 (1990).
- 25 Kidney Int., sv. 37, s. 1487-1491 (1990).
- 26 Mayo Clinic Proc., sv. 67, s. 719-724 (1992).

Podstata vynálezu

Tento vynález se týká způsobu prevence a/nebo léčby srdečního selhání a ventrikulární (komorové) dysfunkce u teplokrevných živočichů, který zahrnuje podávání teplokrevným živočichům, jež takovou léčbu potřebují, terapeuticky účinného množství antagonisty endothelinu.

vzorce I



nebo jeho farmaceuticky přijatelné soli, ve kterém: každý Ar^1 a Ar^2 je nezávisle fenylová skupina, thienylová skupina, pyridylová skupina, indolylová skupina, benzofuranylová skupina nebo dihydrobenzofuranylová skupina, přičemž případný vodíkový atom (nebo vodíkové atomy) na aromatickém kruhu mohou být nahrazeny jednou až čtyřmi skupinami vybranými ze skupiny sestávající z atomu halogenu, hydroxylové skupiny, aminoskupiny a karboxylové skupiny, C_1 - C_6 alkoxykarbonylové skupiny, mono- nebo di- C_1 - C_6 alkylaminokarbonylové skupiny, karbamoylové skupiny, tetrazol-5-ylové skupiny, methylendioxy skupiny, C_1 - C_6 alkoxy skupiny, C_2 - C_6 alkenyloxyskupiny, mono- nebo di- C_1 - C_6 alkylaminoskupiny, C_1 - C_6 alkylskupiny, C_2 - C_6 alkenylskupiny a C_2 - C_6 alkynylskupiny (za předpokladu, že C_1 - C_6 alkoxy skupina, C_2 - C_6 alkenyloxyskupina, mono- nebo di- C_1 - C_6 alkylaminoskupina, C_1 - C_6 alkylová skupina, C_2 - C_6 alkenylová skupina a C_2 - C_6 alkynylová skupina mohou být substituovány jednou až třemi skupinami vybranými ze skupiny sestávající z fenylové skupiny, pyridylové skupiny, imidazolylové skupiny, hydroxylové skupiny, C_1 - C_6 alkoxylové skupiny, aminoskupiny, mono- nebo di- C_1 - C_6 alkylaminoskupiny, hydroxy (C_1 - C_6) alkylkarbonylové skupiny, C_1 - C_6 acyloxy (C_1 - C_6) alkylkarbonylové skupiny, karboxy (C_1 - C_6) alkoxykarbonylové skupiny, karboxy (C_1 - C_6) alkoxykarbonyl (C_1 - C_6) alkoxykarbonylové skupiny, C_1 - C_6 alkoxykarbonylové skupiny, mono- nebo di- (C_1 - C_6) alkylaminokarbonylové skupiny, karbamoylové skupiny,

C₁-C₆ alkylsulfonylaminokarbonylové skupiny, tetrazol-5-ylaminokarbonylové skupiny, karboxylové skupiny, SO₃H, PO₃H₂, tetrazol-5-ylové skupiny, 2-oxo-3H-1,2,3,5-oxathiadiazol-4-ylové skupiny a 5-oxo-4H-1,2,4-oxadiazol-3-ylové skupiny (za předpokladu, že když jsou vybrány jako substituenty hydroxylová skupina a karboxylová skupina, mohou spolu tvořit laktonový kruh);

každý R¹, R² a R³ je nezávisle vodíkový atom, hydroxylová skupina nebo C₁-C₆ alkylová skupina, nebo R¹ a R², nebo R² a R³ spolu tvoří jednoduchou vazbu;

Y je skupina -CO-R⁴ (kde R⁴ je hydroxylová skupina, aminoskupina, C₁-C₆ alkoxy skupina, mono- nebo di-C₁-C₆ alkylaminoskupina, C₁-C₆ alkylsulfonylaminoskupina, nebo arylsulfonylaminoskupina nebo aryl(C₁-C₆)alkylsulfonylaminoskupina, kde případný vodíkový atom (nebo atomy) na arylovém kruhu mohou být nahrazeny C₁-C₆ alkylovou skupinou, SO₃H, PO₃H₂, tetrazol-5-ylovou skupinou, 2-oxo-3H-1,2,3,5-oxathiadiazol-4-ylovou skupinou nebo 5-oxo-4H-1,2,4-oxadiazol-3-ylovou skupinou; a

A je skupina, jež spolu se sousední dvojnou vazbou uhlík-uhlík tvoří pěti- nebo šestičlenný heteroaromatický kruh zahrnující 1 až 4 heteroatomy vybrané ze skupiny, kterou tvoří atom dusíku, atom kyslíku a atom síry (za předpokladu, že případný 1 nebo 2 vodíkové atomy na heteroaromatickém kruhu mohou být nahrazeny hydroxylovou skupinou, aminovou skupinou, C₁-C₆ alkoxy skupinou, C₁-C₆ alkylthioskupinou, halogenovým atomem, kyanovou skupinou, nitroskupinou, mono- nebo di-C₁-C₆ alkylaminoskupinou, která může být substituována hydroxylovou skupinou na alkyly, C₃-C₈ cykloalkylaminoskupinou, jež může být substituována hydroxylovou skupinou na alkylové nebo alkylenové skupině, C₃-C₈ cykloalkyl(C₁-C₆)alkylaminoskupinou, která může být substituována hydroxylovou skupinou na alkylové nebo alkylenové skupině, N-(C₁-C₆ alkyl)-N-(C₃-C₈

cykloalkyl)aminoskupinou, která může být substituována hydroxylovou skupinou na alkylové nebo alkylenové skupině, N-(C₁-C₆ alkyl)-N-(aroyl)aminoskupinou, která může být substituována hydroxylovou skupinou na alkylové skupině, C₄-C₇ cyklickou iminoskupinou, která může být substituována hydroxylovou skupinou na alkylenové skupině, karboxylovou skupinou, C₁-C₆ alkoxykarbonylovou skupinou, formylovou skupinou, C₂-C₆ alkanoylovou skupinou, aroylovou skupinou, nebo C₁-C₆ alkylovou skupinou, C₃-C₈ cykloalkylovou skupinou, C₃-C₈ cykloalkyl(C₁-C₆)alkylovou skupinou, C₂-C₆ alkenylovou skupinou nebo C₂-C₆ alkinylovou skupinou, které mohou být substituovány 1 až 3 substituenty vybranými ze skupiny složené z hydroxylové skupiny, aminoskupiny, C₁-C₆ alkoxy skupiny a mono- nebo di-(C₁-C₆)alkylaminoskupiny a když heteroaromatický kruh obsahuje jeden nebo více dusíkových atomů, může být dusíkový atom (nebo atomy) oxidován za vzniku N-oxidové skupiny), nebo jejich farmaceuticky přijatelných solí.

Nyní bude tento vynález popsán podrobněji s odkazem na specifické příklady pro různé symboly použité ve vzorci (I).

Každý Ar¹ a Ar² je nezávisle fenylová skupina, thienylová skupina, pyridylová skupina, indolylová skupina, benzofuranylová skupina nebo dihydrobenzofuranylová skupina, kde případný vodíkový atom (nebo vodíkové atomy) na aromatickém kruhu mohou být nahrazeny jednou až čtyřmi skupinami vybranými ze skupiny sestávající z atomu halogenu, hydroxylové skupiny, aminoskupiny a karboxylové skupiny, C₁-C₆ alkoxykarbonylové skupiny, mono- nebo di-C₁-C₆ alkylaminokarbonylové skupiny, karbamoylové skupiny, tetrazol-5-yllové skupiny, methylendioxyskupiny, C₁-C₆ alkoxy skupiny, C₂-C₆ alkenyloxyskupiny, mono- nebo di-C₁-C₆ alkylaminoskupiny, C₁-C₆ alkylskupiny, C₂-C₆ alkenylskupiny a C₂-C₆ alkynylskupiny (za předpokladu, že C₁-C₆ alkoxy skupina, C₂-C₆ alkenyloxyskupina, mono- nebo di-C₁-C₆

alkylaminoskupina, C_1-C_6 alkylová skupina, C_2-C_6 alkenylová skupina a C_2-C_6 alkinylová skupina mohou být substituovány jednou až třemi skupinami vybranými ze skupiny sestávající z fenylové skupiny, pyridylové skupiny, imidazolylové skupiny, hydroxylové skupiny, C_1-C_6 alkoxylové skupiny, aminoskupiny, mono- nebo di- C_1-C_6 alkylaminoskupiny, hydroxy (C_1-C_6)alkylkarbonylové skupiny, C_1-C_6 acyloxy(C_1-C_6)alkylkarbonylové skupiny, karboxy(C_1-C_6)alkoxykarbonylové skupiny, karboxy(C_1-C_6)alkoxykarbonyl(C_1-C_6)alkoxykarbonylové skupiny, C_1-C_6 alkoxykarbonylové skupiny, mono- nebo di- (C_1-C_6) alkylaminokarbonylové skupiny, karbamoylové skupiny, C_1-C_6 alkylsulfonaminokarbonylové skupiny, tetrazol-5-ylaminokarbonylové skupiny, karboxylové skupiny, SO_3H , PO_3H_2 , tetrazol-5-ylové skupiny, 2-oxo-3H-1,2,3,5-oxathiadiazol-4-yl skupiny a 5-oxo-4H-1,2,4-oxadiazol-3-ylové skupiny (za předpokladu, že když jsou vybrány jako substituenty hydroxylová skupina a karboxylová skupina, mohou spolu tvořit laktonový kruh));

Halogenový atom znamená atom fluoru, chloru, bromu nebo jodu.

C_1-C_6 alkoxykarbonylová skupina znamená alkoxykarbonylovou skupinu s lineární nebo rozvětvenou C_1-C_6 alkoxyskupinou jako je methoxykarbonyl, ethoxykarbonyl, propoxykarbonyl, isopropoxykarbonyl, butyloxykarbonyl, isobutyloxykarbonyl, terc.butyloxykarbonyl, pentyloxykarbonyl, isopentyloxykarbonyl nebo hexyloxykarbonyl.

Mono- nebo di-(C₁-C₆)alkylaminokarbonylová skupina znamená alkylaminokarbonylovou skupinu s 1 nebo 2 lineárními nebo rozvětvenými C₁-C₆ alkylovými skupinami na atomu dusíku jako je methylaminokarbonyl, ethylaminokarbonyl, propylaminokarbonyl, isopropylaminokarbonyl, butylaminokarbonyl, isobutylaminokarbonyl, terc.butylaminokarbonyl, pentylaminokarbonyl, isopentylaminokarbonyl, hexylaminokarbonyl, dimethylaminokarbonyl, ethylmethylaminokarbonyl, diethylaminokarbonyl, isopropylmethylaminokarbonyl, dipropylaminokarbonyl, ethylisopropylaminokarbonyl, diisopropylaminokarbonyl, dibutylaminokarbonyl, diisobutylaminokarbonyl, di-terc.butylaminokarbonyl, dipentylaminokarbonyl, ethylpentylaminokarbonyl, diisopentylaminokarbonyl nebo ethylhexylaminokarbonylová skupina.

C₁-C₆ alkoxykupina znamená lineární nebo rozvětvenou alkoxykupinu s 1 až 6 atomy uhlíku jako je methoxy-, ethoxy-, propoxy-, isopropoxy-, butoxy-, isobutoxy-, sec.butoxy-, terc.butoxy-, pentyloxy- nebo hexyloxykupina.

C₂-C₆ alkenyloxyskupina znamená alkenyloxyskupinu obsahující lineární nebo rozvětvenou C₂-C₆ alkenylovou skupinu jako je vinyloxy-, allyloxy-, 1-propenyloxy-, isopropenyloxy-, 2-butenyloxy-, 3-butenyloxy-, 2-pentyloxy-, 3-methyl-3-butenyloxy- nebo 2-hexenyloxykupinu.

Mono- nebo di-(C₁-C₆)alkylaminoskupina znamená alkylaminoskupinu obsahující 1 nebo 2 lineární nebo rozvětvené C₁-C₆ alkylové skupiny na dusíkovém atomu jako je methylamino-, ethylamino-, propylamino-, isopropylamino-, butylamino-, isobutylamino-, terc.butylamino-, pentylamino-, isopentylamino-, hexylamino-, dimethylamino-,

ethylmethylamino-, diethylamino-, dipropylamino-, propylmethylamino-, ethylpropylamino-, diisopropylamino-, diisobutylamino-, ethylisobutylamino-, di-terc.butylamino-, dipentylamino-, diisopentylamino-, isopentylmethylamino- nebo dihexylaminoskupina.

C_1 - C_6 alkylová skupina znamená lineární nebo rozvětvenou alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 uhlíkových atomů jako je methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, sec.butyl, terc.butyl, pentyl, isopentyl, neopentyl, terc.pentyl, 1-methylbutyl, 2-methylbutyl, 1,2-dimethylpropyl, 1-ethylpropyl, hexyl, isohexyl, 1-methylpentyl, 2-methylpentyl, 3-methylpentyl, 1,1-dimethylbutyl, 1,2-dimethylbutyl, 2,2-dimethylbutyl, 1-ethylbutyl, 1,1,2-trimethylpropyl, 1,2,2-trimethylpropyl, 1-ethyl-2-methylpropyl nebo 1-ethyl-1-methylpropylová skupina.

C_2 - C_6 alkenylová skupina znamená lineární nebo rozvětvenou alkenylovou skupinu obsahující 2 až 6 uhlíkových atomů jako je vinyl, allyl, 2-propenyl, isopropenyl, 3-butenyl, 2-butenyl, 1-butenyl, 1-methyl-2-propenyl, 1-methyl-1-propenyl, 1-ethyl-1-ethenyl, 2-methyl-2-propenyl, 2-methyl-1-propenyl nebo 4-pentenylová skupina.

C_2 - C_6 alkinylová skupina znamená lineární nebo rozvětvenou alkinylovou skupinu obsahující 2 až 6 uhlíkových atomů jako je ethinyl, 1-propinyl, 2-propinyl, 1-butinyl, 2-butinyl, 3-butinyl, 1-methyl-2-propinyl nebo 1-pentinylová skupina.

Hydroxy- (C_1 - C_6) alkylkarbonylová skupina znamená lineární nebo rozvětvenou hydroxyalkylkarbonylovou skupinu obsahující 2 až 7 uhlíkových atomů jako je hydroxymethylkarbonyl, 1-hydroxyethylkarbonyl, 1-hydroxypropylkarbonyl, 1-hydroxybutylkarbonyl,

1-hydroxypentylkarbonyl, 1-hydroxyhexylkarbonyl,
 2-hydroxyethylkarbonyl, 3-hydroxypropylkarbonyl,
 2-hydroxybutylkarbonyl, 4-hydroxypentylkarbonyl,
 3-hydroxyhexylkarbonyl nebo
 2-hydroxy-2-methylpropylkarbonylová skupina.

C_1-C_6 acyloxy(C_1-C_6)alkylkarbonylová skupina znamená
 acyloxy(C_1-C_6)alkylkarbonylovou skupinu obsahující
 alifatickou nebo aromatickou acyloxyskupinu jako je
 acetyloxymethylkarbonyl, 1-acetyloxyethylkarbonyl,
 2-acetyloxyethylkarbonyl, 1-acetyloxypropylkarbonyl,
 1-acetyloxybutylkarbonyl, 1-acetyloxypentylkarbonyl,
 1-acetyloxyhexylkarbonyl, 2-acetyloxypropylkarbonyl,
 propionyloxymethylkarbonyl, 1-propionyloxyethylkarbonyl,
 butylyloxymethylkarbonyl, pentanoyloxymethylkarbonyl,
 hexanoyloxymethylkarbonyl, benzoyloxymethylkarbonyl,
 1-benzoyloxyethylkarbonyl, 2-benzoyloxyethylkarbonyl
 thienylkarbonyloxymethylkarbonyl, furfuryloxymethylkarbonyl,
 pyridylkarbonyloxymethylkarbonyl nebo
 imidazolyalkarbonyloxymethylkarbonylová skupina.

Karboxy(C_1-C_6)alkoxykarbonylová skupina znamená lineární
 nebo rozvětvenou karboxy(C_1-C_6)alkoxykarbonylovou skupinu
 obsahující 3 až 10 uhlíkových atomů jako je
 karboxymethoxykarbonyl, 1-karboxyethoxykarbonyl,
 1-karboxypropoxykarbonyl, 1-karboxybutoxykarbonyl,
 2-karboxyethoxykarbonyl, 2-karboxybutoxykarbonyl,
 2-karboxypentoxykarbonyl, 3-karboxypropoxykarbonyl,
 3-karboxybutoxykarbonyl, 4-karboxypentoxykarbonyl,
 3-karboxyhexyloxykarbonyl nebo 2-karboxy-2-
 methylpropyloxykarbonylová skupina.

Karboxy(C_1-C_6)alkoxykarbonyl(C_1-C_6)alkoxykarbonylová
 skupina znamená lineární nebo rozvětvenou karboxy
 (C_1-C_6)alkoxykarbonyl(C_1-C_6)alkoxykarbonylovou skupinu

obsahující 3 až 16 uhlíkových atomů jako je
karboxymethoxykarbonylmethoxykarbonyl,
1-karboxyethoxykarbonylmethoxykarbonyl,
1-karboxypropoxykarbonylmethoxykarbonyl,
1-karboxybutoxykarbonylmethoxykarbonyl,
2-karboxyethoxykarbonylmethoxykarbonyl,
2-karboxybutoxykarbonylethoxykarbonyl,
2-karboxypentoxykarbonylethoxykarbonyl,
3-karboxypropoxykarbonylethoxykarbonyl,
3-karboxybutoxykarbonylethoxykarbonyl,
4-karboxypentoxykarbonylethoxykarbonyl,
3-karboxyhexyloxykarbonylmethoxykarbonyl nebo
2-karboxy-2-methylpropyloxykarbonylmethoxykarbonylová
skupina.

C₁-C₆ alkylsulfonylaminokarbonylová skupina znamená
alkylsulfonylaminokarbonylovou skupinu s lineární nebo
rozvětvenou C₁-C₆ alkylovou skupinou jako je
methylsulfonylaminokarbonyl, ethylsulfonylaminokarbonyl,
propylsulfonylaminokarbonyl, isopropylsulfonylaminokarbonyl,
butylsulfonylaminokarbonyl, isobutylsulfonylaminokarbonyl,
terc.butylsulfonylaminokarbonyl,
pentylsulfonylaminokarbonyl, isopentylsulfonylaminokarbonyl
nebo hexylsulfonylaminokarbonylová skupina. Výhodné
sloučeniny použitelné v tomto patentu jsou takové, kde Ar¹ a
Ar² jsou nezávisle fenylová skupina, thienylová skupina nebo
dihydrobenzofuranylová skupina, v níž opční (volitelný)
uhlíkový atom (nebo uhlíkové atomy) na aromatickém kruhu lze
nahradit 1 až 4 skupinami vybranými ze skupiny, kterou tvoří
halogenový atom, hydroxylová skupina, aminoskupina,
methylen-dioxy skupina, C₁-C₆ alkoxy skupina, C₂-C₆
alkenyloxy skupina, mono- nebo di-(C₁-C₆)alkylaminoskupina,
C₁-C₆ alkylová skupina, C₂-C₆ alkenylová skupina a C₂-C₆

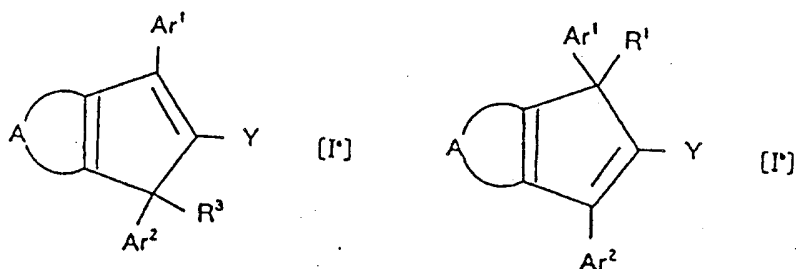
alkynylová skupina (za předpokladu, že uvedená C_1-C_6 alkoxy skupina, C_2-C_6 alkenyloxyskupina, mono- nebo di- (C_1-C_6) alkylaminoskupina, C_1-C_6 alkylová skupina, C_2-C_6 alkenylová skupina a C_2-C_6 alkynylová skupina mohou být substituovány 1 až 3 skupinami vybranými ze skupiny, kterou tvoří fenylová skupina, pyridylová skupina, imidazolylová skupina, hydroxylová skupina, C_1-C_6 alkoxy skupina, aminoskupina, mono- nebo di- (C_1-C_6) alkylaminová skupina, hydroxy(C_1-C_6) alkylkarbonylová skupina, C_1-C_6 acyloxy(C_1-C_6) alkylkarbonylová skupina, karboxy(C_1-C_6) alkoxykarbonylová skupina, karboxy(C_1-C_6) alkoxykarbonyl(C_1-C_6) alkoxykarbonylová skupina, C_1-C_6 alkoxykarbonylová skupina, mono- nebo di- (C_1-C_6) alkylaminokarbonylová skupina, karbamoylová skupina, C_1-C_6 alkylsulfonaminokarbonylová skupina, tetrazol-5-ylaminokarbonylová skupina, karboxylová skupina, tetrazol-5-yllová skupina, 2-oxo-3H-1,2,3,5-oxathiadiazol-4-yllová skupina a 5-oxo-4H-1,2,4-oxadiazol-3-yllová skupina (za předpokladu, že když hydroxylová skupina a karboxylová skupina jsou zvoleny za substituenty, mohou společně vytvořit laktonový kruh)).

R^1 , R^2 a R^3 mohou být nezávisle buď vodíkový atom, nebo hydroxylová skupina nebo C_1-C_6 alkylová skupina, nebo R^1 a R^2 nebo R^2 a R^3 společně tvoří jednoduchou vazbu.

C_1-C_6 alkylová skupina znamená lineární nebo rozvětvenou alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 uhlíkových atomů jako je methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, sec.butyl, terc.butyl, pentyl, isopentyl, neopentyl, terc.pentyl, 1-methylbutyl, 2-methylbutyl, 1,2-dimethylpropyl, 1-ethylpropyl, hexyl, isohexyl, 1-methylpentyl, 2-methylpentyl, 3-methylpentyl, 1,1-dimethylbutyl, 1,2-dimethylbutyl, 2,2-dimethylbutyl, 1-ethylbutyl, 1,1,2-trimethylpropyl, 1,2,2-trimethylpropyl,

1-ethyl-2-methylpropyl nebo 1-ethyl-1-methylpropylová skupina.

Když R^1 a R^2 nebo R^2 a R^3 spolu tvoří jednoduchou vazbu, potom sloučeniny obecného vzorce I jsou sloučeniny obecného vzorce I^a nebo I^b.



Ar^1 , Ar^2 , A , R^1 a R^3 odpovídají výše uvedeným definicím.

Y je skupina $-CO-R^4$ (kde R^4 je hydroxylová skupina, aminová skupina, C_1 - C_6 alkoxy skupina, mono- nebo di- (C_1 - C_6)alkylaminoskupina, C_1 - C_6 alkylsulfonaminoskupina nebo arylsulfonaminoskupina nebo aryl (C_1 - C_6)alkylsulfonaminoskupina, v níž případný vodíkový atom (nebo atomy vodíku) na arylovém kruhu mohou být nahrazeny C_1 - C_6 alkylovou skupinou), SO_3H , PO_3H_2 , tetrazol-5-ylovou skupinou, 2-oxo-3H-1,2,3,5-oxathiadiazol-4-ylovou skupinou nebo 5-oxo-4H-1,2,4-oxadiazol-3-ylovou skupinou.

C_1 - C_6 alkoxy skupina znamená lineární nebo rozvětvenou alkoxy skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku jako je methoxy-, ethoxy-, propoxy-, isopropoxy-, butoxy-, isobutoxy-, sec.butoxy-, terc.butoxy-, pentyloxy- nebo hexyloxy skupina.

Mono- nebo di- (C_1 - C_6)alkylaminoskupina znamená alkylaminoskupinu obsahující 1 nebo 2 lineární nebo rozvětvené C_1 - C_6 alkylové skupiny na dusíkovém atomu jako je methylamino-, ethylamino-, propylamino-, isopropylamino-, butylamino-, isobutylamino-, terc.butylamino-, pentylamino-, isopentylamino-, hexylamino-, dimethylamino-, ethylmethylamino-, diethylamino-, dipropylamino-,

propylmethylamino-, ethylpropylamino-, diisopropylamino-, diisobutylamino-, ethylisobutylamino-, di-terc.butylamino-, dipentylamino-, diisopentylamino-, isopentylmethylamino- nebo dihexylaminoskupina.

C₁-C₆ alkylsulfonylaminová skupina znamená alkylsulfonylaminovou skupinu s lineární nebo rozvětvenou C₁-C₆ alkylovou skupinou jako je methylsulfonylmino-, ethylsulfonylamin-, propylsulfonylamin-, isopropylsulfonylamin-, butylsulfonylamin-, isobutylsulfonylamin-, terc.butylsulfonylamin-, pentylsulfonylamin-, isopentylsulfonylamin- nebo hexylsulfonylaminoskupina.

Arylsulfonylaminová skupina, v níž případný vodíkový atom (nebo atomy) na arylovém kruhu může být nahražen C₁-C₆ alkylovou skupinou, znamená arylsulfonylaminovou skupinu s C₆-C₁₄ aromatickým uhlovodíkovým kruhem nebo heteroaromatickým kruhem zahrnujícím 1 až 4 heteroatomy vybrané ze skupiny, kterou tvoří kyslíkový atom, dusíkový atom a atom síry, v němž případný atom (nebo atomy) vodíku na arylovém kruhu může být nahražen C₁-C₆ alkylovou skupinou jako je fenylsulfonylaminová, naftylsulfonylaminová, thienylsulfonylaminová, pyridylsulfonylaminová nebo furylsulfonylaminová skupina, nebo uvedené skupiny s C₁-C₆ alkylovou skupinou na aromatickém kruhu.

