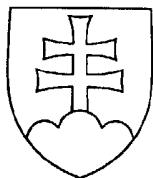


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) SK



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

PATENTOVÝ SPIS

- (21) Číslo prihlášky: **1034-97**
(22) Dátum podania prihlášky: **28. 7. 1997**
(24) Dátum nadobudnutia účinkov patentu: **6. 11. 2001**
Vestník ÚPV SR č.: **11/2001**
(31) Číslo prioritnej prihlášky: **96112275.1**
(32) Dátum podania prioritnej prihlášky: **30. 7. 1996**
(33) Krajina alebo regionálna organizácia priority: **EP**
(40) Dátum zverejnenia prihlášky: **4. 2. 1998**
Vestník ÚPV SR č.: **02/1998**
(47) Dátum sprístupnenia patentu verejnosti: **18. 9. 2001**
(62) Číslo pôvodnej prihlášky v prípade vylúčenej prihlášky:
(86) Číslo podania medzinárodnej prihlášky podľa PCT:
(87) Číslo zverejnenia medzinárodnej prihlášky podľa PCT:

(11) Číslo dokumentu:

282 128

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl.⁷:

C07C 279/22

C07C 327/54

A61K 31/16

(73) Majiteľ: **HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT, Frankfurt am Main, DE;**

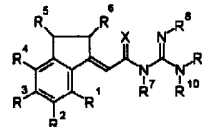
(72) Pôvodca: **Ramakrishna Nirogi Venkata Satya, Dr., Mulund (W), Bombay, IN;**
Jain Arun Kumar, Mulund (W), Bombay, IN;
Lal Bansi, Dr., Mulund (W) Bombay, IN;
Vadlamudi Rao Venkata Satya Veerabhadra, Dr., New Bombay, IN;
Ghate Anil Vasant, Thane (W), IN;
Gupte Ravindra Dattatraya, Andheri (W), Bombay, IN;
Weichert Andreas, Dr., Egelsbach, DE;
Schwark Jan-Robert, Dr., Frankfurt, DE;

(74) Zástupca: **Čechvalová Dagmar, Bratislava, SK;**

(54) Názov: **Substituované indanylidínacetylguanidíny, spôsob ich prípravy, ich použitie ako liečiva alebo diagnostika a liečiva, ktoré ich obsahujú**

(57) Anotácia:

Sú opísané indanylidínacetylguanidíny všeobecného vzorca (I), v ktorom R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰ a X majú význam uvedený v nárokoch, a ich farmaceuticky prijateľné soli. Tieto zlúčeniny sú účinnými inhibítormi bunkového antiportu sodík/protón (Na⁺/H⁺ výmena), ktorý je pri mnohých chorobách (idiopatická hypertenzia, ateroskleróza, diabetes a pod.) vyšší v tých bunkách, ktoré sú prístupné na meranie, napríklad v erytrocytoch, doštičkách alebo leukocytoch. Zlúčeniny sú vhodné na prípravu liečiv na liečenie alebo profylaxiu chorôb metabolizmu lipidov.



(I)

Oblasť techniky

Vynález sa týka indanylidinacetylguanidínov, spôsobu ich prípravy, ich použitia ako liečiv, ich použitia ako diagnostických činidiel a liečiv, ktoré tieto zlúčeniny obsahujú.

Doterajší stav techniky

Zlúčeniny všeobecného vzorca (I) sú substituované acylguanidíny. Najreprezentatívnejší z týchto acylguanidínov je pyrazinový derivát amilorid, ktorý sa používa pri terapii ako diuretikum chrániace draslík. V literatúre je opísané množstvo ostatných zlúčenín typu amiloridu, ako je napríklad dimetylamilorid alebo etylizopropylamilorid.

Sú opísané štúdie ukazujúce antiarytmické vlastnosti amiloridu [Circulation 79, 1257-1273 (1989)]. Ale prekážkou širokého použitia ako antiarytmického činidla je to, že jeho účinok je len mierny a je sprevádzaný antihypertenzným a saluretickým účinkom a tieto vedľajšie účinky sú nežiaduce pri liečení porúch srdcového rytmu.

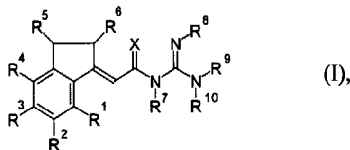
Indikácia antiarytmických vlastností amiloridu sa môže tiež získať pri pokusoch na izolovanom zvieracom srdci [Eur. Heart. J. 9 (supplement 1): 167 (1988) (book of abstract)]. Tak sa napríklad zistilo na krysom srdci, že je možné amiloridom celkom potlačiť umelo vyvolanú vertikulárnu fibriláciu. Spomenutý derivát amiloridu etylizopropylamilorid bol na tomto modeli účinnejší ako amilorid.

Benzoylguanidíny majúce antiarytmické vlastnosti sú opísané vo zverejnenej európskej prihláške č. 416 499.

US patent 3 780 027 opisuje acylguanidíny, ktoré sú podstatne odlišné od zlúčenín všeobecného vzorca (I) podľa vynálezu, a to v tom, že sú to trisubstituované benzoylguanidíny, ktoré sú odvodené vo svojej substituovanej štruktúre od komerčne dostupných diuretik, ako je bumetanid a furosemid, a majú aminoskupinu v polohe 2 alebo 3 vzhľadom na karbonilguanidínovú skupinu, pričom táto aminoskupina je dôležitá na sledovanie salidiuretického účinku. Pri týchto zlúčeninách je opísaný silný salidiuretický účinok.

