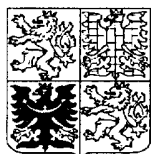


PATENTOVÝ SPIS

(11) Číslo dokumentu:

286 265

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: **1994 - 305**

(22) Přihlášeno: **10.08.1992**

(30) Právo přednosti:
14.08.1991 US 1991/744864

(40) Zveřejněno: **15.12.1994**
(Věstník č. 12/1994)

(47) Uděleno: **06.01.2000**

(24) Oznámeno udělení ve Věstníku: **15.03.2000**
(Věstník č. 3/2000)

(86) PCT číslo: **PCT/US92/06683**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 93/04060**

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl.⁷:

C 07 D 405/12

A 61 P 9/06

A 61 K 31/4164

A 61 K 31/505

(73) Majitel patentu:

PROCTER AND GAMBLE
PHARMACEUTICALS, Norwich, NY, US;

(72) Původce vynálezu:

Pelosi Stanford Salvatore Jr., Norwich, NY,
US;
Yu Chia-Nien, Norwich, NY, US;

(74) Zástupce:

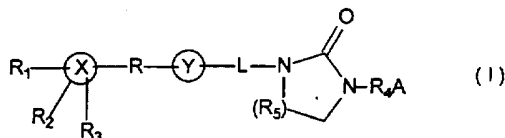
PATENTSERVIS PRAHA, Jívanská 1/1273, Praha 4,
140 21;

(54) Název vynálezu:

Cyklické deriváty močoviny a farmaceutický
prostředek je obsahující

(57) Anotace:

Cyklické deriváty močoviny obecného vzorce I, kde substituenty mají specifické významy. Farmaceutický prostředek, obsahující cyklické deriváty močoviny obecného vzorce I a jejich farmaceuticky přijatelné soli a biohydrolyzovatelné estery, vhodný jako antiarytmický a antifibrilační prostředek.



CZ 286265 B6

Cyklické deriváty močoviny a farmaceutický prostředek je obsahující

Oblast techniky

5

Předložený vynález se týká nových cyklických sloučenin močoviny a jejich farmaceutických sloučenin, které jsou užitečné při léčení lidí a jiných savců se srdeční arytmií a/nebo srdeční fibrilací.

10

Dosavadní stav techniky

Nové cyklické sloučeniny močoviny podle tohoto vynálezu jsou aktivní jako antifibrilační a antiarytmická činidla. Tyto sloučeniny vykazují širokou účinnost proti srdeční arytmií a fibrilaci a mohou být uspokojivě aplikované k podstatnému zmírnění a/nebo zabránění arytmií a fibrilací. Navíc vykazují nižší výskyt nežádoucích vedlejších účinků než většina konvenčních antiarytmických terapií. Další výhodou popsaných sloučenin je, že vykazují jak antifibrilační, tak antiarytmickou aktivitu. Většina konvenčních terapií obvykle nevykazuje účinnost jako antifibrilační činidla. Viz např. Coplen, S.E. a spol. „Účinnost a bezpečnost chinidinové terapie pro udržení sinového rytmu po kardioverzi, meta-analýza, „Circulation, Vol. 82, str. 1106–1116 (1990); a Echt D.S. & spol. „Úmrtnost a chorobnost u pacientů užívajících ecainid, flekainid nebo placebo: pokus o potlačení srdeční arytmiie“, N. Engl. J. Med., sv. 324, str. 781–788 (1991), a reference zde obsažené.

U zdravého strukturálně spolehlivého srdce je precizní posloupná elektrická aktivace, pak dezaktivace celého srdečního svalu, která nastává pravidelně při každém úderu srdce, charakterizované jako normální srdeční rytmus. Arytmie jsou charakterizované jako výskyt abnormální elektrické aktivity, která může interferovat s normálním srdečním rytmem. Abnormální elektrická aktivita může interferovat s iniciací a/nebo jednotným rozšiřováním elektrické vlny (tj. depolarizace, následované repolarizací srdečního svalu), která vyvolává kontrakci srdce. Protržení hladkého cyklického procesu srdeční funkce, spojené s normálním srdečním rytmem, při výskytu arytmiie ohrožuje v některých případech život.

Arytmie co do závažnosti se pohybují mezi relativně benigními (které spočívají na asymptomatických a řídkých předčasných ventrikulárních komplexech [PVC]) a život ohrožujícími (spočívajícími na ventrikulární fibrilaci a trvalé ventrikulární tachyarytmii). Vynikající přehledy o arytmiích a antiarytmických terapiích jsou např. Bigger Thomas J. „Antiarytmické léčení, přehled“, *American Journal of Cardiology*, sv. 53, str. 8B–16B, February 27, 1984; Goldstein, S., „K novému pochopení mechanismu a zabránění náhlého úmrtí u koronárních onemocnění“, *Circulation*, sv. 82(1), str. 284–88 (1990); a Woosley, R. L., „Antiarrhythmic Drugs“, *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, sv. 31, str. 427–455 (1991) a v těchto článcích uvedené reference. Život ohrožující arytmiie jsou na celém světě považované za hlavní příčinu úmrtí. Odhaduje se na příklad, že náhlá srdeční smrt, resultující z ventrikulární fibrilace, zabíjí ve Spojených státech každoročně přibližně 400 000–600 000 lidí. (U.S. Department of Health and Human Sciences (1985) NCHS Monthly Vital Statistics Report 33:8–9.

Arytmie jsou obvykle rozděleny do dvou typů: 1. supraventrikulární arytmiie (např. atriální fibrilace a kmitání), a 2. ventrikulární arytmiie (např. ventrikulární tachyarytmie a ventrikulární fibrilace a kmitání).

50

Supraventrikulární arytmiie zpravidla neohrožují život. Osoby s těmito arytmiemi pociťují řadu symptomů více či méně intenzivních. Tito lidé mohou pociťovat fyzický vjem vynechaných úderů, extra úderů a/nebo kmitání, omámení nebo závratě, mohou se zadýchávat anebo pociťovat

bolesti v hrudníku. Protože však tato situace obvykle neohrožuje život, často se nepředepisují agresivnější terapie, jako antiarytmické léky, protože s nimi spojené vedlejší účinky jsou nepříjemné v podmínkách, kdy život není ohrožen. Nové sloučeniny naproti tomu jsou obecně lépe snášeny než konvenční běžná antiarytmika; proto jsou přijatelnou terapií pro osoby, trpící
5 supraventrikulárními arytmiemi a mohou podstatně zmírnit potíže těchto lidí.

Na druhé straně jsou ventrikulární arytmie potenciálně mnohem vážnější a byly klasifikovány do tří skupin: 1. benigní, 2. prognosticky významné (potenciálně smrtelné), a 3. ohrožující život (smrtelné) – viz např. Morganroth, J. a Bigger, J.T.: „Farmakologická opatření při ventrikulárních arytmiích po pokusu o potlačení srdeční arytmie“, Amer. J. Cardiol. Vol. 65, str. 1497–1503
10 (1990) a tam uvedené reference (Morganroth a Bigger).

Osoby s benigními arytmiemi vykazují velmi nízké riziko úmrtí a onemocnění srdce. Benigní ventrikulární arytmie jsou relativně běžné a činí asi 30 % všech ventrikulárních arytmií. Benigní arytmie, jako předčasné ventrikulární komplexy (PVC), znamená pro osoby minimální riziko
15 a jen málokdy vyžadují antiarytmickou terapii. PVC však mohou být časté nebo komplexní, anebo jsou spojeny s dostatečně alarmujícími symptomy, takže osoby nedbají na ujištění, že arytmie a symptomy nejsou nebezpečné. Často nereagují na konvenční léčbu (např. betablokátory). V těchto případech léčba s novými sloučeninami předloženého vynálezu by byla také
20 užitečná pro tyto osoby.

Prognosticky významné arytmie jsou spojené s některými dalšími klinickými projevy srdečních onemocnění, jako např. slabé selhání srdce, ischemické symptomy a/nebo zjizvení srdce. Bylo zjištěno, že přibližně 65 % ze všech ventrikulárních arytmií je prognosticky významných.
25 Viz např. Morganroth a Bigger, str. 1497.

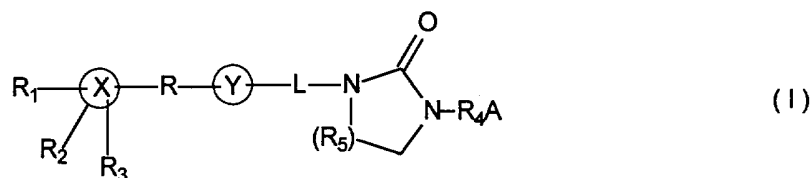
Pacienti s arytmiemi ohrožujícími život se mohou setkat se synkopami, náhlou ztrátou vědomí, mdlobami, spojenými s nedostatečnou perfuzí mozku, zástavou srdce, selháním srdce a/nebo ischemií myokardu v přítomnosti strukturálního srdečního onemocnění. Život ohrožující arytmie
30 nejsou běžné; pravděpodobně jimi trpí méně než 10 % osob postižených arytmií letální formou. Morganroth a Bigger, str. 1497. Přesto se musí letální ventrikulární arytmie vzhledem k její životu nebezpečné povaze a vážnosti symptomů s ní spojených agresivně léčit.

Nové sloučeniny předloženého vynálezu jsou účinné proti srdeční fibrilaci a supraventrikulární a ventrikulární arytmií. Kromě toho vykazují nové sloučeniny tohoto vynálezu méně nežádoucích vedlejších účinků, které musely být tolerované v tradiční antiarytmické terapii z nedostatku přijatelných alternativ. Například mnoho běžných terapií působí pulmonální toxicitu, srdeční depresi a neurologické efekty, které nejsou specifické pro srdeční tkáň. Vynikající diskuzi o vedlejších efektech, spojených s konvenčními antiarytmickými terapiemi,
40 lze nalézt např. v Bigger, J. T. a Hoffman B. F., „Antiarrhythmic Drugs“ v Goodman and Gilman: The Basis of Pharmacological Therapeutics. 8th Edition A. G. Gilman, str. 840–873 New York: Pergamon; a Woosley R. L. „Antiarrhythmic Agents“ v The Heart, J. W. Hurst., str. 1682–1711. New York: McGraw–Hill (1990), a zde uvedené reference.

Nové sloučeniny podle tohoto vynálezu jsou navíc biologicky snadno dostupné. Tato vlastnost usnadňuje léčení s perorálním podáváním a proto dobře vyhovuje pacientům. Kromě toho je výroba nových sloučenin podle tohoto vynálezu relativně levná a sloučeniny vykazují vysokou stabilitu při perorálním podáváním.
50

Podstata vynálezu

Nové cyklické močoviny z předloženého vynálezu a jejich farmaceuticky přijatelné soli a bio-hydrolyzovatelné estery jsou užitečné jako antiarytmická a antifibrilační činidla a mají následující obecný vzorec I:



kde

X je nasycený nebo nenasycený 5 až 7 členný heterocyklus, obsahující jeden nebo dva heteroatomy, nezávisle zvolené ze skupiny, zahrnující kyslík a dusík, nebo nasycený nebo nenasycený 5 až 7 členný karbocyklus,

skupiny R_1 , R_2 a R_3 nezávisle na sobě představují atom H, Cl, F, Br, skupiny amino, trifluormethyl, hydroxy, sulfonyl, methylsulfonylamino, karboxy, C_1-C_8 alkoxy, C_1-C_8 alkoxykarbonyl, C_1-C_8 alkyl, C_1-C_8 hydroxyalkyl, karboxy- C_1-C_8 alkyl, C_1-C_8 aminoalkyl, C_1-C_8 alkanoylamino nebo C_1-C_8 alkanoyloxy;

R je kovalentní vazba, popřípadě je nepřítomný, nebo je zvolen ze skupiny, obsahující kyslík, karbonyl, nasycený nebo nenasycený substituovaný nebo nesubstituovaný 5 až 7 členný heterocyklus, obsahující jeden nebo dva heteroatomy, nezávisle zvolené ze skupiny, zahrnující atom kyslíku a atom dusíku,

nasycený nebo nenasycený, substituovaný nebo nesubstituovaný 5 až 7 členný karbocyklus,

substituenty heterocyklu a karbocyklu jsou zvoleny ze skupiny, zahrnující atom H, Cl, F, Br, skupiny amino, trifluormethyl, hydroxy, sulfonyl, methylsulfonylamino, karboxy, C_1-C_8 alkoxy, C_1-C_8 alkoxykarbonyl, C_1-C_8 alkyl, C_1-C_8 hydroxyalkyl, karboxy- C_1-C_8 alkyl, C_1-C_8 aminoalkyl, C_1-C_8 alkanoylamino a C_1-C_8 alkanoyloxy;

C_1-C_8 alkyl, C_2-C_8 alkenyl, C_1-C_8 alkoxy C_1-C_8 alkylamino, fenyl- C_1-C_8 alkyl, fenoxi, C_1-C_8 alkanoyl, C_1-C_8 alkanoyloxy nebo C_1-C_8 alkanoylamino;

skupina Y je nasycený nebo nenasycený, substituovaný nebo nesubstituovaný 5 až 7 členný heterocyklus, obsahující jeden nebo dva heteroatomy, nezávisle zvolené ze skupiny, zahrnující atom kyslíku, a atom dusíku,

nasycený nebo nenasycený, substituovaný nebo nesubstituovaný 5 až 7 členný karbocyklus,

substituenty heterocyklu a karbocyklu jsou zvoleny ze skupiny, zahrnující atom H, Cl, F, Br, skupiny amino, trifluormethyl, hydroxy, sulfonyl, methylsulfonylamino, karboxy, C_1-C_8 alkoxy, C_1-C_8 alkoxykarbonyl, C_1-C_8 alkyl, C_1-C_8 hydroxyalkyl, karboxy- C_1-C_8 alkyl, C_1-C_8 aminoalkyl, C_1-C_8 alkanoylamino nebo C_1-C_8 alkanoyloxy;

nebo skupina Y není přítomna

a když skupiny Y a nejsou přítomny, skupina X je karbocyklus nebo heterocyklus definovaný výše, a

když R není přítomný, skupiny X a Y jsou nezávisle heterocykly nebo karbocykly, jak jsou definovány výše, které jsou spolu kondenzovány, a

když R je kovalentní vazba, skupiny X a Y jsou nezávisle heterocykly nebo karbocykly, jak jsou definované výše, vázané dohromady uvedenou kovalentní vazbou, a

5 když skupina Y není přítomna, R je kovalentní vazba a skupina X je karbocyklus nebo heterocyklus, jak je definován výše, pak skupina X je vázána ke skupině L prostřednictvím R;

10 L je vazebná skupina, zvolená z následujících skupin: C₁–C₈ alkylamino, C₂–C₈ alkenylamino, C₁–C₈ alkylimino, C₂–C₈ alkenylimino, C₁–C₈ alkanoylamino, kde uhlíkaté zakončení skupiny L je vázáno k X–Y–R kruhovému systému v Y, ale když skupina Y není přítomna, přes R k X a kde dusíkový atom skupiny L je vázán k dusíkovému atomu kruhu v 1–poloze 4–oxocyklické močovinové skupiny,

15 R₄ představuje skupiny C₁–C₈ alkyl, C₂–C₈ alkenyl, C₂–C₈ alkynyl, C₁–C₈ alkylkarbonyl a C₁–C₈ alkoxy,

A je substituovaná nebo nesubstituovaná, nasycená nebo nenasycená s přímým nebo rozvětveným řetězcem skupina: C₁–C₈ alkylamino, kde substituenty jsou vybrány ze souboru, zahrnujícího methyl, hydroxyethyl, C₁–C₈ alkyl, fenyl, 5 nebo 6 členný heterocyklus, obsahující jeden nebo dva atomy dusíku, fenyl–C₁–C₈ alkyl, merkptoethyl a methansulfonyl, nebo

20 je nasycený nebo nenasycený, substituovaný nebo nesubstituovaný 5 až 7 členný heterocyklus, obsahující jeden nebo dva heteroatomy, nezávisle zvolené ze skupiny, zahrnující atom kyslíku a atom dusíku a obsahuje substituenty, zvolené ze souboru, zahrnujícího: hydroxyethyl, C₁–C₈ alkyl, fenyl, merkptoethyl, methansulfonyl, 5 až 6 členný heterocyklus, obsahující jeden nebo dva atomy dusíku, skupiny fenyl–C₁–C₈ alkyl, hydroxy a oxo a A obsahuje jeden atom dusíku spojený s R₄,

R₅ je C₁–C₂ alkyl;

30 jakož i jejich farmaceuticky přijatelné soli a jejich biohydrolyzovatelné estery.