Aryl C₁-C₆ alkylsulfonylaminoskupina, v níž případný vodíkový atom (nebo atomy) může být nahražen C₁-C₆ alkylovou skupinou, znamená arylalkylsulfonylaminovou skupinu obsahující na alkyly výše definované C₁-C₆ alkylsulfonylaminoskupiny C₆-C₁₄ aromatický uhlovodíkový kruh nebo heteroaromatický kruh obsahující 1 až 4 heteroatomy vybrané ze skupiny sestávající z kyslíkového atomu, dusíkového atomu a atomu síry, v němž případný vodíkový atom (nebo atomy) na arylovém kruhu může být nahražen C₁-C₆ alkylovou skupinou, jako je benzylsulfonylamin-,

fenylethylsulfonylamino-, fenylpropylsulfonylamino-, 1-methyl-2-fenylethylsulfonylamino-, fenylbutylsulfonylamino-, fenylpentylsulfonylamino-, fenylhexylsulfonylamino-, naftylmethylsulfonylamino-, naftylethylsulfonylamino-, naftylpropylsulfonylamino-, thienylmethylsulfonylamino-, pyridylmethylsulfonylamino-, furylmethylsulfonylamino-, thienylethylsulfonylamino-, pyridylethylsulfonylamino-, furylethylsulfonylamino-, thienylpropylsulfonylamino-, pyridylbutylsulfonylamino-, furylpentylsulfonylamino- nebo thienylhexylsulfonylaminoskupina, nebo uvedené skupiny s C_1-C_6 alkylovou skupinou na aromatickém kruhu.

A je skupina, jež spolu se sousední dvojnou vazbou $C=C$ tvoří pěti- nebo šestičlenný heteroaromatický kruh zahrnující 1 až 4 heteroatomy vybrané ze skupiny, kterou tvoří atom dusíku, atom kyslíku a atom síry (za předpokladu, že případný 1 nebo 2 vodíkové atomy na heteroaromatickém kruhu mohou být nahrazeny hydroxylovou skupinou, aminovou skupinou, C_1-C_6 alkoxykupinou, C_1-C_6 alkylthioskupinou, halogenovým atomem, kyanovou skupinou, nitroskupinou, mono- nebo di- (C_1-C_6) alkylaminoskupinou, jež mohou být substituovány hydroxylovou skupinou na alkylové skupině, C_3-C_8 cykloalkylaminoskupinou, která může být substituována hydroxylovou skupinou na alkyly nebo alkylenové skupině, C_3-C_8 cykloalkyl (C_1-C_6) alkylaminoskupinou, která může být substituována hydroxylovou skupinou na alkylové nebo alkylenové skupině, $N-(C_1-C_6 \text{ alkyl})-N-(C_3-C_8)$ cykloalkylaminoskupinou, která může být substituována hydroxylovou skupinou na alkylové nebo alkylenové skupině, $N-(C_1-C_6 \text{ alkyl})-N-(\text{aroyl})$ aminoskupinou, která může být substituovat hydroxylovou skupinou na alkylové skupině, C_4-C_7 cyklickou iminoskupinou, která může být substituována hydroxylovou skupinou na alkylenové skupině, karboxylovou skupinou, C_1-C_6 alkoxykarbonylovou skupinou, formylovou skupinou, C_2-C_6 alkanoylovou skupinou, aroylovou skupinou,

nebo C_1-C_6 alkylovou skupinou, C_3-C_8 cykloalkylovou skupinou, C_3-C_8 cykloalkyl(C_1-C_6)alkylovou skupinou, C_2-C_6 alkenylovou skupinou nebo C_2-C_6 alkinylovou skupinou, jež mohou být substituovány 1 až 3 substituenty vybranými ze skupiny složené z hydroxylové skupiny, aminoskupiny, C_1-C_6 alkoxy skupiny a mono- nebo di-(C_1-C_6)alkylaminoskupiny a když heteroaromatický kruh obsahuje jeden nebo více dusíkových atomů, může být dusíkový atom (nebo atomy) oxidován za vzniku N-oxidové skupiny.

C_1-C_6 alkoxy skupina znamená lineární nebo rozvětvenou alkoxy skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku jako je methoxy-, ethoxy-, propoxy-, isopropoxy-, butoxy-, isobutoxy-, sec.butoxy-, terc.butoxy-, pentyloxy- nebo hexyloxy skupina.

C_1-C_6 alkylthio skupina znamená lineární nebo rozvětvenou alkylthio skupinu s 1 až 6 uhlíkovými atomy jako je methylthio-, ethylthio-, propylthio-, isopropylthio-, butylthio-, isobutylthio-, sec.isobutylthio-, terc.butylthio-, pentylthio- nebo hexylthio skupina.

Atom halogenu znamená fluor, chlor, brom nebo jod.

Mono- nebo di- alkylaminoskupina, v níž případný vodíkový atom (nebo atomy) na alkylové skupině může být nahražen hydroxylovou skupinou, znamená lineární nebo rozvětvenou alkylaminovou skupinu mající na atomu

dusíku 1 nebo 2 lineární nebo rozvětvené alkylové skupiny, jež mohou být nahrazeny hydroxylovou skupinou, jako je methylamino-, ethylamino-, propylamino-, isopropylamino-, butylamino-, isobutylamino-, terc.butylamino-, pentylamino-, isopentylamino-, hexylamino-, dimethylamino-, ethylmethylamino-, diethylamino-, dipropylamino-, propylmethylamino-, ethylpropylamino-, diisopropylamino-, diisobutylamino-, ethylisobutylamino-, di-terc.butylamino-, dipentylamino-, di-isopentylamino-, isopentylmethylamino- nebo dihexylaminoskupina.

C₃-C₈ cykloalkylaminoskupina, v níž případný (volitelný) vodíkový atom (nebo atomy) na alkylové nebo alkylenové skupině může být nahrazen hydroxylovou skupinou, znamená C₃-C₈ cykloalkylaminoskupinu, která může být substituována hydroxylovou skupinou na alkylové nebo alkylenové skupině, jako je cyklopropylamino-, cyklobutylamino-, cyklopentylamino-, cyklohexylamino-, cyklooktylamino-, 2-methylcyklopropylamino-, 1-methylcyklobutylamino-, 2-methylcyklopentylamino- nebo 2,2-dimethylcyklohexylaminoskupina.

C₃-C₈ cykloalkyl (C₁-C₆)alkylaminoskupina, v níž volitelný atom (nebo atomy) vodíku na alkylové nebo alkylenové skupině může být nahrazen hydroxylovou skupinou, znamená C₃-C₈ cykloalkyl (C₁-C₆)alkylaminoskupinu, jež má 4 až 14 uhlíkových atomů a může být substituována hydroxylovou skupinou na alkylovém nebo alkylenovém substituentu jako je cyklopropylmethylamino-, cyklobutylmethylamino-, cyklopentylmethylamino-, cyklohexylmethylamino-, cykloheptylmethylamino-, cyklooktylmethylamino-, 1- cyklopropylethylamino-, 2-cyklopropylethylamino-, 3-cyklopropylpropylamino-, 2-cyklobutylethylamino- nebo 2-cyklopentylethylaminoskupina.

N-(C₁-C₆ alkyl)-N-(C₃-C₈ cykloalkyl)aminoskupina, v níž volitelný atom (atomy) vodíku na alkylové nebo alkylenové skupině může být nahrazen hydroxylovou skupinou, znamená N-(C₁-C₆ alkyl)-N-(C₃-C₈ cykloalkyl)aminoskupinu, jež má 4 až 15 uhlíkových atomů a může být substituována hydroxylovou skupinou na alkylové nebo alkylenové skupině jako je N-methyl-N-cyklopropylamino-, N-methyl-N-cyklobutylamino-, N-methyl-N-cyklopentylamino-, N-methyl-N-cyklohexylamino-, N-methyl-N-cyklooktylamino-, N-ethyl-N-cyklopropylamino-, N-butyl-N-cyklopropylamino-, N-pentyl-N-cyklopropylamino-, N-hexyl-N-cyklopropylamino-, N-ethyl-N-cyklobutylamino-, N-ethyl-N-cyklopentylamino-, N-propyl-N-cyklobutylamino-, N-pentyl-N-cyklopentylaminoskupina.

N-(C₁-C₆ alkyl)-N-(aroyl)aminoskupina, v níž volitelný vodíkový atom (nebo atomy) na alkylovém substituentu může být nahrazen hydroxylovou skupinou, znamená N-(C₁-C₆ alkyl)-N-(aroyl)aminoskupinu, která má 6 až 12 uhlíkových atomů a může být substituována hydroxylovou skupinou na alkylové skupině, jako je N-methyl-N-benzoylamino-, N-(1-ethyl)-N-benzoylamino-, N-(1-propyl)-N-benzoylamino-, N-(1-butyl)-N-benzoylamino-, N-(1-pentyl)-N-benzoylamino-, N-(2-ethyl)-N-benzoylamino-, N-(2-propyl)-N-benzoylamino-, N-(3-butyl)-N-benzoylamino-, N-(4-pentyl)-N-benzoylamino-, N-methyl-N-naftoylamino-, N-methyl-N-thienylkarbonylamino-, N-methyl-N-furylamino-, N-methyl-N-pyridylamino- nebo N-methyl-N-imidazoylaminoskupina.

C₄-C₇ cyklická iminoskupina, v níž volitelný vodíkový atom (nebo atomy) může být nahrazen hydroxylovou skupinou, znamená cyklickou iminoskupinu, která má 4 až 7 uhlíkových atomů a může být substituována hydroxylovou skupinou na alkylenové skupině jako je 1-pyrrolidinylová, 2-methylpyrrolidino-, 2,5-dimethylpyrrolidino-, piperidino-,

2-methylpiperidino-, 2,6-dimethylpiperidino-, morfolino-, thiomorfolino-, piperazino-, 4-methylpiperazino- nebo hexamethyleniminoskupina.

C₁-C₆ alkoxykarbonylová skupina znamená alkoxykarbonylovou skupinu s lineární nebo rozvětvenou C₁-C₆ alkoxykupinou jako je methoxykarbonyl, ethoxykarbonyl, propoxykarbonyl, isopropoxykarbonyl, butyloxykarbonyl, isobutyloxykarbonyl, terc.butyloxykarbonyl, pentyloxykarbonyl, isopentyloxykarbonyl nebo hexyloxykarbonylová skupina.

C₂-C₆ alkanoylová skupina znamená lineární nebo rozvětvenou alkanoylovou skupinu se 2 až 6 uhlíkovými atomy jako je acetylová, propanoylová, isopropanoylová, butylylová, isobutylylová, isopropanoylová, pentanoylová nebo hexanoylová skupina.

Aroylová skupina znamená aroylovou skupinu, jež má mono-, bi- nebo tricyklický aromatický uhlovodíkový kruh nebo heteroaromatický kruh obsahující 1 až 4 heteroatomy vybrané ze skupiny, kterou tvoří atom kyslíku, dusíku a síry, jako je benzoylová, naftoylová, pyridylkarbonylová, thienylkarbonylová, furylkarbonylová, thiazolylkarbonylová, oxazolylkarbonylová, imidazolylkarbonylová nebo chinolylkarbonylová skupina.

C₁-C₆ alkylová skupina znamená lineární nebo rozvětvenou alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 uhlíkových atomů jako je methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, sec.butyl, terc.butyl, pentyl, isopentyl, neopentyl, terc.pentyl, 1-methylbutyl, 2-methylbutyl, 1,2-dimethylpropyl, 1-ethylpropyl, hexyl, isohexyl, 1-methylpentyl, 2-methylpentyl, 3-methylpentyl, 1,1-dimethylbutyl, 1,2-dimethylbutyl, 2,2-dimethylbutyl, 1-ethylbutyl, 1,1,2-trimethylpropyl, 1,2,2-trimethylpropyl,

1-ethyl-2-methylpropyl nebo 1-ethyl-1-methylpropylová skupina.

C_3-C_8 cykloalkylová skupina znamená cykloalkylovou skupinu se 3 až 8 uhlíkovými atomy jako je cyklopropylová, cyklobutylová, cyklopentylová, cyklohexylová, cykloheptylová a cyklooktylová skupina.

C_2-C_6 alkenylová skupina znamená lineární nebo rozvětvenou alkenylovou skupinu obsahující 2 až 6 uhlíkových atomů jako je vinylová, allylová, 2-propenylová, isopropenylová, 3-butenyl, 2-butenyl, 1-butenyl, 1-methyl-2-propenyl, 1-methyl-1-propenyl, 1-ethyl-1-ethenyl, 2-methyl-2-propenyl, 2-methyl-1-propenyl nebo 4-pentenylová skupina.

C_3-C_8 cykloalkyl (C_1-C_6) alkylskupina znamená C_1-C_6 alkylovou skupinu substituovanou C_3-C_8 cykloalkylovou skupinou jako je cyklopropylmethyl, 1-cyklopropylethyl, 2-cyklopropylethyl, 2-cyklopropylpropyl, 3-cyklopropylpropyl, 4-cyklopropylbutyl, 5-cyklopropylpentyl, 6-cyklopropylhexyl, cyklobutylmethyl, 1-cyklobutylethyl, 2-cyklobutylethyl, cyklopentylmethyl, cyklohexylmethyl, cykloheptylmethyl nebo cyklooktylmethylská skupina.

C_2-C_6 alkinylová skupina znamená lineární nebo rozvětvenou alkinylovou skupinu obsahující 2 až 6 uhlíkových atomů jako je ethinyl, 1-propinyl, 2-propinyl, 1-butinyl, 2-butinyl, 3-butinyl, 1-methyl-2-propinyl nebo 1-pentinylová skupina.

A je skupina, jež spolu se sousední dvojnou vazbou $C=C$ tvoří pěti- nebo šestičlenný heteroaromatický kruh zahrnující 1 až 4 heteroatomy vybrané ze skupiny, kterou tvoří atom dusíku, atom kyslíku a atom síry a příklady pěti- nebo šestičlenného heteroaromatického kruhu představuje furanový kruh, pyrrolový kruh, thiofenový kruh, diazolový

kruh, thiazolový kruh, oxazolový kruh, pyridinový kruh, diazinový kruh, triazinový kruh aj.

Výhodné sloučeniny použitelné v tomto vynálezu jsou ty sloučeniny, v nichž A je skupina, jež tvoří společně se sousední C=C dvojnou vazbou pěti- až šestičlenný aromatický kruh obsahující dusík nebo odpovídající N-oxidový kruh (za předpokladu že volitelný 1 nebo 2 vodíkové atomy na heteroaromatickém kruhu mohou být nahrazeny hydroxylovou skupinou, aminovou skupinou, C₁-C₆ alkoxy skupinou, C₁-C₆ alkylthioskupinou, mono- nebo di-(C₁-C₆)alkylaminoskupinou, jež mohou být substituovány na alkylové skupině hydroxylovou skupinou, C₃-C₈ cykloalkylaminovou skupinou, jež může být substituována hydroxylovou skupinou na alkylové nebo alkylenové skupině, C₃-C₈ cykloalkyl (C₁-C₆)alkylaminoskupinou, jež může být substituována hydroxylovou skupinou na alkylové nebo alkylenové skupině, N-(C₁-C₆ alkyl)-N-(C₃-C₈ cykloalkyl)aminoskupinou, jež může být substituována hydroxylem na alkylové nebo alkylenové skupině, N-(C₁-C₆ alkyl)-N-(aroyl)aminoskupinou, jež může být substituována hydroxylem na alkylové skupině, C₄-C₇ cyklickou iminoskupinou, jež může být substituována hydroxylovou skupinou na alkylenové skupině, nebo C₁-C₆ alkylovou skupinou, C₃-C₈ cykloalkylovou skupinou, C₃-C₈ cykloalkyl (C₁-C₆)alkylovou skupinou, C₂-C₆ alkenylovou skupinou nebo C₂-C₆ alkinylovou skupinou, jež mohou být substituovány jednou až třemi skupinami vybranými ze skupiny, kterou tvoří hydroxylová skupina, aminoskupina, C₁-C₆ alkoxy skupina, a mono- nebo di-(C₁-C₆)alkylaminoskupina.

Specifické příklady antagonistů endothelinu použitelných v tomto patentu zahrnují:

6-Ethoxykarbonyl-5-(3,4-methyldioxyfenyl)-7-(4-methoxyfenyl)cyklopenteno[1,2-b]pyridin,

(5RS, 6SR, 7SR) -6-Karboxy-5-(3,4-methylenedioxyfenyl)-7-(4-methoxyfenyl)cyklopenteno [1,2-b]pyridin,
6-Ethoxykarbonyl-5,7-difenylcyklopenteno[1,2-b]pyridin,
(5RS, 6SR, 7SR) -6-Karboxy-5,7-difenylcyklopenteno
[1,2-b]pyridin,
6-Ethoxykarbonyl-5,7-di(4-methoxyfenyl)
cyklopenteno[1,2-b]pyridin,
(5RS, 6SR, 7SR) -6-Karboxy-5,7-di-
(4-methoxyfenyl)cyklopenteno[1,2-b]pyridin,
6-Ethoxykarbonyl-5,7-di(3,4-methylenedioxyfenyl)
cyklopenteno[1,2-b]pyridin,
(5RS, 6SR, 7SR) -6-Karboxy-5,7-di(3,4-methylenedioxyfenyl)
cyklopenteno[1,2-b]pyridin,
6-Ethoxykarbonyl-7-(3,4-methylenedioxyfenyl)-5-(4-methoxyfenyl)-7-(3,4-methylenedioxyfenyl)cyklopenteno
[1,2-b]pyridin,
(5RS, 6SR, 7SR) -6-Karboxy-7-(3,4-methylenedioxyfenyl)-5-(4-methoxyfenyl)cyklopenteno[1,2-b]pyridin,
6-Ethoxykarbonyl-5-fenyl-7-(4-methoxyfenyl)
cyklopenteno[1,2-b]pyridin,
(5RS, 6SR, 7SR) -6-Karboxy-5-fenyl-7-(4-methoxyfenyl)cyklopenteno[1,2-b]pyridin,
6-Ethoxykarbonyl-7-fenyl-5-(4-methoxyfenyl)
cyklopenteno[1,2-b]pyridin,
(5RS, 6SR, 7SR) -6-Karboxy-7-fenyl-5-(4-methoxyfenyl)cyklopenteno[1,2-b]pyridin,
6-Ethoxykarbonyl-5-fenyl-7-(3,4-methylenedioxyfenyl)
cyklopenteno[1,2-b]pyridin,
(5RS, 6SR, 7SR) -6-Karboxy-5-fenyl-7-(3,4-methylenedioxyfenyl)cyklopenteno[1,2-b]pyridin,
6-Ethoxykarbonyl-7-fenyl-5-(3,4-methylenedioxyfenyl)
cyklopenteno[1,2-b]pyridin,

(5RS, 6SR, 7SR) -6-Karboxy-7-fenyl-5-
(3,4-methylenedioxyfenyl)cyklopenteno[1,2-b]pyridin,
(5RS, 6SR, 7SR) -6-Karboxy-7-(3,4-methylenedioxyfenyl)-5-
(4-methoxyfenyl)cyklopenteno[1,2-c]pyridin,
(5RS, 6SR, 7SR) -6-Karboxy-5-(3,4-methylenedioxyfenyl)-7-
(4-methoxyfenyl)cyklopenteno[1,2-c]pyridin,
(5RS, 6SR, 7SR) -6-Karboxy-2-propoxy-5-
(3,4-methylenedioxyfenyl)-7-(4-methoxyfenyl)cyklopenteno
[1,2-b]pyridin,
(5RS, 6SR, 7SR) -6-Karboxy-2-methyl-5-
(3,4-methylenedioxyfenyl)-7-(4-methoxyfenyl)cyklopenteno
[1,2-b]pyridin,
(5RS, 6SR, 7SR) -6-Karboxy-2-butyl-5-
(3,4-methylenedioxyfenyl)-7-(4-methoxyfenyl)cyklopenteno
[1,2-b]pyridin,
(5RS, 6SR, 7SR) -6-Karboxy-2-ethylaminomethyl-5-
(3,4-methylenedioxyfenyl)-7-(4-methoxyfenyl)cyklopenteno
[1,2-b]pyridin,
(5RS, 6SR, 7SR) -6-Karboxy-5-(3,4-methylenedioxyfenyl)-7-
(4-methoxyfenyl)cyklopenteno[1,2-b]pyridin, N-oxid
(5RS, 6SR, 7SR) -6-Karbamoyl-5-(3,4-methylenedioxyfenyl)-7-
(4-methoxyfenyl)cyklopenteno[1,2-b]pyridin,
(5RS, 6SR, 7SR) -6-Methansulfonylaminokarbonyl-5-
(3,4-methylenedioxyfenyl)-7-(4-methoxyfenyl)cyklopenteno
[1,2-b]pyridin,
(5RS, 6SR, 7SR) -6-
(4-Isopropylbenzensulfonylaminokarbonyl)-5-
(3,4-methylenedioxyfenyl)-7-(4-methoxyfenyl)cyklopenteno
[1,2-b]pyridin,
6-Karboxy-5-hydroxy-5-(3,4-methylenedioxyfenyl)-7-
(4-methoxyfenyl)cyklopent-1,4-dieno[1,2-b]pyridin,
(5RS, 6SR, 7SR) -6-Karboxy-7-(2-karboxymethoxy-4-

23.03.99

methoxyfenyl)-5-(3,4-methylenedioxyfenyl)cyklopenteno
[1,2-b]pyridin,
(5RS,6SR,7SR)-6-Karboxy-5-(2-karboxymethoxy-4-
methoxyfenyl)-7-(3,4-methylenedioxyfenyl)cyklopenteno
[1,2-c]pyridin,
(5RS,6SR,7SR)-6-Karboxy-7-(2-hydroxy-4-methoxyfenyl)-5-
(3,4-methylenedioxyfenyl)cyklopenteno[1,2-b]pyridin,
(5RS,6SR,7SR)-6-Karboxy-7-[2-(2-hydroxyethoxy)-4-
methoxyfenyl]-5-(3,4-methylenedioxyfenyl)cyklopenteno
[1,2-b]pyridin,
(5RS,6SR,7SR)-6-Karboxy-7-[2-(2-methylaminoethoxy)-4-
methoxyfenyl]-5-(3,4-methylenedioxyfenyl)cyklopenteno
[1,2-b]pyridin,
(5RS,6SR,7SR)-6-Karboxy-2-ethoxymethyl-7-
(4-methoxyfenyl)-5-(3,4-methylenedioxyfenyl)cyklopenteno
[1,2-b]pyridin,
(5RS,6SR,7SR)-6-Karboxy-7-(4-methoxyfenyl)-5-
(3,4-methylenedioxyfenyl)-2-propylcyklopenteno[1,2-b]pyridin,
(5RS,6SR,7SR)-6-Karboxy-2-isobutyl-7-(4-methoxyfenyl)-
5-(3,4-methylenedioxyfenyl)cyklopenteno[1,2-b]pyridin,
6-Karboxy-7-hydroxy-7-(4-methoxyfenyl)-5-
(3,4-methylenedioxyfenyl)cyklopent-1,3-dieno[1,2-b]pyridin,
6-Karboxy-5-hydroxy-7-(4-methoxyfenyl)-5-
(3,4-methylenedioxyfenyl)-2-propylcyklopent-1,3-dieno
[2,1-b]pyridin,
(5RS,6SR,7SR)-6-Karboxy-5-hydroxy-7-(4-methoxyfenyl)-5-
(3,4-methylenedioxyfenyl)cyklopenteno[1,2-b]pyridin,
(5RS,6SR,7SR)-6-Karboxy-7-(4-hydroxyfenyl)-5-
(3,4-methylenedioxyfenyl)cyklopenteno[1,2-b]pyridin,
(5RS,6SR,7SR)-6-Karboxy-7-[4-(2-hydroxyethoxy)fenyl]-5-
(3,4-methylenedioxyfenyl)cyklopenteno[1,2-b]pyridin,
(5RS,6SR,7SR)-6-Karboxy-7-

[4-(2-methylaminoethoxy)fenyl]-5-
(3,4-methylenedioxyfenyl)cyklopenteno[1,2-b]pyridin,
(5RS,6SR,7SR)-6-Karboxy-7-(4-hydroxymethylfenyl)-5-
(3,4-methylenedioxyfenyl)cyklopenteno[1,2-b]pyridin,
(5RS,6SR,7SR)-6-Karboxy-5-(3,4-methylenedioxyfenyl)-7-
(3-thienyl)cyklopenteno[1,2-b]pyridin,
(5RS,6SR,7SR)-7-(4-methoxyfenyl)-5-
(3,4-methylenedioxyfenyl)-6-(2-oxo-3H-1,2,3,5-oxathiadiazol-
4-yl)cyklopenteno[1,2-b]pyridin,
(5RS,6SR,7SR)-6-(5-oxo-4H-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-5-
(3,4-methylenedioxyfenyl)-7-(4-methoxyfenyl)cyklopenteno
[1,2-b]pyridin,
(5RS,6SR,7SR)-6-Tetrazol-5-yl)-5-
(3,4-methylenedioxyfenyl)-7-(4-methoxyfenyl)cyklopenteno
[1,2-b]pyridin,
(5RS,6SR,7SR)-5-(3,4-methylenedioxyfenyl)-6-
methoxykarbonyl-7-(4-methoxyfenyl)cyklopenteno
[1,2-b]pyridin,
(5RS,6SR,7SR)-7-(2-Ethoxykarbonylmethoxy-4-
methoxyfenyl)-6-karboxy-5-
(3,4-methylenedioxyfenyl)cyklopenteno[1,2-b]pyridin,
(5RS,6SR,7SR)-6-Karboxy-7-[2-(tertrazol-5-
ylaminokarbonylmethoxy)-4-methoxyfenyl]-5-
(3,4-methylenedioxyfenyl)cyklopenteno[1,2-b]pyridin,
(5RS,6SR,7SR)-7-(2-karbamoylmethoxy-4-methoxyfenyl)-6-
karboxy-5-(3,4-methylenedioxyfenyl)cyklopenteno
[1,2-b]pyridin,
(5RS,6SR,7SR)-6-Karboxy-7-
(2-methansulfonylaminokarbonylmethoxy-4-methoxyfenyl)-5-
(3,4-methylenedioxyfenyl)cyklopenteno[1,2-b]pyridin,
(5RS,6SR,7SR)-6-Karboxy-7-[2-(tertrazol-5-ylmethoxy)-4-
methoxyfenyl]-5-(3,4-methylenedioxyfenyl)cyklopenteno