Podstata vynálezu

Podstatou vynálezu sú indanylidinacetylguanidíny všeobecného vzorca (I)



v ktorom

R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 a R^6 sú jednotlivito alebo spoločne atóm vodíka, alkylová skupina s 1 až 10 atómami uhlíka, halogénalkylová skupina obsahujúca 1 až 6 atómov uhlíka, O-alkylová skupina s 1 až 10 atómami uhlíka, halogénalkoxylová skupina obsahujúca 1 až 6 atómov uhlíka, atómy halogénu, ako je atóm fluóru, atóm chlóru, atóm brómu alebo atóm jódu, arylová skupina, substituovaná arylová skupina, heteroarylová skupina, substituovaná heteroarylová skupina, skupina OH, skupina O-nižší alkyl, O-aryl, O-nižší alkylaryl, O-substituovaný aryl, O-nižším alkylom substituovaný aryl, skupina O-C(=O)-alkylaryl s 1 až 4 atómami uhlíka prítomnými v alkylovej skupine, skupina O-C(=O)-NH-alkyl s 1 až 4 atómami uhlíka, skupina O-C(=O)-N(alkyl)₂ s 1 až 4 atómami uhlíka v každej alkylovej skupine, NO₂, CN, CF₃, NH₂, NH-C(=O)-alkyl s 1 až 4 ató-

mami uhlíka, NH-C(=O)-NH₂, COOH, C(=O)-O-alkyl s 1 až 4 atómami uhlíka, C(=O)-NH₂, C(=O)-NH-alkyl s 1 až 4 atómami uhlíka, C(=O)-N(alkyl)₂ s 1 až 4 atómami uhlíka v každej alkylovej skupine, C₁-C₄-COOH, alkyl-C(=O)-O-alkyl s 1 až 4 atómami uhlíka v každej alkylovej skupine, SO₃H, SO₂-alkyl, SO₂-alkylaryl, SO₂-N(alkyl)₂, SO₂-N(alkyl)(alkylaryl), C(=O)-R¹¹, alkyl-C(=O)-R¹¹ s 1 až 10 atómami uhlíka v alkylovej skupine, alkenyl-C(=O)-R¹¹ s 2 až 10 atómami uhlíka v alkenylovej skupine, alkynyl-C(=O)-R¹¹ s 2 až 10 atómami uhlíka v alkinylovej skupine, NH-C(=O)-alkyl-C(=O)-R¹¹ s 1 až 10 atómami uhlíka v alkylovej skupine alebo O-alkyl-C(=O)-R¹¹ s 1 až 11 atómami uhlíka v alkylovej skupine, R¹¹ je alkylová skupina s 1 až 4 atómami uhlíka, alkinylová skupina s 1 až 4 atómami uhlíka, arylová substituovaná arylová skupina, NH₂, NH-alkyl s 1 až 4 atómami uhlíka v každej alkylovej skupine, N-(alkyl)₂ s 1 až 4 atómami uhlíka v každej alkylovej skupine, SO₃H, SO₂-alkyl, SO₂-alkylaryl, SO₂-N-(alkyl)₂, SO₂-N(alkyl)(alkylaryl), X je O, S alebo NH, R⁷, R⁸, R⁹ a R¹⁰ sú jednotlivito alebo spoločne atóm vodíka, alkylová skupina, cykloalkylová skupina, arylová skupina alebo alkylarylová skupina, alebo R⁸ a R⁹ spolu môžu byť časťou 5-, 6- alebo 7-členného heterocyklického kruhu, alebo ich soľ s netoxickou organickou alebo minerálnou kyselinou.

Ako príklady netoxických, farmaceuticky prijateľných kyselín A sa môže uviesť kyselina chlorovodíková, kyselina bromovodíková, kyselina sírová, kyselina dusičná, kyselina fosforečná, kyselina metánsulfónová, kyselina benzénsulfónová, kyselina toulénsulfónová, kyselina octová, kyselina mliečna, kyselina salicylová, kyselina benzoová, kyselina nikotínová, kyselina ftalová, kyselina stearová, kyselina olejová a kyselina oxálová.

V opise majú nasledujúce výrazy, pokiaľ nie je uvedené inak, nasledujúce významy:

„Alkyl“ znamená nasýtený alifatický uhlíkovodík, ktorý môže mať priamy alebo rozvetvený reťazec. Výhodne alkylové skupiny nemajú viac ako 12 uhlíkových atómov a môžu byť metyl, etyl a štruktúrne izoméry propylu, butylu, pentylu, hexylu, heptylu, oktylu, nonylu, decylu, undecylu a dodecylu.

„Nižší alkyl“ znamená uvedenú alkylovú skupinu, ktorá má 1 až 6 atómov uhlíka. Ako príklady nižších alkylových skupín sa môžu uviesť metyl, etyl, n-propyl, izopropyl, butyl, sek-butyl, n-pentyl, izopentyl a neopentyl.

„Cykloalkyl“ znamená alifatickú monocyklickú nasýtenú karbocyklickú skupinu. Výhodné skupiny majú asi 3 až asi 6 atómov uhlíka, ako príklady sa môžu uviesť cyklopropyl, cyklopentyl a cyklohexyl.

„Alkenyl“ znamená nenasýtený alifatický uhlíkovodík. Výhodné skupiny nemajú viac ako 12 atómov uhlíka. Ako príklady sa môžu uviesť štruktúrne a geometrické izoméry etenylu, propenylu, butenylu, pentenylu, hexenylu, heptenylu, oktenylu, nonenylu, decenylu, undecenylu a dodecenylu alebo butadienyl, pentadienyl atď.

„Nižší alkenyl“ znamená alkenyl s asi 2 až 6 atómami uhlíka. Ako výhodné skupiny sa môžu uviesť etenyl, propenyl, butenyl, izobutenyl a všetky ich štruktúrne a geometrické izoméry.

„Alkynyl“ znamená nenasýtený alifatický uhlíkovodík: výhodné skupiny nemajú viac ako 12 atómov uhlíka a obsahujú jednu alebo viac trojitých väzieb, ako príklady sa môžu uviesť akékoľvek štruktúrne izoméry etinylu, propinylu, butinylu, pentinylu, hexinylu, heptinylu, oktinylu, noninylu, decinylu, undecinylu, dodecinylu atď.

„Nižší alkyl“ znamená alkyl s asi 2 až 6 atómami uhlíka. Ako výhodné skupiny sa môžu uviesť štruktúrne izoméry propylu, butylu a pentylu.

„Aryl“ znamená fenyľ alebo substituovaný fenyľ.

„Substituovaný fenyľ“ znamená fenylovú skupinu, v ktorej je jeden alebo viac atómov vodíka nahradených rovnakými alebo rôznymi substituentmi, ako je halogén, nižší alkyl, nižší alkenyl nižší alkyl, halogén-nižší alkyl, nitroskupina, aminoskupina, acylaminoskupina, hydroxyskupina, karboxylová skupina, nižšia alkoxykupina, aryl-nižšia alkoxykupina, acyloxy nižšia alkanoylskupina, kyanoskupina, amidoskupina, nižšia alkylaminoskupina, nižšia alkoxyaminino skupina, aralkylaminoskupina alebo nižšia alkylsulfonyl skupina.