KRUHOVÝ SYSTÉM (X–R–Y)

35 Nové cyklické sloučeniny močoviny podle tohoto vynálezu zahrnují cyklickou močovinovou jednotku, spojenou s kruhovým systémem (X–R–Y) prostřednictvím spojující jednotky (L). Cyklické močoviny mají dusíkový atom v poloze 3, který je substituovaný seskupením, obsahujícím aminoskupinu (A), které má aminoskupinu oddělenou od dusíku v poloze 3 cyklické močoviny oddělující skupinou (R₄). Seskupení reprezentované (X–R–Y) je kruhový systém a skládá se z jednoho nebo více, nejlépe jednoho nebo dvou kondenzovaných nebo nekondenzovaných, nasycených nebo nenasycených, substituovaných nebo nesubstituovaných karbocyklických nebo heterocyklických kruhů, jak bylo definováno. Každý karbocyklický nebo heterocyklický kruh obsahuje 5, 6, nebo 7, nejlépe 5 nebo 6 členů.

45 Je výhodné, je-li kruhový systém (X–R–Y) polycyklický a složen ze dvou nekondenzovaných kruhů a ještě lépe, je-li kruh reprezentovaný Y, sousedící se spojovacím seskupením L, heterocyklus, a nejlépe 5–členný kruh, obsahující jako heteroatom kyslík v poloze 1. Navíc, jsou-li v cyklickém systému dva kruhy, je také výhodné, když heterocyklus Y je kovalentně vázán ke kruhu v poloze 5 heterocyklu Y a v poloze 1 kruhu X, a že heterocyklus Y je připojen k seskupení L v poloze 2 heterocyklu Y.

50 Je také možné, že kruhový systém (X–R–Y) je složen ze dvou kruhů X a Y, které jsou oddělené alkylem, karbonylem anebo heteroatomem, s výhodou kyslíkem (R). Dále může být kruhový systém monocyklický; v tomto případě, Y je 0 a R je kovalentní vazba spojená s L. Nicméně

když je v systému jen jeden kruh, je výhodné, aby tento kruh byl substituovaný nejméně dvěma, ale nejlépe třemi substituenty, jako jsou skupiny hydroxy, methyl, chlor, methoxy nebo benzoyl.

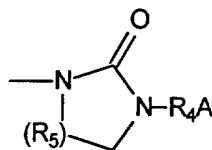
- 5 Pokud by byly substituované, některé nebo všechny členy kruhového systému (ať již mono- nebo polycyklického) mohou mít jeden nebo více substituentů a mohou nést substituenty Cl, Br, NH₂, CF₃, OH, SO₃H, CH₃SO₂NH, COOH, alkoxy, alkyl, alkoxykarbonyl, hydroxyalkyl, karboxyalkyl, aminoalkyl, acylamino nebo acyloxy.

SPOJOVACÍ ČÁST (L)

- 10 L je spojovací část nových cyklických sloučenin močoviny podle předloženého vynálezu. Uhlík obsahující konec L je připojen ke kruhovému systému při Y, ale je-li Y nula, při X; nejlépe v poloze 2 kruhu Y nebo v poloze 1 kruhu X, je-li Y nula. Atom dusíku v části L je vázán k atomu dusíku v poloze 1 cyklické močoviny. Část L je vybrána ze skupiny, zahrnující alkyl-amino, alkenylamino, alkylimino, alkenylimino a acylamino; L je s výhodou alkylimino, nejlépe C₁ alkylimino, CH=N.

ČÁST CYKlickÉ MOČOVINY

- 20 Část cyklické močoviny nových sloučenin předloženého vynálezu dává novým sloučeninám tohoto vynálezu charakteristický název. Cyklická močovina může být 5- nebo 6-členný kruh, nejlépe 5-členný kruh. Část cyklické močoviny je spojena k atomu dusíku spojovací části L na atomu dusíku v poloze 1 cyklické močoviny. Část cyklické močoviny má následující strukturu:



- 25 ve které R₅ je C₁ nebo C₂ alkyl, nejlépe C₁ alkyl. A je heteroalkyl nebo heterocyklický kruh a musí vždy obsahovat nejméně 1 atom dusíku připojený k R₄. Je-li A heteroalkyl, A může být s rovným řetězcem nebo rozvětvený, nasycený nebo nenasycený, substituovaný nebo nesubstituovaný. Je-li A heterocyklus, A je 5-, 6-, nebo 7-členný heterocyklický kruh. Tento kruh může být substituovaný nebo nesubstituovaný, s výhodou substituovaný, a nasycený nebo nenasycený, nejlépe nasycený. R₄ je připojen k atomu dusíku v poloze 3 cyklické močoviny a k atomu dusíku na A. R₄ je vybráno ze skupiny, zahrnující alkyl, alkenyl, alkynyl, alkylacyl, heteroalkyl a další. V případě, že A je substituovaný heteroalkyl, substituenty jsou vybrány ze skupiny, zahrnující methyl, hydroxyethyl, alkyl, aryl, heterocyklus, arylalkyl, merkptoethyl, methansulfonyl a další.

- 40 Má-li heterocyklus A 2 heteroatomy a oba jsou dusík, je výhodné, když atom dusíku nesousedící s R₄ je substituován substituenty, vybranými ze skupiny, zahrnující methyl, hydroxyethyl, alkyl, aryl, heterocyklus, arylalkyl, merkptoethyl, methansulfonyl a další. Má-li heterocyklus A jen jeden atom dusíku, je výhodné, když je heterocyklus substituovaný (v poloze para k dusíku spojenému k R₄, má-li heterocyklus A 6 členů) substituenty, vybranými ze skupiny, zahrnující hydroxyethyl, hydroxy, oxo, methyl a další.

- 45 Následující seznam definicí termínů zde používaných.

„Heteroatom“ je atom dusíku, síry nebo kyslíku. Skupiny, obsahující jeden nebo více heteroatomů, mohou obsahovat různé heteroatomy.

„Alkyl“ je nesubstituovaný nebo substituovaný, s přímým řetězcem nebo rozvětvený, nasycený uhlovodíkový řetězec, mající 1 až 8 uhlíku, a s výhodou, není-li jinak uvedeno, 1 až 4 atomy uhlíku. Preferované alkylové skupiny zahrnují, ne však výlučně, methyl, ethyl, propyl, izopropyl a butyl.

5

„Heteroalkyl“ je nesubstituovaný nebo substituovaný, nasycený řetězec se 3 až 8 články, obsahující atomy uhlíku a jeden nebo dva heteroatomy.

10

„Alkenyl“ je nesubstituovaný nebo substituovaný, přímý nebo rozvětvený uhlovodíkový řetězec s 2 až 8 atomy uhlíku, nejlépe 2 až 4 atomy uhlíku a mající alespoň jednu olefinickou dvojnou vazbu.

15

„Alkynyl“ je nesubstituovaný nebo substituovaný, přímý nebo rozvětvený uhlovodíkový řetězec s 2 až 8 atomy uhlíku, nejlépe 2 až 4 atomy uhlíku a nejméně jednou trojnou vazbou.

20

„Kruhový systém“ se zde používá pro část obsahující kruh, ke které je část cyklické močoviny připojeny přes spojovací část L. Je označován „X-R-Y“ a může být monocyklický, kondenzovaný, přemostěný nebo spiro polycyklický kruh a může obsahovat karbocykly, heterocykly nebo obojí. Monocyklické kruhy obvykle obsahují 3 až 8 atomů, nejlépe 5 až 7 atomů. Polycyklické kruhové systémy ze dvou kruhů obvykle obsahují 6 až 16, nejlépe 10 až 12 atomů. Polycyklické kruhové systémy ze 3 kruhů obsahují obvykle 13 až 17 atomů, nejlépe 14 až 15 atomů.

25

„Karbocyklický kruh“ nebo „karbocyklus“ je zde používán pro nesubstituovaný nebo substituovaný, nasycený, nenasycený nebo aromatický uhlovodíkový kruh, obvykle obsahující 3 až 8 atomů s výhodou 5 až 7 atomů.

30

„Heterocyklický kruh“ nebo „heterocyklus“ znamená nesubstituovaný nebo substituovaný, nasycený nebo nenasycený nebo aromatický kruh, obsahující atomy uhlíku a jeden nebo více heteroatomů v kruhu. Heterocyklické kruhy obsahují obvykle 3 až 8, nejlépe 5 až 7 atomů. Není-li jinak uvedeno, heteroatomem může být nezávisle dusík, síra nebo kyslík.

35

„Aryl“ je aromatický karbocyklický kruh. Preferované aryly jsou skupiny, jako fenyl, tolyl, xylyl, kumenyl a naftyl.

„Heteroaryl“ je aromatický heterocyklický kruh. Preferované heteroarylové skupiny jsou, avšak bez omezení, thienyl, furyl, pyrrolyl, pyridinyl, pyrazinyl, oxazolyl, thiazolyl, chinolinyl, pyrimidinyl a tetrazolyl.

40

„Alkoxy“ je atom kyslíku s připojeným uhlovodíkovým řetězcem, kterým je alkyl nebo alkenyl (např. -O-alkyl nebo -O-alkenyl). Preferované alkoxy skupiny zahrnují, ale bez omezení, methoxy, ethoxy, propoxy a alkyloxy.

45

„Hydroxyalkyl“ je substituovaný uhlovodíkový řetězec s hydroxysubstituentem (např. -OH) a může mít jiné substituenty. Preferované hydroxyalkylové skupiny jsou např. hydroxyethyl, hydroxypropyl a fenylhydroxyalkyl.

50

„Karboxyalkyl“ je uhlovodíkový řetězec s karboxysubstituentem (např. -COOH) a může mít i jiné substituenty. Preferované karboxyalkylové skupiny zahrnují karboxymethyl, karboxyethyl a jejich kyseliny a estery.

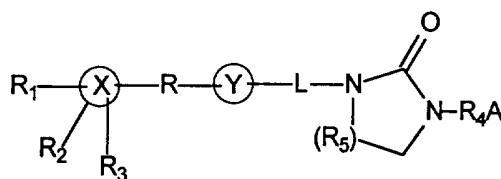
„Aminoalkyl“ je uhlovodíkový řetězec (např. alkyl) substituovaný aminoskupinou (např. NH-alkyl-), jako dimethylaminoalkyl.

„Alkylamino“ je aminová skupina s jedním nebo dvěma alkylsubstituenty (např. -N-alkyl).

- „Alkenylamino“ je aminoskupina, mající jeden nebo dva alkenylsubstituenty (např. –N–alkenyl).
- „Alkynylamino“ je aminoskupina s 1 nebo 2 alkynylóvými substituenty (např. –N–alkynyl).
- 5 „Alkylimino“ je aminoskupina, mající jeden nebo dva alkylsubstituenty (např. N=alkyl).
- „Arylalkyl“ je alkylskupina substituovaná arylovou skupinou. Preferované arylalkylskupiny zahrnují benzyl a fenylethyl.
- 10 „Arylamino“ je aminoskupina substituovaná arylovou skupinou (např. –NH–aryl).
- „Aryloxy“ je kyslíkový atom s arylsubstituentem (např. –O– aryl).
- 15 „Acyl“ nebo „karbonyl“ je skupina, tvořená odstraněním hydroxylu z karboxylové skupiny (např. R–C(=O)–). Preferované alkylacylskupiny zahrnují acetyl, propionyl butanol a další.
- „Acyloxy“ je kyslíkový atom s acylsubstituentem (např. –O– acyl); –O–C(=O)–alkyl.
- 20 „Acylamino“ je aminoskupina s acylsubstituentem (např. –N–acyl, –NH(CO)–alkyl).
- „Halo“, „halogen“ nebo „halid“ je chlor, brom, fluor nebo jod–substituent. Preferované halidy jsou chlor– brom– a fluor–.
- 25 Pokud se zde hovoří o „nižší“ uhlovodíkové části (např. „nižší“ alkyl), jde o uhlovodíkový řetězec, obsahující, není-li jinak uvedeno, 1 až 6, nejlépe 1 až 4 atomy uhlíku.
- „Farmaceuticky přijatelná“ sůl je kationická sůl, tvořená z kterékoliv kyselé skupiny (např. karboxylu), anebo anionická sůl, tvořená z bazické skupiny (např. amino). Takové soli jsou
- 30 známé a popsány ve World Patent Publication 87/05297, Johnston a spol., publikované 11. září 1987, a v uvedených citacích. Preferované kationické soli zahrnují soli alkalických kovů (jako sodík a draslík) a soli žiravých zemin (jako hořčík a vápník). Preferované anionické soli zahrnují halidy (jako chloridy).
- 35 „Biohydrolyzovatelný ester“ je ester cyklických sloučenin močoviny, který neinterferuje s antiarytmickou aktivitou sloučenin, anebo se snadno metabolizuje člověkem nebo jiným savcem za vzniku antiarytmicky aktivní cyklické močoviny. V oboru jsou tyto estery známé, jak je publikováno ve World Patent Publication 87/05297, Johnston & spol., Sept. 11, 1987 a v tam
- 40 uvedených odkazech. K takovým esterům patří nižší alkylestery, nižší acyloxyalkylestery (jako acetoxymethyl, acetoxyethyl, aminokarbonyloxymethyl, pivaloyloxymethyl, pivaloyloxyethyl) estery, laktonylestery (jako ftalidyl a thioftalidylestery), nižší alkoxyacyloxyalkylestery (jako metoxykarbonyloxymethyl, ethoxykarbonyloxyethyl a izopropoxykarbonyloxyethylestery), alkoxyalkylestery, cholinestery a acylaminoalkylestery (jako acetamidomethylestery).
- 45 Jak již bylo definováno a zde používáno, skupiny substituentů mohou být dále substituované, a to jedním nebo více substituenty. Takovéto substituenty zahrnují, nejsou však na ně omezeny, ty, které jsou jmenované v C. Hansch a A. Leo, Substituent Constants for Correlation Analysis in Chemistry and Biology (1979), a referencích. Preferované substituenty jsou alkyl, alkenyl, alkoxy, hydroxy, oxo, amino, aminoalkyl (např. aminomethyl, atd.), kyano, halo, karboxy,
- 50 alkoxyacetyl, (např. karbethoxy atd.), thiol, aryl, cykloalkyl, heteroaryl, heterocykloalkyl (např. piperidinyl, piperazinyl, morfolinyl, pyrrolidinyl, atd.), imino, thioxo, hydroxyalkyl, aryloxy, arylalkyl a jejich kombinace.