20.10.98

[1,2-b]pyridin,
(5RS, 6SR, 7SR) -6-Karboxy-7-
[2-(1-methoxykarbonylpropoxy)-4-methoxyfenyl]-5-
(3,4-methylenedioxyfenyl)cyklopenteno[1,2-b]pyridin,
(5RS, 6SR, 7SR) -6-Karboxy-7-
[2-(1-methoxykarbonylpropoxy)-4-methoxyfenyl]-5-
(3,4-methylenedioxyfenyl)cyklopenteno[1,2-b]pyridin,
(5RS, 6SR, 7SR) -6-Karboxy-7-[2-(1-karboxypropoxy)-4-
methoxyfenyl]-5-(3,4-methylenedioxyfenyl)cyklopenteno
[1,2-b]pyridin,
(5RS, 6SR, 7SR) -6-Karboxy-7-[2-(1-karboxypropoxy)-4-
methoxyfenyl]-5-(3,4-methylenedioxyfenyl)cyklopenteno
[1,2-b]pyridin,
(5RS, 6SR, 7SR) -7-[2-(1-Ethoxykarbonylethoxy)-4-
methoxyfenyl]-6-karboxy-5-
(3,4-methylenedioxyfenyl)cyklopenteno[1,2-b]pyridin,
(5RS, 6SR, 7SR) -6-Karboxy-7-[2-(1-karboxyethoxy)-4-
methoxyfenyl]-5-(3,4-methylenedioxyfenyl)cyklopenteno
[1,2-b]pyridin,
(5RS, 6SR, 7SR) -6-Karboxy-7-[2-(2-karboxyethoxy)-4-
methoxyfenyl]-5-(3,4-methylenedioxyfenyl)cyklopenteno
[1,2-b]pyridin,
(5RS, 6SR, 7SR) -6-Karboxy-7-
[2-[2-(2-karboxyethoxykarbonyl)ethoxy]-4-methoxyfenyl]-5-
(3,4-methylenedioxyfenyl)cyklopenteno[1,2-b]pyridin,
(5RS, 6SR, 7SR) -6-Karboxy-7-
[2-[2-[2-(2-karboxyethoxykarbonyl)ethoxykarbonyl]ethoxy]-4-
methoxyfenyl]-5-(3,4-methylenedioxyfenyl)cyklopenteno
[1,2-b]pyridin,
(5RS, 6SR, 7SR) -6-Karboxy-7-[2-(2-benzyloxy-1-
methoxykarbonylethoxy)-4-methoxyfenyl]-5-
(3,4-methylenedioxyfenyl)cyklopenteno[1,2-b]pyridin,

(5RS, 6SR, 7SR) -6-Karboxy-7-[2-(1-methoxykarbonylethoxy)-4-methoxyfenyl]-5-(3,4-methylenedioxyfenyl)cyklopenteno [1,2-b]pyridin,

(5RS, 6SR, 7SR) -6-Karboxy-7-[2-(2-hydroxy-1-methoxykarbonylethoxy)-4-methoxyfenyl]-5-(3,4-methylenedioxyfenyl)cyklopenteno[1,2-b]pyridin,

(5RS, 6SR, 7SR) -6-Karboxy-7-[2-(1-karboxy-2-hydroxyethoxy)-4-methoxyfenyl]-5-(3,4-methylenedioxyfenyl)cyklopenteno[1,2-b]pyridin,

(5RS, 6SR, 7SR) -6-Karboxy-7-[2-(1-karboxyethenyloxy)-4-methoxyfenyl]-5-(3,4-methylenedioxyfenyl)cyklopenteno [1,2-b]pyridin,

(5RS, 6SR, 7SR) -6-Karboxy-2-hydroxymethyl-5-(3,4-methylenedioxyfenyl)-7-(4-methoxyfenyl)cyklopenteno [1,2-b]pyridin,

(5RS, 6SR, 7SR) -2-Ethoxymethyl-6-karboxy-7-(2-karboxymethoxy-4-methoxyfenyl)-5-(3,4-methylenedioxyfenyl)cyklopenteno[1,2-b]pyridin,

(5RS, 6SR, 7SR) -7-(2-Ethylaminokarbonylmethoxy-4-methoxyfenyl)-2-ethylaminomethyl-6-karboxy-5-(3,4-methylenedioxyfenyl)cyklopenteno[1,2-b]pyridin,

(5RS, 6SR, 7SR) -2-Ethylaminomethyl-6-karboxy-7-(2-karboxymethoxy-4-methoxyfenyl)-5-(3,4-methylenedioxyfenyl)cyklopenteno[1,2-b]pyridin,

(5RS, 6SR, 7SR) -6-Karboxy-7-(2-karboxymethoxy-4-methoxyfenyl)-2-propoxy-5-(3,4-methylenedioxyfenyl)cyklopenteno[1,2-b]pyridin,

(5RS, 6SR, 7SR) -2-Ethyl-6-karboxy-5-(3,4-methylenedioxyfenyl)-7-(4-methoxyfenyl)cyklopenteno [1,2-b]pyridin,

(5RS, 6SR, 7SR) -6-Karboxy-2-cyklopropyl-5-(3,4-methylenedioxyfenyl)-7-(4-methoxyfenyl)cyklopenteno

23.03.99

[1,2-b]pyridin,
(5RS,6SR,7SR)-6-Karboxy-2-pentyl-5-
(3,4-methylenedioxyfenyl)-7-(4-methoxyfenyl)cyklopenteno
[1,2-b]pyridin,
6-Karboxy-5-hydroxy-2-(3-butenyl)-5-
(3,4-methylenedioxyfenyl)-7-(4-methoxyfenyl)cyklopent-1,3-
dieno[2,1-b]pyridin,
(5RS,6SR,7SR)-6-Karboxy-2-(3-butenyl)-5-
(3,4-methylenedioxyfenyl)-7-(4-methoxyfenyl)cyklopenteno
[1,2-b]pyridin,
(5RS,6SR,7SR)-6-Karboxy-2-propylthio-5-
(3,4-methylenedioxyfenyl)-7-(4-methoxyfenyl)cyklopenteno
[1,2-b]pyridin,
(5RS,6SR,7SR)-6-Karboxy-2-propylamino-5-
(3,4-methylenedioxyfenyl)-7-(4-methoxyfenyl)cyklopenteno
[1,2-b]pyridin,
(5RS,6SR,7SR)-6-Karboxy-2-piperidino-5-
(3,4-methylenedioxyfenyl)-7-(4-methoxyfenyl)cyklopenteno
[1,2-b]pyridin,
(5RS,6SR,7SR)-2-Butyl-6-karboxy-7-(2-karboxymethoxy-4-
methoxyfenyl)-5-(3,4-methylenedioxyfenyl)cyklopenteno
[1,2-b]pyridin,
(5RS,6SR,7SR)-6-Karboxy-7-(2-karboxymethoxy-4-
methoxyfenyl)-2-propylamino-5-
(3,4-methylenedioxyfenyl)cyklopenteno[1,2-b]pyridin,
(5RS,6SR,7SR)-6-Karboxy-7-(2-karboxymethylamino-4-
methoxyfenyl)-5-(3,4-methylenedioxyfenyl)cyklopenteno
[1,2-b]pyridin,
(5RS,7SR)-6-Ethoxykarbonyl-7-(2-karboxymethylamino-4-
methoxyfenyl)-5-(3,4-methylenedioxyfenyl)cyklopenteno
[1,2-b]pyridin,
(5RS,6SR,7SR)-6-Karboxy-7-(2-pyridyl)-5-

20.10.98

(3,4-methylenedioxyfenyl)cyklopenteno[1,2-b]pyridin,
(5RS,6SR,7SR)-6-Karboxy-5-(3-fluorofenyl)-7-(4-methoxyfenyl)cyklopenteno[1,2-b]pyridin,
(5RS,6SR,7SR)-6-Karboxy-5-(3-methoxyfenyl)-7-(4-methoxyfenyl)cyklopenteno[1,2-b]pyridin,
(5RS,6SR,7SR)-6-Karboxy-7-(4-fluorofenyl)-5-(3,4-methylenedioxyfenyl)cyklopenteno[1,2-b]pyridin,
(5RS,6SR,7SR)-6-Karboxy-5-(2-methoxyfenyl)-7-(4-methoxyfenyl)cyklopenteno[1,2-b]pyridin,
(5RS,6SR,7SR)-7-[2-(5-Oxo-4H-1,2,4-oxadiazol-3-ylmethoxy)-4-methoxyfenyl]-6-karboxy-5-(3,4-methylenedioxyfenyl)cyklopenteno[1,2-b]pyridin,
6-Karboxy-5-hydroxy-5-(3,4-methylenedioxyfenyl)-7-(4-methoxyfenyl)cyklopent-1,3-dieno[1,2-b]pyrimidin,
6-Karboxy-5-hydroxy-2-butyl-5-(3,4-methylenedioxyfenyl)-7-(methoxyfenyl)cyklopent-1,3-dieno[1,2-b]pyrimidin,
(5RS,6SR,7SR)-6-Karboxy-7-[2-(1-karboxypentyloxy)-4-methoxyfenyl]-5-(3,4-methylenedioxyfenyl)cyklopenteno[1,2-b]pyridin,
(5RS,6SR,7SR)-6-Karboxy-7-[2-[(E)-2-karboxyethenyl]-4-methoxyfenyl]-5-(3,4-methylenedioxyfenyl)cyklopenteno[1,2-b]pyridin,
(5RS,6SR,7SR)-6-Karboxy-5-(3,4-methylenedioxyfenyl)-7-[2-(2-methoxykarbonylethyl)-4-methoxyfenyl]cyklopenteno[1,2-b]pyridin,
(5RS,6SR,7SR)-6-Karboxy-7-[2-(2-karboxyethyl)-4-methoxyfenyl]-5-(3,4-methylenedioxyfenyl)cyklopenteno[1,2-b]pyridin,
(5RS,6SR,7SR)-6-Karboxy-5-(3,4-methylenedioxyfenyl)-7-[2-(2-methoxykarbonylpropyl)-4-methoxyfenyl]cyklopenteno[1,2-b]pyridin,
(5RS,6SR,7SR)-6-Karboxy-7-[2-(2-karboxypropyl)-4-

methoxyfenyl]-5-(3,4-methylenedioxyfenyl)cyklopenteno
[1,2-b]pyridin,

(5RS,6SR,7SR)-6-Karboxy-5-(3,4-methylenedioxyfenyl)-7-
[2-(2-karboxy-2-propenyl)-4-methoxyfenyl]cyklopenteno
[1,2-b]pyridin,

(5RS,6SR,7SR)-6-Karboxy-7-[2-(2-karboxy-2-propenyl)-4-
methoxyfenyl]-5-(3,4-methylenedioxyfenyl)cyklopenteno
[1,2-b]pyridin,

(5RS,6SR,7SR)-6-Karboxy-7-[2-(1,2-dihydroxy-2-
methoxykarbonylethyl)-4-methoxyfenyl]-5-
(3,4-methylenedioxyfenyl)cyklopenteno[1,2-b]pyridin,

(5RS,6SR,7SR)-6-Karboxy-7-
[2-(2-karboxy-1,2-dihydroxyethyl)-4-methoxyfenyl]-5-
(3,4-methylenedioxyfenyl)cyklopenteno[1,2-b]pyridin,

(5RS,6SR,7SR)-6-Karboxy-7-[2-(3-hydroxy-1-propinyl)-4-
methoxyfenyl]-5-(3,4-methylenedioxyfenyl)cyklopenteno
[1,2-b]pyridin,

(5RS,6SR,7SR)-6-Karboxy-7-[2-((Z)(3-hydroxy-1-
propenyl)-4-methoxyfenyl]-5-
(3,4-methylenedioxyfenyl)cyklopenteno[1,2-b]pyridin,

(5RS,6SR,7SR)-6-Karboxy-7-[2-[(E)(3-hydroxy-1-
propenyl)]-4-methoxyfenyl]-5-
(3,4-methylenedioxyfenyl)cyklopenteno[1,2-b]pyridin,

(5RS,6SR,7SR)-6-Karboxy-7-[2-(3-hydroxypropyl)-4-
methoxyfenyl]-5-(3,4-methylenedioxyfenyl)cyklopenteno
[1,2-b]pyridin,

(5RS,6SR,7SR)-6-Karboxy-7-[2-(1,2-dihydroxyethyl)-4-
methoxyfenyl]-5-(3,4-methylenedioxyfenyl)cyklopenteno
[1,2-b]pyridin,

(5RS,6SR,7SR)-6-Karboxy-7-[2-(1,3-dihydroxypropyl)-4-
methoxyfenyl]-5-(3,4-methylenedioxyfenyl)cyklopenteno
[1,2-b]pyridin,

(5RS, 6SR, 7SR) -6-Karboxy-7-[2-(2,3-dihydroxypropyl)-4-methoxyfenyl]-5-(3,4-methylenedioxyfenyl)cyklopenteno
[1,2-b]pyridin,

(5RS, 6SR, 7SR) -6-Karboxy-7-[2-(1,2,3-trihydroxypropyl)-4-methoxyfenyl]-5-(3,4-methylenedioxyfenyl)cyklopenteno
[1,2-b]pyridin,

(5RS, 6SR, 7SR) -6-Karboxy-7-[2-(1,2,3-trihydroxypropyl)-4-methoxyfenyl]-5-(3,4-methylenedioxyfenyl)cyklopenteno
[1,2-b]pyridin,

(5RS, 6SR, 7SR) -6-Karboxy-7-[2-(1-karboxy-2-hydroxyethoxy)-4-methoxyfenyl]-2-propylamino-5-(3,4-methylenedioxyfenyl)cyklopenteno[1,2-b]pyridin,

(5RS, 6SR, 7SR) -6-Karboxy-7-[2-(1-karboxyethenyloxy)-4-methoxyfenyl]-2-propylamino-5-(3,4-methylenedioxyfenyl)cyklopenteno[1,2-b]pyridin,

(5RS, 6SR, 7SR) -7-(2-ethoxykarbonylmethoxy-4-methoxyfenyl)-6-karboxy-2-(N-propyl-N-methylamino)-5-(3,4-methylenedioxyfenyl)cyklopenteno[1,2-b]pyridin,

(5RS, 6SR, 7SR) -6-Karboxy-7-(2-karboxymethoxy-4-methoxyfenyl)-2-(N-propyl-N-methylamino)-5-(3,4-methylenedioxyfenyl)cyklopenteno[1,2-b]pyridin,

(5RS, 6SR, 7SR) -6-Karboxy-7-(2-karboxymethoxy-4-methoxyfenyl)-2-methylamino)-5-(3,4-methylenedioxyfenyl)cyklopenteno[1,2-b]pyridin,

(5RS, 6SR, 7SR) -6-Karboxy-7-(2-karboxymethoxy-4-methoxyfenyl)-2-(N,N-dimethylamino)-5-(3,4-methylenedioxyfenyl)cyklopenteno[1,2-b]pyridin,

(5RS, 6SR, 7SR) -6-Karboxy-7-(2-karboxymethoxy-5-terc.butyl-4-methoxyfenyl)-2-methylamino)-5-(3,4-methylenedioxyfenyl)cyklopenteno[1,2-b]pyridin,

(5RS, 6SR, 7SR) -2-Amino-6-karboxy-7-(2-karboxymethoxy-4-methoxyfenyl)-5-(3,4-methylenedioxyfenyl)cyklopenteno

[1,2-b]pyridin,
(5RS, 6SR, 7SR) -6-Karboxy-7-(2-karboxymethoxy-4-methoxyfenyl)-2-[N-benzoyl]-3-hydroxypropylamino]-5-(3,4-methylendioxyfenyl)cyklopenteno[1,2-b]pyridin,
(5RS, 6SR, 7SR) -6-Karboxy-7-(2-karboxymethoxy-4-methoxyfenyl)-2-(3-hydroxypropylamino)-5-(3,4-methylendioxyfenyl)cyklopenteno[1,2-b]pyridin,
(5RS, 6SR, 7SR) -6-Karboxy-7-(2-karboxymethoxy-4-methoxyfenyl)-2-(2-hydroxyethylamino)-5-(3,4-methylendioxyfenyl)cyklopenteno[1,2-b]pyridin,
(5RS, 6SR, 7SR) -6-Karboxy-5-(3,5-dimethoxyfenyl)-7-(4-methoxyfenyl)cyklopenteno[1,2-b]pyridin,
(5RS, 6SR, 7SR) -6-Karboxy-5-(3-propoxy-5-methoxyfenyl)-7-(4-methoxyfenyl)cyklopenteno[1,2-b]pyridin,
(5RS, 6SR, 7SR) -6-Karboxy-5-(3,4-methylendioxy-5-methoxyfenyl)-7-(4-methoxyfenyl)cyklopenteno[1,2-b]pyridin,
(5RS, 6SR, 7SR) -6-Karboxy-5-(3-benzyloxy-4-methoxyfenyl)-7-(4-methoxyfenyl)cyklopenteno[1,2-b]pyridin,
(5RS, 6SR, 7SR) -6-Karboxy-5-(3-hydroxy-4-methoxyfenyl)-7-(4-methoxyfenyl)cyklopenteno[1,2-b]pyridin,
(5RS, 6SR, 7SR) -5-(4-Indolyl)-6-karboxy-7-(4-methoxyfenyl)cyklopenteno[1,2-b]pyridin,
(5RS, 6SR, 7SR) -7-(5-Indolyl)-6-karboxy-5-(3,4-methylendioxyfenyl)cyklopenteno[1,2-b]pyridin,
(5RS, 6SR, 7SR) -7-(4-Ethoxyfenyl)-6-karboxy-5-(3,4-methylendioxyfenyl)cyklopenteno[1,2-b]pyridin,
(5RS, 6SR, 7SR) -7-[2-(4-Imidazolylmethoxy)-4-methoxyfenyl]-6-karboxy-5-(3,4-methylendioxyfenyl)cyklopenteno[1,2-b]pyridin,
(5RS, 6SR, 7SR) -7-(2-(2-Oxo-4,5-dihydrofuryloxy)-4-methoxyfenyl)-6-karboxy-5-(3,4-methylendioxyfenyl)cyklopenteno[1,2-b]pyridin,

(5RS, 6SR, 7SR) -6-Karboxy-7-(2-(1-karboxy-3-hydroxypropoxy)-4-methoxyfenyl)-5-(3,4-methylendioxyfenyl)cyklopenteno[1,2-b]pyridin,
(5RS, 6SR, 7SR) -7-(2-Acetoxymethylkarbonylmethoxy-4-methoxyfenyl)-6-karboxy-5-(3,4-methylendioxyfenyl)cyklopenteno[1,2-b]pyridin,
(5RS, 6SR, 7SR) -2-Isopropylamino-6-karboxy-5-(3,4-methylendioxyfenyl)-7-(4-methoxyfenyl)cyklopenteno[1,2-b]pyridin,
6-Karboxy-5-(3,4-methylendioxyfenyl)-7-(4-methoxyfenyl)cyklopent-1,2-dieno[1,2-b]pyridin,
6-Karboxy-5-(3,4-methylendioxyfenyl)-7-(4-methoxyfenyl)cyklopent-1,2-dieno[1,2-b]pyridin,
(5RS, 6SR, 7SR) -6-Karboxy-2,7-dimethyl-5-(3,4-methylendioxyfenyl)-7-(4-methoxyfenyl)cyklopenteno[1,2-b]pyridin,
(5RS, 6SR, 7SR) -6-Karboxy-2-pyrrolidino-5-(3,4-methylendioxyfenyl)-7-(4-methoxyfenyl)cyklopenteno[1,2-b]pyridin,
(5RS, 6SR, 7SR) -6-Karboxy-7-(2,3-dihydro-5-benzofuranyl)-5-(3,4-methylendioxyfenyl)cyklopenteno[1,2-b]pyridin,
(5RS, 6SR, 7SR) -6-Karboxy-7-(2-(2-hydroxyethoxy)-4-methoxyfenyl)-2-(N-methyl-3-hydroxypropylamino)-5-(3,4-methylendioxyfenyl)cyklopenteno[1,2-b]pyridin,
(5RS, 6SR, 7SR) -6-Karboxy-2-cyklopropylamino-5-(3,4-methylendioxyfenyl)-7-(4-methoxyfenyl)cyklopenteno[1,2-b]pyridin,
(5RS, 6SR, 7SR) -6-Karboxy-2-(N-methylisopropylamino)-5-(3,4-methylendioxyfenyl)-7-(4-methoxyfenyl)cyklopenteno[1,2-b]pyridin,
(5RS, 6SR, 7SR) -6-Karboxy-2-(N-methylcyklopropylamino)-5-(3,4-methylendioxyfenyl)-7-(4-methoxyfenyl)cyklopenteno

[1,2-b]pyridin,
(5RS,6SR,7SR)-2-Ethylamino-6-karboxy-7-
[2-(2-karboxyethyl-4-methoxyfenyl)]-5-
(3,4-methylendioxyfenyl)cyklopenteno[1,2-b]pyridin,
(5RS,6SR,7SR)-6-Karboxy-7-[2-(2-karboxy-2-propenyl)-4-
methoxyfenyl]-2-propylamino-5-
(3,4-methylendioxyfenyl)cyklopenteno[1,2-b]pyridin,
(5RS,6SR,7SR)-6-Karboxy-7-[2-(2-karboxy propyl)-4-
methoxyfenyl]-2-propylamino-5-
(3,4-methylendioxyfenyl)cyklopenteno[1,2-b]pyridin,
(5RS,6SR,7SR)-6-Karboxy-5-(3,4-methylendioxyfenyl)-7-
(2-(3-methoxypropyl)-4-methoxyfenyl)cyklopenteno
[1,2-b]pyridin,
(5RS,6SR,7SR)-7-[2-(2-acetoxymethylkarbonylethyl)-4-
methoxyfenyl]-6-karboxy-5-
(3,4-methylendioxyfenyl)cyklopenteno[1,2-b]pyridin,
(5RS,6SR,7SR)-6-Karboxy-7-
[2-(2-hydroxymethylkarbonylethyl)-4-methoxyfenyl]-5-
(3,4-methylendioxyfenyl)cyklopenteno[1,2-b]pyridin,
(5RS,6SR,7SR)-6-Karboxy-7-[2-(3-karboxypropyl)-4-
methoxyfenyl]-5-(3,4-methylendioxyfenyl)cyklopenteno
[1,2-b]pyridin,
(5RS,6SR,7SR)-6-Karboxy-7-[2-(3-karboxy-2-
propylmethyl)-4-methoxyfenyl]-5-
(3,4-methylendioxyfenyl)cyklopenteno[1,2-b]pyridin,
(5RS,6SR,7SR)-6-Karboxy-7-[2-(2-karboxypropyl)-4-
methoxyfenyl]-2-isopropylamino-5-
(3,4-methylendioxyfenyl)cyklopenteno[1,2-b]pyridin,
(5RS,6SR,7SR)-6-Karboxy-7-[2-(2-karboxy-3-
hydroxypropyl)-4-methoxyfenyl]-2-propylamino-5-
(3,4-methylendioxyfenyl)cyklopenteno[1,2-b]pyridin,
(5RS,6SR,7SR)-2-Ethylamino-6-karboxy-7-

20.10.98

[2-(2-karboxypropyl)-4-methoxyfenyl]-5-
(3,4-methylendioxyfenyl)cyklopenteno[1,2-b]pyridin,
(5RS,6SR,7SR)-2-Isobutylamino-6-karboxy-7-
[2-(2-karboxypropyl)-4-methoxyfenyl]-5-
(3,4-methylendioxyfenyl)cyklopenteno[1,2-b]pyridin,
(5RS,6SR,7SR)-6-Karboxy-7-[2-(2-karboxypropyl)-4-
methoxyfenyl]-2-cyklopentylamino-5-
(3,4-methylendioxyfenyl)cyklopenteno[1,2-b]pyridin,
(5RS,6SR,7SR)-6-Karboxy-7-[2-(2-karboxypropyl)-4-
methoxyfenyl]-2-(N-(methyl)propylamino)-5-
(3,4-methylendioxyfenyl)cyklopenteno[1,2-b]pyridin,
(5RS,6SR,7SR)-6-Karboxy-7-[2-(2-karboxypropyl)-4-
methoxyfenyl]-2-(N-(methyl)isopropylamino)-5-
(3,4-methylendioxyfenyl)cyklopenteno[1,2-b]pyridin,
(5RS,6SR,7SR)-6-Karboxy-7-[2-(2-karboxypropyl)-4-
methoxyfenyl]-2-(N-(methyl)ethylamino)-5-
(3,4-methylendioxyfenyl)cyklopenteno[1,2-b]pyridin,
(5RS,6SR,7SR)-6-Karboxy-7-
[2-(2-karboxy-2-hydroxypropyl)-4-methoxyfenyl]-2-(N-
(methyl)propylamino)-5-
(3,4-methylendioxyfenyl)cyklopenteno[1,2-b]pyridin,
(5RS,6SR,7SR)-6-Karboxy-7-[2-(2-karboxyethyl)-4-
methoxyfenyl]-2-(N,N-diethylamino)-5-
(3,4-methylendioxyfenyl)cyklopenteno[1,2-b]pyridin,
(5RS,6SR,7SR)-6-Karboxy-7-[2-(2-karboxyethyl)-4-
methoxyfenyl]-2-(N-(ethyl)propylamino)-5-
(3,4-methylendioxyfenyl)cyklopenteno[1,2-b]pyridin,
(5RS,6SR,7SR)-6-Karboxy-7-[2-(2-karboxypropyl)-4-
methoxyfenyl]-2-(N,N-diethylamino)-5-
(3,4-methylendioxyfenyl)cyklopenteno[1,2-b]pyridin,
(5RS,6SR,7SR)-6-Karboxy-7-[2-(2-karboxypropyl)-4-
methoxyfenyl]-2-(N-(ethyl)propylamino)-5-

(3,4-methylenedioxyfenyl)cyklopenteno[1,2-b]pyridin,
(5RS,6SR,7SR)-6-Karboxy-7-[2-(2-karboxypropyl)-4-methoxyfenyl]-2-pyrrolidino-5-

(3,4-methylenedioxyfenyl)cyklopenteno[1,2-b]pyridin,
(5RS,6SR,7SR)-2-(4-Hydroxybutylamino)-5-

(3,4-methylenedioxyfenyl)-6-methoxykarbonyl-7-[2-(2-methoxykarbonylpropyl-4-methoxyfenyl)cyklopenteno[1,2-b]pyridin,
(5RS,6SR,7SR)-2-Isobutyl-6-karboxy-7-[2-(2-karboxypropyl)-4-methoxyfenyl]-5-

(3,4-methylenedioxyfenyl)cyklopenteno[1,2-b]pyridin,
(5RS,6SR,7SR)2-Butyl-6-karboxy-7-[2-(2-karboxypropyl)-4-methoxyfenyl]-5-(3,4-methylenedioxyfenyl)cyklopenteno[1,2-b]pyridin,
(5RS,6SR,7SR)-6-Karboxy-7-[2-(2-karboxypropyl)-4-methoxyfenyl]-2-cyklopentyl-5-

(3,4-methylenedioxyfenyl)cyklopenteno[1,2-b]pyridin,
(5RS,6SR,7SR)-6-Karboxy-7-[2-(2-karboxypropyl)-4-methoxyfenyl]-2-[N-(methyl)isopropylamino]-5-

(3,4-methylenedioxyfenyl)cyklopenteno[1,2-b]pyridin,
(5RS,6SR,7SR)-6-Karboxy-7-[2-(2-karboxypropyl)-4-methoxyfenyl]-2-[N-(ethyl)isopropylamino]-5-

(3,4-methylenedioxyfenyl)cyklopenteno[1,2-b]pyridin,
(5RS,6SR,7SR)-7-[2-(2-Karboxypropyl)-4-methoxyfenyl]-5-(3,4-methylenedioxyfenyl)-6-methoxykarbonylcyklopenteno[1,2-b]pyridin,
(5RS,6SR,7SR)-6-Karboxy-7-[2-(2-karboxy-3-hydroxypropyl)-4-methoxyfenyl]-2-propylamino-5-

(3,4-methylenedioxyfenyl)cyklopenteno[1,2-b]pyridin,
(5RS,6SR,7SR)-6-Karboxy-7-[2-(2-karboxy-3-hydroxypropyl)-4-methoxyfenyl]-2-[N-(methyl)propylamino]-5-(3,4-methylenedioxyfenyl)cyklopenteno[1,2-b]pyridin,

(5RS, 6SR, 7SR) -6-Karboxy-7-[2-(2-karboxyethyl)-4-methoxyfenyl]-2-(N-(methyl)ethylamino-5-(3,4-methylenedioxyfenyl)cyklopenteno[1,2-b]pyridin,
(5RS, 6SR, 7SR) -2-Sec.butylamino-6-Karboxy-7-[2-(2-karboxypropyl)-4-methoxyfenyl]-5-(3,4-methylenedioxyfenyl)cyklopenteno[1,2-b]pyridin,
(5RS, 6SR, 7SR) -6-Karboxy-7-[2-(3-karboxy-2-methylpropyl)-4-methoxyfenyl]-2-propylamino-5-(3,4-methylenedioxyfenyl)cyklopenteno[1,2-b]pyridin,
(5RS, 6SR, 7SR) -6-Terc.butoxykarbonyl-7-[2-(2-methoxykarbonyl-2-propenyl)-4-methoxyfenyl]-5-(3,4-methylenedioxyfenyl)cyklopenteno[1,2-b]pyridin,
(5RS, 6SR, 7SR) -2-(1-Ehylpropylamino)-6-karboxy-7-[2-(2-karboxypropyl)-4-methoxyfenyl]-5-(3,4-methylenedioxyfenyl)cyklopenteno[1,2-b]pyridin,
(5RS, 6SR, 7SR) -6-Karboxy-7-[2-(2-karboxypropyl)-4-methoxyfenyl]-2-terc.butylamino-5-(3,4-methylenedioxyfenyl)cyklopenteno[1,2-b]pyridin,
(5RS, 6SR, 7SR) -6-Karboxy-7-[2-(2-karboxy-2-propenyl)-4-methoxyfenyl]-2-isopropylamino-5-(3,4-methylenedioxyfenyl)cyklopenteno[1,2-b]pyridin,
(5RS, 6SR, 7SR) -6-Karboxy-7-[2-(2-karboxypropyl)-4-methoxyfenyl]-2-cyklohexylamino-5-(3,4-methylenedioxyfenyl)cyklopenteno[1,2-b]pyridin a jejich čisté izomery a farmaceuticky přijatelné soli.