„Aralkyl“ znamená alkylovú skupinu, v ktorej je jeden alebo viac atómov vodíka nahradených arylovou skupinou. Výhodnými skupinami sú fenalkyl a substituovaný fenalkyl.

„Fenalkyl“ znamená alkylovú skupinu substituovanú fenylovou skupinou.

„Substituovaný fenalkyl“ znamená fenalkylovú skupinu, v ktorej je jeden alebo viac atómov vodíka vo fenyle nahradených tak, ako je uvedené pri substituovanom fenyle.

„Substituovaný fenalkenyl“ znamená fenalkenylovú skupinu, v ktorej je fenylová skupina substituovaná tak, ako je uvedené pri substituovanom fenyle.

„Heterocyklický kruh“ alebo „heterocyklus“ znamená 3-, 5-, 6- alebo 7-členný kruh majúci 1 až 3 heteroatómy, ktorými môžu byť dusík, kyslík alebo sira, ako príklady sa môžu uviesť pyrol, pyrrolidín, pyridón, heptamentylenimín, pyrazol, pyridyl, pyrimidyl, pyrazolyl, imidazolyl, izoxazolyl, furyl, tienyl, oxazolyl, tiazolyl, piperidyl, morfolinyl, oxazolidín, tiazolidín, pyrazolidín, imidazolidín, piperazín, tiomorfolinyl, azepín, a etylénimín.

„Substituovaný heterocyklus“ znamená heterocyklus, v ktorom jeden alebo viac atómov vodíka na kruhovom uhlíku je nahradených substituentami tak, ako je uvedené pri substituovanom fenyle.

Výraz „halogén“ zahŕňa všetky štyri halogény, a to je fluór, chlór, bróm a jóď. Halogénalkyly, halogénfenyl a halogénom substituované pyridylové skupiny majú viac ako jeden halogénový substituent, ktorý môže byť rovnaký alebo rozdielny, ako je trifluórmetyl, 1-chlór-2-brómmetyl, chlórphenyl a 4-chlórpyridyl.

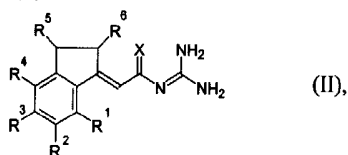
„Acyl“ znamená organický karboxylový zvyšok nižšej ako alkanovej kyseliny. Výhodnými acylskupinami sú nižšie alkanoylové skupiny, ako je acetyl a propionyl.

„Aroyl“ znamená zvyšok aromatickej kyseliny, ako je benzoyl, toluoyl.

„Nižší alkanoyl“ znamená acylový zvyšok nižšej alkanovej kyseliny, ako je acetyl, propionyl, butyryl, valeryl, stearyl a pod.

„Alkoxykupina“ znamená alkyloxyskupiny vrátane hydroxyalkylových skupín. Výhodnými nižšími alkoxykupinami sú metoxykupina, etoxykupina, n-propoxykupina a izopropoxykupina, izobutoxykupina, n-butoxykupina a terc-butoxykupina.

Výhodnými zlúčeninami podľa vynálezu sú zlúčeniny všeobecného vzorca (II)



v ktorom

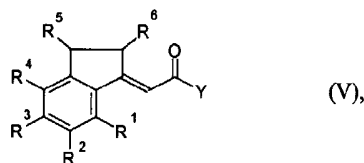
R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 a R^6 sú jednotlivito alebo spoločne atóm vodíka, alkylová skupina s 1 až 10 atómami uhlíka, halo-

génalkylová skupina obsahujúca 1 až 6 atómov uhlíka, O-alkylová skupina s 1 až 10 atómami uhlíka, halogénalkoxylová skupina obsahujúca 1 až 6 atómov uhlíka, atómy halogénu, ako je atóm fluóru, atóm chlóru, atóm brómu alebo atóm jódu, arylová skupina, substituovaná arylová skupina, heteroarylová skupina, substituovaná heteroarylová skupina, skupina OH, skupina O-nižší alkyl, O-aryl, O-nižší alkylaryl, O-substituovaný aryl, O-nižším alkylom substituovaný aryl, skupina O-C(=O)-alkylaryl s 1 až 4 atómami uhlíka prítomnými v alkylovej skupine, skupina O-C(=O)-NH-alkyl s 1 až 4 atómami uhlíka, skupina O-C(=O)-N(alkyl)₂ s 1 až 4 atómami uhlíka v každej alkylovej skupine, NO₂, CN, CF₃, NH₂, NH-C(=O)-alkyl s 1 až 4 atómami uhlíka, NH-C(=O)-NH₂, COOH, C(=O)-O-alkyl s 1 až 4 atómami uhlíka, C(=O)-NH₂, C(=O)-NH-alkyl s 1 až 4 atómami uhlíka, C(=O)-N(alkyl)₂ s 1 až 4 atómami uhlíka v každej alkylovej skupine, C₁-C₄-COOH, alkyl-C(=O)-O-alkyl s 1 až 4 atómami uhlíka v každej alkylovej skupine, SO₃H, SO₂-alkyl, SO₂-alkylaryl, SO₂-N(alkyl)₂, SO₂-N(alkyl)(alkylaryl), C(=O)-R¹¹, alkyl-C(=O)-R¹¹ s 1 až 10 atómami uhlíka v alkylovej skupine, alkenyl-C(=O)-R¹¹ s 2 až 10 atómami uhlíka v alkenylovej skupine, alkynyl-C(=O)-R¹¹ s 2 až 10 atómami uhlíka v alkynylovej skupine, NH-C(=O)-alkyl-C(=O)-R¹¹ s 1 až 10 atómami uhlíka v alkylovej skupine alebo O-alkyl-C(=O)-R¹¹ s 1 až 11 atómami uhlíka v alkylovej skupine,

R¹¹ je alkylová skupina s 1 až 4 atómami uhlíka, alkynyllová skupina s 1 až 4 atómami uhlíka, arylová substituovaná arylová skupina, NH₂, NH-alkyl s 1 až 4 atómami uhlíka v alkylovej skupine, N(alkyl)₂ s 1 až 4 atómami uhlíka v každej alkylovej skupine, SO₃H, SO₂-alkyl, SO₂-alkylaryl, SO₂-N(alkyl)₂, SO₂-N(alkyl)(alkylaryl), X je O, S alebo NH, ale výhodne X znamená kyslík a ich farmaceuticky prijateľné soli.