Předložený vynález obsahuje některé nové cyklické močoviny, metodu jejich výroby, z nich připravené farmaceutické prostředky a metody léčby pomocí těchto nových sloučenin a farmaceutických prostředků z nich připravených při srdečních arytmiích a/nebo srdečních fibrilacích u lidí a jiných savců. Specifické sloučeniny a prostředky k aplikaci ve vynálezu musí
 5 tudíž být farmaceuticky přijatelné. Podle definice je farmaceuticky přijatelná složka taková, že je vhodná pro aplikaci na lidech a/nebo jiných savcích bez nevhodných a nepříznivých vedlejších účinků (jako toxicita, dráždění, alergické reakce) s ohledem na rozumný poměr prospěch/riziko.

Sloučeniny podle tohoto vynálezu, zde nazvané „cyklické močoviny“, zahrnují kteroukoliv
 10 z cyklických sloučenin močoviny s následujícím obecným vzorcem



ve kterém

(a) X je nasycený nebo nenasycený, 5-, 6-, nebo 7-členný heterocyklus nebo karbocyklus;

(b) R je vybráno ze skupiny, zahrnující kovalentní vazbu, nulu, heteroatom, karboxyl, heterocyklický kruh, karbocyklický kruh, alkyl, alkenyl, alkoxy, alkylamino, arylalkyl, aryloxy, acyl, acyloxy a acylamino;

(c) Y je substituovaný nebo nesubstituovaný, nasycený nebo nenasycený, 5-, 6-, nebo 7-členný heterocyklus nebo karbocyklus;

anebo je nula;

a kde v případě, kdy R je nula, Y a Y jsou kondenzované kruhy; a je-li R kovalentní vazba, X a Y jsou kruhové systémy, spojené kovalentní vazbou; a je-li Y nula, R je kovalentní vazba a X je vázáno na L přes R;

(d) R₁, R₂ a R₃ jsou nezávisle vybrány ze skupiny, zahrnující nulu, Cl, F, Br, NH₂, CF₃, OH, SO₃H, CH₃SO₂NH, COOH, alkoxy, alkyl, alkoxykarbonyl, hydroxyalkyl, karboxyalkyl, aminoalkyl, acylamino a acyloxy;

(e) L je vybráno ze skupiny, zahrnující alkylamino, alkenylamino, alkylimino, alkenylimino a acylamino; kde atom dusíku v L je vázán k atomu dusíku v poloze 1 cyklické močoviny;

(f) R₄ je alkyl, alkenyl, alkynyl, alkylacyl nebo heteroalkyl;

(g) A je substituovaný nebo nesubstituovaný, nasycený nebo nenasycený, rovný nebo rozvětvený C₁-C₈ heteroalkyl nebo substituovaný nebo nesubstituovaný, nasycený nebo nenasycený heterocyklus s 5-, 6-, nebo 7 členy; a má alespoň jeden atom dusíku, který sousedí s R₄, a

(h) R₅ je substituovaný nebo nesubstituovaný C₁ nebo C₂ alkyl; a jejich farmaceuticky přijatelné soli a biohydrolyzovatelné estery.

KRUHOVÝ SYSTÉM (X-R-Y)

Nové cyklické sloučeniny močoviny předloženého vynálezu se skládají z cyklické močoviny, spojené s kruhovým systémem (X-R-Y) přes spojovací část (L). Cyklické močoviny mají atom dusíku v poloze 1 a také v poloze 3. Dusíkový atom v poloze 3 je substituovaný skupinou, obsahující amino (A), oddělenou od atomu dusíku v poloze 1 cyklické močoviny „spacing“ skupinou (R₄).

Kruhový systém (X-R-Y) je část, obsahující kruh a skládá se z jednoho nebo dvou, kondenzovaných nebo nekondenzovaných, nasycených nebo nenasycených, substituovaných nebo nesubstituovaných kruhů, jak bylo definováno. Kruhový systém může být tudíž monocyklický (Y je nula) nebo polycyklický (X a Y jsou kruhy nebo X, R a Y jsou kruhy). Každý z kruhů může být karbocyklický nebo heterocyklický a může obsahovat 5, 6 nebo 7, s výhodou 5 nebo 6 členů.

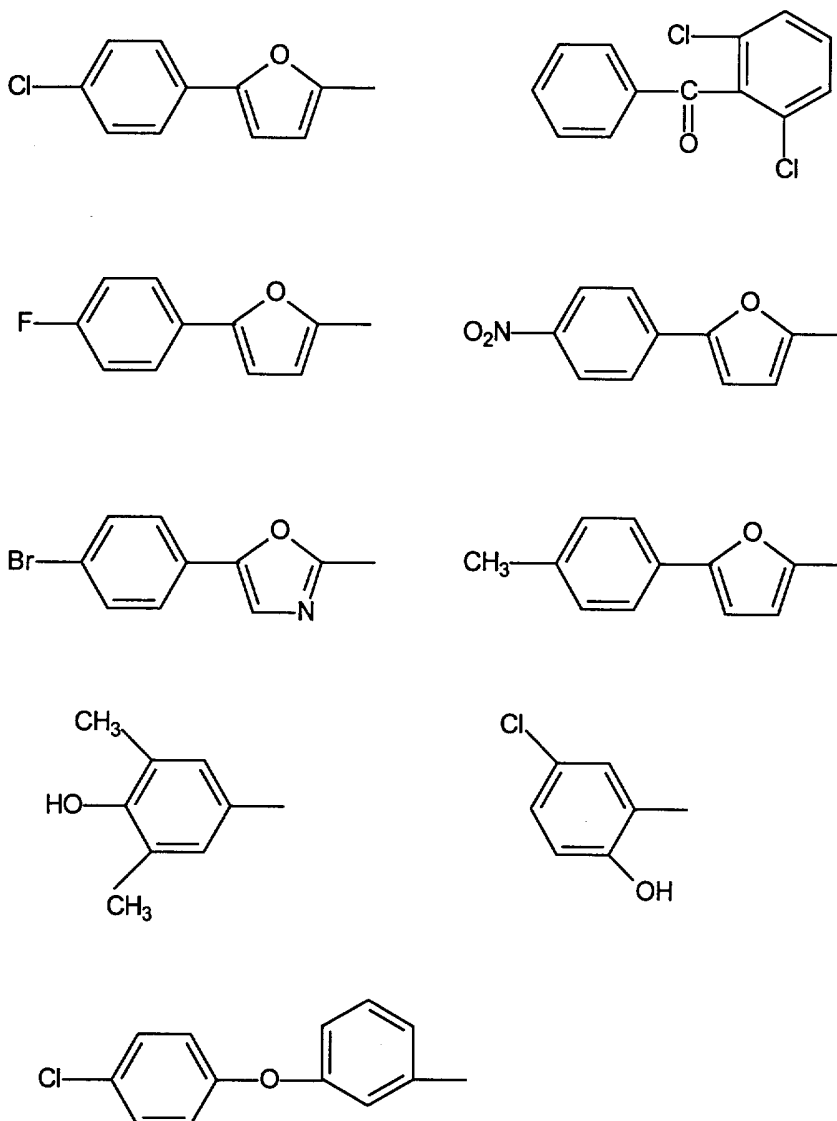
Je výhodné, když je kruhový systém polycyklický a skládá se ze dvou nekondenzovaných kruhů. Ještě výhodnější je, je-li kruh Y, sousedící se spojovací částí (L), heterocyklus, a nejlépe pětičlenný kruh, obsahující atom kyslíku v poloze 1. Navíc, u dvou kruhů v kruhovém systému, je výhodné, když heterocyklus (Y) je kovalentně vázán (přes R) k druhému kruhu (X) v poloze 5 heterocyklu Y a v poloze 1 kruhu X, a heterocyklus Y je vázán k tomu konci části L, která obsahuje uhlík v poloze 2 heterocyklu.

Pro kruhový systém je přijatelné, i když ne nejvýhodnější, je-li polycyklický kruhový systém složený ze dvou kruhů (X a Y), které jsou odděleny alkylem, karbonylem, nebo heteroatomem, nejlépe kyslíkem (R). Dále může vhodný kruhový systém obsahovat polycyklický kruhový systém složený ze dvou kruhů (X a Y), které jsou kondenzované (R je nula) anebo ze 3 kruhů (X, R, a Y), které jsou kondenzované. Je-li R kruh, má být nejlépe 5- nebo 6-členný karbocyklus nebo heterocyklus.

Jsou-li substituované některé nebo všechny členy kruhového systému, monocyklické nebo polycyklické, mohou mít jeden nebo více substituentů. Tyto substituenty mohou být nezávisle vybrány mezi Cl, F, Br, NH₂, CF₃, OH, SO₃H, CH₃SO₂NH, COOH, alkoxy, alkoxykarbonyl, hydroxyalkyl, alkyl, aminoalkyl, acylamino, acyloxy a karboxyalkyl, obzvláště Cl, F, Br, OH a CH₃.

Preferované kruhové systémy nových cyklických močovin zahrnují, nejsou však na ně omezené, monocyklické kruhy jako 2-acetoxy-5-chlorfenyl; 3-hydroxy-5-hydroxymethyl-2-methyl-4-pyridinyl; 2-thienyl; 4-pyrimidinyl; 5-methoxykarbonyl-2-furanyl; cyklohexyl; 5-chlor-2-hydroxyfenyl; 5-chlor-2-methoxyfenyl; 2-methansulfonylamino-fenyl; 3-aminofenyl; 2-methoxyfenyl; 5-ethyl-2-furanyl; 3-methoxyfenyl; 2-aminofenyl; 2-furanyl; 3,5-dimethyl-4-hydroxyfenyl; a 5-acetyloxymethyl-2-furanyl. Vhodné polycyklické kruhové systémy ze dvou nekondenzovaných kruhů, spolu kovalentně vázané, jsou např. bez omezení, 5-(4-karboxy-fenyl)-2-furanyl; 5-(4-methansulfonylfenyl)-2-furanyl; 5-(3,4-dimethoxyfenyl)-2-furanyl; 5-(4-methansulfonylamino-fenyl)-2-furanyl; 5-(4-methansulfonylamino-fenyl)-2-furanyl; 5-(4-bromfenyl)-2-oxazolyl; 5-(4-methoxyfenyl)-2-furanyl; 5-(1-cyklohexen-1-yl)-2-furanyl; 5-cyklohexyl-2-furanyl; 5-(3-trifluormethylfenyl)-2-furanyl; 5-(4-methylfenyl)-2-furanyl; 2-(4-chlorenyl)-3-furanyl; 5-(4-chlorfenyl)-furanyl; 5-(4-fluorfenyl)-2-furanyl. Z polycyklických kruhových systémů ze dvou nekondenzovaných kruhů, spojených přes heteroatom, alkyl nebo jinou necyklickou uhlíkatou skupinu, se např. hodí 2-benzyloxy-5-chlorfenyl; 4-benzyl-oxyfenyl; 3-(4-t-butylfenyloxy)fenyl; 3-benzoyl-2,4-dichlorfenyl; 2-chlor-3-benzyloxyfenyl; 3-(4-chlorfenoxy)-fenyl. Vhodné polycyklické kruhové systémy se dvěma nebo více kondenzovanými kruhy obsahují např. 1H-indol-3-yl; 2-fluorenyl; 2-naftyl; 2-hydroxy-1-naftyl; 2-chinolinyl; 5-chlor-2-benzofuranyl.

Nejvýhodnější kruhové systémy (X-R-Y) nových cyklických močoviny zde definovaných jsou následující:



5

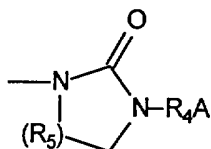
SPOJOVACÍ ČÁST (L)

L je spojovací částí nových cyklických sloučenin močoviny předloženého vynálezu. Uhlík obsahující konec L je připojen ke kruhovému systému X-R-Y při Y, ale je-li Y nula, tak při X; nejlépe v poloze 2 kruhu Y, anebo v poloze 1 u X, jestliže Y je nula. Dusíkový atom na L je připojen k atomu dusíku v poloze 1 cyklické močoviny. Seskupení L může být alkylamino, alkenylamino, alkylimino, alkenylimino, nebo acylamino, s výhodou alkylimino, nejlépe C₁ alkylimino, CH=N.

15 ČÁST CYKlickÉ MOČOVINY

Seskupení cyklické močoviny nových sloučenin podle předloženého vynálezu dává novým sloučeninám tohoto vynálezu jejich charakteristický název. Cyklická močovina může být 5- nebo 6- členný kruh. Cyklické močovinné seskupení má následující strukturu:

20



kde R_5 je C_1 nebo C_2 alkyl, nejlépe C_1 alkyl. Jestliže R_5 je C_1 alkyl, cyklická močovina je 5-členný kruh, a v případě, že R_5 je C_2 alkyl, cyklická močovina je 6-členný kruh.