Přednost se dává:

(5RS, 6SR, 7SR) -2-butyl-6-karboxy-7-[2-(2-karboxypropyl)-4-methoxyfenyl]-5-(3,4-methylenedioxyfenyl)cyklopenteno[1,2-b]pyridinu,
(5RS, 6SR, 7SR) -2-isopropylamino-6-karboxy-7-[2-(2-karboxypropyl)-4-methoxyfenyl]-5-(3,4-methylenedioxyfenyl)cyklopenteno[1,2-b]pyridinu a jejich

čistým izomerům.

Obzvláště výhodné jsou nejúčinnější izoméry antagonistů endothelinu vybrané ze skupiny, kterou tvoří:

(5R,6S,7S)-2-butyl-6-karboxy-7-[(R)-2-(2-karboxypropyl)-4-methoxyfenyl]-5-(3,4-methylenedioxyfenyl)cyklopenteno[1,2-b]pyridin,

(5R,6S,7S)-2-butyl-6-karboxy-7-[(S)-2-(2-karboxypropyl)-4-methoxyfenyl]-5-(3,4-methylenedioxyfenyl)cyklopenteno[1,2-b]pyridin,

(5S,6R,7R)-2-butyl-6-karboxy-7-[(R)-2-(2-karboxypropyl)-4-methoxyfenyl]-5-(3,4-methylenedioxyfenyl)cyklopenteno[1,2-b]pyridin,

(5S,6R,7R)-2-butyl-6-karboxy-7-[(S)-2-(2-karboxypropyl)-4-methoxyfenyl]-5-(3,4-methylenedioxyfenyl)cyklopenteno[1,2-b]pyridin,

(5R,6S,7S)-2-isopropylamino-6-karboxy-7-[(R)-2-(2-karboxypropyl)-4-methoxyfenyl]-5-(3,4-methylenedioxyfenyl)cyklopenteno[1,2-b]pyridin,

(5R,6S,7S)-2-isopropylamino-6-karboxy-7-[(S)-2-(2-karboxypropyl)-4-methoxyfenyl]-5-(3,4-methylenedioxyfenyl)cyklopenteno[1,2-b]pyridin,

(5S,6R,7R)-2-isopropylamino-6-karboxy-7-[(R)-2-(2-karboxypropyl)-4-methoxyfenyl]-5-(3,4-methylenedioxyfenyl)cyklopenteno[1,2-b]pyridin a

(5S,6R,7R)-2-isopropylamino-6-karboxy-7-[(S)-2-(2-karboxypropyl)-4-methoxyfenyl]-5-(3,4-methylenedioxyfenyl)cyklopenteno[1,2-b]pyridin.

Výše popsané sloučeniny tvoří soli s různými anorganickými a organickými kyselinami a bázemi a tyto soli jsou rovněž pokryty rozsahem tohoto patentu. Tyto soli zahrnují amonné soli, soli s alkalickými kovy jako soli sodné a draselné, soli kovů alkalických zemin jako jsou soli

vápenaté a hořečnaté, soli s organickými bázemi jako například soli s dicyklohexylaminem, N-methyl-D-glukaminem, soli s aminokyselinami jako je arginin, lysin a podobně. Rovněž lze připravit soli s organickými a anorganickými kyselinami: na příklad s kyselinou chlorovodíkovou, bromovodíkovou, sírovou, fosforečnou, methansulfonovou, toluensulfonovou, maleinovou, fumarovou, kafrsulfonovou..

Výše uvedené sloučeniny jsou popsány v patentu WO95/05374, přičemž jejich popis je zde plně nahrazen tímto odkazem, a lze je v něm popsanými methodami připravit. Jejich čisté izomery lze připravit z odpovídajících izomerních směsí, například chromatograficky za použití chirální kolony.

Výše uvedené sloučeniny vzorce 1 s funkcí antagonisty endothelinu a jejich farmaceuticky přijatelné soli jsou účinné při prevenci a/nebo léčbě srdečního selhání (kongestivního srdečního selhání) a ventrikulární dysfunkce symptomatické a asymptomatické. Mezi sloučeninami podle vzorce 1 použitelnými pro léčbu srdečního selhání a ventrikulární dysfunkce je izomerní směs (5RS,6SR,7SR)-2-butyl-6-karboxy-7-[2-(2-karboxypropyl)-4-methoxyfenyl]-5-(3,4-methyldioxyfenyl)cyklopenteno[1,2-b]pyridinu. Tato izomerní směs byla chromatograficky zpracována s použitím chirální kolony a nejaktivnější izomér (+) (5S*,6R*,7R*)-2-butyl-6-karboxy-7-[2-(2-karboxypropyl)-4-methoxyfenyl]-5-(3,4-methyldioxyfenyl)cyklopenteno[1,2-b]pyridin, zde uváděný jako sloučenina 1, byl identifikován a izolován. Viz příklad 1.

Předkládaný vynález se týká metody prevence a/nebo léčení srdečního selhání a ventrikulární dysfunkce teplokrevných živočichů, včetně (ale ne výhradně) kongestivního srdečního selhání, zahrnující podávání

teplokrevným živočichům, jež takovou léčbu potřebují, terapeuticky účinného množství sloučeniny vzorce 1. Navíc podávání antagonisty endothelinu pro léčbu srdečního selhání a ventrikulární dysfunkce ovšem a) může způsobit regresi srdečního selhání a ventrikulární dysfunkce; b) může bránit histologicko-morfologickým změnám v orgánech jako je srdce, cévní soustava a ledviny, souvisejícím se srdečním selháním a s ventrikulární dysfunkcí; a c) také může sekundárně odstranit obtíže jako selhání ledvin, předsíňový flutter (kmitání), předsíňovou fibrilaci a komorovou arytmií.

Pro potřeby tohoto popisu se teplokrevným živočichem rozumí člen živočišné říše zahrnující též savce a ptáky, vybavený homeostatickým mechanismem. Přednostně se teplokrevným živočichem míní člověk. Terapeuticky účinným množstvím se pro potřeby tohoto popisu rozumí množství účinné pro zlepšení srdeční funkce a/nebo snížení hemodynamické zátěže srdce a/nebo zmenšení ostatních patofysiologických projevů srdečního selhání a ventrikulární dysfunkce.

Látky antagonistické vůči endothelinu popsané výše se mohou použít ve formě lékových formulací vhodných pro parenterální administraci, orální administraci nebo zevní administraci po jejich smíšení s pevnými nebo kapalnými vehikuly známými v oboru. Lékové formulace zahrnují kapalně formulace jako injekce, inhalační prostředky, sirupy nebo emulze, pevné formulace jako tablety, tobolky nebo granule a zevně aplikované formulace jako jsou masti nebo čípky. Kromě toho tyto lékové formulace mohou podle potřeby obsahovat běžné přísady jako jsou adjuvanty, stabilizátory, smáčedla, emulgátory, činidla podporující absorpci nebo povrchově aktivní prostředky. Jako přísady je třeba zmínit destilovanou vodu pro injekce, fyziologickou sůl, Ringerův

roztok, glukózu, cukerný sirup, želatinu, rostlinný olej, kakaové máslo, ethylenglykol, hydroxypropylcelulózu, laktózu, sacharózu, kukuřičný škrob, stearát hořečnatý a talek.

Dávka antagonisty endothelinu je různá podle způsobu podávání, věku, tělesné hmotnosti a kondice léčeného pacienta. Typickým způsobem podávání nicméně je u dospělých orální nebo parenterální podávání. Denní dávka je v případě orálního podávání u dospělých pacientů mezi 0,1 a 100 mg/kg tělesné hmotnosti a denní dávka v případě parenterálního podávání je 0,01 až 10 mg/kg tělesné hmotnosti.

Přehled obrázků na výkresech

Pro bližší osvětlení vynálezu jsou přiloženy obrázky, které znázorňují:

Obrázek 1:

Měření rychlosti změny tlaku v levé komoře (LV dP/dt), střední hodnoty tlaku v levé předsíni, střední hodnoty tepenného tlaku a srdeční (tepové) frekvence provedené na téže skupině vepřů při plném vědomí před a po vzniku srdečního selhání a 60 minut po vstříknutí sloučeniny 1 (0,5 mg/kg intravenózně) ve stádiu srdečního selhání. Hodnoty jsou střední $\pm$ SE a v závorkách je počet zkoumaných zvířat.

Obrázek 2:

Měření srdečního indexu, tepového objemu, celkového odporu periferního řečiště a rychlosti zkrácení obvodových vláken levé komory (Vcf) provedené na těchže vepřích při plném vědomí před a po vzniku srdečního selhání a 60 minut po vstříknutí sloučeniny 1 (0,5 mg/kg intravenózně) ve stádiu srdečního selhání. Hodnoty jsou střední $\pm$ SE a v závorkách je počet zkoumaných zvířat.

Obrázek 3:

Účinky sloučeniny 1 (0,5 mg/kg, intravenózně) na střední tepenný tlak, střední tlak v levé předsíni, srdeční index a celkový odpor periferního řečiště ve vepřích při plném vědomí po vzniku srdečního selhání. Hodnoty jsou vyjádřeny v procentuálních změnách od základní linie s výjimkou středního tlaku v levé předsíni, kde se uvádí změna od základní linie v mm Hg. Údaje jsou střední $\pm$ SE a v závorkách je počet zkoumaných zvířat.

Obrázek 4:

Účinky sloučeniny 1 (0,5 mg/kg intravenózně) na rychlost změny tlaku v levé komoře, rychlost zkrácení obvodových vláken levé komory (Vcf), frakční zkrácení levé komory a srdeční frekvenci vepřů při plném vědomí po vzniku selhání srdce. Hodnoty jsou vyjádřeny v procentuálních změnách od základní linie. Údaje jsou střední $\pm$ SE a v závorkách je počet zkoumaných zvířat.

Obrázek 5:

Účinky sloučeniny 1 (0,5 mg/kg intravenózně) a sloučeniny 2 (1 mg/kg a 4 mg/kg intravenózně) na celkový odpor periferního řečiště vepřů při plném vědomí po vzniku srdečního selhání. Hodnoty jsou vyjádřeny v procentuálních změnách od základní linie. Údaje jsou střední $\pm$ SE a v závorkách je počet zkoumaných zvířat.

Obrázek 6:

Srovnání změn středního tepenného tlaku (MAP), rychlosti změny tlaku v levé komoře, minutového srdečního objemu a celkového odporu periferního řečiště (TPR) 60 minut po vstříknutí sloučeniny 1 (0,5 mg/kg intravenózně) nebo

sloučeniny 2 (1 mg/kg intravenózně) u vepřů při plném vědomí po vzniku srdečního selhání. Hodnoty jsou vyjádřeny v procentuálních změnách od základní linie. Údaje jsou střední $\pm$ SE a v závorkách je počet zkoumaných zvířat.

Obrázek 7:

Účinek endothelinu-1 (ET-1, 0,1 až 0,5 μ g/kg intravenózně) na střední arteriální tlak, střední tlak v levé předsíni, celkový odpor periferního řečiště a srdeční (tepovou) frekvenci vepřů při plném vědomí po vzniku srdečního selhání při použití sloučeniny 1 (0,5 mg/kg intravenózně) a bez tohoto použití. Hodnoty jsou vyjádřeny v procentuálních změnách od základní linie s výjimkou středního tlaku v levé předsíni, kde se uvádí změna od základní linie v mm Hg. Údaje jsou střední $\pm$ SE a v závorkách je počet zkoumaných zvířat.

Obrázek 8:

Model srdečního selhání s vyobrazením trvale instalované přístrojové techniky.

Příklady provedení vynálezu

Následující příklady ilustrují tento vynález názorněji. Je však třeba chápat, že tento vynález se na tyto samotné příklady neomezuje.

Příklad 1

(+)-(5S*,6R*,7R*)-2-butyl-6-karboxy-7-[2-(2-karboxypropyl)-4-methoxyfenyl]-5-(3,4-methylenedioxyfenyl)cyklopenteno [1,2-b]pyridin

Separace sloučenin (+) a (-) získaných v příkladu 186 patentu WO 95/05374 byla provedena v koloně pro vysokoúčinnou kapalinovou chromatografii (HPLC) (Daicel chiralpack AD); retenční doba pro izomér (+) byla 39-58 min. Údaje kolony HPLC:

kolona chiralpack AD (Daicel): průměr 50 mm, délka 500 mm;
rozpouštědlo: hexan:isopropanol:TFA (90:10:0,1);
průtoková rychlost: 100 ml/min.;
injekční dávka: 1,1 g racemátu v isopropanolu;
detekce: UV = 260 nm;

Tato separace se provedla osmkrát a frakce obsahující

požadovanou sloučeninu byly spojeny a odpařeny do sucha. Ke zbytku se přidal ethylacetát a voda. U vodné fáze se pH upravilo na 4 pomocí 3N NaOH. Organická fáze se promyla vodou, solankou a sušila nad Na_2SO_4 . Rozpouštědlo se odstranilo za sníženého tlaku a zbytek se přečistil sloupcovou chromatografií na silikagelu (Wako Gel[®] C-300, eluční činidlo: hexan(2)/AcOEt(1) $\rightarrow$ AcOEt) za vzniku sklovité hmoty (2,91 g). Tato pevná hmota se rozetřela ve vodě za vzniku sloučeniny uvedené v záhlaví jako bílého amorfního prášku (2,24 g).

^1H -NMR (300 Mhz, CDCl_3 , δ ppm);

0,84 (3H, t, $J=7,3\text{Hz}$), 1,18-1,35 (2H, m), 1,31 (3H, d, $J=6,3\text{Hz}$), 1,40-1,56 (2H, m), 2,55-2,72 (3H, m), 2,88-3,02 (1H, m), 3,36 (1H, dd, $J=5,6\text{Hz}$, $13,1\text{Hz}$), 3,60 (1H, t, $J=9,7\text{Hz}$), 3,75 (3H, s), 4,58 (1H, d, $J=9,7\text{Hz}$)m, 4,99 (1H, d, $J=9,7\text{ Hz}$), 6,00 (2H, br s), 6,70 (1H, d, $J=2,7\text{Hz}$), 6,775 (1H, d, $J=1,4\text{Hz}$), 6,785 (1H, dd, $J=2,7\text{Hz}$, $8,6\text{ Hz}$), 6,81 (1H, dd, $J=1,4\text{Hz}$, $7,9\text{Hz}$), 6,84 (1H, d, $J=7,9\text{ Hz}$), 6,94 (1H, d, $J=8,6\text{Hz}$), 7,06 (1H, d, $J=7,9\text{Hz}$), 7,33 (1H, d, $J=7,9\text{Hz}$)

$(\alpha)_D^{20} = +46,1^\circ$ $c = 1$, CH_3OH

Rf: 0,40 (E.Merck, silikagel 60 F₂₅₄/chloroform)

Tato čistá izomerní sloučenina je v dalším označována jako sloučenina 1.

Příklad 2

Stupeň A:

Implantace přístrojové techniky

Pěti vepřům z farmového chovu obojího pohlaví hmotnosti 34,5+2,5 kg byla podána sedativa ketaminhydrochlorid (25 mg/kg intramuskulárně) a xylazin (6 mg/kg intramuskulárně).

Po tracheální intubaci se isofluranem (1,5-2,0 % obj. v kyslíku) udržovala celková anestézie (narkóza). V páté mezižeberní krajině se sterilní chirurgickou technikou provedla levá thorakotomie. Do sestupné aorty a levé a pravé předsíně se pro měření tlaků voperovaly katetry z hadiček Tygon firmy Norton Performance Plastics Co., Akron, OH. Do levé srdeční komory se voperoval miniaturní tlakoměr firmy Konigsberg Instruments Inc., Pasadena, CA, pro měření tlaku v levé komoře a rychlosti změny tlaku v levé komoře (LV dP/dt). Kolem hlavní plicní tepny se instaloval registrační průtokoměr firmy Transonic System Inc., Ithaca, NY, pro měření krevního průtoku. Na protilehlé přední a zadní endokardiální stěny levé komory se instalovala dvojice piezoelektrických krystalů ultrazvukového rozměrového měřiče pro sledování změn vnitřního průměru na kratší ose levé komory. Správného umístění endokardiálních krystalů se při operační implantaci dosáhlo při takové poloze krystalů, při níž měl dosažený signál největší amplitudu a nejkratší dobu průchodu. Na volnou stěnu pravé komory se připojila stimulační elektroda model 5069, Medtronic Inc., Minneapolis, MN, a stimulační elektroda z nerezavějící oceli se připojila na ouško levé předsíně. Izolovala se levá ohnutá věnčitá tepna a k první uzavřené marginální větvi se proximálně a distálně operativně připojily dva hydraulické okluzory z hadiček Tygon. Vodiče a katetry se vyvedly mezi lopatky zvířete, incize byla po vrstvách uzavřena a z hrudní dutiny byl evakuován vzduch. (Viz obrázek 8).

Stupeň B:

Experimentální měření

Hemodynamické záznamy byly pořízeny pomocí datového magnetofonu (páskového registračního zařízení pro registraci

dat) RD-130TE, TEAC, Montebello, CA) a vícekanálového oscilografu MT95K2, Atro-Med, West Warwick, RI). Tlaky v aortě a levé předsíni byly měřeny pomocí tenzometrického manometru firmy Statham Instruments, Oxnard, CA, in vitro kalibrovaného pomocí rtuťového manometru připojeného ke katetru naplněnému tekutinou. Polovodičový manometr levé komory byl křížově kalibrován s měřením tlaku v aortě a levé předsíni. Hodnota rychlosti změny tlaku v levé komoře LV dp/dt se získávala elektronickou derivací signálu tlaku v levé komoře. Krevní průtok se měřil objemovým průtokoměrem (T208, Transonic System Inc., Ithaca, NY). Střední tepenný tlak, tlaky v levé předsíni a pulmonální průtok krve (minutový srdeční objem) se měřily pomocí zesilovače s filtrem. Tepový objem se vypočítal jako podíl minutového srdečního objemu a srdeční tepové frekvence. Minutový srdeční objem se pomocí tělesné hmotnosti převedl na srdeční index. Rozměry levé komory se měřily ultrazvukovým rozměrovým měřidlem doby průchodu (Model 203, Triton Technology Inc., San Diego, CA). Celkový odpor periferního řečiště se vypočítal jako podíl středního arteriálního tlaku a minutového srdečního objemu. EDD - rozměr levé komory na kratší ose na konci diastoly (enddiastolický rozměr) se měřil na vzestupné hraně signálu LV dp/dt . ESD - rozměr levé komory na konci systoly (endsystolický rozměr) se měřil při maximu negativní hodnoty dp/dt . Procentuální zmenšení vnitřního průměru levé komory se vypočítalo jako $(EDD - ESD)/EDD \cdot 100$. Střední rychlost zkrácení obvodových vláken levé komory (V_{cf}) se vypočítala z rozměrových měření pomocí vzorce: $(EDD - ESD)/EDD / \text{ejekční doba (sec}^{-1}\text{)}$. Ejekční doba se měřila jako interval mezi maximální a minimální LV dp/dt . Kardiotačometr aktivovaný pulsem levé komory zajišťoval okamžitý i kontinuální záznam srdeční frekvence.

Stupeň C:Model srdečního selhání

Pokusy byly zahájeny 10-14 dní po operaci, když se vepři již plně po operaci zotavili. V pooperačním období byli vepři z cvičných důvodů drženi na úvazku. K srdečnímu selhání došlo v důsledku progresivní ischemie myokardu způsobené dvěma okluzemi věnčitých tepen, po kterých následovala přerušovaná ventrikulární stimulace. Brzy po pooperačním hemodynamickém kontrolním monitoringu se uzavřela levá ohnutá věnčitá tepna nafouknutím distálně implantovaného hydraulického okluzoru. Asi 48 hodin po první okluzi se nafoukl proximálně implantovaný okluzor věnčité tepny. Jeden až dva dny po druhém infarktu myokardu se pravá komora stimulovala rychlostí 190-210 úderů/min. pomocí programovatelného zevního kardiostimulátoru (model EV4543, Pace Medical, Waltham, MA). Stimulování pokračovalo 1 týden a pak se na 3 dny ukončilo. Tato operace se opakovala dalšími 1-2 cykly, až srdeční selhání bylo zjevné a hemodynamické parametry byly stabilní.

Stupeň D:Experimentální protokoly

Hemodynamické experimenty se prováděly po 2 cyklech tachykardické stimulace při postižení zkušebního zvířete myokardiální ischemií, jakmile se jeho srdeční selhání stabilizovalo. Při experimentech byli vepři při plném vědomí a v klidu drženi na úvazku. Zkoušená sloučenina rozpuštěná v nasyceném hydrogenuhličitanu sodném (10 % obj.) a 0,9% solance (90 % obj.) se při koncentraci 2 mg/ml studovala na čtyřech vepřích při plném vědomí postižených selháním srdce. Ve dvouminutových periodách jim byla intravenózně vstříknuta

dávka 0,5 mg/kg a hemodynamika se průběžně zaznamenávala před a 90 minut po injekci zkušební látky do všech čtyř vepřů. U dvou z těchto vepřů registrace pokračovala až do 3 hodin po vstříknutí zkušební sloučeniny. Vehikulum bylo testováno v jiných dnech. V oddělených dnech se rovněž zkoušely účinky celkové dávky 0,1 až 0,5 $\mu\text{g/kg}$ endothelinu-1 (Peptide Institute, Inc., Osaka, Japonsko) podávané před a 90 minut po vstříknutí zkoušené sloučeniny třem vepřům v dávkách 0,1 $\mu\text{m/kg}$ endothelinu-1 v etapě rozvoje srdečního selhání pro zjištění rozsahu blokování endothelinu zkoušenou sloučeninou. ET-1 se rozpustil v 0,1 NaHCO_3 (95 % obj.) a 0,9 % solanky (95 % obj.) při koncentraci 20 $\mu\text{g/ml}$.

Stupeň E:

Všechny údaje byly ukládány v počítači ASTM 4/d. Údaje před a po vzniku srdečního selhání byly srovnávány za použití Studentova t-testu pro zdvojená data. Údaje na základní křivce (baseline) a údaje po vstříknutí zkoušené sloučeniny byly rovněž srovnávány za použití Studentova t-testu pro zdvojená data a Bonferroniho korekce. Všechny hodnoty jsou vyjádřeny jako střední $\pm$ S.E. Statistický význam se přiznává úrovni $p < 0,05$.

Příklad 3:

Experimentální protokol za použití antagonisty endothelinu:

Sloučenina 1

Stupeň A:

Hemodynamická studie s použitím sloučeniny 1

Hemodynamické experimenty se prováděly po 2 cyklech tachykardické stimulace při postižení zkušebního zvířete myokardiální ischemií, jakmile se jeho srdeční selhání stabilizovalo. Při experimentech byli vepři při plném vědomí

a v klidu drženi na úvazku. Sloučenina 1 rozpuštěná v nasyceném hydrogenuhlíčitanu sodném (10 % obj.) a 0,9% solance (90 % obj.) se při koncentraci 2 mg/ml studovala na čtyřech vepřích při plném vědomí, postižených selháním srdce. Ve dvouminutových periodách jim byla intravenózně vstříknuta dávka 0,5 mg/kg a hemodynamika se průběžně zaznamenávala před a 90 minut po injekci zkušební látky do všech čtyř vepřů. U dvou z těchto vepřů registrace pokračovala až do 3 hodin po vstříknutí zkušební sloučeniny. Vehikulum bylo testováno v jiných dnech. V oddělených dnech se rovněž zkoušely účinky celkové dávky 0,1 až 0,5 μ g/kg endothelinu-1 (Peptide Institute, Inc., Osaka, Japonsko) podávané před a 90 minut po vstříknutí zkoušené sloučeniny třem vepřům v dávkách 0,1 μ m/kg endothelinu-1 v etapě rozvoje srdečního selhání pro zjištění rozsahu blokování endothelinu zkoušenou sloučeninou. ET-1 se rozpustil v 0,1 NaHCO₃ (95 % obj.) a 0,9 % solanky (95 % obj.) při koncentraci 20 μ g/ml. Pro srovnávací účely byly v jiných dnech zkoušeny účinky intravenózní injekce sloučeniny 2 (enalaprilat) při dávkách 1 mg/kg a 4 mg/kg na třech vepřích použitých ke zkoušení sloučeniny 2 (?) a jednom dalším vepři. Sloučenina 2 byla rozpuštěna v 0,9% solance.