Zlúčeniny podľa vynálezu obsahujú geometrické izoméry, vynález sa týka tak E, ako aj Z izomérov. Zlúčeniny podľa vynálezu môžu obsahovať asymetrické centrá, vynález sa týka tak zlúčenín S-konfigurácie, ako aj zlúčenín R-konfigurácie. Zlúčeniny môžu existovať ako optické izoméry, ako racemáty alebo ako ich zmesi.

Vynález sa tiež týka spôsobu prípravy zlúčenín všeobecného vzorca (I), ktorý zahŕňa reakciu zlúčeniny všeobecného vzorca (V)

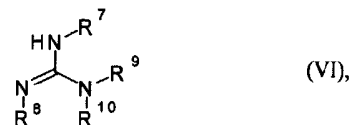


v ktorom

R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 a R^6 majú definovaný význam a

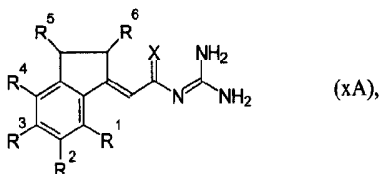
Y znamená odstupujúcu skupinu vybranú zo súboru, ktorý zahŕňa O-alkyl s 1 až 4 atómami uhlíka, atóm halogénu alebo imidazolyl,

s guanidínom všeobecného vzorca (VI)



v ktorom R^7, R^8, R^9 a R^{10} majú definovaný význam a ak je to žiaduce, tiež prevedenie produktu na farmaceuticky prijateľnú soľ.

Reprezentatívne príklady zlúčenín podľa vynálezu sú zhrnuté v tabuľke 1.



v ktorom R^5 a R^6 sú H, X je kyslík a A je skupina $\text{CH}_3\text{SO}_3\text{H}$.

Tabuľka I

Zlúčenina č.	R^1	R^2	R^3	R^4	Teplota topenia (°C)
1	H	CH_3	H	H	209 - 210
2	H	H	H	H	235 - 236
3	H	Cl	H	H	196 - 197
4	H	H	H	CH_3	225 - 226
5	H	F	H	H	215 - 216
6	H	OCH_3	H	H	204 - 205
7	H	H	CH_3	H	216 - 217
8	CH_3	H	H	H	245 - 246
9	CH_3	H	H	CH_3	248 - 249

Je prekvapujúce, že zlúčeniny podľa vynálezu nemajú žiadne nežiaduce alebo nepriaznivé salidiuretické vlastnosti, ale majú veľmi dobré antiarytmické vlastnosti, takže sa môžu použiť na liečenie porúch zdravia, ako sú symptómy deficiencie kyslíka. Následkom svojich farmakologických vlastností sa zlúčeniny podľa vynálezu výborne hodia ako antiarytmické liečivá majúce kardioprotektívnu zložku na profylaxiu infarktu a liečenie infarktu a na liečenie anginy pectoris, kde tiež preventívne inhibujú alebo značne redukujú patofyziologické procesy pri vzniku ischemicky indukovaného poškodenia, hlavne začiatok ischemicky indukovaných srdcových arytmií. Vzhľadom na svoje protektívne účinky proti patologickému hypoxickému a ischemickému stavu, zlúčeniny všeobecného vzorca (I) podľa vynálezu, ako výsledok inhibície mechanizmu celulárnej Na^+/H^+ výmeny, sa môžu použiť ako liečivá na liečenie všetkých akútnych alebo chronických poškodení spôsobených ischemiou alebo chorôb vznikajúcich takto primárne alebo sekundárne. To sa týka ich použitia ako liečiv pri chirurgických zákrokoch, napríklad pri transplantáciách orgánov, kde tieto zlúčeniny môžu byť použité na ochranu orgánov u darcu pred odstraňovaním a počas ich odstraňovania, na ochranu odstránených orgánov, napríklad počas zaobchádzania s nimi, alebo pri ich skladovaní v kúpeli s fyziologickou tekutinou a tiež počas prenosu do organizmu príjemcu. Zlúčeniny sú tiež cennými liečivami, ktoré majú protektívny účinok pri vykonávaní angioplastických chirurgických zákrokov, napríklad na srdci a tiež periférnych cievach. V súhlase s ich protektívnym účinkom proti ischemicky indukovanému poškodeniu sú tieto zlúčeniny tiež vhodné ako liečivá na liečenie ischemií nervového systému, hlavne centrálnej nervovej sústavy, kde sa hodia napríklad na liečenie apoplexie alebo mozgového edému. Zlúčeniny všeobecného vzorca (I) podľa vynálezu sú okrem toho vhodné na liečenie foriem šoku, ako je napríklad alergický, kardiogénny, hypovolemický a bakteriálny šok.

Zlúčeniny všeobecného vzorca (I) podľa vynálezu sa ďalej vyznačujú silným inhibičným účinkom na proliferáciu buniek, napríklad na proliferáciu fibroplastových buniek a na proliferáciu buniek hladkých vaskulárnych svalov. Zlúčeniny všeobecného vzorca (I) sa môžu použiť ako cenné liečivá na liečenie chorôb, pri ktorých je proliferácia buniek primárna alebo sekundárna, a preto sa môžu použiť

ako antiaterosklerotické činidlá, ako činidlá odďaľujúce diabetické komplikácie, rakovinu, fibrotické choroby, ako je fibróza pľúc, hepatická fibróza a renálna fibróza a hypertrofia a hyperplázia orgánov, hlavne hyperplázia prostaty a hypertrofia prostaty.