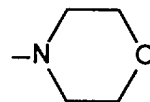
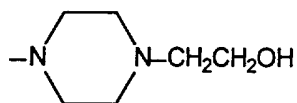
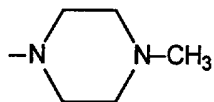
A je přímý nebo větvený, substituovaný nebo nesubstituovaný, nasycený nebo nenasycený C_1 – C_8 heteroalkyl nebo substituovaný nebo nesubstituovaný, nasycený nebo nenasycený 5-, 6-, nebo 7-, nejlépe 5- nebo 6-členný heterocyklický kruh. Část A, heteroalkyl nebo heterocyklus musí mít nejméně jeden atom dusíku, vázaný na R_4 .

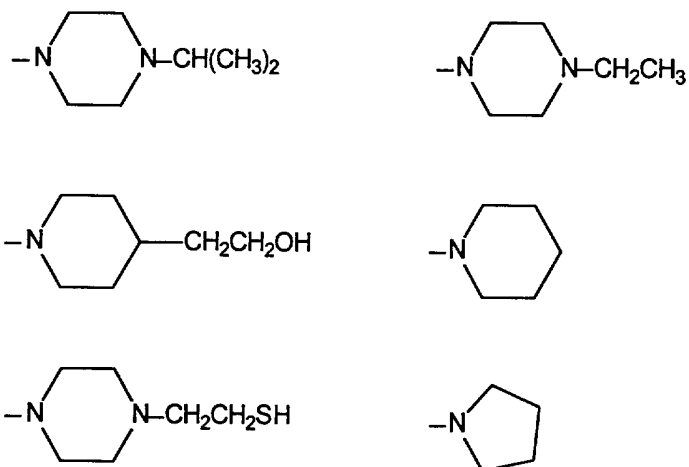
Jestliže A je substituovaný heteroalkyl, substituenty jsou methyl, hydroxyethyl, alkyl, aryl, heterocyklus, arylalkyl, merkptoethyl a methansulfonyl.

Jestliže A má dva atomy dusíku, je výhodné, když atom dusíku, nesoucí s R_4 (které v případě 6-členného heterocyklu je v para poloze k dusíku, sousedícímu s R_4), je substituovaný skupinami např. methyl, hydroxyethyl, alkyl, aryl, merkptoethyl, methansulfonyl, heterocyklem a arylalkylem. Má-li heterocyklus A jen jeden atom dusíku a A je 6-členný kruh, para poloha k atomu dusíku přilehlému k R_4 je s výhodou substituována substituenty hydroxyethyl, hydroxy, oxo, methyl nebo dalšími.

Vhodná seskupení A mohou tudíž být následující: je-li A heteroalkyl: diethylamino; bis-2-hydroxyethylamino; bis-[(1-methyl)ethyl]amino; diethylamino; N-benzyl-N-methylamino; N-(2-hydroxyethyl)-N-methylamino. Vhodná A seskupení v případě, že A je heterocyklus, zahrnují, ale nejsou omezeny na skupiny N-(1-methyl)ethyl-N-[2-hydroxy-2-[(4-methansulfonylamino)fenyl]ethyl]amino; 4-fenyl-1-piperaziny; 4-(2-hydroxyethyl)-1-piperaziny; 4-[(1-methyl)ethyl]-1-piperaziny; 4-[(2-methyl)propyl]-1-piperaziny; 4-hexyl-1-piperaziny; 4-benzyl-1-piperaziny; 1-piperaziny; 4-hydroxy-1-piperidiny; 4-methyl-1-piperaziny; 4-n-butyl-1-piperaziny; 4-ethyl-1-piperaziny; 3-(4-methyl-1-piperaziny)-3-oxopropyl; 4-fenyl-1-piperaziny; N-(2-pyridinyl)-1-piperaziny; N-(2-pyrimidinyl)-1-piperaziny; 4-(4-methoxyfenyl)-1-piperaziny; 4-acetyl-1-piperaziny; N-methyl-N-fenylamino; 1-imidazolyl; 4-(2-methylfenyl)-1-piperaziny; 4-(4-methansulfonylamino)fenyl-1-piperaziny; N-morfoliny; 4-oxo-1-piperidiny; 2-(t-butoxykarbonyl)-1-pyrrolidiny; pyrrolidiny; 4-(4-acetylfenyl)-1-piperaziny; hexahydro-1H-azepin-1-yl.

Preferovaná seskupení obsahující dusík (A) nových cyklických močovín zde definovaných zahrnují, ale nejsou na ně omezeny, tyto:





- 5 R_4 je připojeno k atomu dusíku v poloze 3 cyklické močoviny a k atomu dusíku na A. R_4 je vybráno ze skupin, jako např. alkyl, alkenyl, alkynyl, alkylacyl a heteroalkyl, zvláště $C_3 - C_6$ alkyl, to jest propyl, butyl, pentyl a hexyl.

- 10 Jak již bylo řečeno, nové cyklické močovinné sloučeniny podle předloženého vynálezu obsahují cyklickou močovinnou část, připojenou ke kruhovému systému prostřednictvím spojovacího seskupení. Vhodné sloučeniny podle předloženého vynálezu tudíž zahrnují například následující sloučeniny a jejich farmaceuticky přijatelné estery a soli, zejména maleáty a hydrochloridy: 1-
 15 [[5-(4-chlorfenyl)-2-furanyl)methylen]amino]-3-[3-(dimethylamino)propyl]-2-imidazolidinon; 1-[[[5-(4-chlorfenyl)-2-furanyl)methylen]amino]-3-[4-(dimethylamino)-butyl]-2-imidazolidinon; 1-[[[5-(4-chlorfenyl)-2-furanyl)methylen]amino]-3-[4-(4-methyl-1-piperazinyl)butyl]-2-imidazolidinon; 1-[[[5-(4-chlorfenyl)-2-furanyl)methylen]amino]-3-[2-(dimethylamino)ethyl]-2-imidazolidinon; 1-[[[3-(4-chlorfenoxi)fenyl)methylen]amino]-3-(dimethylamino)propyl]-2-imidazolidinon; 1-[[5-chloro-2-benzofuranyl)methylen]amino]-3-[3-(dimethylamino)propyl]-2-imidazolidinon; 1-[[3-benzoyl-2,4-dichlorfenyl)methylen]amino]-3-[3-(dimethylamino)propyl]-2-imidazolidinon; 1-[[[5-(4-chlorfenyl)-2-furanyl)methylen]amino]-3-[3-(dimethylamino)propyl]tetrahydro-2-(1H)pyrimidinon; 1-[[[5-(4-chlorfenyl)-2-furanyl)methylen]amino]-3-[4-[4-(2-hydroxyethyl)-1-piperazinyl]butyl]-2-imidazolidinon; 1-[[[5-(4-chlorfenyl)-2-furanyl)methylen]amino]-3-[3-(4-methyl-1-piperazinyl)propyl]-2-imidazolidinon; 1-[[cyklohexyl)methylen]amino]-3-[3-(dimethylamino)propyl]-2-imidazolidinon.

- 25 Příklad A – D ilustrují způsob přípravy zde popsaných nových cyklických sloučenin močoviny.

Farmaceutické prostředky obsahující nové cyklické sloučeniny močoviny

- 30 Nové cyklické sloučeniny močoviny podle předloženého vynálezu mohou být podávány lidem nebo jiným savcům různými způsoby, včetně, ne však výlučně, perorálně, ve formě injekcí (intravenózně, intramuskulárně, subkutánně a intraperitonálně). Je možno uvést řadu dalších způsobů podávání nových sloučenin podle tohoto vynálezu při kvalifikovaném využití vhodných farmaceutických excipientů, které budou v dalším definovány. Uvažujeme-li hlediska pacienta,
 35 perorální podávání je obvykle preferované.

Termín „farmaceutický prostředek“, jak je na tomto místě používán, znamená kombinaci, obsahující bezpečné a účinné množství cyklické močoviny jakožto aktivní komponenty, anebo směs, a farmaceuticky přijatelné excipienty.

Pojem „bezpečné a účinné množství“, jak se na tomto místě používá, znamená množství nebo směs, která je dost velká, aby významně a pozitivně pozměňovala symptomy a/nebo stav, který je léčen, ale dostatečně malá, aby bylo zabráněno vážným vedlejším účinkům (při rozumném poměru prospěch/riziko, v rozsahu zdravého lékařského úsudku). Bezpečné a účinné množství aktivní složky, použité ve farmaceutickém prostředku v metodě podle tohoto vynálezu se bude lišit podle jednotlivých podmínek léčení, věku a fyzické kondice pacienta, podle vážnosti stavu, trvání léčení, povahy konkurenční terapie, jednotlivých aktivních složek, jednotlivých používaných farmaceuticky přijatelných excipientů a podobných faktorů v rámci znalostí a zkušeností ošetřujícího lékaře.

Termín „farmaceuticky přijatelné“ excipienty na tomto místě používané znamená každý fyziologický inertní, farmakologicky inaktivní materiál známý v oboru, který je kompatibilní s fyzikálními a chemickými vlastnostmi konkrétního cyklického derivátu močoviny, který je aktivní složkou. K farmaceuticky přijatelným excipientům patří, kromě dalších, polymery, pryskyřice, změkčovadla, plnidla, pojidla, mazadla, glidanty, botnadla, rozpouštědla, kosolventy, pufrové systémy, povrchově aktivní látky, konzervační prostředky, sladidla, chuťové látky, farmaceutická barviva a pigmenty a látky upravující viskozitu.

Termín „perorální podávání“ na tomto místě používaný znamená každý farmaceutický přípravek, který se má systémově podávat osobám do gastrointestinálního traktu ústy. Pro účely předloženého vynálezu může být podávána forma v tabletách, s povlakem nebo bez, v roztoku, v suspenzi nebo v kapslích s povlakem nebo bez povlaku.

Pojem „injekce“ zde používaný znamená každý farmaceutický prostředek, který má být systémově podáván člověku nebo jinému savci dodávkou roztoku nebo emulze, obsahující aktivní složku, napíchnutím kůže jedince a tím dodání roztoku nebo emulze do oběhového systému, buď intravenózní, intramuskulární, subkutánní nebo intraperitoneální injekcí. Rychlost systémové dodávky se může uspokojivě kontrolovat odborníky manipulací s některými následujícími faktory:

- (a) vlastní účinnou složkou,
- (b) farmaceuticky přijatelné excipienty; pokud neinterferují s aktivitou zvolené aktivní složky;
- (c) typ excipientu a žádoucí tloušťka a permeabilita (botnavost) excipientu;
- (d) na čas závislé podmínky samotného excipientu a/nebo uvnitř excipientů;
- (e) velikost částic granulované aktivní složky, a
- (f) podmínky excipientů, závislé na pH.

Jako vodičko pro správnou volbu slouží zejména rozpustnost, acidita a citlivost k hydrolyze různých aktivních složek, jako jsou adiční soli s kyselinami, soli tvořené s karboxylovou skupinou, např. soli s alkalickými kovy, s kovy žiravých zemin atd., dále estery, např. alkyl, alkenyl, aryl nebo aralkylestery. Vhodné podmínky pH se dají vytvořit přidávkou vhodného pufru k aktivní složce podle požadovaného způsobu uvolňování.

Jak již bylo uvedeno, k farmaceuticky přijatelným excipientům, patří, vedle dalších, pryskyřice, plnidla, pojidla, mazadla, rozpouštědla, kluzné látky, botnadla, korozpouštědla, povrchově aktivní látky, konzervační prostředky, sladidla, chuťové látky, pufry, farmaceutická barviva a pigmenty a činidla, upravující viskozitu.

Preferované rozpouštědlo je voda.

Chuťové látky jsou popsány v Remingtons Pharmaceutical Sciences, 18th Edition, Mack Publishing Company, 1990, str. 1288–1300 v referencích. Farmaceutické prostředky, vhodné k použití, obvykle obsahují 0 – 2 % chuťových látek.

Barviva nebo pigmenty jsou popsány v Handbook of Pharmaceutical Excipients, str. 81–90, 1986 Americkou farmaceutickou asociací a farmaceutickou společností Velké Británie v referencích. Farmaceutické přípravky tam popsané obvykle obsahují 0–2 % barviv nebo pigmentů.

5

K preferovaným korozpouštědlům patří kromě dalších, ethanol, glycerin, propylenglykol a polyethylenglykoly. Farmaceutické přípravky v tomto vynálezu obsahují 0–50 % korozpouštědel.

10

K nejlepším pufrovým systémům patří, vedle dalších, kyseliny octová, boritá, uhličitá, fosforečná, jantarová, jablečná, vinná, citronová, benzoová, mléčná, glycerová, glukonová, glutarová, a glutamová a jejich sodné, draselné a amonné soli. Zvláště výhodné jsou kyseliny fosforečná, vinná, citronová a octová a jejich soli. Farmaceutické přípravky v tomto vynálezu obsahují obvykle 0–5 % pufru.

15

Z povrchově aktivních látek jsou nejvýhodnější estery mastných kyselin a polyoxyethylen-sorbitanu, polyoxyethylenmonoalkylethery, monoestery sacharózy, lanolinové estery a ethery, soli alkylsulfátů, sodné, draselné a amonné soli mastných kyselin. Farmaceutické přípravky podle předloženého vynálezu obsahují 0–2 % povrchově aktivních látek.

20

K nejlepším konzervačním činidlům patří, kromě jiných fenol, alkylestery parahydroxybenzoové kyseliny, o-fenylfenol, benzoová kyselina a její soli, boritá kyselina a její soli, sorbová kyselina a její soli, chlorbutanol, benzylalkohol, thimerosal, fenylmercuriacetát a nitrát, nitromersol, benzalkoniumchlorid, cetylpyridiniumchlorid, methylparaben a propylparaben. Nejvýhodnější jsou soli benzoové kyseliny, cetylpyridiniumchlorid, methylparaben a propylparaben. Přípravky podle tohoto vynálezu obvykle obsahují 0–2 % konzervačních činidel.

25

K preferovaným sladidlům patří kromě jiných sacharóza, glukóza, sacharin, sorbitol, mannitol a aspartam. Nejvýhodnější jsou sacharóza a sacharin. Farmaceutické přípravky v tomto vynálezu obsahují 0–5 % sladidel.

30

Preferovaná činidla, upravující viskozitu, jsou, kromě dalších, methylcelulóza, sodná sůl karboxymethylcelulózy, hydroxypropylmethylcelulóza, hydroxypropylcelulóza, alginát sodný, karbomer, povidon, arabská, guarová a xanthanová guma a tragakanth. Obzvláště výhodné jsou methylcelulóza, karbomer, xanthanová a guarová guma, povidon, sodná sůl karboxymethylcelulózy a magneziumaluminiumsilikát. Přípravky podle tohoto vynálezu obsahují 0–5 % činidel, upravujících viskozitu.