Stupeň B

Základní hemodynamické hodnoty před a po vzniku srdečního selhání

Tabulky 1 a 2 shrnují základní (baseline) funkce levé komory a systémovou vaskulární dynamiku před (tj. po operativní kontrole) a po selhání srdce vyvolaném opakovanými infarkty myokardu ve spojení s přerušovanou tachykardickou zátěží vepřů při plném vědomí. Srdeční selhání jako následek nejméně 2 cyklů tachykardické

stimulace při poškození myokardu se projevilo podstatným zvětšením průměru levé komory na konci diastoly ($+ 10,7 \pm 0,4$ mm z $40,2 \pm 3,6$ mm) a zvětšením průměru levé komory na konci systoly ($+ 14,6 \pm 1,1$ mm z $31,2 \pm 2,7$ mm) a vzrůstem středního tlaku v levé přesíni ($+ 19 \pm 3$ mm Hg z 4 ± 2 mm Hg). Hodnoty rychlosti změny tlaku v levé komoře, frakčního zkrácení levé komory, Vcf (rychlosti zkrácení obvodových vláken levé komory) a srdečního indexu značně poklesly o 45 ± 4 , 54 ± 6 , 46 ± 1 a 29 ± 8 %. Rovněž celkový odpor periferního řečiště podstatně vzrostl ($+46 \pm 14$ %), zatímco střední tepenný tlak a srdeční tepová frekvence se nezměnily. Kromě těchto hemodynamických změn zřejmých z obrázků 1 a 2 bylo srdeční selhání, zvláště v pokročilých stádiích, zřejmé z anorexie, periferních a plicních otoků a snížené aktivity.

Tabulka 1

Základní (baseline) funkce levé komory kontrolních vepřů a vepřů se selháním srdce při plném vědomí

	Kontrola	Srdeční selhání
Průměr levé komory na konci diastoly (mm)	$40,2 \pm 3,6$	$50,9 \pm 3,5^*$
Průměr levé komory na konci systoly (mm)	$31,2 \pm 2,7$	$45,8 \pm 3,6^*$
Frakční zkrácení levé komory (%)	$22,3 \pm 1,5$	$10,3 \pm 1,3^*$
Vcf (sec^{-1})	$1,1 \pm 0,1$	$0,6 \pm 0,0^*$
LV dP/dt (mm Hg/sec)	3012 ± 153	$1681 \pm 184^*$

*Značně se liší od kontrolních testů, $p < 0,05$.

Údaje jsou střední $\pm$ SE, $n = 3$, avšak pro LV dP/dt $n = 4$.

Tabulka 2

Základní (baseline) srdeční a systémová hemodynamika kontrolních vepřů a vepřů se selháním srdce při plném vědomí

	Kontrola	Srdeční selhání
Střední tepenný tlak (mm Hg)	90±3	88±5
Střední tlak v levé předsíni (mm Hg)	4±2	23±3*
Srdeční index (ml/min/kg)	123±11	86±9*
Celkový odpor periferního řečiště (mm Hg/ml/min/kg)	0,73±0,06	1,04±0,09*
Srdeční (tepová) frekvence (úderů/min)	139±4	143±15

*Značně se liší od kontrolních testů, $p < 0,05$.

Údaje jsou střední $\pm$ SE s $n = 4$.

Stupeň C

Účinky sloučeniny 1 na hemodynamiku při selhání srdce

Časový průběh hemodynamických změn po intravenózním podávání sloučeniny 1 (0,5 mg/kg) ukazují obrázky 3 a 4. Tabulky 3 a 4 sumarizují funkci levé komory a systémové hemodynamické odezvy na sloučeninu 1 15 minut a 60 minut po podání sloučeniny 1. Obrázky 1 a 2 ukazují výsledky měření srdeční a systémové dynamiky před a po vzniku srdečního selhání stejně jako 60 minut po podání sloučeniny 1 v etapě selhání srdce.

Sloučenina 1 hlavně vyvolávala trvalý vzrůst srdečního indexu a dlouhodobý pokles středního tepenného tlaku a celkového odporu periferního řečiště. Například střední arteriální tlak po 60 minutách po podání sloučeniny 1 významně poklesl o $10 \pm 2 \%$ a srdeční index se zvýšil o $17 \pm 4 \%$. Proto účinkem sloučeniny 1 celkový odpor periferního

řečiště významně poklesl o $22 \pm 3 \%$, což v zásadě umožnilo navrácení zvýšeného vaskulárního odporu při selhání srdce zpět na hodnoty před selháním (obrázek 1). I když sloučenina 1 také snižovala tlak v levé předsíni a zvyšovala srdeční tepovou frekvenci, tyto změny nebyly statisticky významné. Vcf (rychlost zkrácení obvodových vláken) se zvýšila o $12 \pm 2 \%$, zatímco LV dP/dt, průměr levé komory na konci diastoly a na konci systoly a frakční zkrácení levé komory sloučenina 1 neovlivnila. Vehikulum nevyvolalo během 180 minut pozorování žádné významné změny (obrázky 3 a 4).

Příznivé účinky akutního podání sloučeniny 1 v tomto modelu selhání srdce byly především zásluhou zvratu zvýšeného vaskulárního odporu.

Tabulka 3

Účinky intravenózního vstříknutí sloučeniny 1 (0,5 mg/kg) na funkci levé komory vepřů při plném vědomí postižených selháním srdce

	Základní hodnoty (baseline)	Změna proti základním (baseline) hodnotám	
		15 min.	60 min.
Průměr levé komory na konci diastoly (mm)	$50,9 \pm 3,5$	$+0,1 \pm 0,2$	$+0,2 \pm 0,3$
Průměr levé komory na konci systoly (mm)	$45,8 \pm 3,6$	$-0,3 \pm 0,3$	$-0,2 \pm 0,3$
Frakční zkrácení levé komory (%)	$10,3 \pm 1,3$	$+0,6 \pm 0,2$	$0,7 \pm 0,2$
Vcf (sec^{-1})	$0,60 \pm 0,04$	$0,05 \pm 0,01^*$	$+0,07 \pm 0,02^*$
Rychlost změny tlaku v levé komoře (mm Hg/sec)	1681 ± 184	$+25 \pm 40$	56 ± 65

* Značně se liší od kontrolních testů, $p < 0,05$.

Údaje jsou střední $\pm$ SE s $n = 3$, ale pro LVdP/dt $n = 4$.

Tabulka 4:

Účinky intravenózní injekce sloučeniny 1 (0-5 mg/kg) na srdeční a systémovou hemodynamiku vepřů se selháním srdce při plném vědomí

	Základní hodnoty (baseline)	Změna proti základním hodnotám (baseline)	
		15 min.	60 min.
Tlak v levé předsíni (mm Hg)	23 $\pm$ 3	-4 $\pm$ 2	-2 $\pm$ 2
Střední arteriální tlak (mm Hg)	88 $\pm$ 5	-10 $\pm$ 1*	-8 $\pm$ 1*
Srdeční index (ml/min/kg)	86 $\pm$ 9	+14 $\pm$ 2*	+13 $\pm$ 2*
Celkový odpor periferního řečiště	1,04 $\pm$ 0,09	-0,25 $\pm$ 0,03*	-0,024 $\pm$ 0,05
Srdeční frekvence (úderů /min)	143 $\pm$ 15	+5 $\pm$ 5	+7 $\pm$ 5

*Značně se liší od kontrolních testů, $p < 0,025$.

Údaje jsou střední $\pm$ SE s $n = 4$.

Stupeň D:

Účinky sloučeniny 1 při selhání srdce ve srovnání se sloučeninou 2

Obrázek 5 srovnává účinky intravenózního podávání sloučeniny 1 (0,5 mg/kg) a sloučeniny 2 (enalaprilat) v dávkách 1 mg/kg nebo 4 mg/kg na celkový odpor periferního řečiště vepřů postižených srdečním selháním při plném vědomí. I když účinky nezávisely na použitých dávkách, což svědčí o maximálním dosažitelném účinku, obě dávky sloučeniny 2 významně snižovaly celkový odpor periferního

řečiště během 90minutového pozorování na shodnou úroveň. Snížení celkového odporu periferního řečiště při podávání sloučeniny 1 (0,5 mg/kg) bylo větší než snížení vyvolané některou z dávek sloučeniny 2. Obrázek 6 srovnává změny středního tepenného tlaku, rychlosti tlakových změn v levé komoře, minutového srdečního objemu a celkového odporu periferního řečiště 60 minut po podání sloučeniny 1 nebo 2.

Stupeň E:

Účinky ET-1 v přítomnosti a nepřítomnosti sloučeniny 1 při selhání srdce

Obrázek 7 ukazuje účinky kumulativní intravenózně podávané dávky ET-1 (celková dávka 0,5 μ g/kg) v injekcích na střední arteriální tlak, střední tlak v levé předsíni, celkový odpor periferního řečiště a srdeční frekvenci před a po intravenózním podání sloučeniny 1 v dávce 0,5 mg/kg. Et-1 vyvolával značné a na použité dávce závislé zvýšení středního tepenného tlaku, středního tlaku v levé předsíni a celkového odporu periferního řečiště. Srdeční frekvence klesla, ale ne v závislosti na velikosti dávky. Hemodynamická odezva vůči ET-1 se zřetelně zmírnila po podání sloučeniny 1, což naznačuje, že dávka sloučeniny 1 ve výši 0,5 mg/kg intravenózně je schopna významně blokovat účinky exogenního ET-1.

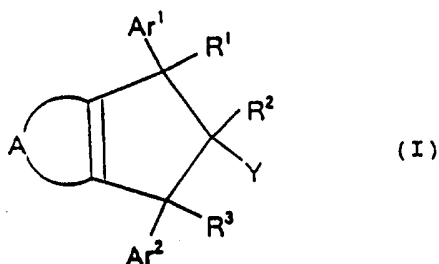
Sloučenina 1 v dávce 0,5 mg/kg intravenózně snižovala zvýšený vaskulární odpor, ale neovlivnila myokardiální kontraktilitu vepřů při plném vědomí postižených selháním srdce. Tento akutní účinek sloučeniny 1 byl větší než účinek sloučeniny 2 v množství 1 mg/kg nebo 4 mg/kg intravenózně. Tyto příznivé účinky sloučeniny 1 v tomto modelu srdečního selhání byly přisuzovány antagonismu vůči receptoru ET, protože hemodynamické odezvy na působení ET-1 byly zřetelně

20.10.98

potlačovány toutéž dávkou sloučeniny 1.

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Farmaceutická kompozice pro prevenci a/nebo léčbu srdečního selhání a ventrikulární dysfunkce u teplokrevných živočichů, v y z n a č u j í c í s e t í m , ž e zahrnuje terapeuticky účinné množství antagonisty endothelinu vzorce I



nebo jeho farmaceuticky přijatelné soli, ve kterém:
každý Ar¹ a Ar² je nezávisle fenylová skupina, thienylová skupina, pyridylová skupina, indolylová skupina, benzofuranylová skupina nebo dihydrobenzofuranylová skupina, přičemž případný vodíkový atom nebo atomy na aromatickém kruhu mohou být nahrazeny jednou až čtyřmi skupinami vybranými ze skupiny sestávající z atomu halogenu, hydroxylové skupiny, aminoskupiny, karboxylové skupiny, C₁-C₆ alkoxykarbonylové skupiny, mono- nebo di- C₁-C₆ alkylaminokarbonylové skupiny, karbamoylové skupiny, tetrazol-5-ylové skupiny, methylenedioxy skupiny, C₁-C₆ alkoxy skupiny, C₂-C₆ alkenyloxy skupiny, mono- nebo di- C₁-C₆ alkylaminoskupiny, C₁-C₆ alkyl skupiny, C₂-C₆ alkenyl skupiny a C₂-C₆ alkynyl skupiny (za předpokladu, že C₁-C₆ alkoxy skupina, C₂-C₆ alkenyloxy skupina, mono- nebo di- C₁-C₆ alkylaminoskupina, C₁-C₆ alkylová skupina, C₂-C₆ alkenylová skupina a C₂-C₆ alkynylová skupina mohou být substituovány jednou až třemi skupinami vybranými ze skupiny sestávající

z fenylové skupiny, pyridylové skupiny, imidazolylové skupiny, hydroxylové skupiny, C_1 - C_6 alkoxylové skupiny, aminoskupiny, mono- nebo di- C_1 - C_6 alkylaminoskupiny, hydroxy (C_1 - C_6)alkylkarbonylové skupiny, C_1 - C_6 acyloxy(C_1 - C_6)alkylkarbonylové skupiny, karboxy(C_1 - C_6)alkoxykarbonylové skupiny, karboxy(C_1 - C_6)alkoxykarbonyl(C_1 - C_6)alkoxykarbonylové skupiny, C_1 - C_6 alkoxykarbonylové skupiny, mono- nebo di- (C_1 - C_6) alkylaminokarbonylové skupiny, karbamoylové skupiny, C_1 - C_6 alkylsulfonylaminokarbonylové skupiny, tetrazol-5-ylaminokarbonylové skupiny, karboxylové skupiny, SO_3H , PO_3H_2 , tetrazol-5-ylové skupiny, 2-oxo-3H-1,2,3,5-oxathiadiazol-4-ylové skupiny a 5-oxo-4H-1,2,4-oxadiazol-3-ylové skupiny (za předpokladu, že když jsou vybrány jako substituenty hydroxylová skupina a karboxylová skupina, mohou spolu tvořit laktonový kruh));

každý R^1 , R^2 a R^3 je nezávisle vodíkový atom, hydroxylová skupina nebo C_1 - C_6 alkylová skupina, nebo R^1 a R^2 , nebo R^2 a R^3 spolu tvoří jednoduchou vazbu;

Y je skupina $-CO-R^4$ (kde R^4 je hydroxylová skupina, aminoskupina, C_1 - C_6 alkoxykupina, mono- nebo di- (C_1 - C_6)alkylaminoskupina, C_1 - C_6 alkylsulfonylaminoskupina, nebo arylsulfonylaminoskupina nebo aryl(C_1 - C_6)alkylsulfonylaminoskupina, kde případný vodíkový atom nebo atomy na arylovém kruhu mohou být nahrazeny C_1 - C_6 alkylovou skupinou, SO_3H , PO_3H_2 , tetrazol-5-ylovou skupinou, 2-oxo-3H-1,2,3,5-oxathiadiazol-4-ylovou skupinou nebo 5-oxo-4H-1,2,4-oxadiazol-3-ylovou skupinou; a

A je skupina, jež spolu se sousední dvojnou vazbou uhlík-uhlík tvoří pěti- nebo šestičlenný heteroaromatický kruh zahrnující 1 až 4 heteroatomy vybrané ze skupiny, kterou tvoří atom dusíku, atom kyslíku a atom síry (za předpokladu, že případný 1 nebo 2 vodíkové atomy na heteroaromatickém kruhu mohou být nahrazeny hydroxylovou skupinou, aminovou skupinou, C_1 - C_6 alkoxykupinou, C_1 - C_6

alkylthioskupinou, halogenovým atomem, kyanovou skupinou, nitroskupinou, mono- nebo di-(C₁-C₆)alkylaminoskupinou, která může být substituována hydroxylovou skupinou na alkyly, C₃-C₈ cykloalkylaminoskupinou, která může být substituována hydroxylovou skupinou na alkylové nebo alkylenové skupině, C₃-C₈ cykloalkyl(C₁-C₆)alkylaminoskupinou, která může být substituována hydroxylovou skupinou na alkylové nebo alkylenové skupině, N-(C₁-C₆ alkyl)-N-(C₃-C₈ cykloalkyl)aminoskupinou, která může být substituována hydroxylovou skupinou na alkylové nebo alkylenové skupině, N-(C₁-C₆ alkyl)-N-(aroyl)aminoskupinou, která může být substituována hydroxylovou skupinou na alkylové skupině, C₄-C₇ cyklickou iminoskupinou, která může být substituována hydroxylovou skupinou na alkylenové skupině, karboxylovou skupinou, C₁-C₆ alkoxykarbonylovou skupinou, formylovou skupinou, C₂-C₆ alkanoylovou skupinou, aroylovou skupinou, nebo C₁-C₆ alkylovou skupinou, C₃-C₈ cykloalkylovou skupinou, C₃-C₈ cykloalkyl(C₁-C₆)alkylovou skupinou, C₂-C₆ alkenylovou skupinou nebo C₂-C₆ alkinylovou skupinou, které mohou být substituovány 1 až 3 substituenty vybranými ze skupiny složené z hydroxylové skupiny, aminoskupiny, C₁-C₆ alkoxykupiny a mono- nebo di-(C₁-C₆)alkylaminoskupiny, a když heteroaromatický kruh obsahuje jeden nebo více dusíkových atomů, může být dusíkový atom (nebo atomy) oxidován za vzniku N-oxidové skupiny), nebo jejich farmaceuticky přijatelných solí.

2. Farmaceutická kompozice podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m , že A je skupina, jež spolu se sousední dvojnou vazbou uhlík-uhlík tvoří pěti- nebo šestičlenný dusíkatý aromatický kruh nebo odpovídající N-oxidový kruh (za předpokladu, že případný 1 nebo 2 vodíkové atomy na heteroaromatickém kruhu mohou být nahrazeny hydroxylovou skupinou, aminovou skupinou, C₁-C₆

alkoxyskupinou, C_1 - C_6 alkylthioskupinou, mono- nebo di- (C_1 - C_6)alkylaminoskupinou, které mohou být substituovány hydroxylovou skupinou na alkylové skupině, C_3 - C_8 cykloalkylaminoskupinou, která může být substituována hydroxylovou skupinou na alkylu nebo alkylenové skupině, C_3 - C_8 cykloalkyl (C_1 - C_6)alkylaminoskupinou, která může být substituována hydroxylovou skupinou na alkylové nebo alkylenové skupině, N- (C_1 - C_6 alkyl)-N- (C_3 - C_8)cykloalkylaminoskupinou, která může být substituována hydroxylovou skupinou na alkylové nebo alkylenové skupině, N- (C_1 - C_6 alkyl)-N-(aroyl)aminoskupinou, která může být substituována hydroxylovou skupinou na alkylové skupině, C_4 - C_7 cyklickou iminoskupinou, která může být substituována hydroxylovou skupinou na alkylenové skupině, nebo C_1 - C_6 alkylovou skupinou, C_3 - C_8 cykloalkylovou skupinou, C_3 - C_8 cykloalkyl (C_1 - C_6)alkylovou skupinou, C_2 - C_6 alkenylovou skupinou nebo C_2 - C_6 alkinylovou skupinou, která může být substituována 1 až 3 substituenty vybranými ze skupiny složené z hydroxylové skupiny, aminoskupiny, C_1 - C_6 alkoxyskupiny a mono- nebo di- (C_1 - C_6)alkylaminoskupiny).

3. Farmaceutická kompozice podle nároku 1,

v y z n a č u j í c í s e t í m , že A je skupina, jež spolu se sousední dvojnou vazbou uhlík-uhlík tvoří pyridinový, pyrimidinový, pyridazinový, pyrazinový nebo thiazolový kruh; každý Ar^1 a Ar^2 je nezávisle fenylová skupina, thienylová skupina nebo dihydrobenzofuranylová skupina, v níž případný vodíkový atom nebo atomy na aromatickém kruhu mohou být nahrazeny jednou až čtyřmi skupinami vybranými ze skupiny sestávající z atomu halogenu, hydroxylové skupiny, aminoskupiny, methylenedioxyskupiny, C_1 - C_6 alkoxyskupiny, C_2 - C_6 alkenyloxyskupiny, mono- nebo di- C_1 - C_6 alkylaminoskupiny, C_1 - C_6 alkylskupiny, C_2 - C_6 alkenylskupiny a C_2 - C_6 alkinylskupiny (za předpokladu, že uvedená C_1 - C_6

alkoxyskupina, C₂-C₆ alkenyloxyskupina, mono- nebo di-C₁-C₆ alkylaminoskupina, C₁-C₆ alkylskupina, C₂-C₆ alkenylskupina a C₂-C₆ alkynylskupina může být substituována jednou až třemi skupinami vybraným ze skupiny sestávající z fenylové skupiny, pyridylové skupiny, imidazolylové skupiny, hydroxylové skupiny, C₁-C₆ alkoxylové skupiny, aminoskupiny, mono- nebo di- C₁-C₆ alkylaminoskupiny, hydroxy (C₁-C₆)alkylkarbonylové skupiny, C₁-C₆ acyloxy(C₁-C₆)alkylkarbonylové skupiny, karboxy(C₁-C₆)alkoxykarbonylové skupiny, karboxy(C₁-C₆)alkoxykarbonyl(C₁-C₆)alkoxykarbonylové skupiny, C₁-C₆ alkoxykarbonylové skupiny, mono- nebo di-(C₁-C₆) alkylaminokarbonylové skupiny, karbamoylové skupiny, C₁-C₆ alkylsulfonylaminokarbonylové skupiny, tetrazol-5-ylaminokarbonylové skupiny, karboxylové skupiny, tetrazol-5-ylové skupiny, 2-oxo-3H-1,2,3,5-oxathiadiazol-4-ylové skupiny a 5-oxo-4H-1,2,4-oxadiazol-3-ylové skupiny (za předpokladu, že když jsou vybrány jako substituenty hydroxylová skupina a karboxylová skupina, mohou spolu tvořit laktonový kruh));

4. Farmaceutická kompozice podle nároku 1,
v y z n a č u j í c í s e t í m , že A je skupina,
jež spolu se sousední dvojnou vazbou uhlík-uhlík tvoří
pyridinový kruh.

5. Farmaceutická kompozice podle nároku 1,
v y z n a č u j í c í s e t í m , že antagonist
endothelinu je

6-Ethoxykarbonyl-5-(3,4-methylenedioxyfenyl)-7-
(4-methoxyfenyl)cyklopenteno[1,2-b]pyridin,
(5RS, 6SR, 7SR)-6-Karboxy-5-(3,4-methylenedioxyfenyl)-7-
(4-methoxyfenyl)cyklopenteno[1,2-b]pyridin,

6-Ethoxykarbonyl-5,7-difenylcyklopenteno[1,2-b]pyridin,
(5RS, 6SR, 7SR)-6-Karboxy-5,7-difenylcyklopenteno-

[1,2-b]pyridin,

6-Ethoxykarbonyl-5,7-di(4-methoxyfenyl)-
cyklopenteno[1,2-b]pyridin,

(5RS,6SR,7SR)-6-Karboxy-5,7-di-
(4-methoxyfenyl)cyklopenteno[1,2-b]pyridin,

6-Ethoxykarbonyl-5,7-di(3,4-methylendioxyfenyl)-
cyklopenteno[1,2-b]pyridin,

(5RS,6SR,7SR)-6-Karboxy-5,7-di(3,4-methylendioxyfenyl)-
cyklopenteno[1,2-b]pyridin,

6-Ethoxykarbonyl-7-(3,4-methylendioxyfenyl)-5-
(4-methoxyfenyl)-7-(3,4-methylendioxyfenyl)cyklopenteno-
[1,2-b]pyridin,

(5RS,6SR,7SR)-6-Karboxy-7-(3,4-methylendioxyfenyl)-5-
(4-methoxyfenyl)cyklopenteno[1,2-b]pyridin,

6-Ethoxykarbonyl-5-fenyl-7-(4-methoxyfenyl)-
cyklopenteno[1,2-b]pyridin,

(5RS,6SR,7SR)-6-Karboxy-5-fenyl-7-(4-methoxyfenyl)-
cyklopenteno[1,2-b]pyridin,

6-Ethoxykarbonyl-7-fenyl-5-(4-methoxyfenyl)-
cyklopenteno[1,2-b]pyridin,

(5RS,6SR,7SR)-6-Karboxy-7-fenyl-5-(4-methoxyfenyl)-
cyklopenteno[1,2-b]pyridin,

6-Ethoxykarbonyl-5-fenyl-7-(3,4-methylendioxyfenyl)-
cyklopenteno[1,2-b]pyridin,

(5RS,6SR,7SR)-6-Karboxy-5-fenyl-7-
(3,4-methylendioxyfenyl)cyklopenteno[1,2-b]pyridin,

6-Ethoxykarbonyl-7-fenyl-5-(3,4-methylendioxyfenyl)-
cyklopenteno[1,2-b]pyridin,

(5RS,6SR,7SR)-6-Karboxy-7-fenyl-5-
(3,4-methylendioxyfenyl)cyklopenteno[1,2-b]pyridin,

(5RS,6SR,7SR)-6-Karboxy-7-(3,4-methylendioxyfenyl)-5-
(4-methoxyfenyl)cyklopenteno[1,2-c]pyridin,

(5RS,6SR,7SR)-6-Karboxy-5-(3,4-methylendioxyfenyl)-7-
(4-methoxyfenyl)cyklopenteno[1,2-c]pyridin,

(5RS, 6SR, 7SR) -6-Karboxy-2-propoxy-5-(3,4-methylenedioxyfenyl)-7-(4-methoxyfenyl)cyklopenteno-[1,2-b]pyridin,

(5RS, 6SR, 7SR) -6-Karboxy-2-methyl-5-(3,4-methylenedioxyfenyl)-7-(4-methoxyfenyl)cyklopenteno-[1,2-b]pyridin,

(5RS, 6SR, 7SR) 2-Butyl-6-karboxy-5-(3,4-methylenedioxyfenyl)-7-(4-methoxyfenyl)cyklopenteno-[1,2-b]pyridin,

(5RS, 6SR, 7SR) -6-Karboxy-2-ethylaminomethyl-5-(3,4-methylenedioxyfenyl)-7-(4-methoxyfenyl)cyklopenteno-[1,2-b]pyridin,

(5RS, 6SR, 7SR) -6-Karboxy-5-(3,4-methylenedioxyfenyl)-7-(4-methoxyfenyl)cyklopenteno[1,2-b]pyridin, N-oxid

(5RS, 6SR, 7SR) -6-Karbamoyl-5-(3,4-methylenedioxyfenyl)-7-(4-methoxyfenyl)cyklopenteno[1,2-b]pyridin,