Zlúčeniny podľa vynálezu sú účinnými inhibítormi bunkového antiportu sodík/protón (Na^+/H^+ výmena), ktorých je pri mnohých chorobách (idiopatická hypertenzia, ateroskleróza, diabetes a pod.) tiež vyššia pri týchto bunkách, ktoré sú prístupné meraniu, ako napríklad v erythrocytoch, doštičkách alebo v leukocytoch. Zlúčeniny podľa vynálezu sú preto výhodné ako vynikajúce a jednoduché prostriedky, napríklad pri ich použití ako diagnostik na stanovenie a rozlíšenie určitých foriem hypertenzie, ale tiež aterosklerózy, diabetu, proliferčných chorôb a pod. Zlúčeniny všeobecného vzorca (I) sú ďalej vhodné na preventívne liečenie, na prevenciu pôvodu vysokého krvného tlaku, napríklad idiopatickej hypertenzie.

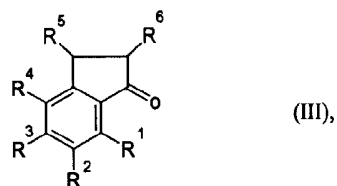
Ďalej sa zistilo, že zlúčeniny všeobecného vzorca (I) majú priaznivé účinky na sérové lipoproteíny. Pozorovalo sa, že tvorba arteriosklerotických vaskulárnych zmien, hlavne pri koronárnych chorobách srdca, nadmerne vysoké hodnoty lipidov v krvi, takzvanej hyperlipoproteinémie, sú závažné rizikové faktory. Na profylaxiu a regresiu aterosklerotických zmien je zníženie zvýšeného obsahu lipoproteínov v krvi extrémne dôležité. Okrem toho, zníženie celkového obsahu cholesterolu v sére, zníženie špecifických aterogénnych lipidových frakcií v tomto celkovom obsahu cholesterolu, hlavne lipoproteínov s nízkou hustotou (LDL) a lipoproteínov s veľmi nízkou hustotou (VLDL) je obzvlášť dôležité, lebo tieto lipidové frakcie sú aterogénnym rizikovým faktorom. Na druhej strane, lipoproteínom sa pripisuje ochranná funkcia proti koronárnemu ochoreniu srdca. Preto by hypolipidemiká mali nielen znižovať celkový obsah cholesterolu, ale hlavne VLDL a LDL cholesterolovej frakcie v sére. Teraz sa zistilo, že zlúčeniny všeobecného vzorca (I) majú cenné terapeutické vlastnosti vzhľadom na účinok na úroveň lipidov v sére. Tak podstatne znížia zvýšené koncentrácie LDL a VLDL v sére, ako bolo pozorované, napríklad ako výsledok zvýšenej diabetickéj absorpcie pri diétach bohatých na cholesterol a lipidy alebo v prípade patologických metabolických zmien, napríklad geneticky závislej hyperlipidémie. Môžu sa preto použiť na profylaxiu a regresiu aterosklerotických zmien v tom, že eliminujú kauzálny rizikový faktor. Zahŕňujú nielen primárnu hyperlipidémiu, ale tiež určité sekundárne hyperlipidémie, ako sa napríklad vyskytujú pri diabete. Ďalej zlúčeniny podľa všeobecného vzorca (I) vedú k zníženiu infarktov spôsobených metabolickými anomáliami a hlavne k podstatnému zníženiu rozsiahlosti infarktov a jeho stupňa vážnosti. Ďalej zlúčeniny všeobecného vzorca (I) účinne chránia proti poškodeniu spôsobenému metabolickými anomáliami, ktoré sú spôsobené endotelialným poškodením. S touto ochranou ciev proti syndrómu endotelialnej disfunkcie sú zlúčeniny všeobecného vzorca (I) cennými liečivami na prevenciu a na liečenie koronárnych vaskulárnych spazmov, aterogenézy a aterosklerózy, hypertrofií ľavej srdcovej komory a rozšírenej kardiomyopatie a trombotických chorôb.

Zlúčeniny tu uvedené sú preto výhodne používané na prípravu liečiva na liečenie hypercholesterolemie, na prípravu liečiva na prevenciu aterogenézy, na prípravu liečiva na prevenciu a liečenie aterosklerózy, na prípravu liečiva na prevenciu a liečenie chorôb spôsobených zvýšenou hladinou cholesterolu, na prípravu liečiva na prevenciu a liečenie chorôb spôsobených endotelialnou disfunkciou, na prípravu liečiva na prevenciu a liečenie aterosklerózou spôs-

benej hypertenzie, na prípravu liečiva na prevenciu a liečenie aterosklerózou spôsobených trombóz, na prípravu liečiva na prevenciu a liečenie hypercholesterolémie a ischemických poškodení spôsobených endoteliálnou disfunkciou a postischemických reperfúzných poškodení, na prípravu liečiva na prevenciu a liečenie hypercholesterolémie a srdcovej hypertrofiie a kardiomyopatie spôsobených endoteliálnou disfunkciou, na prípravu liečiva na prevenciu a liečenie hypercholesterolémie a koronárnych vaskulárnych spazmov a infarktov myokardu spôsobených endoteliálnou disfunkciou, na prípravu liečiva na liečenie zmienčených stavov v kombinácii s hypotenzívnymi látkami, výhodne s inhibítormi enzýmu premieňajúceho angiotenzín (ACE inhibitory) a antagonisty receptora angiotenzínu, kombináciu inhibítorov NHE všeobecného vzorca (I) s aktívnou zlúčeninou, ktorá znižuje hladinu lipidov v krvi, výhodne inhibítorom HMG-CoA-reduktázy (napríklad lovastatín a pravastatín), na prispievanie na hypolipidemické pôsobenie a tým zvyšovanie hypolipidemických vlastností inhibítora NHE všeobecného vzorca (I), čo sa ukazuje ako výhodná kombinácia zo zvýšenými účinkami a zníženým použitím aktívnej zlúčeniny.

Vynález sa tiež týka spôsobu prípravy zlúčenín všeobecného vzorca (I). Príprava zlúčenín podľa vynálezu je ilustrovaná, ale nie obmedzená, prípravou typických zlúčenín podľa vynálezu.

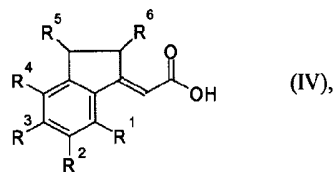
Syntéza zlúčenín všeobecného vzorca (I) sa vykonáva cez medziprodukt všeobecného vzorca (III)



v ktorom

R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 a R^6 majú definovaný význam.