35

K nejvýhodnějším plnidlům patří, kromě jiných, laktóza, mannitol, sorbitol, fosfát vápenatý, dibazický fosforečnan vápenatý, slisovatelný cukr, škrob, síran vápenatý, dextro a mikrokrystalická celulóza. Tyto přípravky obsahují 0–75 % plnidel.

40

K preferovaným mazadlům patří, kromě jiných, magneziumstearát, stearová kyselina a talek. Farmaceutické přípravky podle předloženého vynálezu obsahují 0,5–2 % mazadel.

45

Nejlepší kluzná činidla jsou, vedle dalších, talek a koloidní oxid křemičitý. Prostředky podle tohoto vynálezu obsahují 1–5 % kluzných činidel.

50

Preferovaná botnadla zahrnují, neomezí se však na ně, škrob, škrobový glykolát sodný, crospovidon, sodnou sůl croscarmelózy a mikrokrytalickou celulózu. Farmaceutické prostředky podle předloženého vynálezu obsahují 4–15 % botnadel.

Nejlepší pojiva zahrnují, vedle jiných, akacii, tragakanth, hydroxypropylcelulózu, předželatovaný škrob, želatinu, povidon, hydroxypropylmethylcelulózu, methylcelulózu, roztoky cukrů,

jako např. sacharózy a sorbitolu a ethylcelulózu. Přípravky podle předloženého vynálezu obsahují 1–10 % pojiva.

5 Farmaceutické přípravky podle předloženého vynálezu tedy obsahují 15–95 % cyklické sloučeniny močoviny jako aktivní složku, anebo směsi; 0–2 % chuťových látek; 0–50 % korozpouštědla; 0–5 % pufry; 0–2 % povrchově aktivních látek; 0–2 % konzervačního činidla; 0–5 % sladidel; 0–5 % činidel, upravujících viskozitu; 0–75 % plnidel; 0,5–2 % mazadel; 1–5 % kluzných činidel; 4–15 % dezintegrantů a 1–10 % pojiva.

10 V příkladech E – J jsou popsány vhodné farmaceutické prostředky. Odborník má možnost obměňovat zde popsané nelimitující příklady a získat takto široký rozsah farmaceutických prostředků.

15 Metoda léčení arytmií pomocí nových cyklických derivátů močoviny.

Nové sloučeniny podle předloženého vynálezu jsou účinné při léčení lidí nebo jiných savců, postižených supraventrikulárními arytmiemi a ventrikulárními arytmiemi a/nebo srdeční fibrilací. Jak bylo uvedeno, nejsou supraventrikulární arytmie až na vzácné výjimky považovány za život
20 ohrožující a obvykle se neléčí agresivně konvenčními antiarytmickými léky pro jejich nežádoucí vedlejší účinky. Tento typ arytmie se obvykle neléčí agresivně pro pouhé zmírnění symptomů, které jsou označovány jako mírné až těžké. Nové sloučeniny podle předloženého vynálezu naproti tomu se snášejí velmi dobře a vykazují obvykle méně nežádoucích vedlejších účinků než
25 řada konvenčních antiarytmických léků a jsou tudíž přijatelnou terapií ke zmírnění fyzických a emocionálních symptomů, kterými trpí osoby se supraventrikulárními arytmiemi, kteří jsou znepokojeni, i když nejsou v situaci ohrožující život.

Jak bylo uvedeno, nové cyklické sloučeniny močoviny podle předloženého vynálezu jsou také účinné při léčení ventrikulárních arytmií, které zpravidla jsou mnohem vážnější než atriální
30 arytmie a tudíž vyžadují agresivní terapii. Pro potenciální vážnost některých ventrikulárních arytmií vznikla řada klasifikací podle typu pacienta.

Osoby, trpící benigními ventrikulárními arytmiemi, jsou z filozofického hlediska, mají-li se léčit, podobné osobám, trpícím supraventrikulárními arytmiemi. Tyto osoby nemají nemocné srdce
35 a mohou pociťovat mdloby, závratě a bušení srdce a často trpí jistou emocionální úzkostí, pocházející z nejistoty, vyvolané fyzickými symptomy. Tyto osoby obvykle trpí PVC, které jsou však ve většině případů neškodné, ale pochopitelně působí jistý stupeň úzkosti. Nové cyklické sloučeniny močoviny podle tohoto vynálezu obvykle vykazují méně nežádoucích vedlejších účinků, pro které použití mnoha konvenčních antiarytmických terapií zůstalo vyhrazeno pro
40 mnohem vážnější a/nebo život ohrožující stavy nemocí. I těmto osobám by prospěla terapie, která je obvykle lépe snášena.

Jiná skupina osob, které by prospěla terapie, používající nové sloučeniny cyklické močoviny podle předloženého vynálezu, jsou osoby, charakterizované jako trpící „prognosticky signifikantními“ arytmiemi. Tyto osoby obvykle prodělaly infarkt myokardu a mohou mít PVC a/nebo
45 ventrikulární tachyarytmii, symptomatickou nebo asymptomatickou. Nevykazují stejný stupeň okamžitých, naléhavých život ohrožujících symptomů jako osoby výše popsané, a nejsou podle konvenční charakteristiky v nebezpečí okamžité nebo blízké smrti. U nich je však riziko náhlé smrti signifikantně vyšší než u běžné populace a riziko selhání srdce by bylo u terapie s novými
50 sloučeninami podle tohoto vynálezu nižší. Viz Morganroth & Bigger str. 1498.

Existují jiné osoby, mající kontinuálně život ohrožující arytmie a nebezpečí okamžité nebo blízké smrti. U těchto osob se obvykle projevuje ventrikulární tachyarytmie nebo ventrikulární

fibrilace. Ventrikulární arytmie u těchto osob vyvolává hemodynamicky významné znaky nebo symptomy jako synkopy, selhání srdce, ischemii myokardu nebo hypotenzi. Tito pacienti mají nejvyšší riziko náhlé smrti a obvykle nejtěžší formu podléhání nemoci srdce. Viz Morganroth & Bigger, str. 1498. Nové sloučeniny podle tohoto vynálezu jsou efektivní, agresivní antiarytmickou terapií vhodnou pro použití u této skupiny osob, ale s menšími nežádoucími vedlejšími efekty, které byly dosud tolerovány u konvenčních antiarytmických léčiv, v situaci, kdy nebyly k dispozici vhodné alternativy léčení životy ohrožující arytmie.

Jak bylo uvedeno, vykazují antiarytmická činidla tohoto vynálezu méně nežádoucích vedlejších účinků, které jsou spojené s řadou konvenčních antiarytmických terapií. K vedlejším účinkům patří, kromě jiných, pulmonální toxicita, srdeční deprese a neurologické efekty, nespecifické pro srdeční tkáň.

Kromě toho jsou nové sloučeniny podle předloženého vynálezu jak antifibrilační, tak antiarytmické; zabraňují náhlé srdeční smrti tím, že rovnoměrně prodlužují neexcitabilní periodu srdce během každého úderu. Konvenční terapie vykazují anestetické a/nebo depresivní vlastnosti, které pouze působí menší reakci srdce a ne menší fibrilaci.

Nové cyklické sloučeniny močoviny podle předloženého vynálezu jsou tudíž užitečné v léčbě srdečních arytmií a/nebo srdečních fibrilací u lidí a jiných savců. Proto se předložený vynález týká metody k léčení člověka nebo savce, trpícího srdeční arytmií a/nebo srdeční fibrilací, která spočívá v podání bezpečného a efektivního množství farmaceutického prostředku postižené osobě nebo savci. Tento prostředek obsahuje 15 až 90 % cyklického derivátu močoviny jakožto aktivní složku, anebo směsi, a 10 až 85 % farmaceuticky přijatelných excipientů.

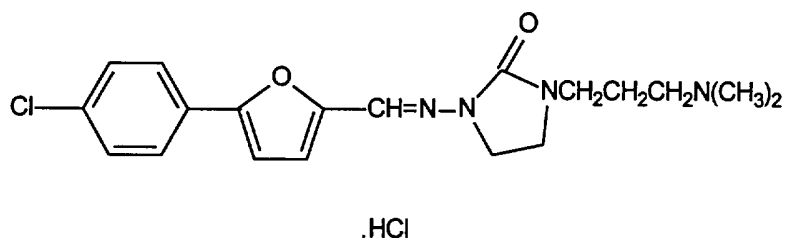
Příklad K – R popisují situaci některých pacientů a ilustrují metody, jak se dají farmaceutické přípravky, obsahující nové sloučeniny močoviny podle tohoto vynálezu, použít k léčení srdečních arytmií a/nebo fibrilací. Odborník je schopen obměňovat zde popsané nelimitující příklady k ošetřování širokého množství osob, trpících srdeční arytmií a/nebo fibrilací.

Následující příklady slouží k další ilustraci předloženého vynálezu.

Příklady provedení vynálezu

Příklad A

Syntéza 1-[[[5-(4-chlorfenyl)-2-furanyl]metylen]amino]-3-[3-(dimethylamino)propyl]-2-imidazolidinon-hydrochloridu



I. Syntéza dimethylaminopropylchloridu

Dimethylaminopropylchlorid byl připraven neutralizací hydrochloridu vodným NaOH v H₂O. Neutralizovaný roztok byl extrahován etherem. Etherický extrakt byl sušen síranem hořečnatým, zfiltrován a zahuštěn ve vakuu na rotační odparce na kapalný zbytek.

II. Syntéza 1-[(fenylmethylen)amino]-2-imidazolidinonu

Míchaný roztok 65 g (0,75 mol) 2-imidazolidinonu v 2000 ml 2N H₂SO₄ byl ochlazen na 0 °C. 53 g (0,77 mol) NaNO₂ bylo po částech během 15 minut přidáváno, teplota byla udržována při 0 °C. Získaná směs byla při 0 °C 2 hodiny míchána. Zinkový prach (108 g, 1,65 mol) byl přidáván po částech, během 1 hodiny, při udržování teploty na 0 °C. Reakce byla míchána 0,5 hodin při 0 °C a pak při pokojové teplotě 1 hodinu. Přebytek zinku byl odstraněn filtrací. K filtrátu byl najednou přidán roztok 80 g (0,75 mol) benzaldehydu ve 400 ml S.D.A. #32 a rezultující směs byla míchána 16 až 18 hodin při pokojové teplotě. Pevná fáze byla zfiltrována, promyta vodou a sušena na vzduchu, bylo získáno 124 g (87 %) 1-[(fenylmethylen)amino]-2-imidazolidinonu.

III. Syntéza 3-[3-(dimethylamino)propyl]-1-[(fenylmethylen)amino]-2-imidazolidinonu

K roztoku 9,46 g (0,050 mol) 1-[(fenylmethylen)amino]-2-imidazolidinonu v 125 ml dimethylformamidu bylo po částech přidáno 2,0 g (0,050 mol) NaH (60% disperze v minerálním oleji), přičemž teplota stoupla na 30 °C. Reakční směs byla míchána 15 minut při pokojové teplotě, vytvořila se pevná hmota. Bylo přidáno dalších 100 ml dimethylformamidu, aby se to lépe míchalo a směs byla 30 minut míchána při 80 až 90 °C. Po ochlazení na pokojovou teplotu bylo ke směsi přidáno najednou 12,2 g (0,100 mol) dimethylaminopropylchloridu (připraveného podle I). Získaná směs byla 3 hodiny zahřívána na 80 až 90 °C a téměř všechno přešlo do roztoku. Rozpouštědlo bylo odstraněno ve vakuu. Polotuhý zbytek byl rozpuštěn ve vodě (150 ml) a extrahován ethylacetátem (2x200 ml). Spojené extrakty byly sušeny MgSO₄ a rozpouštědlo odpařeno ve vakuu. Zbylá pevná hmota byla promyta etherem, sušena na vzduchu a poskytla 4,8 g 3-[3-(dimethylamino)propyl]-1-[(fenylmethylen)amino]-2-imidazolidinonu.

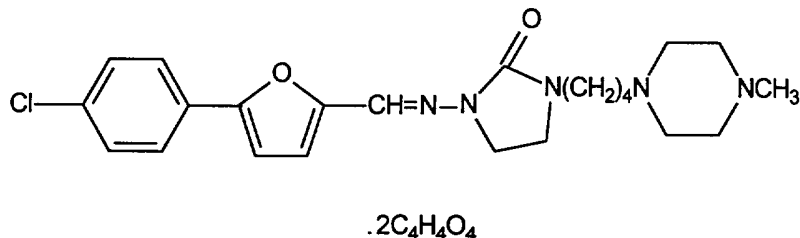
IV. Syntéza 1-[[[5-(4-chlorfenyl)-2-furanyl]methylen]amino]-3-[3-(dimethylamino)propyl]-2-imidazolidinon-hydrochloridu

Roztok 4,8 g (0,017 mol) 3-[3-(dimethylamino)propyl]-1-[(fenylmethylen)amino]-2-imidazolidinonu (připraveného podle části III) v 125 ml 2N HCl se smíchá s 1 g 5% Pd/C (50 % H₂O) a směs byla umístěna do Parrova redukčního aparátu, teoretické množství H₂ bylo absorbováno během 30 minut. Katalyzátor byl zfiltrován a rozpouštědlo odpařeno ve vakuu. Zbylý olej byl rozpuštěn ve 100 ml dimethylformamidu a bylo přidáno najednou 3,51 g (0,0170 mol) 5-(4-chlorfenyl)-2-furankarboxaldehydu (připraveného podle US patentu 4,882,354; Huang et al., November 21, 1989, Norwich Eaton Pharmaceuticals, Inc., příklad 3, col. 7, 8 a v referencích), za rozpuštění. Byl přidán 1,0 g molekulových sít (3 Angstrom) a reakce byla 16 až 18 hodin míchána při pokojové teplotě. Získaná směs byla zahřívána k refluxu s dimethylformamidem, který byl přidán do rozpuštění. Molekulová síta byla zfiltrována a rozpouštědlo odpařeno ve vakuu. Polotuhý zbytek byl zkrystalizován rozetřením s etherem. Pevná látka byla rekrystalizována z S.D.A. #32, (aktivní uhlí) a sušena ve vakuové pistoli nad refluxujícím ethylacetátem, čímž bylo získáno 2,7 g 1-[[[5-(4-chlorfenyl)-2-furanyl]methylen]amino]-3-(3-dimethylamino-propyl)-2-imidazolidinon-hydrochloridu.