(5RS, 6SR, 7SR) -6-Methansulfonylaminokarbonyl-5-(3,4-methylenedioxyfenyl)-7-(4-methoxyfenyl)cyklopenteno-[1,2-b]pyridin,

(5RS, 6SR, 7SR) -6-(4-Isopropylbenzensulfonylaminokarbonyl)-5-(3,4-methylenedioxyfenyl)-7-(4-methoxyfenyl)cyklopenteno-[1,2-b]pyridin,

6-Karboxy-5-hydroxy-5-(3,4-methylenedioxyfenyl)-7-(4-methoxyfenyl)cyklopent-1,4-dieno[1,2-b]pyridin,

(5RS, 6SR, 7SR) -6-Karboxy-7-(2-karboxymethoxy-4-methoxyfenyl)-5-(3,4-methylenedioxyfenyl)cyklopenteno-[1,2-b]pyridin,

(5RS, 6SR, 7SR) -6-Karboxy-5-(2-karboxymethoxy-4-methoxyfenyl)-7-(3,4-methylenedioxyfenyl)cyklopenteno-[1,2-c]pyridin,

(5RS, 6SR, 7SR) -6-Karboxy-7-(2-hydroxy-4-methoxyfenyl)-5-(3,4-methylenedioxyfenyl)cyklopenteno[1,2-b]pyridin,

(5RS, 6SR, 7SR) -6-Karboxy-7-[2-(2-hydroxyethoxy)-4-

methoxyfenyl]-5-(3,4-methylenedioxyfenyl)cyklopenteno-
[1,2-b]pyridin,

(5RS, 6SR, 7SR)-6-Karboxy-7-[2-(2-methylaminoethoxy)-4-methoxyfenyl]-5-(3,4-methylenedioxyfenyl)cyklopenteno-
[1,2-b]pyridin,

(5RS, 6SR, 7SR)-6-Karboxy-2-ethoxymethyl-7-(4-methoxyfenyl)-5-(3,4-methylenedioxyfenyl)cyklopenteno-
[1,2-b]pyridin,

(5RS, 6SR, 7SR)-6-Karboxy-7-(4-methoxyfenyl)-5-(3,4-methylenedioxyfenyl)-2-propylcyklopenteno[1,2-b]pyridin,

(5RS, 6SR, 7SR)-6-Karboxy-2-isobutyl-7-(4-methoxyfenyl)-5-(3,4-methylenedioxyfenyl)cyklopenteno[1,2-b]pyridin,

6-Karboxy-7-hydroxy-7-(4-methoxyfenyl)-5-(3,4-methylenedioxyfenyl)cyklopent-1,3-dieno[1,2-b]pyridin,

6-Karboxy-5-hydroxy-7-(4-methoxyfenyl)-5-(3,4-methylenedioxyfenyl)-2-propylcyklopent-1,3-dieno-
[2,1-b]pyridin,

(5RS, 6SR, 7SR)-6-Karboxy-5-hydroxy-7-(4-methoxyfenyl)-5-(3,4-methylenedioxyfenyl)cyklopenteno[1,2-b]pyridin,

(5RS, 6SR, 7SR)-6-Karboxy-7-(4-hydroxyfenyl)-5-(3,4-methylenedioxyfenyl)cyklopenteno[1,2-b]pyridin,

(5RS, 6SR, 7SR)-6-Karboxy-7-[4-(2-hydroxyethoxy)fenyl]-5-(3,4-methylenedioxyfenyl)cyklopenteno[1,2-b]pyridin,

(5RS, 6SR, 7SR)-6-Karboxy-7-[4-(2-methylaminoethoxy)fenyl]-5-(3,4-methylenedioxyfenyl)cyklopenteno[1,2-b]pyridin,

(5RS, 6SR, 7SR)-6-Karboxy-7-(4-hydroxymethylfenyl)-5-(3,4-methylenedioxyfenyl)cyklopenteno[1,2-b]pyridin,

(5RS, 6SR, 7SR)-6-Karboxy-5-(3,4-methylenedioxyfenyl)-7-(3-thienyl)cyklopenteno[1,2-b]pyridin,

(5RS, 6SR, 7SR)-7-(4-Methoxyfenyl)-5-(3,4-methylenedioxyfenyl)-6-(2-oxo-3H-1,2,3,5-oxathiadiazol-4-yl)cyklopenteno[1,2-b]pyridin,

(5RS, 6SR, 7SR)-6-(5-0xo-4H-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-5-(3,4-methylenedioxyfenyl)-7-(4-methoxyfenyl)cyklopenteno-

23.03.99

[1,2-b]pyridin,

(5RS,6SR,7SR)-6-Tetrazol-5-yl)-5-

(3,4-methylenedioxyfenyl)-7-(4-methoxyfenyl)cyklopenteno-

[1,2-b]pyridin,

(5RS,6SR,7SR)-5-(3,4-methylenedioxyfenyl)-6-

methoxykarbonyl-7-(4-methoxyfenyl)cyklopenteno-

[1,2-b]pyridin,

(5RS,6SR,7SR)-7-(2-Ethoxykarbonylmethoxy-4-

methoxyfenyl)-6-karboxy-5-(3,4-methylenedioxyfenyl)-

cyklopenteno[1,2-b]pyridin,

(5RS,6SR,7SR)-6-Karboxy-7-[2-(tertrazol-5-

ylaminokarbonylmethoxy)-4-methoxyfenyl]-5-

(3,4-methylenedioxyfenyl)cyklopenteno[1,2-b]pyridin,

(5RS,6SR,7SR)-7-(2-Karbamoylmethoxy-4-methoxyfenyl)-6-

karboxy-5-(3,4-methylenedioxyfenyl)cyklopenteno-

[1,2-b]pyridin,

(5RS,6SR,7SR)-6-Karboxy-7-

(2-methansulfonylaminokarbonylmethoxy-4-methoxyfenyl)-5-

(3,4-methylenedioxyfenyl)cyklopenteno[1,2-b]pyridin,

(5RS,6SR,7SR)-6-Karboxy-7-[2-(tertrazol-5-ylmethoxy)-4-

methoxyfenyl]-5-(3,4-methylenedioxyfenyl)cyklopenteno-

[1,2-b]pyridin,

(5RS,6SR,7SR)-6-Karboxy-7-

[2-(1-methoxykarbonylpropoxy)-4-methoxyfenyl]-5-

(3,4-methylenedioxyfenyl)cyklopenteno[1,2-b]pyridin,

(5RS,6SR,7SR)-6-Karboxy-7-

[2-(1-methoxykarbonylpropoxy)-4-methoxyfenyl]-5-

(3,4-methylenedioxyfenyl)cyklopenteno[1,2-b]pyridin,

(5RS,6SR,7SR)-6-Karboxy-7-[2-(1-karboxypropoxy)-4-

methoxyfenyl]-5-(3,4-methylenedioxyfenyl)cyklopenteno-

[1,2-b]pyridin,

(5RS,6SR,7SR)-6-Karboxy-7-[2-(1-karboxypropoxy)-4-

methoxyfenyl]-5-(3,4-methylenedioxyfenyl)cyklopenteno-

[1,2-b]pyridin,

23.03.99

(5RS, 6SR, 7SR) -7-[2-(1-Ethoxykarbonylethoxy)-4-methoxyfenyl]-6-karboxy-5-(3,4-methylendioxyfenyl)-cyklopenteno[1,2-b]pyridin,

(5RS, 6SR, 7SR) -6-Karboxy-7-[2-(1-karboxyethoxy)-4-methoxyfenyl]-5-(3,4-methylendioxyfenyl) cyklopenteno-[1,2-b]pyridin,

(5RS, 6SR, 7SR) -6-Karboxy-7-[2-(2-karboxyethoxy)-4-methoxyfenyl]-5-(3,4-methylendioxyfenyl) cyklopenteno-[1,2-b]pyridin,

(5RS, 6SR, 7SR) -6-Karboxy-7-[2-[2-(2-karboxyethoxykarbonyl)ethoxy]-4-methoxyfenyl]-5-(3,4-methylendioxyfenyl) cyklopenteno[1,2-b]pyridin,

(5RS, 6SR, 7SR) -6-Karboxy-7-[2-[2-[2-(2-karboxyethoxykarbonyl)ethoxykarbonyl]ethoxy]-4-methoxyfenyl]-5-(3,4-methylendioxyfenyl) cyklopenteno-[1,2-b]pyridin,

(5RS, 6SR, 7SR) -6-Karboxy-7-[2-(2-benzyloxy-1-methoxykarbonylethoxy)-4-methoxyfenyl]-5-(3,4-methylendioxyfenyl) cyklopenteno[1,2-b]pyridin,

(5RS, 6SR, 7SR) -6-Karboxy-7-[2-(1-methoxykarbonylethoxy)-4-methoxyfenyl]-5-(3,4-methylendioxyfenyl) cyklopenteno-[1,2-b]pyridin,

(5RS, 6SR, 7SR) -6-Karboxy-7-[2-(2-hydroxy-1-methoxykarbonylethoxy)-4-methoxyfenyl]-5-(3,4-methylendioxyfenyl) cyklopenteno[1,2-b]pyridin,

(5RS, 6SR, 7SR) -6-Karboxy-7-[2-(1-karboxy-2-hydroxyethoxy)-4-methoxyfenyl]-5-(3,4-methylendioxyfenyl) cyklopenteno[1,2-b]pyridin,

(5RS, 6SR, 7SR) -6-Karboxy-7-[2-(1-karboxyethenyl)oxy]-4-methoxyfenyl]-5-(3,4-methylendioxyfenyl) cyklopenteno-[1,2-b]pyridin,

(5RS, 6SR, 7SR) -6-Karboxy-2-hydroxymethyl-5-(3,4-methylendioxyfenyl)-7-(4-methoxyfenyl) cyklopenteno-[1,2-b]pyridin,

23.03.99

(5RS, 6SR, 7SR) -2-Ethoxymethyl-6-karboxy-7-(2-karboxymethoxy-4-methoxyfenyl)-5-(3,4-methylenedioxyfenyl)cyklopenteno[1,2-b]pyridin,
(5RS, 6SR, 7SR) -7-(2-Ethylaminokarbonylmethoxy-4-methoxyfenyl)-2-ethylaminomethyl-6-karboxy-5-(3,4-methylenedioxyfenyl)cyklopenteno[1,2-b]pyridin,
(5RS, 6SR, 7SR) -2-Ethylaminomethyl-6-karboxy-7-(2-karboxymethoxy-4-methoxyfenyl)-5-(3,4-methylenedioxyfenyl)cyklopenteno[1,2-b]pyridin,
(5RS, 6SR, 7SR) -6-Karboxy-7-(2-karboxymethoxy-4-methoxyfenyl)-2-propoxy-5-(3,4-methylenedioxyfenyl)-cyklopenteno[1,2-b]pyridin,
(5RS, 6SR, 7SR) -2-Ethyl-6-karboxy-5-(3,4-methylenedioxyfenyl)-7-(4-methoxyfenyl)cyklopenteno[1,2-b]pyridin,
(5RS, 6SR, 7SR) -6-Karboxy-2-cyklopropyl-5-(3,4-methylenedioxyfenyl)-7-(4-methoxyfenyl)cyklopenteno[1,2-b]pyridin,
(5RS, 6SR, 7SR) -6-Karboxy-2-pentyl-5-(3,4-methylenedioxyfenyl)-7-(4-methoxyfenyl)cyklopenteno[1,2-b]pyridin,
6-Karboxy-5-hydroxy-2-(3-butenyl)-5-(3,4-methylenedioxyfenyl)-7-(4-methoxyfenyl)cyklopent-1,3-dieno[2,1-b]pyridin,
(5RS, 6SR, 7SR) -6-Karboxy-2-(3-butenyl)-5-(3,4-methylenedioxyfenyl)-7-(4-methoxyfenyl)cyklopenteno[1,2-b]pyridin,
(5RS, 6SR, 7SR) -6-Karboxy-2-propylthio-5-(3,4-methylenedioxyfenyl)-7-(4-methoxyfenyl)cyklopenteno[1,2-b]pyridin,
(5RS, 6SR, 7SR) -6-Karboxy-2-propylamino-5-(3,4-methylenedioxyfenyl)-7-(4-methoxyfenyl)cyklopenteno[1,2-b]pyridin,
(5RS, 6SR, 7SR) -6-Karboxy-2-piperidino-5-

(3,4-methylenedioxyfenyl)-7-(4-methoxyfenyl)cyklopenteno-
[1,2-b]pyridin,

(5RS,6SR,7SR)-6-Karboxy-7-(2-karboxymethoxy-4-
methoxyfenyl)-2-butyl-5-(3,4-methylenedioxyfenyl)-
cyklopenteno[1,2-b]pyridin,

(5RS,6SR,7SR)-6-Karboxy-7-(2-karboxymethoxy-4-
methoxyfenyl)-2-propylamino-5-(3,4-methylenedioxyfenyl)-
cyklopenteno[1,2-b]pyridin,

(5RS,6SR,7SR)-6-Karboxy-7-(2-karboxymethylamino-4-
methoxyfenyl)-5-(3,4-methylenedioxyfenyl)cyklopenteno-
[1,2-b]pyridin,

(5RS,7SR)-6-Ethoxykarbonyl-7-(2-karboxymethylamino-4-
methoxyfenyl)-5-(3,4-methylenedioxyfenyl)cyklopenteno-
[1,2-b]pyridin,

(5RS,6SR,7SR)-6-Karboxy-7-(2-pyridyl)-5-
(3,4-methylenedioxyfenyl)cyklopenteno[1,2-b]pyridin,

(5RS,6SR,7SR)-6-Karboxy-5-(3-fluorfenyl)-7-
(4-methoxyfenyl)cyklopenteno[1,2-b]pyridin,

(5RS,6SR,7SR)-6-Karboxy-5-(3-methoxyfenyl)-7-
(4-methoxyfenyl)cyklopenteno[1,2-b]pyridin,

(5RS,6SR,7SR)-6-Karboxy-7-(4-fluorfenyl)-5-
(3,4-methylenedioxyfenyl)cyklopenteno[1,2-b]pyridin,

(5RS,6SR,7SR)-6-Karboxy-5-(2-methoxyfenyl)-7-
(4-methoxyfenyl)cyklopenteno[1,2-b]pyridin,

(5RS,6SR,7SR)-7-[2-(5-Oxo-4H-1,2,4-oxadiazol-3-
ylmethoxy)]-4-methoxyfenyl)-6-karboxy-5-

(3,4-methylenedioxyfenyl)cyklopenteno[1,2-b]pyridin,

6-Karboxy-5-hydroxy-5-(3,4-methylenedioxyfenyl)-7-
(4-methoxyfenyl)cyklopent-1,3-dieno[1,2-b]pyrimidin,

6-Karboxy-5-hydroxy-2-butyl-5-(3,4-methylenedioxyfenyl)-
7-(methoxyfenyl)cyklopent-1,3-dieno[1,2-b]pyrimidin,

(5RS,6SR,7SR)-6-Karboxy-7-[2-(1-karboxypentyloxy)-4-
methoxyfenyl]-5-(3,4-methylenedioxyfenyl)cyklopenteno-
[1,2-b]pyridin,

(5RS, 6SR, 7SR)-6-Karboxy-7-[2-[(E)-2-karboxyethenyl]-4-methoxyfenyl]-5-(3,4-methylenedioxyfenyl)cyklopenteno-[1,2-b]pyridin,

(5RS, 6SR, 7SR)-6-Karboxy-5-(3,4-methylenedioxyfenyl)-7-[2-(2-methoxykarbonylethyl)-4-methoxyfenyl]cyklopenteno-[1,2-b]pyridin,

(5RS, 6SR, 7SR)-6-Karboxy-7-[2-(2-karboxyethyl)-4-methoxyfenyl]-5-(3,4-methylenedioxyfenyl)cyklopenteno-[1,2-b]pyridin,

(5RS, 6SR, 7SR)-6-Karboxy-5-(3,4-methylenedioxyfenyl)-7-[2-(2-methoxykarbonylpropyl)-4-methoxyfenyl]-cyklopenteno[1,2-b]pyridin,

(5RS, 6SR, 7SR)-6-Karboxy-7-[2-(2-karboxypropyl)-4-methoxyfenyl]-5-(3,4-methylenedioxyfenyl)cyklopenteno-[1,2-b]pyridin,

(5RS, 6SR, 7SR)-6-Karboxy-5-(3,4-methylenedioxyfenyl)-7-[2-(2-karboxy-2-propenyl)-4-methoxyfenyl]cyklopenteno-[1,2-b]pyridin,

(5RS, 6SR, 7SR)-6-Karboxy-7-[2-(2-karboxy-2-propenyl)-4-methoxyfenyl]-5-(3,4-methylenedioxyfenyl)cyklopenteno-[1,2-b]pyridin,

(5RS, 6SR, 7SR)-6-Karboxy-7-[2-(1,2-dihydroxy-2-methoxykarbonylethyl)-4-methoxyfenyl]-5-(3,4-methylenedioxyfenyl)cyklopenteno[1,2-b]pyridin,

(5RS, 6SR, 7SR)-6-Karboxy-7-[2-(2-karboxy-1,2-dihydroxyethyl)-4-methoxyfenyl]-5-(3,4-methylenedioxyfenyl)cyklopenteno[1,2-b]pyridin,

(5RS, 6SR, 7SR)-6-Karboxy-7-[2-(3-hydroxy-1-propinyl)-4-methoxyfenyl]-5-(3,4-methylenedioxyfenyl)cyklopenteno-[1,2-b]pyridin,

(5RS, 6SR, 7SR)-6-Karboxy-7-[2-[(Z) (3-hydroxy-1-propenyl)-4-methoxyfenyl]-5-(3,4-methylenedioxyfenyl)-cyklopenteno[1,2-b]pyridin,

(5RS, 6SR, 7SR)-6-Karboxy-7-[2-[(E) (3-hydroxy-1-

23.03.99

propenyl)]-4-methoxyfenyl]-5-(3,4-methylenedioxyfenyl)-
cyklopenteno[1,2-b]pyridin,

(5RS, 6SR, 7SR)-6-Karboxy-7-[2-(3-hydroxypropyl)-4-
methoxyfenyl]-5-(3,4-methylenedioxyfenyl)cyklopenteno-
[1,2-b]pyridin,

(5RS, 6SR, 7SR)-6-Karboxy-7-[2-(1,2-dihydroxyethyl)-4-
methoxyfenyl]-5-(3,4-methylenedioxyfenyl)cyklopenteno-
[1,2-b]pyridin,

(5RS, 6SR, 7SR)-6-Karboxy-7-[2-(1,3-dihydroxypropyl)-4-
methoxyfenyl]-5-(3,4-methylenedioxyfenyl)cyklopenteno-
[1,2-b]pyridin,

(5RS, 6SR, 7SR)-6-Karboxy-7-[2-(2,3-dihydroxypropyl)-4-
methoxyfenyl]-5-(3,4-methylenedioxyfenyl)cyklopenteno-
[1,2-b]pyridin,

(5RS, 6SR, 7SR)-6-Karboxy-7-[2-(1,2,3-trihydroxypropyl)-4-
methoxyfenyl]-5-(3,4-methylenedioxyfenyl)cyklopenteno-
[1,2-b]pyridin,

(5RS, 6SR, 7SR)-6-Karboxy-7-[2-(1,2,3-trihydroxypropyl)-4-
methoxyfenyl]-5-(3,4-methylenedioxyfenyl)cyklopenteno-
[1,2-b]pyridin,

(5RS, 6SR, 7SR)-6-Karboxy-7-[2-(1-karboxy-2-
hydroxyethoxy)-4-methoxyfenyl]-2-propylamino-5-
(3,4-methylenedioxyfenyl)cyklopenteno[1,2-b]pyridin,

(5RS, 6SR, 7SR)-6-Karboxy-7-[2-(1-karboxyethenyloxy)-4-
methoxyfenyl]-2-propylamino-5-(3,4-methylenedioxyfenyl)-
cyklopenteno[1,2-b]pyridin,

(5RS, 6SR, 7SR)-7-(2-ethoxykarbonylmethoxy-4-
methoxyfenyl)-6-karboxy-2-(N-propyl-N-methylamino)-5-
(3,4-methylenedioxyfenyl)cyklopenteno[1,2-b]pyridin,

(5RS, 6SR, 7SR)-6-Karboxy-7-(2-karboxymethoxy-4-
methoxyfenyl)-2-(N-propyl-N-methylamino)-5-
(3,4-methylenedioxyfenyl)cyklopenteno[1,2-b]pyridin,

(5RS, 6SR, 7SR)-6-Karboxy-7-(2-karboxymethoxy-4-
methoxyfenyl)-2-methylamino)-5-(3,4-methylenedioxyfenyl)-

cyklopenteno[1,2-b]pyridin,

(5RS, 6SR, 7SR) -6-Karboxy-7-(2-karboxymethoxy-4-methoxyfenyl) -2-(N,N-dimethylamino) -5-

(3,4-methylendioxyfenyl) cyklopenteno[1,2-b]pyridin,

(5RS, 6SR, 7SR) -6-Karboxy-7-(2-karboxymethoxy-5-terc.butyl-4-methoxyfenyl) -2-methylamino-5-

(3,4-methylendioxyfenyl) cyklopenteno[1,2-b]pyridin,

(5RS, 6SR, 7SR) -2-Amino-6-karboxy-7-(2-karboxymethoxy-4-methoxyfenyl) -5-(3,4-methylendioxyfenyl) cyklopenteno[1,2-b]pyridin,

(5RS, 6SR, 7SR) -6-Karboxy-7-(2-karboxymethoxy-4-methoxyfenyl) -2-[N-benzoyl]-3-hydroxypropylamino] -5-(3,4-methylendioxyfenyl) cyklopenteno[1,2-b]pyridin,

(5RS, 6SR, 7SR) -6-Karboxy-7-(2-karboxymethoxy-4-methoxyfenyl) -2-(3-hydroxypropylamino) -5-

(3,4-methylendioxyfenyl) cyklopenteno[1,2-b]pyridin,

(5RS, 6SR, 7SR) -6-Karboxy-7-(2-karboxymethoxy-4-methoxyfenyl) -2-(2-hydroxyethylamino) -5-

(3,4-methylendioxyfenyl) cyklopenteno[1,2-b]pyridin,

(5RS, 6SR, 7SR) -6-Karboxy-5-(3,5-dimethoxyfenyl) -7-(4-methoxyfenyl) cyklopenteno[1,2-b]pyridin,

(5RS, 6SR, 7SR) -6-Karboxy-5-(3-propoxy-5-methoxyfenyl) -7-(4-methoxyfenyl) cyklopenteno[1,2-b]pyridin,

(5RS, 6SR, 7SR) -6-Karboxy-5-(3,4-methylendioxy-5-methoxyfenyl) -7-(4-methoxyfenyl) cyklopenteno[1,2-b]pyridin,

(5RS, 6SR, 7SR) -6-Karboxy-5-(3-benzyloxy-4-methoxyfenyl) -7-(4-methoxyfenyl) cyklopenteno[1,2-b]pyridin,

(5RS, 6SR, 7SR) -6-Karboxy-5-(3-hydroxy-4-methoxyfenyl) -7-(4-methoxyfenyl) cyklopenteno[1,2-b]pyridin,

(5RS, 6SR, 7SR) -5-(4-Indolyl) -6-karboxy-7-(4-methoxyfenyl) cyklopenteno[1,2-b]pyridin,

(5RS, 6SR, 7SR) -7-(5-Indolyl) -6-karboxy-5-(3,4-methylendioxyfenyl) cyklopenteno[1,2-b]pyridin,

(5RS, 6SR, 7SR) -7-(4-Ethoxyfenyl) -6-karboxy-5-

(3,4-methylenedioxyfenyl)cyklopenteno[1,2-b]pyridin,
(5RS,6SR,7SR)-7-[2-(4-Imidazolylmethoxy)-4-methoxyfenyl]-6-karboxy-5-(3,4-methylenedioxyfenyl)-cyklopenteno[1,2-b]pyridin,
(5RS,6SR,7SR)-7-(2-(2-Oxo-4,5-dihydrofuryloxy)-4-methoxyfenyl)-6-karboxy-5-(3,4-methylenedioxyfenyl)-cyklopenteno[1,2-b]pyridin,
(5RS,6SR,7SR)-6-Karboxy-7-[2-(1-karboxy-3-hydroxypropoxy)-4-methoxyfenyl]-5-(3,4-methylenedioxyfenyl)-cyklopenteno[1,2-b]pyridin,
(5RS,6SR,7SR)-7-(2-Acetoxymethylkarbonylmethoxy-4-methoxyfenyl)-6-karboxy-5-(3,4-methylenedioxyfenyl)-cyklopenteno[1,2-b]pyridin,
(5RS,6SR,7SR)-2-Isopropylamino-6-karboxy-5-(3,4-methylenedioxyfenyl)-7-(4-methoxyfenyl)cyklopenteno[1,2-b]pyridin,
6-Karboxy-5-(3,4-methylenedioxyfenyl)-7-(4-methoxyfenyl)cyklopent-1,2-dieno[1,2-b]pyridin,
6-Karboxy-5-(3,4-methylenedioxyfenyl)-7-(4-methoxyfenyl)cyklopent-1,2-dieno[1,2-b]pyridin,
(5RS,6SR,7SR)-6-Karboxy-2,7-dimethyl-5-(3,4-methylenedioxyfenyl)-7-(4-methoxyfenyl)cyklopenteno[1,2-b]pyridin,
(5RS,6SR,7SR)-6-Karboxy-2-pyrrolidino-5-(3,4-methylenedioxyfenyl)-7-(4-methoxyfenyl)cyklopenteno[1,2-b]pyridin,
(5RS,6SR,7SR)-6-Karboxy-7-(2,3-dihydro-5-benzofuranyl)-5-(3,4-methylenedioxyfenyl)cyklopenteno[1,2-b]pyridin,
(5RS,6SR,7SR)-6-Karboxy-7-[2-(2-hydroxyethoxy)-4-methoxyfenyl]-2-(N-methyl-3-hydroxypropylamino)-5-(3,4-methylenedioxyfenyl)cyklopenteno[1,2-b]pyridin,
(5RS,6SR,7SR)-6-Karboxy-2-cyklopropylamino-5-(3,4-methylenedioxyfenyl)-7-(4-methoxyfenyl)cyklopenteno[1,2-b]pyridin,

23.03.99

(5RS, 6SR, 7SR) -6-Karboxy-2-(N-methylisopropylamino)-5-(3,4-methylenedioxyfenyl)-7-(4-methoxyfenyl)cyklopenteno-[1,2-b]pyridin,

(5RS, 6SR, 7SR) -6-Karboxy-2-(N-methylcyklopropylamino)-5-(3,4-methylenedioxyfenyl)-7-(4-methoxyfenyl)cyklopenteno-[1,2-b]pyridin,