Zlúčeniny všeobecného vzorca (III) sa pripravujú známymi spôsobmi. Jedným z týchto spôsobov je cyklizácia 3-fenylpropánovej kyseliny pri použití polyfosforečnej kyseliny. Zlúčeniny všeobecného vzorca (III) sa prevedú na kyselinu všeobecného vzorca (IV)



v ktorom R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 a R^6 majú už definovaný význam, reakciou s Wittigovým činidlom $(Ph)_3P^+CHCOOEt$. Br⁻ pri teplote od 200 do 250 °C bez prímiesi počas 10 až 12 hodín a následným spracovaním.

Aktivované deriváty kyselín všeobecného vzorca (V), kde Y je alkoxy skupina, výhodne metoxy skupina, aktivovaná fenoxyskupina, fenyltioskupina, metyltioskupina, 2-pyridyltioskupina alebo dusíkatý heterocyklus, ako je imidazolyl, sa môže pripraviť z chloridu kyseliny (všeobecný vzorec (V), kde Y je Cl), ktorý sa môže pripraviť z kyseliny všeobecného vzorca (IV) pôsobením tionylchloridu. Môžu sa použiť ďalšie spôsoby aktivovania esterov, ktoré sú známe z chémie peptidov na aktivovanie kyseliny na kupačnú reakciu. Imidazolidy všeobecného vzorca (V), kde Y je imidazolid, sa môžu tiež pripraviť zo zlúčeniny všeobecného vzorca (IV), pôsobením 1,1'-karbonyldiimidazolu [C. Staab, Angew. Chem. Int. Eng. End. 351 až 367 (1962)]. Zo zlúčeniny všeobecného vzorca (V) (Y = Cl) sa

môže reakciou zlúčeniny všeobecného vzorca (VI) pri podmienkach Schottenovej-Baumanovej reakcie tiež pripraviť zlúčenina všeobecného vzorca (I). Ostatné zmiešané anhydridy zodpovedajúce všeobecnému vzorcu (V) sa môžu pripraviť napríklad reakciou s $ClCOOEt$, tozylchloridom, trifenyľfosforylchloridom v prítomnosti trietylaminu alebo inej bázy v inertnom rozpúšťadle. Aktiváciou COOH skupiny v zlúčeninách všeobecného vzorca (IV) sa môže tiež uskutočňovať pomocou DCC. Ostatné spôsoby prípravy aktivovaných derivátov karboxylových kyselín typu všeobecného vzorca (V) sú uvedené s odkazom na zdroj literatúry v J. March, Advanced Organic Chemistry, 3. vydanie (John Wiley and Son, 1985), str. 350. Kupaččná reakcia zlúčenín všeobecného vzorca (V) a (VI) sa môže vykonávať rôznymi spôsobmi v protických alebo aprotických polárnych rozpúšťadlách, ale inertné organické rozpúšťadlá sú výhodné. V tejto súvislosti sa zistilo, že na reakciu zlúčeniny všeobecného vzorca (V) (Y=OMe) s guanidínom sú vhodnými rozpúšťadlami metanol, THF, DMF, N-metylpiperolidón, HMPA a pod., pričom reakcia sa vykonáva pri teplote medzi teplotou miestnosti a teplotou varu týchto rozpúšťadiel. Reakcia zlúčenín všeobecného vzorca (V) so soľou voľného guanidínu sa výhodne uskutočňuje v aprotických inertných rozpúšťadlách, ako je THF, dimetoxetán, DMF alebo dioxán. V prípade, že sa na aktiváciu karboxy skupiny zlúčenina všeobecného vzorca (IV) nechá reagovať priamo s karbonyldiimidazolom, použijú sa aprotické polárne rozpúšťadlá, ako je DMF, dimetoxetán, a potom sa pridá zlúčenina všeobecného vzorca (VI). Zlúčeniny všeobecného vzorca (I) sa môžu previesť na farmakologicky prijateľné soli, pričom tieto soli už boli opísané.

Účinné zlúčeniny podľa predloženého vynálezu sa môžu podávať orálne, parenterálne, intravenózne, rektálne alebo inhaláciou, pričom výhodné podanie závisí od špecifickej klinickej požiadavky pre dané ochorenie. Zlúčeniny všeobecného vzorca (I) sa môžu tiež použiť samostatne alebo spolu s farmaceutickými pomocnými látkami, pričom zlúčeniny sa môžu použiť tak vo veterinárnej, ako aj v ľudskej medicíne. Ktoré pomocné látky sú vhodné na požadované farmaceutické prípravky je pracovníkom v obore známe. Okrem rozpúšťadiel sa môžu tiež použiť gélotvorné činidlá, čapkové základy, pomocné látky na tablety a ostatné nosiče účinných látok, antioxidanty, dispergačné činidlá, emulgátory, protipeniace činidlá, ochucovacie príchuti, ochranné prostriedky, látky uľahčujúce rozpúšťanie alebo farbivá.

Na orálne použitie sa účinné zlúčeniny známymi spôsobmi zmiešajú s pomocnými látkami vhodnými na tieto účely, ako sú excipienty, stabilizátory alebo inertné riedidlá a upraví sa do foriem vhodných na podávanie, ako sú tablety, povlečené tablety, tvrdé želatínové kapsuly, vodné, alkoholické alebo olejové roztoky. Ako inertné nosiče sa môžu použiť napríklad arabská guma, oxid horečnatý, uhličitan horečnatý, fosforečnan draselný, laktóza, glukóza alebo škrob, hlavne kukuričný škrob. V tomto prípade sa môžu pripravovať suché aj vlhké granuly. Vhodnými olejovými excipientmi alebo rozpúšťadlami sú napríklad rastlinné alebo živočíšne oleje, ako je slnečnicový olej alebo rybí tuk.

Na podkožné alebo intravenózne podanie sa účinné látky s látkami bežnými na tieto účely, ako činidlami uľahčujúcimi rozpustenie, emulgátormi a ostatnými pomocnými látkami, uvedú do roztoku, suspenzie alebo emulzie. Ako možné rozpúšťadlá sa môžu napríklad uviesť voda, fyziologický soľný roztok alebo alkoholy, napríklad etanol, propanol, glycerol a navyše tiež roztoky cukrov, ako sú roztoky glukózy alebo manitolu, alebo alternatívne, zmes rôznych rozpúšťadiel.