Příklad B

Syntéza 1-[[[5-(4-chlorfenyl)-2-furanyl]metylen]amino]-3-[4-(4-methyl-1-piperaziny)-butyl]-2-imidazolidinon-dimaleátu

5



Tato sloučenina byla připravena následujícím způsobem:

10 I. Syntéza 1-fenylmethylenamino-3-(4-chlorbutyl)-2-imidazolidinonu

K míchané směsi 1-fenylmethylenamino-2-imidazolidinonu (27,6 g, 0,1458 mol) [připraveného podle příkladu A, část II] v dimethylformamidu (500 ml) bylo po částech přidáno 60% NaH v minerálním oleji (5,8 g, 0,1458 mol) v průběhu 30 minut. Směs byla 30 minut míchána při pokojové teplotě, pak 30 minut zahřívána na 80 až 90 °C. Vzniklá hustá směs byla ochlazená na pokojovou teplotu a v jedné dávce bylo přidáno 50 g (0,2916 mol, 2 ekvivalenty) 1-brom-4-chlorbutanu. Směs byla zahřívána na 80 až 90 °C. Po 30 minutách se vytvořil roztok, ze kterého se postupně vysráželo malé množství pevné hmoty. Směs byla zahřívána 3 hodiny na 80 až 90 °C, pak při pokojové teplotě míchána 18 hodin. Směs byla zfiltrována (celit) na odstranění malého množství nerozpustného materiálu. Filtrát byl zahuštěn ve vakuu na olejovitý zbytek, který byl rozetřen s vodou a poskytl pevnou hmotu. Pevná hmota byla oddělena a sušena na vzduchu, pak rozetřena s bezvodým etherem (350 ml) a míchána jednu hodinu. Pevná látka byla oddělena a sušena na vzduchu a bylo získáno 36,4 g (0,130 mol) 1-fenylmethylenamino-3-(4-chlorbutyl)-2-imidazolidinonu.

25

II. Syntéza 1-fenylmethylenamino-3-(4-jodbutyl)-2-imidazolidinonu

Míchaná směs 1-fenylmethylenamino-3-(4-chlorbutyl)-2-imidazolidinonu (36,4 g, 0,1301 mol), acetonu (700 ml) a jodidu sodného (42,9 g, 0,2862 mol) byla zahřívána k refluxu, který byl udržován 24 hodin. Směs byla za horka zfiltrována k odstranění pevné látky. Po ochlazení byl filtrát nalit do vody (2000 ml) a míchán 1 hodinu. Pevná hmota byla oddělena, promyta vodou, a sušena na vzduchu a bylo získáno 31,4 g (0,0845 mol) 1-fenylmethylenamino-3-(4-jodbutyl)-2-imidazolidinonu.

30

35 III. Syntéza 1-fenylmethylenamino-3-[4-(4-methyl-1-piperazinyl)butyl]-2-imidazolidinonu

Míchaná směs 1-fenylmethylenamino-3-(4-jodbutyl)-2-imidazolidinonu (10,0 g, 0,0269 mol), dimethylformamidu (150 ml) a 1-methylpiperazinu (6,0 ml, 3,4 g, 0,0539 mol) byla zahřívána k refluxu, který byl udržován 2,5 hodiny. Roztok byl zahuštěn ve vakuu na polotuhý zbytek. Tento zbytek byl rozpuštěn v CHCl₃ (300 ml), promýván nasyceným roztokem NaHCO₃ (3x400 ml), vodou (2x100 ml) a sušen MgSO₄. Filtrovaný roztok byl zahuštěn ve vakuu na olejovitý zbytek, který byl rozetřen s hexanem (300 ml) a míchán. Po oddělení pevné hmoty a sušení na vzduchu bylo získáno 8,0 g (0,0233 mol) 1-fenylmethylenamino-3-[4-(4-methyl-1-piperazinyl)butyl]-2-imidazolidinonu.

45

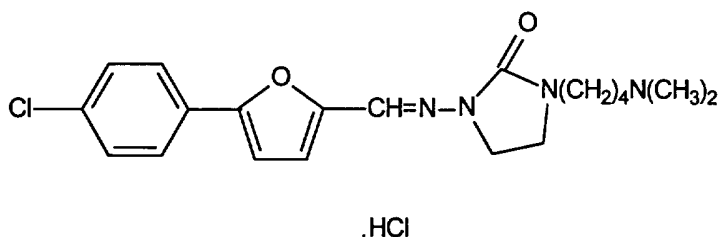
IV. Syntéza 1-[[[5-(4-chlorfenyl)-2-furanyl]methylen]amino]-3-[4-(4-methyl-piperazinyl)-butyl]-2-imidazolidinon dimaleátu

Směs 1-fenylmethylenamino-3-[4-(methyl-1-piperazinyl)butyl]-2-imidazolidinonu (3,0 g, 0,0087 mol), 2N HCl (125 ml) a 5% Pd/C (50 % H₂O) (2,0 g) bylo podrobena hydrogenaci v Parrově přístroji při 275,8 KPa při pokojové teplotě. Po 3 hodinách bylo pozorováno 100 % teoretické spotřeby vodíku. Filtrát byl za sníženého tlaku zahuštěn na olejovitý zbytek, který byl azeotropicky zahříván s absolutním ethanolem (1x25 ml), pak zkoncentrován ve vysokém vakuu na olejovitý zbytek.

Roztok tohoto zbytku, dimethylformamidu (50 ml) a 5-(4-chlorfenyl)-2-furankarboxaldehydu (připravený podle US patentu 4,882,354, Huang et al., Norwich Eaton Pharmaceuticals, Inc., November 21, 1989, příklad 3, sl. 7, 8, v referencích) (1,80 g, 0,0087 mol) byl míchán při pokojové teplotě 17 až 18 hodin. Směs byla ve vakuu odpařena na pevný zbytek. Zbytek byl suspendován ve vodě (250 ml), pak extrahován ethylacetátem (4x75 ml). Vodná fáze byla zalkalizována nasyceným roztokem NaHCO₃. Kalná směs byla extrahována ethylacetátem (3x100 ml). Extrakt byl promýván vodou (2x50 ml), pak sušen MgSO₄ (aktivní uhlí). Filtrovaný roztok byl ve vakuu odpařen na pevný zbytek (1,28 g, 0,0028 mol). Tento zbytek byl rozpuštěn v absolutním ethanolu (50 ml), pak byl přidán roztok maleinové kyseliny (0,673 g, 0,0058 mol) v absolutním ethanolu (5 ml). Získaná směs byla při pokojové teplotě míchána 1 hodinu. Pevná látka byla oddělena a sušena na vzduchu. Další sušení ve vakuu při pokojové teplotě po dobu 24 hodin poskytlo 1,74 g (0,0026 mol) 1-[[[5-(4-chlorfenyl)-2-furanyl]methylen]amino]-3-[4-(4-methyl-1-piperazinyl)butyl]-2-imidazolidinon-dimaleátu.

Příklad C

Syntéza 1-[[[5-(4-chlorfenyl)-2-furanyl]methylen]amino]-3-[4-(dimethylamino)butyl]-2-imidazolidinon-hydrochloridu



Tato sloučenina byla připravena následujícím způsobem:

I. Syntéza 1-fenylmethylenamino-3-[4-(dimethylamino)butyl]-2-imidazolidinonu

Míchaný roztok 1-fenylmethylenamino-3-(4-jodbutyl)-2-imidazolidinonu (připraveného podle příkladu B, část II) (7,0 g 0,0189 mol), dimethylformamidu (125 ml) a dimethylamin hydrochloridu (6,15 g, 0,075 mol) byl zahříván na vodné lázni. Po částech bylo za zahřívání během asi 2 hodin přidáno 4,05 g (0,075 mol) methoxidu sodného. Po přidání byl roztok dál zahříván 2 hodiny, pak byla směs ochlazená na pokojovou teplotu. Směs byla za vakua odpařena na olejovitý zbytek. Tento zbytek byl suspendován v nasyceném roztoku NaHCO₃ (300 ml) a extrahován CH₂Cl₂ (3 x 100 ml). CH₂Cl₂ Extrakt byl promýván vodou (2 x 100 ml) a sušen MgSO₄. Filtrovaný roztok byl ve vakuu odpařen na olejově-kapalný zbytek, který byl rozetřen s hexanem (2 x 100 ml), dekantován, a pak sušen ve vakuu a poskytl 4,6 g (0,016 mol) 1-fenylmethylenamino-3-[4-(dimethylamino)butyl]-2-imidazolidinonu jakožto pevné látky.

II. Syntéza 1-[[[5-(4-chlorfenyl)-2-furanyl]methylen]amino]-3-[4-(dimethylamino)butyl]-2-imidazolidinon-hydrochloridu

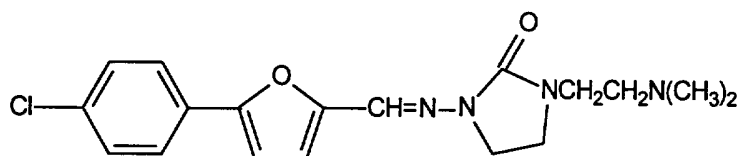
5 1-Fenylmethylenamino-3-[4-(dimethylamino)butyl]-2-imidazolidinon jako pevná látka, připravená v části II (4,6 g, 0,016 mol), byla rozpuštěna v 2N HCl (125 ml). Kalný roztok byl ihned extrahován ethylacetátem (2 x 75 ml). K vodné fázi bylo přidáno 5% Pd/C (50 % H₂O) (2 g) a byla hydrogenována na Parrově aparátu při 275,8 KPa a pokojové teplotě. Po 1 hodině byl přidán další katalyzátor (2 g) a bylo pokračováno v hydrogenaci. Po 15 až 16 hodinovém třepání
10 byl katalyzátor zfiltrován. Filtrát byl zahuštěn ve vakuu na olejovitý zbytek, který byl azeotropicky zahříván s acetonem (1 x 25 ml).

Směs tohoto zbytku dimethylformamidu (100 ml) a 5-(4-chlorfenyl)-2-furanylkarboxaldehydu (připraveného podle US patentu 4,882,354, Huang et al., Norwich Eaton Pharmaceuticals, Inc.,
15 November 21, 1989, příklad 3, sl. 7, 8 v referencích) (3,30 g, 0,0160 mol) je míchána při pokojové teplotě několik dní. Získaný roztok byl ve vakuu zahuštěn na olejovitý zbytek. Tento byl rozpuštěn ve vodě (200 ml), pak extrahován ethylacetátem (3 x 100 ml). Vodná fáze byla zalkalizována nasyceným roztokem NaHCO₃. Tento kalný roztok byl extrahován ethylacetátem (4 x 100 ml) a organický extrakt byl sušen MgSO₄. Filtrovaný roztok byl ve vakuu odpařen na
20 pevný zbytek, který byl rekrystalizován ze směsi ethylacetát/hexan. Oddělená pevná hmota byla sušena na vzduchu, rozpuštěna v absolutním ethanolu (50 ml) a bylo přidáno EtOH/HCl do kyselé reakce. Po několikahodinovém chlazení byla pevná hmota oddělena, sušena na vzduchu a ve vakuu 2 hodiny při 100 °C a bylo získáno 1,92 g (0,0045 mol) 1-[[[5-(4-chlorfenyl)-2-furanyl]methylen]amino]-3-[4-(dimethylamino)butyl]-2-imidazolidinon hydrochloridu.

25

Příklad D

30 Syntéza 1-[[[5-(4-chlorfenyl)-2-furanyl]methylenamino]-3-[2-(dimethylamino)ethyl]-2-imidazolidinon-hydrochloridu



.HCl

Uvedená sloučenina byla připravena následujícím způsobem:

35

I. Syntéza dimethylaminoethylchloridu

Míchaný roztok hydrochloridu dimethylaminoethylchloridu (36,73 g, 0,26 mol) vodě (65 ml) byl ochlazen v ledové lázni. Ke studené reakční směsi byl po kapkách přidán během 15 minut roztok hydroxidu sodného (10,6 g, 0,26 mol) ve vodě (90 ml) takovou rychlostí, aby se reakční teplota udržovala na 10 °C. V míchání bylo pokračováno dalších 15 minut a pak bylo extrahováno 3 x
40 150 ml etheru. Extrakty byly spojeny a sušeny bezvodým MgSO₄. Extrakt byl zfiltrován, filtrát odpařen ve vakuu a zbylo 18,2 g dimethylaminoethylchloridu jako čirý olej.

II. Syntéza 1-fenylmethylenamino-3-[2-(dimethylamino)ethyl]-2-imidazolidinonu

K roztoku 1-fenylmethylenamino-2-imidazolidinonu (připravenému podle části II příkladu A) (14,4 g, 0,076 mol) v suchém dimethylformamidu (338 ml) byl za míchání po částech během 3 minut přidán hydrid sodný (60% disperze v minerálním oleji) (3,0 g, 0,023 mol), přidávání bylo provedeno v atmosféře dusíku. Po ukončení přidávání byla reakční směs 15 minut zahřívána na vodné lázni a potom ochlazena na pokojovou teplotu. Proud dusíku byl přerušen a k reakční směsi bylo najednou přidáno 17,66 g (0,16 mol) dimethylaminoethylchloridu, připraveného podle části I. Reakce byla 15 minut míchána při pokojové teplotě a potom 3 dny při 80 až 90 °C. Reakční směs byla za horka zfiltrována, filtrát ochlazen a odpařením ve vakuu byl získán olejovitý zbytek. Ke zbytku bylo přidáno 300 ml vody a bylo extrahováno 3 x 300 ml chloroformu. Extrakty byly spojeny a sušeny MgSO₄. Extrakt byl zfiltrován a odpařením za vakua zbyla tmavá polotuhá hmota. Po roztření s bezvodým etherem bylo získáno 6,17 g 1-fenylmethylenamino-3-[2-(dimethylamino)ethyl]-2-imidazolidinonu.

III. Syntéza 1-[[[5-(4-chlorfenyl)-2-furanyl]methylen]amino]-3-[2-(dimethylamino)ethyl]-2-imidazolidinon-hydrochloridu

Směs 1-fenylmethylenamino-3-[2-(dimethylamino)ethyl]-2-imidazolidinonu, připraveného v části II (6,17 g, 0,023 mol), v 2N HCl (166 ml) byla smíchána s 5% palladiem na uhlí (50% vlhký katalyzátor), (1,3 g). Reakční směs byla redukována vodíkem v Parrově přístroji. Spotřeba vodíku byla ukončena po 1/2 hodině (100 %). Katalyzátor byl odstraněn a filtrát byl odpařen ve vakuu, zůstal bílý zbytek. Ke zbytku byl přidán roztok 5-(4-chlorfenyl)-2-furankarboxaldehydu (připraveného podle US patentu 4 882 354, Huang a spol., Norwich Eaton Pharmaceuticals, Inc. November 21, 1989, viz příklad 3, sl. 7, 8, a reference) (4,81 g, 0,023 mol) v suchém dimethylformamidu (137 ml). Reakce byla přes noc míchána za pokojové teploty. Reakční směs byla zfiltrována a promyta bezvodým etherem a poskytla 1-[[[5-(4-chlorfenyl)-2-furanyl]methylen]amino]-3-[2-(dimethylamino)ethyl]-2-imidazolidinon-hydrochloridu.