(5RS, 6SR, 7SR) -2-Ethylamino-6-karboxy-7-[2-(2-karboxyethyl-4-methoxyfenyl)]-5-(3,4-methylenedioxyfenyl)cyklopenteno[1,2-b]pyridin,

(5RS, 6SR, 7SR) -6-Karboxy-7-[2-(2-karboxy-2-propenyl)-4-methoxyfenyl]-2-propylamino-5-(3,4-methylenedioxyfenyl)-cyklopenteno[1,2-b]pyridin,

(5RS, 6SR, 7SR) -6-Karboxy-7-[2-(2-karboxypropyl)-4-methoxyfenyl]-2-propylamino-5-(3,4-methylenedioxyfenyl)-cyklopenteno[1,2-b]pyridin,

(5RS, 6SR, 7SR) -6-Karboxy-5-(3,4-methylenedioxyfenyl)-7-[2-(3-methoxypropyl)-4-methoxyfenyl]cyklopenteno-[1,2-b]pyridin,

(5RS, 6SR, 7SR) -7-[2-(2-acetoxymethylkarbonylethyl)-4-methoxyfenyl]-6-karboxy-5-(3,4-methylenedioxyfenyl)-cyklopenteno[1,2-b]pyridin,

(5RS, 6SR, 7SR) -6-Karboxy-7-[2-(2-hydroxymethylkarbonylethyl)-4-methoxyfenyl]-5-(3,4-methylenedioxyfenyl)cyklopenteno[1,2-b]pyridin,

(5RS, 6SR, 7SR) -6-Karboxy-7-[2-(3-karboxypropyl)-4-methoxyfenyl]-5-(3,4-methylenedioxyfenyl)cyklopenteno-[1,2-b]pyridin,

(5RS, 6SR, 7SR) -6-Karboxy-7-[2-(3-karboxy-2-propylmethyl)-4-methoxyfenyl]-5-(3,4-methylenedioxyfenyl)-cyklopenteno[1,2-b]pyridin,

(5RS, 6SR, 7SR) -6-Karboxy-7-[2-(2-karboxypropyl)-4-methoxyfenyl]-2-isopropylamino-5-(3,4-methylenedioxyfenyl)-cyklopenteno[1,2-b]pyridin,

(5RS, 6SR, 7SR) -6-Karboxy-7-[2-(2-karboxy-3-

23.03.99

hydroxypropyl)-4-methoxyfenyl]-2-propylamino-5-
(3,4-methylenedioxyfenyl)cyklopenteno[1,2-b]pyridin,
(5RS,6SR,7SR)-2-Ethylamino-6-karboxy-7-
[2-(2-karboxypropyl)-4-methoxyfenyl]-5-
(3,4-methylenedioxyfenyl)cyklopenteno[1,2-b]pyridin,
(5RS,6SR,7SR)-2-Isobutylamino-6-karboxy-7-
[2-(2-karboxypropyl)-4-methoxyfenyl]-5-
(3,4-methylenedioxyfenyl)cyklopenteno[1,2-b]pyridin,
(5RS,6SR,7SR)-6-Karboxy-7-[2-(2-karboxypropyl)-4-
methoxyfenyl]-2-cyklopentylamino-5-
(3,4-methylenedioxyfenyl)cyklopenteno[1,2-b]pyridin,
(5RS,6SR,7SR)-6-Karboxy-7-[2-(2-karboxypropyl)-4-
methoxyfenyl]-2-(N-(methyl)propylamino)-5-
(3,4-methylenedioxyfenyl)cyklopenteno[1,2-b]pyridin,
(5RS,6SR,7SR)-6-Karboxy-7-[2-(2-karboxypropyl)-4-
methoxyfenyl]-2-(N-(methyl)isopropylamino)-5-
(3,4-methylenedioxyfenyl)cyklopenteno[1,2-b]pyridin,
(5RS,6SR,7SR)-6-Karboxy-7-[2-(2-karboxypropyl)-4-
methoxyfenyl]-2-(N-(methyl)ethylamino)-5-
(3,4-methylenedioxyfenyl)cyklopenteno[1,2-b]pyridin,
(5RS,6SR,7SR)-6-Karboxy-7-
[2-(2-karboxy-2-hydroxypropyl)-4-methoxyfenyl]-2-(N-
(methyl)propylamino)-5-(3,4-methylenedioxyfenyl)-
cyklopenteno[1,2-b]pyridin,
(5RS,6SR,7SR)-6-Karboxy-7-[2-(2-karboxyethyl)-4-
methoxyfenyl]-2-(N,N-diethylamino)-5-
(3,4-methylenedioxyfenyl)cyklopenteno[1,2-b]pyridin,
(5RS,6SR,7SR)-6-Karboxy-7-[2-(2-karboxyethyl)-4-
methoxyfenyl]-2-(N-(ethyl)propylamino)-5-
(3,4-methylenedioxyfenyl)cyklopenteno[1,2-b]pyridin,
(5RS,6SR,7SR)-6-Karboxy-7-[2-(2-karboxypropyl)-4-
methoxyfenyl]-2-(N,N-diethylamino)-5-
(3,4-methylenedioxyfenyl)cyklopenteno[1,2-b]pyridin,
(5RS,6SR,7SR)-6-Karboxy-7-[2-(2-karboxypropyl)-4-

methoxyfenyl]-2-[N-(ethyl)propylamino]-5-(3,4-methylenedioxyfenyl)cyklopenteno[1,2-b]pyridin,
(5RS, 6SR, 7SR)-6-Karboxy-7-[2-(2-karboxypropyl)-4-methoxyfenyl]-2-pyrrolidino-5-(3,4-methylenedioxyfenyl)-cyklopenteno[1,2-b]pyridin,
(5RS, 6SR, 7SR)-2-(4-Hydroxybutylamino)-5-(3,4-methylenedioxyfenyl)-6-methoxykarbonyl-7-[2-(2-methoxykarbonylpropyl-4-methoxyfenyl)cyklopenteno-1,2-b]pyridin,
(5RS, 6SR, 7SR)-2-Isobutyl-6-karboxy-7-[2-(2-karboxypropyl)-4-methoxyfenyl]-5-(3,4-methylenedioxyfenyl)cyklopenteno[1,2-b]pyridin,
(5RS, 6SR, 7SR)-2-Butyl-6-karboxy-7-[2-(2-karboxypropyl)-4-methoxyfenyl]-5-(3,4-methylenedioxyfenyl)cyklopenteno-1,2-b]pyridin,
(5RS, 6SR, 7SR)-6-Karboxy-7-[2-(2-karboxypropyl)-4-methoxyfenyl]-2-cyklopentyl-5-(3,4-methylenedioxyfenyl)-cyklopenteno[1,2-b]pyridin,
(5RS, 6SR, 7SR)-6-Karboxy-7-[2-(2-karboxypropyl)-4-methoxyfenyl]-2-[N-(methyl)isopropylamino]-5-(3,4-methylenedioxyfenyl)cyklopenteno[1,2-b]pyridin,
(5RS, 6SR, 7SR)-6-Karboxy-7-[2-(2-karboxypropyl)-4-methoxyfenyl]-2-[N-(ethyl)isopropylamino]-5-(3,4-methylenedioxyfenyl)cyklopenteno[1,2-b]pyridin,
(5RS, 6SR, 7SR)-7-[2-(2-Karboxypropyl)-4-methoxyfenyl]-5-(3,4-methylenedioxyfenyl)-6-methoxykarbonylcyklopenteno-1,2-b]pyridin,
(5RS, 6SR, 7SR)-6-Karboxy-7-[2-(2-karboxy-3-hydroxypropyl)-4-methoxyfenyl]-2-propylamino-5-(3,4-methylenedioxyfenyl)cyklopenteno[1,2-b]pyridin,
(5RS, 6SR, 7SR)-6-Karboxy-7-[2-(2-karboxy-3-hydroxypropyl)-4-methoxyfenyl]-2-[N-(methyl)propylamino]-5-(3,4-methylenedioxyfenyl)cyklopenteno[1,2-b]pyridin,
(5RS, 6SR, 7SR)-6-Karboxy-7-[2-(2-karboxyethyl)-4-

methoxyfenyl]-2-(N-(methyl)ethylamino-5-(3,4-methylendioxyfenyl)cyklopenteno[1,2-b]pyridin,
 (5RS, 6SR, 7SR)-2-Sek.butylamino-6-karboxy-7-[2-(2-karboxypropyl)-4-methoxyfenyl]-5-(3,4-methylendioxyfenyl)cyklopenteno[1,2-b]pyridin,
 (5RS, 6SR, 7SR)-6-Karboxy-7-[2-(3-karboxy-2-methylpropyl)-4-methoxyfenyl]-2-propylamino-5-(3,4-methylendioxyfenyl)cyklopenteno[1,2-b]pyridin,
 (5RS, 6SR, 7SR)-6-Terc.butoxykarbonyl-7-[2-(2-methoxykarbonyl-2-propenyl)-4-methoxyfenyl]-5-(3,4-methylendioxyfenyl)cyklopenteno[1,2-b]pyridin,
 (5RS, 6SR, 7SR)-2-(1-Ehylpropylamino)-6-karboxy-7-[2-(2-karboxypropyl)-4-methoxyfenyl]-5-(3,4-methylendioxyfenyl)cyklopenteno[1,2-b]pyridin,
 (5RS, 6SR, 7SR)-6-Karboxy-7-[2-(2-karboxypropyl)-4-methoxyfenyl]-2-terc.butylamino-5-(3,4-methylendioxyfenyl)cyklopenteno[1,2-b]pyridin,
 (5RS, 6SR, 7SR)-6-Karboxy-7-[2-(2-karboxy-2-propenyl)-4-methoxyfenyl]-2-isopropylamino-5-(3,4-methylendioxyfenyl)cyklopenteno[1,2-b]pyridin,
 (5RS, 6SR, 7SR)-6-Karboxy-7-[2-(2-karboxypropyl)-4-methoxyfenyl]-2-cyklohexylamino-5-(3,4-methylendioxyfenyl)cyklopenteno[1,2-b]pyridin,
 nebo jeho čistý izomer, nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl.

6. Farmaceutická kompozice podle nároku 1,
 v y z n a č u j í c í s e t í m , že antagonist
 endothelinu je

(5RS, 6SR, 7SR)-6-karboxy-7-[2-(2-karboxypropyl)-4-methoxyfenyl]-2-butyl-5-(3,4-methylendioxyfenyl)cyklopenteno[1,2-b]pyridin a

(5RS, 6SR, 7SR)-2-isopropylamino-6-karboxy-7-[2-(2-karboxypropyl)-4-methoxyfenyl]-5-

(3,4-methylenedioxyfenyl)cyklopenteno[1,2-b]pyridin
nebo jejich čistý izomér.

7. Farmaceutická kompozice podle nároku 1,
v y z n a č u j í c í s e t í m , že antagonist
endothelinu je (5R,6S,7S)-2-butyl-6-karboxy-7-[(R)-2-(2-
karboxypropyl-4-methoxyfenyl)]-5-(3,4-methylenedioxyfenyl)-
cyklopenteno[1,2-b]pyridin, (5R,6S,7S)-2-butyl-6-karboxy-
7-[(S)-2-(2-karboxypropyl)-4-methoxyfenyl]-5-(3,4-
methylenedioxyfenyl)cyklopenteno[1,2-b] pyridin, (5S,6R,7R)-
2-butyl-6-karboxy-7-[(R)-2-(2-karboxypropyl)-4-
methoxyfenyl]-5-(3,4-methylenedioxyfenyl)cyklopenteno[1,2-
b]pyridin, (5S,6R,7R)-2-butyl-6-karboxy-7-[(S)-2-(2-
karboxypropyl)-4-methoxyfenyl]-5-(3,4-methylenedioxyfenyl)-
cyklopenteno[1,2-b] pyridin, (5R,6S,7S)-2-isopropylamino-6-
karboxy-7-[(R)-2-(2-karboxypropyl)-4-methoxyfenyl]-5-
(3,4-methylenedioxyfenyl)cyklopenteno[1,2-b]pyridin,
(5R,6S,7S)-2-isopropylamino-6-karboxy-7-[(S)-2-
(2-karboxypropyl)-4-methoxyfenyl]-5-(3,4-methylenedioxyfenyl)-
cyklopenteno[1,2-b]pyridin, (5S,6R,7R)-2-isopropylamino-6-
karboxy-7-[(R)-2-(2-karboxypropyl)-4-methoxyfenyl]-5-
(3,4-methylenedioxyfenyl)cyklopenteno[1,2-b]pyridin nebo
(5S,6R,7R)-2-isopropylamino-6-karboxy-7-[(S)-2-
(2-karboxypropyl)-4-methoxyfenyl]-5-
(3,4-methylenedioxyfenyl)cyklopenteno[1,2-b]pyridin.

8. Farmaceutická kompozice pro prevenci a/nebo léčení
srdečního selhání, v y z n a č u j í c í s e t í m ,
že obsahuje antagonistu endothelinu vzorce (I) jak byl
definován v nároku 1 nebo jeho farmaceuticky přijatelnou sůl
a nosič jako vehikulum.

9. Farmaceutická kompozice pro prevenci a/nebo léčbu
srdečního selhání a ventrikulární dysfunkce u teplokrevných

živočichů, v y z n a č u j í c í s e t í m , ž e
zahrnuje terapeuticky účinné množství antagonisty
endothelinu zvoleného ze skupiny, kterou tvoří:

(5R,6S,7S)-2-butyl-6-karboxy-7-[(R)-2-(2-karboxypropyl-4-methoxyfenyl)-5-(3,4-methylenedioxyfenyl)cyklopenteno[1,2-b]pyridin;

(5R,6S,7S)-2-butyl-6-karboxy-7[(S)-2-(2-karboxypropyl)-4-methoxyfenyl]-5-(3,4-methylenedioxyfenyl)cyklopenteno[1,2-b]pyridin;

(5S,6R,7R)-2-butyl-6-karboxy-7-[(R)-2-(2-karboxypropyl)-4-methoxyfenyl]-5-(3,4-methylenedioxyfenyl)cyklopenteno[1,2-b]pyridin a

(5S,6R,7R)-2-butyl-6-karboxy-7-[(S)-2-(2-karboxypropyl)-4-methoxyfenyl]-5-(3,4-methylenedioxyfenyl)cyklopenteno[1,2-b]pyridin.

10. Farmaceutická kompozice podle nároku 9,
v y z n a č u j í c í s e t í m , ž e srdeční selhání
je kongestivní srdeční selhání.

11. Farmaceutická kompozice podle nároku 10,
v y z n a č u j í c í s e t í m , ž e teplokrevným
živočichem je savec.

12. Farmaceutická kompozice podle nároku 11,
v y z n a č u j í c í s e t í m , ž e teplokrevným
živočichem je člověk.

13. Farmaceutická kompozice podle nároku 1,
v y z n a č u j í c í s e t í m , ž e srdeční selhání
je kongestivní srdeční selhání.

14. Farmaceutická kompozice podle nároku 13,
v y z n a č u j í c í s e t í m , ž e teplokrevným

živočichem je savec.

15. Farmaceutická kompozice podle nároku 14,
v y z n a č u j í c í s e t í m , že teplokrevným
živočichem je člověk.

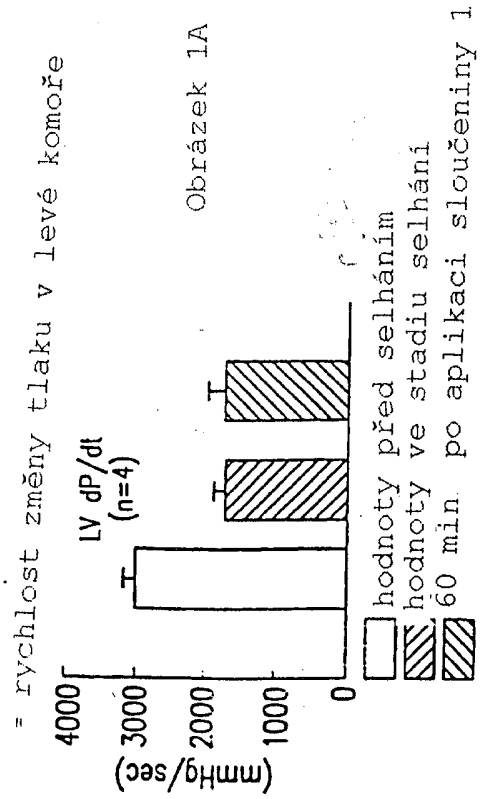
16. Sloučenina, kterou je (5R,6S,7S)-2-butyl-6-karboxy-
7-[(R)-2-(2-karboxypropyl)-4-methoxyfenyl]-5-(3,4-
methylenedioxyfenyl)cyklopenteno[1,2-b]pyridin, (5R,6S,7S)-2-
butyl-6-karboxy-7-[(S)-2-(2-karboxypropyl)-4-methoxyfenyl]-5-
(3,4-methylenedioxyfenyl)cyklopenteno[1,2-b] pyridin,
(5S,6R,7R)-2-butyl-6-karboxy-7-[(R)-2-(2-karboxypropyl)-4-
methoxyfenyl]-5-(3,4-methylenedioxyfenyl)cyklopenteno[1,2-
b]pyridin, (5S,6R,7R)-2-butyl-6-karboxy-7-[(S)-2-(2-
karboxypropyl)-4-methoxyfenyl]-5-(3,4-methylenedioxyfenyl)-
cyklopenteno[1,2-b] pyridin, (5R,6S,7S)-2-isopropylamino-6-
karboxy-7-[(R)-2-(2-karboxypropyl)-4-methoxyfenyl]-5-
(3,4-methylenedioxyfenyl)cyklopenteno[1,2-b]pyridin,
(5R,6S,7S)-2-isopropylamino-6-karboxy-7-[(S)-2-
(2-karboxypropyl)-4-methoxyfenyl]-5-(3,4-methylenedioxyfenyl)-
cyklopenteno[1,2-b]pyridin, (5S,6R,7R)-2-isopropylamino-6-
karboxy-7-[(R)-2-(2-karboxypropyl)-4-methoxyfenyl]-5-
(3,4-methylenedioxyfenyl)cyklopenteno[1,2-b]pyridin nebo
(5S,6R,7R)-2-isopropylamino-6-karboxy-7-[(S)-2-
(2-karboxypropyl)-4-methoxyfenyl]-5-
(3,4-methylenedioxyfenyl)cyklopenteno[1,2-b]pyridin.

17. Sloučenina, zvolená ze skupiny, kterou tvoří:
(5R,6S,7S)-2-butyl-6-karboxy-7-[(R)-2-(2-karboxypropyl)-4-
methoxyfenyl]-5-(3,4-methylenedioxyfenyl)cyklopenteno[1,2-
b]pyridin;
(5R,6S,7S)-2-butyl-6-karboxy-7-[(S)-2-(2-karboxypropyl)-4-
methoxyfenyl]-5-(3,4-methylenedioxyfenyl)cyklopenteno[1,2-b]
pyridin;

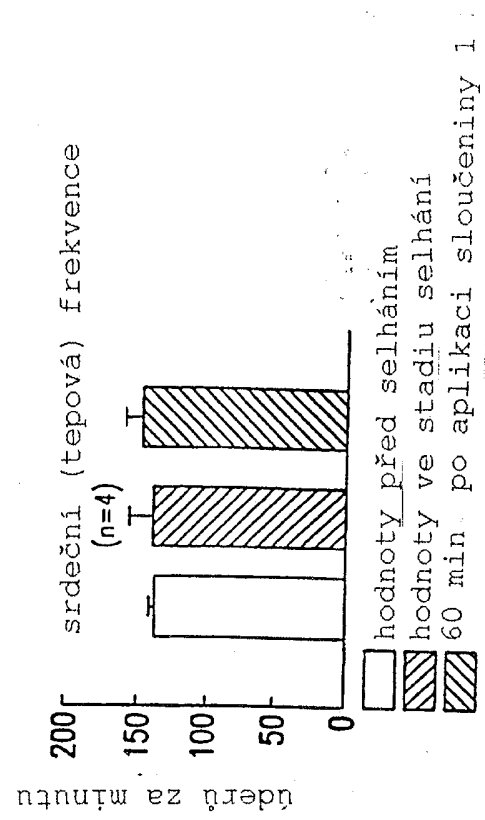
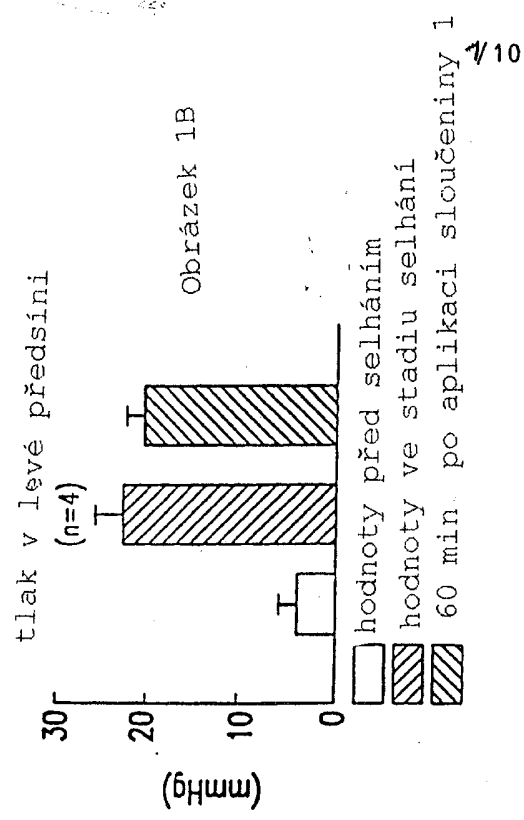
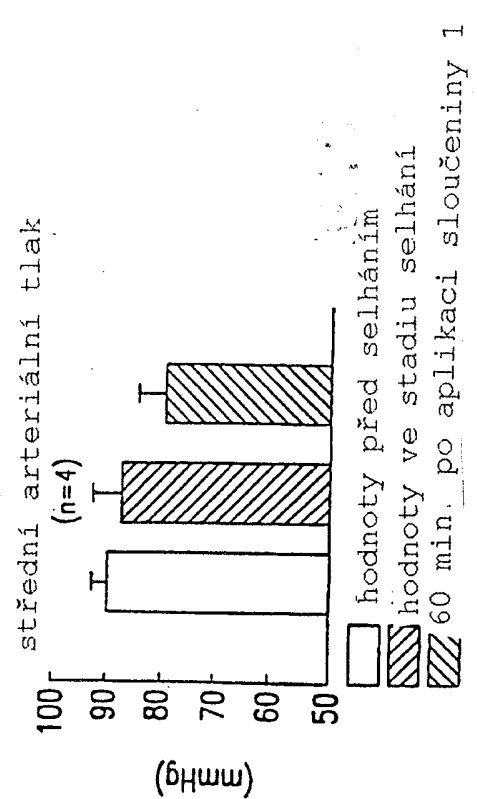
23.03.99

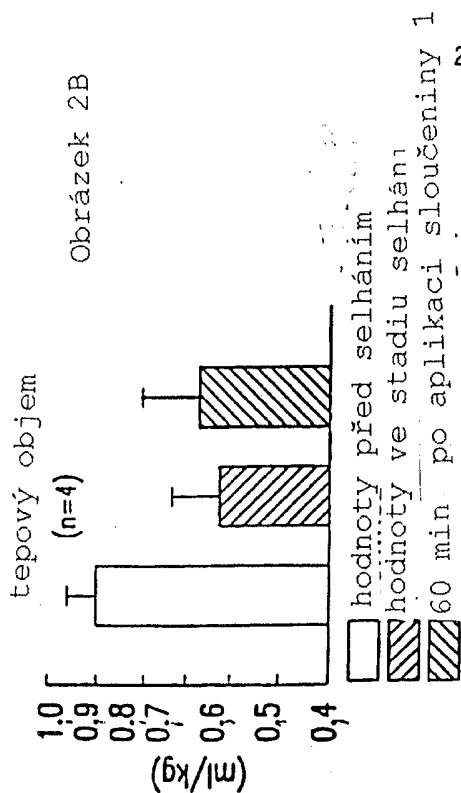
(5S, 6R, 7R)-2-butyl-6-karboxy-7-[(R)-2-(2-karboxypropyl)-4-methoxyfenyl]-5-(3,4-methylenedioxyfenyl)cyklopenteno[1,2-b]pyridin a

(5S, 6R, 7R)-2-butyl-6-karboxy-7-[(S)-2-(2-karboxypropyl)-4-methoxyfenyl]-5-(3,4-methylenedioxyfenyl)cyklopenteno[1,2-b]pyridin.