Farmaceutické prípravky vhodné na podávanie vo forme aerosólov alebo sprejov sú napríklad roztoky, suspenzie alebo emulzie účinných zlúčenín všeobecného vzorca (I) vo farmaceuticky prijateľnom rozpúšťadle, ako je hlavne etanol alebo voda, alebo zmes týchto rozpúšťadiel. Ak je potrebné, prípravky môžu obsahovať ďalšie farmaceutické pomocné látky, ako sú povrchovo aktívne látky, emulgátory a stabilizátory a tiež hnací plyn. Takýto prípravok zvyčajne obsahuje účinnú pomocnú látku v koncentrácii asi 0,1 až 10, hlavne 0,3 až 3 % hmotnosti.

Dávka účinnej zlúčeniny všeobecného vzorca (I), ktorá sa má podať, početnosť jej podávania závisí od účinnosti a času pôsobenia použitej zlúčeniny a navyše tiež od povahy a prudkosti ochorenia, ktoré má byť liečené, pohlavia, veku, hmotnosti a individuálnej citlivosti liečeného cicavca.

V priemere je denná dávka zlúčeniny všeobecného vzorca (I) pri pacientovi s hmotnosťou asi 75 kg aspoň 0,001 mg, výhodne 0,01 mg až maximálne 10 mg, výhodne maximálne 1 mg. Pri akútnom vzplanutí choroby, napríklad bezprostredne po utrpenom srdcovom infarkte, môže byť potrebné podávať vyššie dávky a tiež oveľa častejšie dávky, napríklad až do 4 jednotlivých dávok denne. Hlavne pri intravenóznom použití, napríklad pri pacientovi na jednotke intenzívnej starostlivosti, môže byť nutné použiť až do 100 mg denne.

Príklady uskutočnenia vynálezu

Je opísaná príprava reprezentatívnej zlúčeniny, a to 4-metyl-1-indanylidinacetylguanidín-metánsulfónovej kyseliny (zlúčenina č. 4 vzorca (I) z tabuľky 1).

A. Príprava zlúčeniny č. 4 z tabuľky 1:

a) Príprava zlúčenín všeobecného vzorca (III):

3-(2-Metylfenyl)-prop-1-ooová kyselina (14 g, 0,085 mol) sa zmieša s polyfosforečnou kyselinou (PPA, 140 g) a zmes sa zahrieva pri mechanickom miešaní na teplotu 80 až 85 °C. Po 1 hodine sa reakčná zmes zafarbí dočervena a reakcia sa uskutoční naliatím zmesi do studenej vody. Získa sa svetložltá zrazenina, ktorá sa filtruje, premyje sa nadbytkom vody, suší sa a čistí sa stĺpcovou chromatografiou a získa sa žiadaný produkt, teploty topenia 91 °C.

IC: (KBr), cm^{-1} : 2910, 1700, 1600, 1450, 1370, 1260, 1040, 790. NMR (CDCl_3): δ : 2,30 (s, 3H, CH_3), 2,80 (m, 2H, CH_2), 3,25 (m, 2H, CH_2), 7 - 7,5 (m, 3H, Ar-H).

B. Príprava zlúčeniny všeobecného vzorca (IV):

4-Metylandanón (4,5 g, 0,03 mol) sa mieša etyltrifenylfosfenacetátom (Wittigovo činidlo, 10,4 g, 0,04 mol) v banke s okrúhlym dnom a zmes sa zahrieva na teplotu 190 až 200 °C v sol'nom kúpeli počas 5 až 6 hodín. Reakcia sa ukončí a surový produkt sa čistí stĺpcovou chromatografiou. Chromatografovaný produkt sa hydrolyzuje NaOH (2 ekv.) a získa sa 4-metyl-1-indanylidinoctová kyselina s teplotou topenia 80 °C.

IC: (KBr), cm^{-1} : 3100 - 2900, 1700, 1450, 1330, 1225, 950. NMR (CDCl_3): δ : 2,40 (s, 3H, CH_3), 3,30 (m, 2H, CH_2), 3,65 (m, 2H, CH_2), 6,50 (s, 1H =CH), 7,00 - 7,40 (m, 3H, Ar-H).

C. Príprava zlúčeniny všeobecného vzorca (I):

4-Metyl-1-indanylidinoctová kyselina (1,0 g, 0,0053 mol) sa prevedie na zodpovedajúci chlorid kyseliny (pri použití SOCl_2). Chlorid kyseliny v THF (suchý, 20 ml) sa pridá po kvapkách a počas miešania pri teplote miestnosti k voľnej kyseline guanidínovej (0,9 g, 0,015 mol) suspenzii v THF (suchý, 20 ml). Po skončení pridávania sa reakčná zmes

mieša ešte 1/2 hodiny a potom sa reakcia ukončí (po kontrole jej úplnosti pomocou TLC) pridaním chladnej vody (50 ml). Produkt sa extrahuje EtOAc (3 x 100 ml). Vrstva EtOAc sa suší a koncentruje sa na surový produkt, ktorý sa čistí stĺpcovou chromatografiou.

4-Metyl-1-indanylidinacetylguanidín-metánsulfónová kyselina sa získa rozpustením voľnej bázy v suchom EtOAc a pridaním 1,0 ekvivalentu metánsulfónovej kyseliny. Sol' sa vyzráža ochladením v ľadovom kúpeli, teplota topenia 225 °C.

IC: (KBr), cm^{-1} : 3350, 3150, 1710, 1620, 1490, 1380, 1170, 1050, 850.

NMR (DMSO-d_6): δ : 2,30 (s, 3H, CH_3), 2,40 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{SO}_3\text{H}$), 3,00 (m, 2H, CH_2), 3,30 (m, 2H, CH_2), 6,60 (s, 1H, =CH), 7,00 - 7,40 (m, 3H, Ar-H), 8,30 (ss, 2H, NH_2 , vymeniteľný s D_2O), 11,30 (ss, NH, vymeniteľný s D_2O).