Příklad E

Příprava 1-[[[5-(4-chlorfenyl)-2-furanyl]methylen]amino]-3-[3-(dimethylamino)propyl]-2-imidazolidinon-hydrochloridu jako perorální tablety

Tableta, obsahující 1-[[[5-(4-chlorfenyl)-2-furanyl]methylen]amino]-3-[3-(dimethylamino)propyl]-2-imidazolidinon-hydrochlorid (připravený podle příkladu A), má následující složení.

40 AKTIVNÍ SLOŽKA

1-[[[5-(4-chlorfenyl)-2-furanyl]methylen]amino]-3-[3-(dimethylamino)propyl]-2-imidazolidinon-hydrochlorid 350 mg

45 EXCIPIENTY

Laktóza	197 mg
natriumglykolát-škrob	50 mg
želatinizovaný škrob	30 mg
50 talek	12 mg
magneziumstearát	6 mg

Deset tisíc tablet s uvedeným složením bylo připraveno následujícím způsobem:

3,50 kg 1-[[[5-(4-chlorfenyl)-2-furanyl]methylen]amino]-3-[3-(dimethylamino)propyl]-2-imidazolidinon-hydrochloridu; 1,92 kg laktózy, 0,50 kg škrobového glykolátu sodného, a 0,30 kg želatinizovaného škrobu bylo smícháno v Patterson-Kellyho míchačce a potom
 5 granulováno vodou. Granulát byl pak sušen na platech v peci nebo ve vířivé sušárně. Granulát byl pak mlet přes síto (1,397 mm) za použití oscilátoru anebo jiného vhodného mlýnu.

Granulát byl smíchán se 120 g talku a 60 g stearátu hořečnatého. Směs byla komprimována do
 10 440 mg tablet na vhodném tabletovacím stroji.

Takto připravená tableta byla podána pacientovi, trpícímu srdeční arytmii a/nebo srdeční fibrilací, ve vhodných dávkách.

15 Příklad F

Příprava perorálních tablet z 1-[[[5-(4-chlorfenyl)-2-furanyl]methylen]amino]-3-[4-(dimethylamino)butyl]-2-imidazolidinon-hydrochloridu

20 Perorální tableta, obsahující 1-[[[5-(4-chlorfenyl)-2-furanyl]methylen]amino]-3-[4-(dimethylamino)butyl]-2-imidazolidinon-hydrochloridu (připravený podle příkladu C), má následující složení:

AKTIVNÍ SLOŽKA

25 1-[[[5-(4-chlorfenyl)-2-furanyl]methylen]amino]-3-[4-(dimethylamino)butyl]-2-imidazolidinon-hydrochlorid
 300 mg

EXCIPIENTY

30 Dibazický kalciumfosfát	219 mg
crospovidon	60 mg
povidon	12 mg
talek	6 mg
35 magneziumstearát	3 mg

Deset tisíc tablet uvedeného složení bylo připraveno následujícím způsobem:

3,00 kg 1-[[[5-(4-chlorfenyl)-2-furanyl]methylen]amino]-3-[4-(dimethylamino)butyl]-2-imidazolidinon hydrochloridu, 2,19 kg dibazického kalciumfosfátu, 0,60 kg crospovidonu a 0,12 kg povidonu bylo smícháno v Patterson-Kelly míchačce a pak granulováno vodou. Granulát byl sušen na platech v peci nebo ve vířivé sušárně, pak mlet přes síto 1,397 mm) za použití oscilátoru nebo jiného vhodného mlýnu. Granulát byl smíchán se 60 g talku a 30 g magneziumstearátu. Nakonec byla směs komprimována do 600 mg tablet na vhodné
 45 tabletovacím stroji.

Tableta takto připravená byla vhodným dávkováním podána pacientovi, trpícímu srdeční arytmii a/nebo fibrilací.

Příklad G

Příprava 1-[[[5-(4-chlorfenyl)-2-furanyl]methylenamino]-3-[4-(dimethylamino)butyl]-2-imidazolidinon-hydrochloridu v perorálních kapslích

5

Perorální kapsle, obsahují 1-[[[5-(4-chlorfenyl)-2-furanyl]methylenamino]-3-[4-(dimethylamino)butyl]-2-imidazolidinon hydrochlorid, (přípravený v příkladu C) má následující složení:

AKTIVNÍ SLOŽKA

10

1-[[[5-[4-chlorfenyl]-2-furanyl]methylen]amino]-3-[4-(dimethylamino)butyl]-2-imidazolidinon-hydrochlorid 300 mg

EXCIPIENTY

15

laktóza	92 mg
škrobový glykolát sodný	40 mg
želatinizovaný škrob	25 mg
talek	12 mg
20 magneziumstearát	3 mg
tvrdé pouzdro želatinové kapsle	1

Deset tisíc perorálních kapslí s uvedeným složením bylo připraveno takto:

- 25 3,00 kg 1-[[[5-(4-chlorfenyl)-3-furanyl]methylen]amino]-3-[4-(dimethylamino)butyl]-2-imidazolidinon-hydrochloridu, 0,92 kg laktózy, 0,40 kg škrobového glykolátu sodného a 0,25 kg želatinizovaného škrobu bylo smícháno v Patterson-Kellyho míchačce a granulováno s vodou. Granulát byl sušen na plotech v peci nebo ve vířivé sušárně. Potom byl granulát semlet s použitím síta (1,397 mm) s pomocí oscilátoru nebo jiného vhodného mlýnku. Granulát byl
- 30 smíchán se 120 g talku a 30 g magneziumstearátu.

Nakonec byla směs granulátu, talku a magneziumstearátu naplněna do pouzdra na vhodném stroji.

- 35 Takto připravená perorální kapsle byla ve vhodných dávkách podána pacientovi, trpícímu srdeční arytmií a/nebo fibrilací.

Příklad H

40

Příprava 1-[[[5-(4-chlorfenyl)-2-furanyl]methylen]amino]-3-[3-(dimethylamino)propyl]-2-imidazolidinon-hydrochloridu v perorálních kapslích

- 45 Perorální kapsle, obsahující tuto sloučeninu (přípravenou podle příkladu A), má následující složení:

AKTIVNÍ SLOŽKA

- 50 1-[[[5-[4-chlorfenyl]-2-furanyl]methylen]amino]-3-[3-(dimethylamino)propyl]-2-imidazolidinon-hydrochlorid 175 mg

EXCIPIENTY

	mikrokrystalinická celulóza	110 mg
	crospovidon	25 mg
5	povidon	5 mg
	talek	5 mg
	magneziumstearát	2 mg
	tvrdé pouzdro želatinové kapsle	1

10 Deset tisíc kapslí s uvedeným složením bylo připraveno následujícím způsobem:

1,75 kg 1-[[[5-(4-chlorfenyl)-2-furanyl]methylenamino]-3-[3-(dimethylamino)propyl]-2-imidazolidin-hydrochloridu, 1,10 kg mikrokrystalinické celulózy, 0,24 kg crospovidonu a 0,05 kg povidonu bylo smícháno v Petterson-Kellyho míchačce nebo jiném míchacím stroji
15 a pak granulováno s vodou. Granulát byl sušen na plotech v peci nebo ve vířivé sušičce, pak semlet přes síto (1,397 mm) a pomocí oscilátoru nebo jiného vhodného mlýnku. Granulát byl smíchán s 50 g talku a 20 g magneziumstearátu.

20 Do každého pouzdra kapsle bylo plněno 322 mg směsi granulátu, talku a magneziumstearátu pomocí vhodného plnicího stroje.

Perorální kapsle takto připravená byla ve vhodném dávkování podána pacientovi se srdeční arytmií a/nebo fibrilací.

25

Příklad I

Příprava 1-[[[5-(4-chlorfenyl)-2-furanyl]methylen]amino]-3-[4-(dimethylamino)butyl]-2-imidazolidinon-hydrochloridu, lyofilizované injekce
30

Roztok, vhodný k použití jako intravenózní injekce (I.V.), obsahující 1-[[[5-(4-chlorfenyl)-2-furanyl]-methylen]amino]-3-[4-(dimethylamino)butyl]-2-imidazolidinon-hydrochloridu (připraveného podle příkladu C) má toto složení:

35 AKTIVNÍ SLOŽKA

1-[[[5-(4-chlorfenyl)-2-furanyl]-methylen]amino]-3-[4-(dimethylamino)butyl]-2-imidazolidinon-hydrochlorid 400 mg

40 EXCIPIENTY

Mannitol 500 mg
citronová kyselina/natriumcitrát do pH 5,5 až 6,5

45 V dalším je popsána metoda přípravy 1000 ampulí pro I. V. injekce z výše popsaného roztoku.

400 g 1-[[[5-(4-chlorfenyl)-2-furanyl]-[methylen]amino]-3-[4-(dimethylamino)butyl]-2-imidazolidin-hydrochloridu, 500 g mannitolu, a dostatek natriumcitrátu a/nebo citronové kyseliny k úpravě pH bylo rozpuštěno v 10,0 l sterilní vody pro injekce. Vzniklý roztok byl
50 asepticky zfiltrován přes 0,2 mikronový filtr a plněn do ampulí v množství 10 ml pro ampulí. Ampule byly umístěny do lyofilizátoru, zmrazeny, sušeny a zazátkovány. Lyofilizovaný produkt byl bezprostředně před injekcí zředěn 10 ml sterilní vody.

Pacientovi, trpícímu srdeční arytmií a/nebo fibrilací, byla podána takto připravená injekce při vhodném dávkování.

5 Příklad J

Všechny sloučeniny, připravené v příkladech A – D, mohou být použité jako aktivní složky v každé z lékových forem, připravených v příkladech E – I.

10

Příklad K

58letý bílý muž byl doma nalezen v bezvědomí a bez hmatatelného pulzu. Člen rodiny inicioval kardiopulmonární resuscitaci. První rytmus, pozorovaný záchránci, byla ventrikulární fibrilace. 15 Pacient byl úspěšně resuscitován.

Pacient měl před třemi lety infarkt myokardu a od té doby měl stabilizovanou anginu.

Během hospitalizace bylo potom zjištěno, že pacient neměl předtím infarkt myokardu. 20 Programovanou elektrickou stimulací byla indukována monomorfně udržovaná ventrikulární tachyarytmie.

Pacientův kardiolog předepsal 1-[[[5-(4-chlorfenyl)-2-furanyl)methylen]-amino]-3-[3-(dimethylamino)propyl]-2-imidazolidinon hydrochlorid, perorální dávku 350 mg, 2x denně po 25 jídle. Po 4 dnech terapie se arytmie nedá indukovat při opakované programované elektrické stimulaci. Pacient v následujících 2 letech nemá další srdeční zástavy a léčba pokračuje.

Příklad L

30

Černý muž, 65 let starý, má záchvat synkop, kterému předcházely pocity bušení srdce. V několika předcházejících měsících pacient měl časté bušení srdce, jednou se záchvatem bezvědomí. V minulosti měl hypertenzivní kardiovaskulární potíže, cukrovku, infarkt myokardu a obezitu.

35

Programovanou elektrickou stimulací byla vyvolána udržovaná monomorfická ventrikulární tachykardie. Pacientův kardiolog ordinoval 1-[[[5-(4-chlorfenyl)-2-furanyl)methylen]amino]-3-[(4-dimethylamino)butyl]-2-imidazolidinon hydrochlorid, perorální dávku 350 mg, jednou 40 denně s jídlem. Po několika dnech terapie arytmie se nedala indukovat opakovanými programovanými elektrickými stimulacemi. Po další 3 roky nebyl pozorován výskyt synkop nebo presynkop.

Příklad M

45

58letá žena z Orientu s kardiomyopatií uvedla opakující se synkopy. Její ejekční frakce je 35 %. Programovaná elektrická stimulace (PES) indukovala špatně snášenou trvající ventrikulární tachyarytmii, která nereagovala na tři různé antiarytmické léky. Čtvrtý lék, moricizin, snížil rychlost tachyarytmie a bylo s ním pokračováno, ale tachyarytmie stále vyvolávala hypotenzi. 50 Podrobila se implantaci automatického kardiovertor-defibrilátoru (AICD).

Defibrilátor se vybíjí 2x za rok po implantaci AICD. Monitor přístroje zaznamenává trvalou ventrikulární tachyarytmii v období defibrilace. Po druhém vybití byl pacient hospitalizovaný.

Byla indukována trvalá monomorfická ventrikulární tachyarytmie na PES. Moricizin se vysadil a kardiolog pacientky zahájil podávání 1-[[[5-(4-chlorfenyl)-2-furanyl]methylen]amino]-3-[3-(dimethylamino)propyl]-2-imidazolidinon-hydrochloridu v perorální dávce 350 mg, dvakrát denně po jídle.

5

Po několika dnech při opakované PES arytmie není indukovatelná a práh defibrilace je nezměněn. Během následujících let nebyla pozorována další vybíjení.

10 Příklad N

Žena stará 35 let uváděla časté (dvakrát za měsíc) záchvaty s rychlým bušením srdce během 15 let, které trvaly několik hodin a byly spojeny se závratěmi a únavou. Pro tyto záchvaty často vynechává práci.

15

Transtelefonický monitor ukázal paroxysmální supraventrikulární tachykardii. Lékař předepisoval 1-[[[5-(4-chlorfenyl)-2-furanyl]methylen]amino]-3-[3-(dimethylamino)propyl]-2-imidazolidinon-hydrochlorid v dávkách 175 mg, jednou denně po jídle.

20 Při pozorování v dalším roce četnost záchvatů klesla na jeden za 2 měsíce a její přítomnost v práci se zlepšila.

Příklad O

25

Muž ve stáří 75 let, silný kuřák, trpěl záchvaty atriální fibrilace, které byl prokázány transtelefonickým monitorováním, 3x za měsíc při terapii digitoxinem a chinidinem. Tyto záchvaty někdy trvaly přes 8 hodin a pro slabost znemožnily pacientovi provádět normální denní činnost, jako např. práce na zahradě.

30

Pacientův lékař přešel z léčby chinidinem na léčbu 1-[[[5-(4-chlorfenyl)-2-furanyl]methylen]amino]-3-[3-(dimethylamino)propyl]-2-imidazolidinon-hydrochloridem perorálně s dávkou 175 mg, jednou denně po jídle. Frekvence záchvatů klesla na jeden měsíc během následujících 4 měsíců sledování.

35

Příklad P

40 Muž z Kavkazu 40 let starý měl několik let časté bušení srdce. Pacient prožíval úzkost, zadýchával se během bušení srdce a prožíval pocity strachu ze smrti. Extenzivní vyhodnocení prokázalo absenci strukturální choroby srdce. Holter-monitorování ukázalo 2500 PVC za den, unifokálně, s 50 couplety za den. Ani uklidňování, ani následující terapie propranololem nebyly účinné.