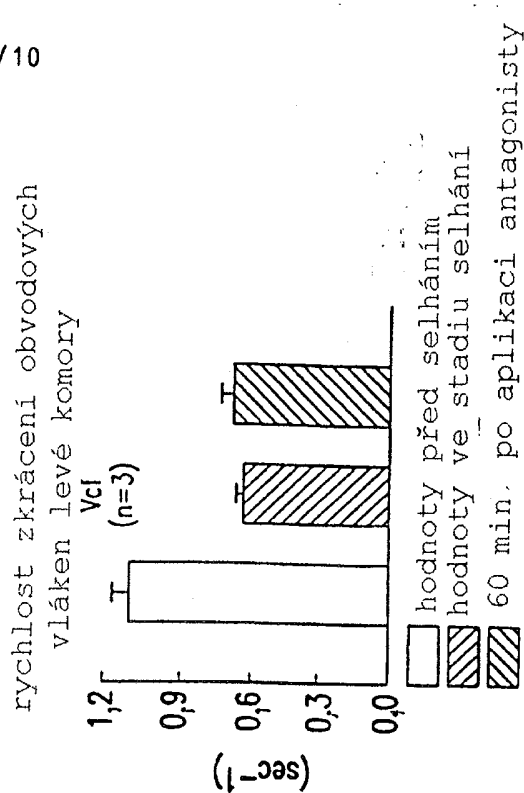


Obrázek 1C

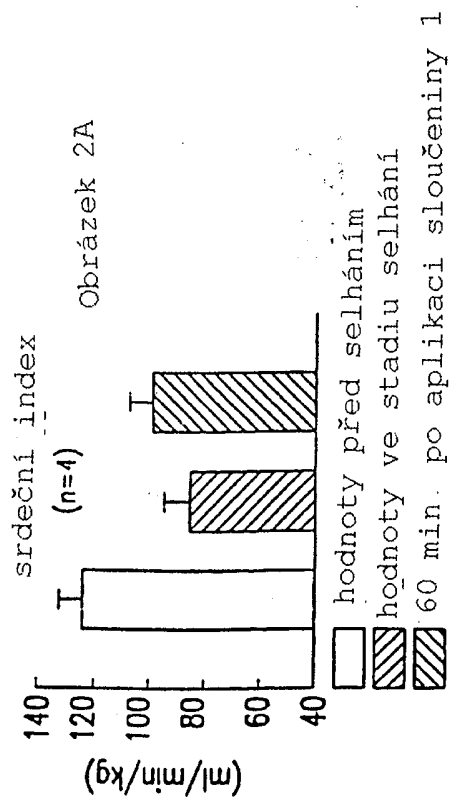




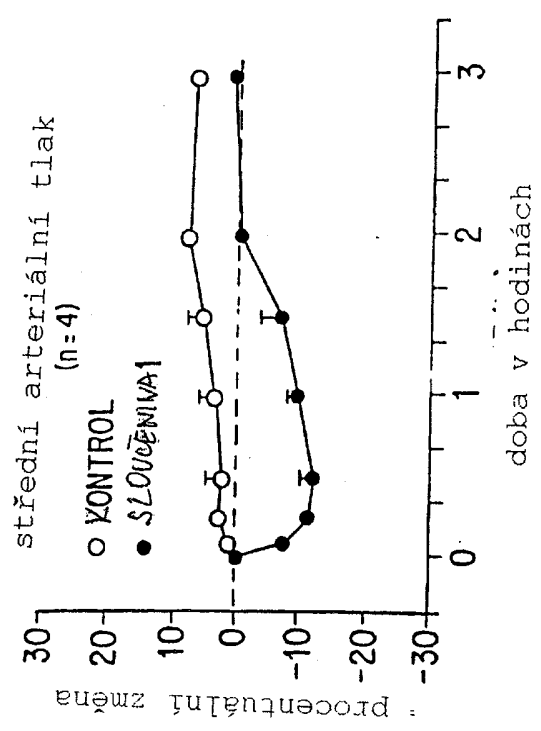
Obrázek 2B



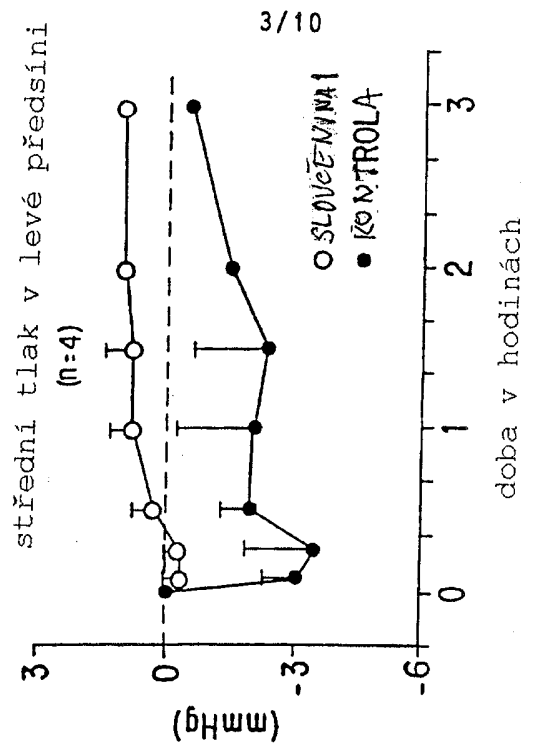
Obrázek 2D



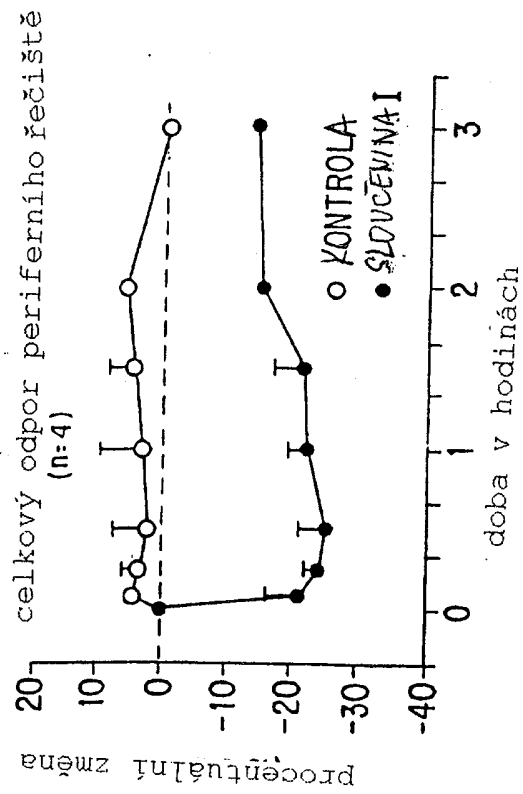
Obrázek 2C



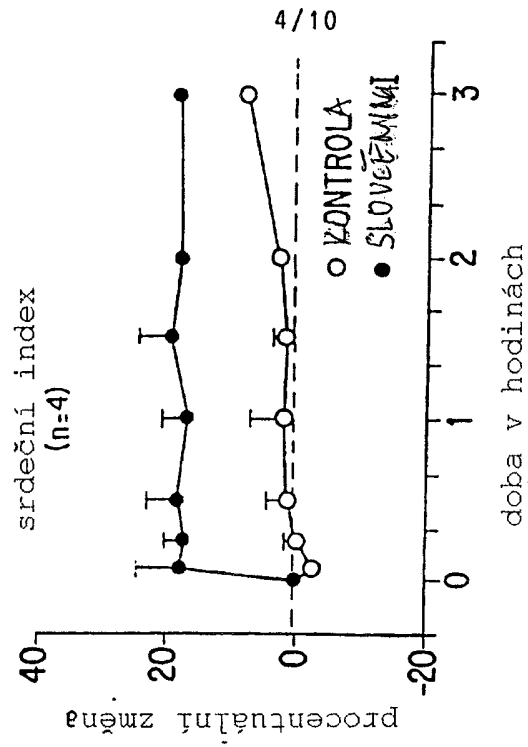
Obrázek 3A:



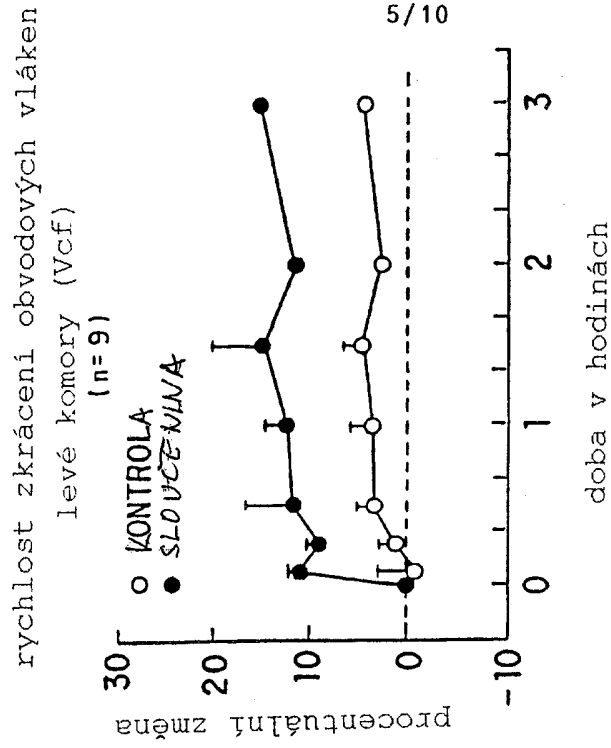
Obrázek 3B



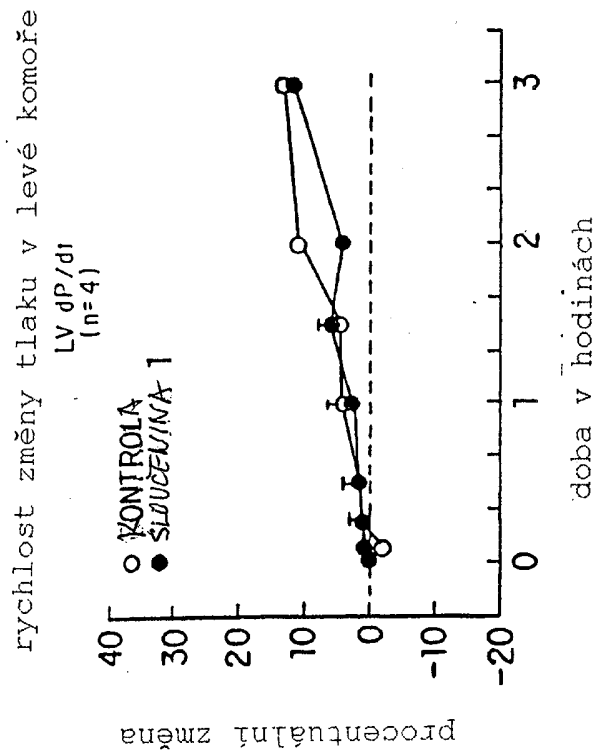
Obrázek 3C



Obrázek 3D

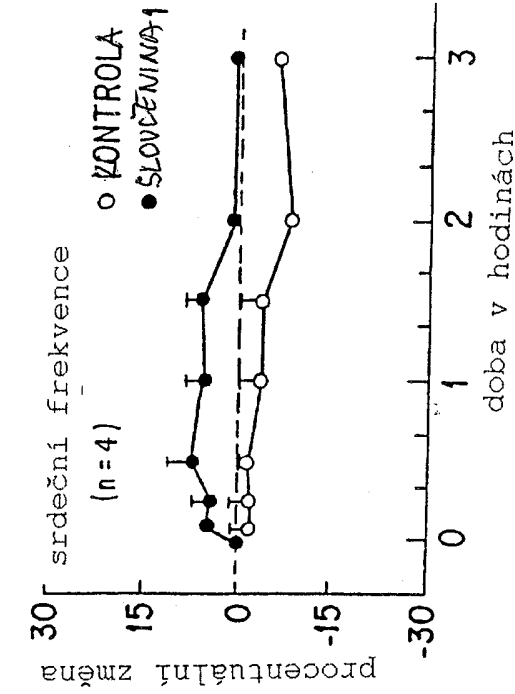


Obrázek 4B

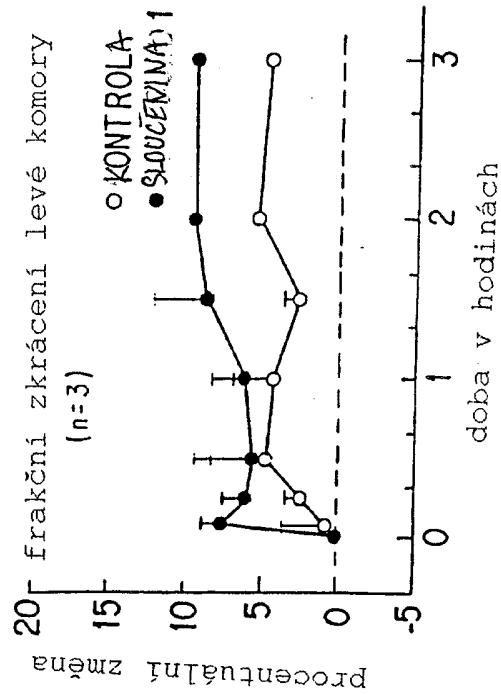


Obrázek 4A

6/10

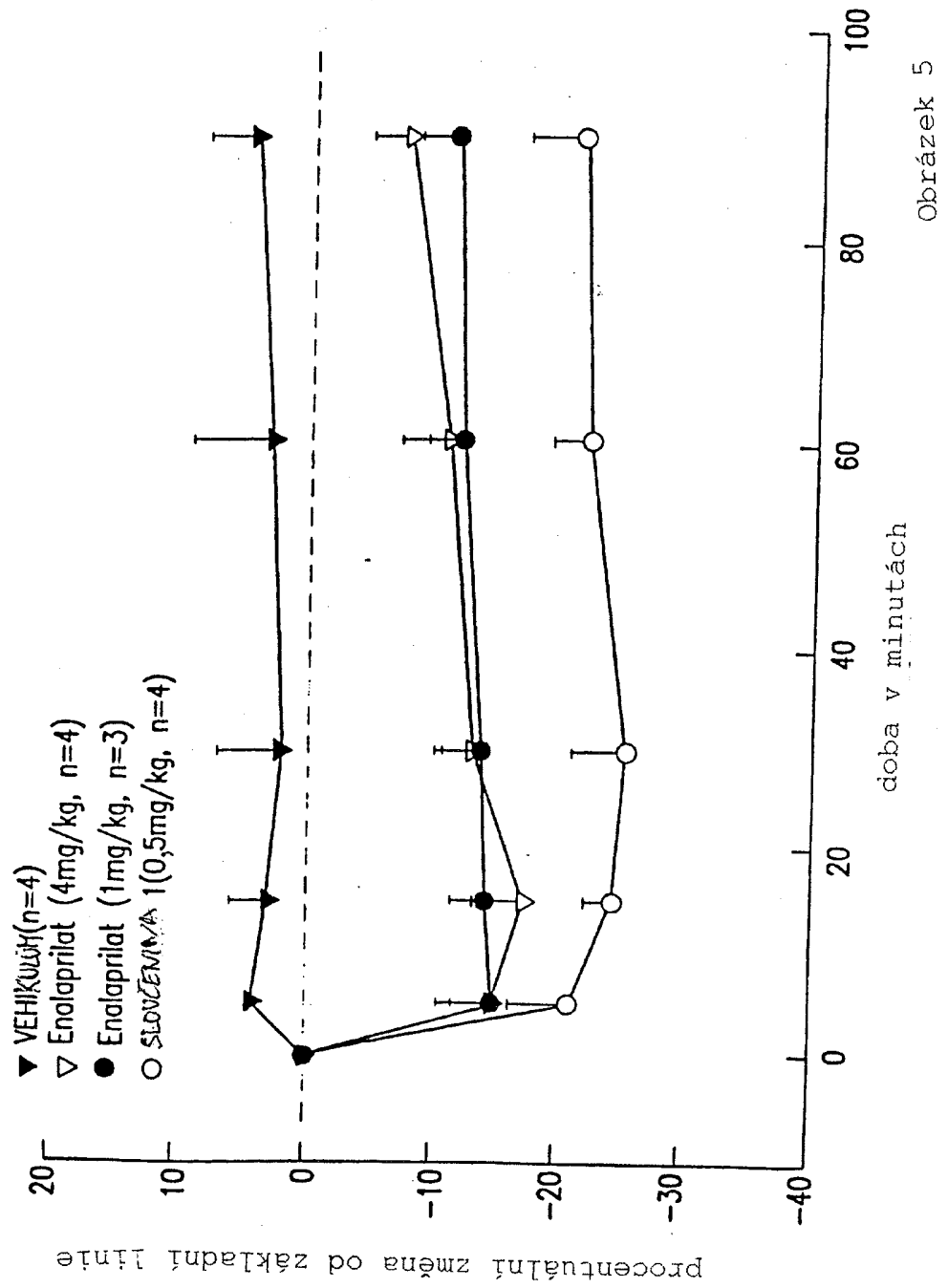


Obrázek 4D



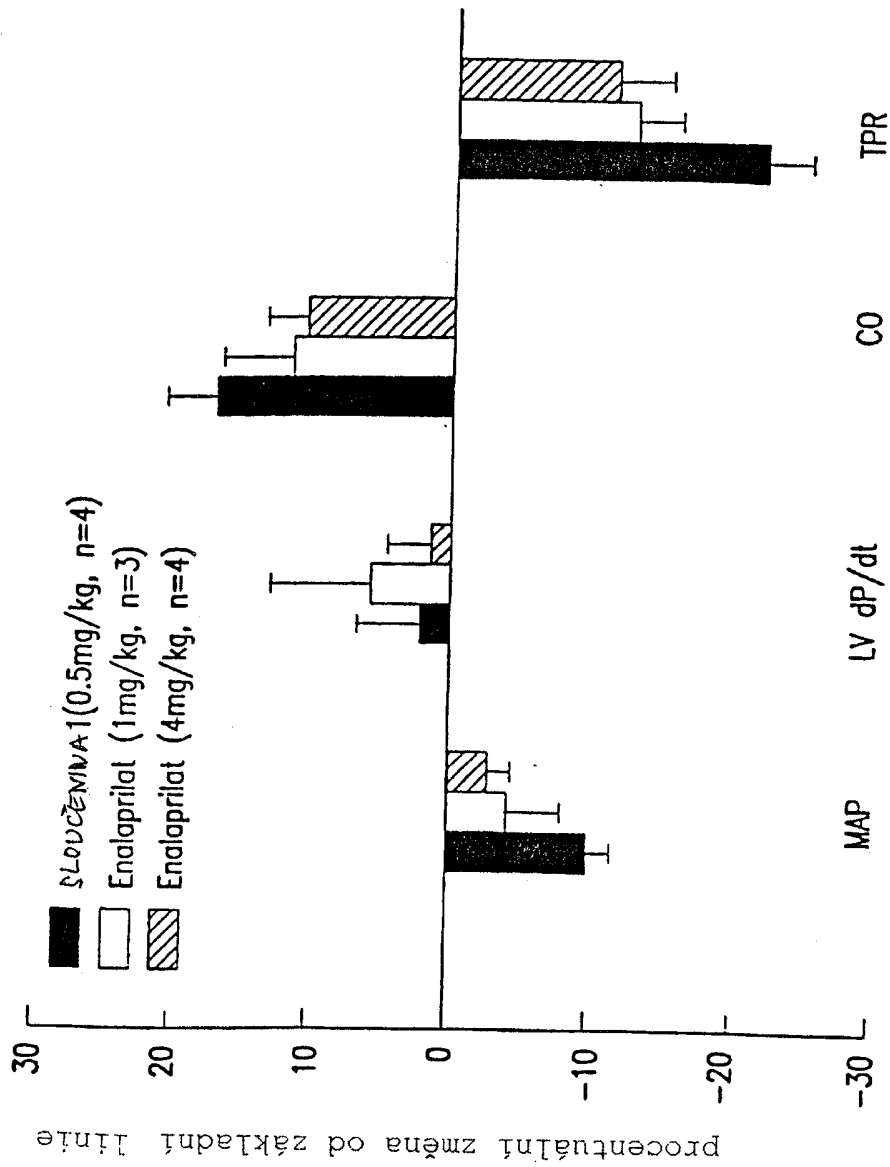
Obrázek 4C

7/10

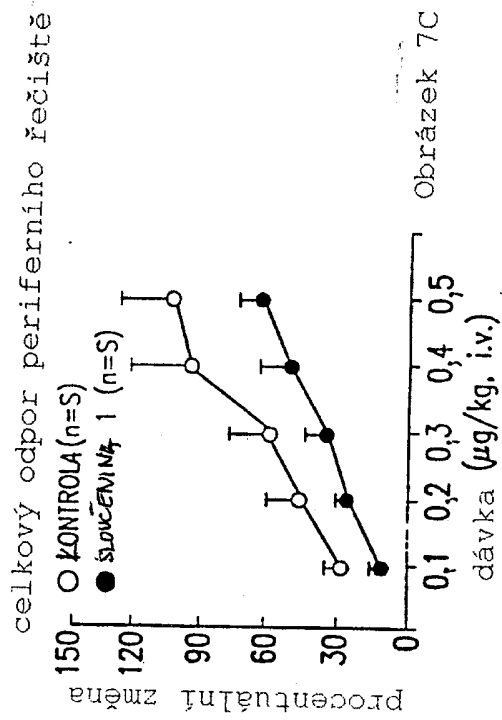
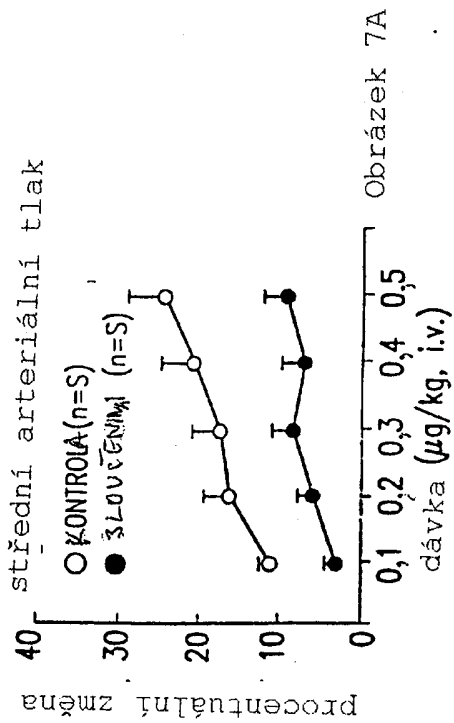
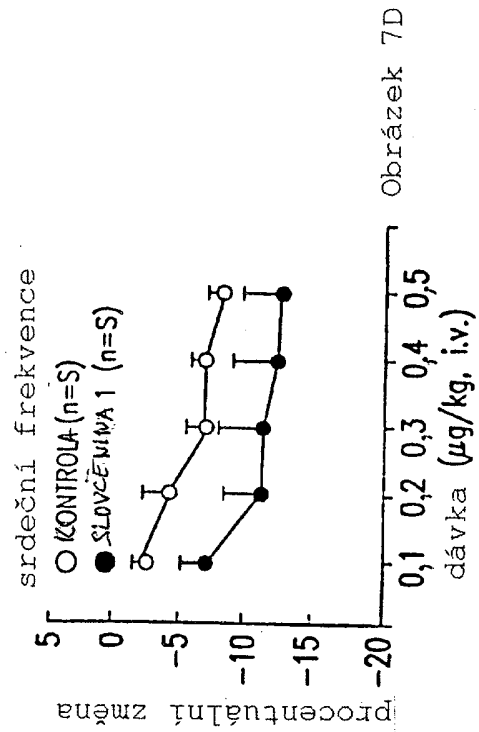
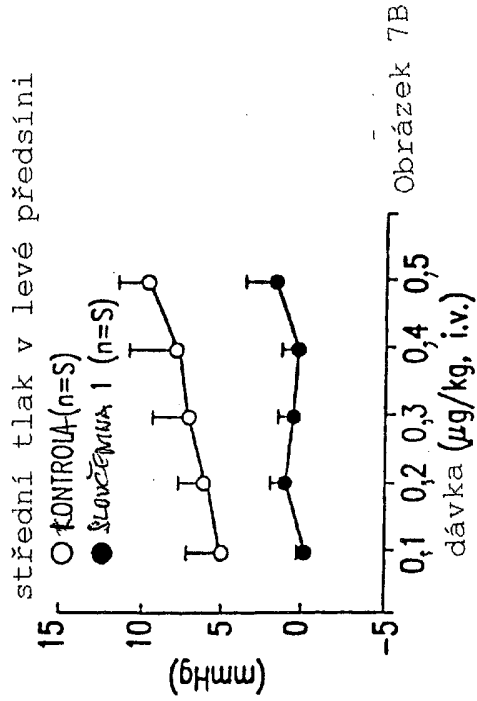


Obrázek 5

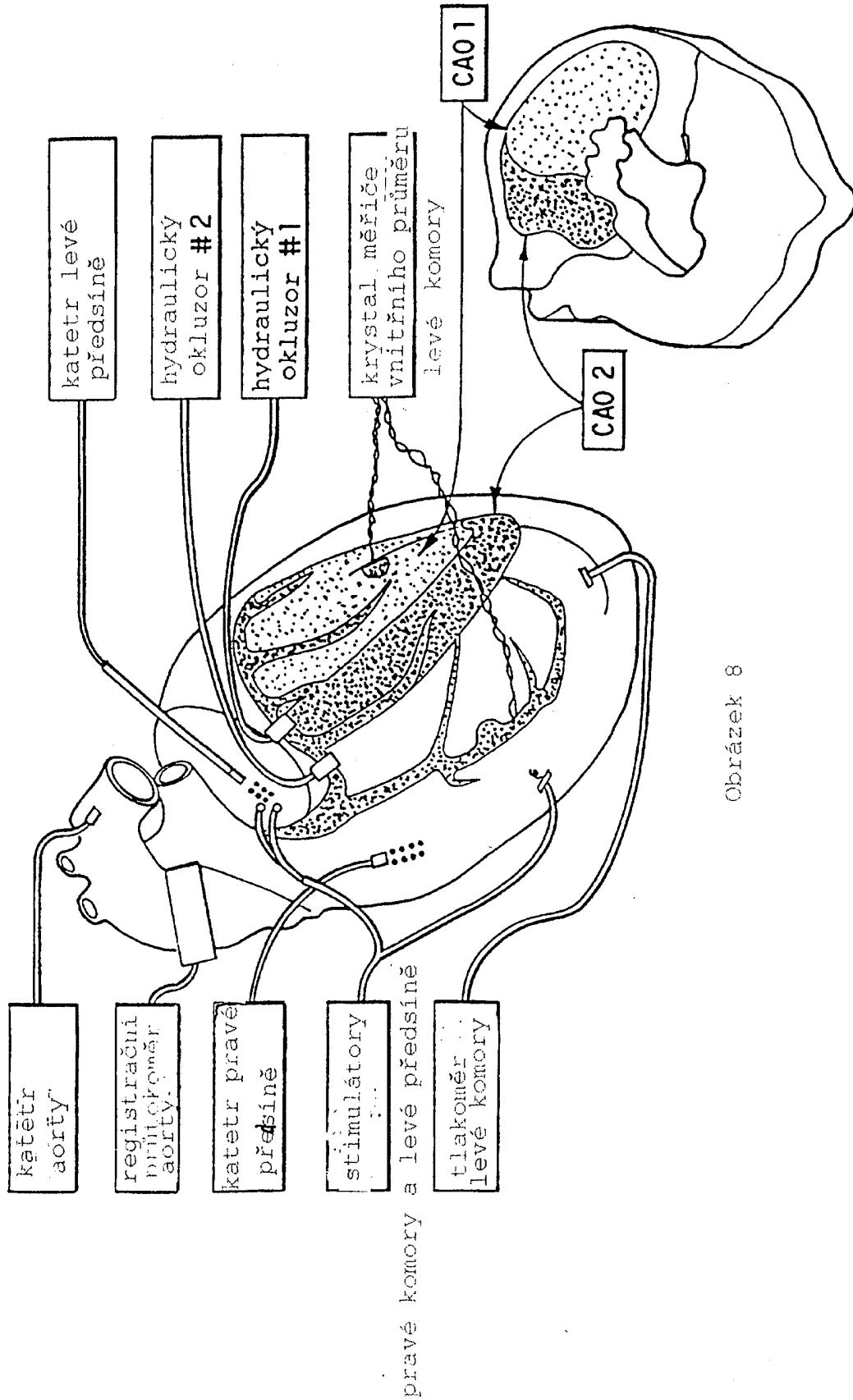
8/10



Obrázek 6



10/10



Obrázek 8