45 Lékař předepisoval 1-[[[5-(4-chlorfenyl)-2-furanyl]methylen]amino]-3-[4-(4-methyl-1-piperazinyl)butyl]-2-imidazolidinon-dimaleát jako perorální dávku 350 mg jednou denně po jídle.

50 Frekvence palpitací klesla a s tím spojená úzkost a dýchací potíže povolily. Holter-monitorování ukazovalo 250 PVC za den a žádné repetitivní formy. Strach ze smrti vymizel během několika měsíců. Pacient je ostře sledovaný a jeho stav byl v následujících 5 letech dobrý.

Příklad Q

58letý černoch, který měl 10 let diabetes mellitus, nezávislý na inzulinu, a hladinu cholesterolu nad 300 mg/dl, měl infarkt myokardu. Po 2 týdnech neměl žádné symptomy kromě námahové dušnosti. Jeho ejekční frakce je 29 % a 24 hodinové Holter–monitorování ukázalo 50 unifokálních PVC za hodinu, příležitostně „couplety“ a jednu sérii 5 úderů ventrikulární tachyarytmie. Jeho kardiolog předepisoval 1-[[[5-(4-chlorfenyl)-2-furanyl]-metylen]amino]-3-[4-(dimethylamino)butyl]-2-imidazolidinon–hydrochlorid v perorální dávce 300 mg po jídle. Opakované Holter–monitorování ukazovalo vymizení všech repetitivních forem a průměr 9 PVC za hodinu. Pacient je v následujících 3 letech bez potíží.

Příklad R

Každá z lékových forem, připravených a popsanych v příkladech E až I s použitím kterékoliv z aktivních složek, připravených v příkladech A až D, může být při vhodném dávkování použita k léčení osob, popsanych v příkladech K – Q.

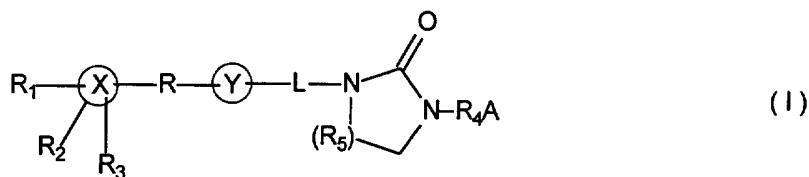
20 Průmyslová využitelnost

Nové cyklické močovinnové sloučeniny lze použít k přípravě farmaceutických prostředků s antirytmičtým a antifibrilačním účinkem.

PATENTOVÉ NÁROKY

30

1. Cyklické deriváty močoviny obecného vzorce I,



35 kde

X je nasycený nebo nenasycený 5 až 7 členný heterocyklus, obsahující jeden nebo dva heteroatomy, nezávisle zvolené ze skupiny, zahrnující kyslík a dusík, nebo nasycený nebo nenasycený 5 až 7 členný karbocyklus,

40

skupiny R_1 , R_2 a R_3 nezávisle na sobě představují atom H, Cl, F, Br, skupiny amino, trifluormethyl, hydroxy, sulfonyl, methylsulfonylamino, karboxy, C_1 – C_8 alkoxy, C_1 – C_8 alkoxykarbonyl, C_1 – C_8 alkyl, C_1 – C_8 hydroxyalkyl, karboxy– C_1 – C_8 alkyl, C_1 – C_8 aminoalkyl, C_1 – C_8 alkanoylamino nebo C_1 – C_8 alkanoyloxy;

45

R je kovalentní vazba, popřípadě je R nepřítomný, nebo je zvolen ze skupiny, obsahující kyslík, karbonyl, nasycený nebo nenasycený substituovaný nebo nesubstituovaný 5 až 7 členný

heterocyklus, obsahující jeden nebo dva heteroatomy, nezávisle zvolené ze skupiny, zahrnující atom kyslíku a atom dusíku,

nasycený nebo nenasycený, substituovaný nebo nesubstituovaný 5 až 7 členný karbocyklus,

5

substituenty heterocyklu a karbocyklu jsou zvoleny ze skupiny, zahrnující atom H, Cl, F, Br, skupiny amino, trifluormethyl, hydroxy, sulfonyl, methylsulfonylamino, karboxy, C₁–C₈ alkoxy, C₁–C₈ alkoxykarbonyl, C₁–C₈ alkyl C₁–C₈ hydroxyalkyl, karboxy–C₁–C₈ alkyl, C₁–C₈ aminoalkyl, C₁–C₈ alkanoylamino a C₁–C₈ alkanoyloxy; C₁–C₈ alkyl, C₂–C₈ alkenyl, C₁–C₈ alkoxy C₁–C₈ alkylamino, fenyl–C₁–C₈ alkyl, fenoxo, C₁–C₈ alkanoyl, C₁–C₈ alkanoyloxy nebo C₁–C₈ alkanoylamino;

10

skupina Y je nasycený nebo nenasycený, substituovaný nebo nesubstituovaný 5 až 7 členný heterocyklus, obsahující jeden nebo dva heteroatomy, nezávisle zvolené ze skupiny, zahrnující atom kyslíku a atom dusíku,

15

nasycený nebo nenasycený, substituovaný nebo nesubstituovaný 5 až 7 členný karbocyklus,

substituenty heterocyklu a karbocyklu jsou zvoleny ze skupiny, zahrnující atom H, Cl, F, Br, skupiny amino, trifluormethyl, hydroxy, sulfonyl, methylsulfonylamino, karboxy, C₁–C₈ alkoxy, C₁–C₈ alkoxykarbonyl, C₁–C₈ alkyl, C₁–C₈ hydroxyalkyl, karboxy–C₁–C₈ alkyl, C₁–C₈ aminoalkyl, C₁–C₈ alkanoylamino nebo C₁–C₈ alkanoyloxy;

20

nebo skupina Y není přítomna,

25

a když skupiny Y a R nejsou přítomny, skupina X je karbocyklus nebo heterocyklus definovaný výše, a

když R není přítomný, skupiny X a Y jsou nezávisle heterocykly nebo karbocykly, jako jsou definovány výše, které jsou spolu kondenzovány, a

30

když R je kovalentní vazba, skupiny X a Y jsou nezávisle heterocykly nebo karbocykly jak jsou definované výše, vázané dohromady uvedenou kovalentní vazbou, a

když skupina Y není přítomna, R je kovalentní vazba a skupina X je karbocyklus nebo heterocyklus, jak je definován výše, pak skupina X je vázána ke skupině L prostřednictvím R;

35

L je vazebná skupina, zvolená z následujících skupin: C₁–C₈ alkylamino, C₂–C₈ alkenylamino, C₁–C₈ alkylimino, C₂–C₈ alkenylimino, C₁–C₈ alkanoylamino, kde uhlíkaté zakončení skupiny L je vázáno k X–Y–R kruhovému systému v Y, ale když skupina Y není přítomna, přes R k Y a kde dusíkový atom skupiny L je vázán k dusíkovému atomu kruhu v 1-poloze 4-oxocyklické močovinné skupiny,

40

R₄ představuje skupiny C₁–C₈ alkyl, C₂–C₈ alkenyl, C₂–C₈ alkynyl, C₁–C₈ alkylkarbonyl a C₁–C₈ alkoxy,

45

A je substituovaná nebo nesubstituovaná, nasycená nebo nenasycená s přímým nebo rozvětveným řetězcem skupina: C₁–C₈ alkylamino, kde substituenty jsou vybrány ze souboru, zahrnujícího methyl, hydroxyethyl, C₁–C₈ alkyl, fenyl, 5 nebo 6 členný heterocyklus, obsahující jeden nebo dva atomy dusíku, fenyl–C₁–C₈ alkyl, merkaptoethyl a methansulfonyl, nebo

50

je nasycený nebo nenasycený, substituovaný nebo nesubstituovaný 5 až 7 členný heterocyklus, obsahující jeden nebo dva atomy heteroatomy, nezávisle zvolené ze skupiny, zahrnující atom kyslíku a atom dusíku a obsahuje substituenty, zvolené ze souboru, zahrnujícího: hydroxyethyl,

C₁–C₈ alkyl, fenyl, merkptoethyl, methansulfonyl, 5 až 6 členný heterocyklus, obsahující jeden nebo dva atomy dusíku, skupiny fenyl–C₁–C₈ alkyl, hydroxy a oxo a A obsahuje jeden atom dusíku spojený s R₄,

5 R₅ je C₁–C₂ alkyl;

jakož i jejich farmaceuticky přijatelné soli a jejich biohydrolyzovatelné estery.

10 2. Cyklické deriváty močoviny obecného vzorce I podle nároku 1, kde

X je nasycený nebo nenasycený šestičlenný karbocyklus,

15 R₁, R₂, R₃ nezávisle na sobě představují atom vodíku, chloru, fluoru, bromu, methyl nebo hydroxy skupinu nebo nejsou přítomny,

R je kovalentní vazba, popřípadě není přítomen,

20 Y je nasycený nebo nenasycený, substituovaný nebo nesubstituovaný pětičlenný heterocyklus, obsahující atom kyslíku, kde substituenty jsou stejné jako v nároku 1, nebo není přítomen,

A je substituovaný nebo nesubstituovaný šestičlenný heterocyklus, nasycený nebo nenasycený s přímým nebo rozvětveným řetězcem, obsahujícím dva dusíkové atomy, kde substituenty jsou stejné jako v nároku 1,

25 jakož i jejich farmaceuticky přijatelné soli a jejich biohydrolyzovatelné estery.

30 3. Cyklické deriváty močoviny podle nároku 1 a 2, kde R je kovalentní vazba a sousedí se skupinou X v poloze 1 u skupiny X a se skupinou Y v poloze 5 u skupiny Y.

35 4. Cyklické deriváty močoviny podle nároků 1 až 3, kde skupina Y je pětičlenný heterocyklus, nejlépe kyslík obsahující heterocyklus, ve kterém je skupina Y vázaná na uhlíkaté zakončení skupiny L v poloze 2 na skupině Y.

5. Cyklické deriváty močoviny podle nároků 1 až 4, kde heteroatomem ve skupině Y je kyslík v poloze 1 uvedeného heterocyklu.

40 6. Cyklické deriváty močoviny podle nároků 1 až 5, kde jedna ze skupin R₁, R₂ nebo R₃ je atom Cl, F nebo Br a dvě ze skupin R₁, R₂ nebo R₃ nejsou přítomny.

45 7. Cyklické deriváty močoviny podle nároků 1 až 6, kde dusíkový atom skupiny A, nepřipojený ke skupině R₄, je substituovaný a substituenty jsou zvoleny ze skupiny, obsahující methyl, hydroxyethyl, C₂₋₆ alkyl, fenyl, merkptoethyl, methansulfonyl, pěti nebo šestičlenný heterocyklus, obsahující jeden nebo dva dusíkové atomy, a fenyl –C₁₋₆ alkyl.

8. Cyklické deriváty močoviny podle nároků 1 až 7, kterými jsou

50 1-[[[5-(4-chlorfenyl)-2-furanyl]metylen]amino]-3-[3-(dimethylamino)propyl]-2-imidazolidinon; 1-[[[5-(4-chlorfenyl)-2-furanyl]metylen]amino]-3-[4-(dimethylamino)butyl]-2-imidazolidinon; 1-[[[5-(4-chlorfenyl)-2-furanyl]metylen]amino]-3-[4-(4-methyl-1-piperazinyl)butyl]-2-imidazolidinon; 1-[[[5-(4-chlorfenyl)-2-furanyl]metylen]amino]-3-[2-(dimethylamino)ethyl]-2-imidazolidinon; 1-[[[3-(4-chlorfenoxy)fenyl]metylen]amino]-3-[3-

- (dimethylamino)propyl]-2-imidazolidinon; 1-[[[5-chlor-2-benzofuranyl)methylen]amino]-3-[3-(dimethylamino)propyl]-2-imidazolidinon; 1-[[[3-benzoyl-2,4-dichlorfenyl)methylen]amino]-3-[3-(dimethylamino)propyl]-2-imidazolidinon; 1-[[[5-(4-chlorfenyl)-2-furanyl)methylen]amino]-3-[3-(dimethylamino)propyl]tetrahydro-2-(1H)pyrimidinon; 1-[[[5-(4-chlorfenyl)-2-furanyl)methylen]amino]-3-[4-[4-(2-hydroxyethyl)-1-piperaziny]butyl]-2-imidazolidinon; 1-[[[5-(4-chlorfenyl)-2-furanyl)methylen]amino]-3-[3-(4-methyl-1-piperaziny)propyl]-2-imidazolidinon; 1-[[[(cyklohexyl)methylen]amino]-3-[3-(dimethylamino)propyl]-2-imidazolidinon a jejich farmaceuticky přijatelné hydrochloridy a maleáty.
- 10 9. Farmaceutický prostředek pro léčbu arytmie a fibrilace, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že obsahuje jako účinnou látku cyklický derivát močoviny obecného vzorce I podle nároku 1 nebo její směsi a farmaceuticky přijatelné expicenty, jakož i jejich farmaceuticky přijatelné soli a biohydrolyzovatelné estery.
- 15 10. Farmaceutický prostředek pro léčbu arytmie a fibrilace podle nároku 9, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že obsahuje jako účinnou látku 15 až 90 % hmotn. cyklického derivátu močoviny obecného vzorce I nebo jeho směsí a 10 až 85 % hmotn. farmaceuticky přijatelných expicentů, vybraných ze skupiny, obsahující do 2 % hmotn. chuťových přísad, do 50 % hmotn. korozpouštědel, do 5 % hmotn. pufrovacích systémů, do 2 % hmotn. povrchově aktivních látek,
- 20 do 2 % hmotn. konzervačních činidel, do 5 % hmotn. sladidel, do 5 % hmotn. viskózních činidel, do 75 % hmotn. plnidel, 0,5 až 2 % hmotn. mazadel, 1 až 5 % hmotn. glidantů, 4 až 15 % hmotn. botnadel a 1 až 10 % hmotn. pojiv, jako i jejich farmaceuticky přijatelné soli a biohydrolyzovatelné estery.
- 25 11. Farmaceutický prostředek pro léčbu arytmie a fibrilace podle nároků 9 až 10, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že farmaceuticky přijatelné expicenty jsou zvoleny ze skupiny, zahrnující polymery, pryskyřice, změkčovadla, plnidla, pojidla, mazadla, glidanty, botnadel, rozpouštědla, korozpouštědla, pufrovací systémy, povrchově aktivní látky, konzervační prostředky, sladidla, chuťové přísady, barviva nebo pigmenty pro farmaceutická použití
- 30 a činidla, upravující viskozitu.