Analýza	C %	H %	N %	S %
vypočítané pre $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$:	51,69	5,84	12,92	9,84
nájdene	51,36	5,76	12,20	9,45

Farmakologické spôsoby vyhodnotenia antiarytmického a kardioprotektívneho účinku

Inhibícia výmeny sodík-protón v králičích erythrocytoch

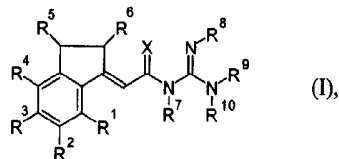
Albíny - králiky kmeň Nový Zéland sa počas šesť týždňov krmia 2 % cholesterolovou diétou a potom sa im odoberie krv na stanovenie účinnosti výmeny Na^+/H^+ v erythrocytoch. Bolo opísané, že hypercholesterolémia zvyšuje účinnosť výmeny v králičích erythrocytoch (Scholz a kol., 1990, Arteriosklerose-Neue Aspekte aus Zellbiologie und Molekulargenetik, Epidemiologie und Klinik, Assmann G. a kol., Eds, Braunschweig, Wiesbaden, Vieweg, 296 - 302). Z ušnej žily sa odoberú vzorky krvi a stanoví sa hematokrit. Asi 200 μl krvi sa inkubuje pri 37 °C počas 1 hodiny s hyperosmolárnym sacharózovým pufrum obsahujúcim 0,1 mM oubainu v prítomnosti a bez prítomnosti testovanej vzorky. Po inkubačnej perióde sa reakcia zastaví pridaním 5 ml ľadovo studeného roztoku MgCl_2 obsahujúceho 0,1 mM oubainu. Erythrocyty sa premyjú trikrát 5 ml roztoku MgCl_2 , hemolyzujú sa pridaním 4 ml destilovanej vody a obsah sodíka v hemolyzáte sa stanoví plameňovou fotometriou. Účinnosť testovanej zlúčeniny sa stanoví jej schopnosťou znižovať obsah sodíka v erythrocytoch a vyjadri sa ako IC_{50} , čo je koncentrácia nutná na zníženie obsahu sodíka v erythrocytoch na 50 %.

Tabuľka 2

Zlúčenina č.	$\text{IC}_{50}(\text{M})$
4	0,70
6	0,66
7	0,45

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Indanylidinacetylguanidín všeobecného vzorca (I)



v ktorom

R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 a R^6 sú jednotlivito alebo spoločne atóm vodíka, alkylová skupina s 1 až 10 atómami uhlíka, halogénalkylová skupina obsahujúca 1 až 6 atómov uhlíka, O-alkylová skupina s 1 až 10 atómami uhlíka, halogénalkoxylová skupina obsahujúca 1 až 6 atómov uhlíka, atóm fluóru, atóm chlóru, atóm brómu alebo atóm jódu, arylová skupina, substituovaná arylová skupina, heteroarylová skupina, substituovaná heteroarylová skupina, skupina OH, skupina O-C₁-C₆ alkyl, O-aryl, O-C₁-C₆ alkylaryl, O-substituovaný aryl, O-C₁-C₆ alkylom substituovaný aryl, skupina O-C(=O)-alkylaryl s 1 až 4 atómami uhlíka prítomnými v alkylovej skupine, skupina O-C(=O)-NH-alkyl s 1 až 4 atómami uhlíka, skupina O-C(=O)-N(alkyl)₂ s 1 až 4 atómami uhlíka v každej alkylovej skupine, NO₂, CN, CF₃, NH₂, NH-C(=O)-alkyl s 1 až 4 atómami uhlíka, NH-C(=O)-NH₂, COOH, C(=O)-O-alkyl s 1 až 4 atómami uhlíka, C(=O)-NH₂, C(=O)-NH-alkyl s 1 až 4 atómami uhlíka, C(=O)-N(alkyl)₂ s 1 až 4 atómami uhlíka v každej alkylovej skupine, C₁-C₄-COOH, alkyl-C(=O)-O-alkyl s 1 až 4 atómami uhlíka v každej alkylovej skupine, SO₃H, SO₂-alkyl, SO₂-alkylaryl, SO₂-N(alkyl)₂, SO₂-N(alkyl)(alkylaryl), C(=O)-R¹¹, alkyl-C(=O)-R¹¹ s 1 až 10 atómami uhlíka v alkylovej skupine, alkenyl-C(=O)-R¹¹ s 2 až 10 atómami uhlíka v alkenylovej skupine, alkynyl-C(=O)-R¹¹ s 2 až 10 atómami uhlíka v alkinylovej skupine, NH-C(=O)-alkyl-C(=O)-R¹¹ s 1 až 10 atómami uhlíka v alkylovej skupine alebo O-alkyl-C(=O)-R¹¹ s 1 až 11 atómami uhlíka v alkylovej skupine,

R¹¹ je alkylová skupina s 1 až 4 atómami uhlíka, alkinylová skupina s 1 až 4 atómami uhlíka, aryloom substituovaná arylová skupina, NH₂, NH-alkyl s 1 až 4 atómami uhlíka v každej alkylovej skupine, N-(alkyl)₂ s 1 až 4 atómami uhlíka v každej alkylovej skupine, SO₃H, SO₂-alkyl, SO₂-alkylaryl, SO₂-N(alkyl)₂, SO₂-N(alkyl)(alkylaryl), X je O, S alebo NH,

R⁷, R⁸, R⁹ a R¹⁰ sú jednotlivito alebo spoločne atóm vodíka, alkylová skupina, cykloalkylová skupina, arylová skupina alebo alkylarylová skupina, alebo

R⁸ a R⁹ spolu môžu byť časťou 5-, 6- alebo 7-členného heterocyklického kruhu, alebo jeho farmaceuticky prijateľná soľ.

2. Zlúčenina všeobecného vzorca (I) podľa nároku 1, kde R¹, R², R³, R⁴, R⁵ a R⁶ sú jednotlivito alebo spoločne atóm vodíka, alkylová skupina s 1 až 10 atómami uhlíka, halogénalkylová skupina obsahujúca 1 až 6 atómov uhlíka, O-alkylová skupina s 1 až 10 atómami uhlíka, halogénalkoxylová skupina obsahujúca 1 až 6 atómov uhlíka, atómy halogénu, ako je atóm fluóru, atóm chlóru, atóm brómu alebo atóm jódu, arylová skupina, substituovaná arylová skupina, heteroarylová skupina, substituovaná heteroarylová skupina, skupina OH, skupina O-C₁-C₆ alkyl, O-aryl, O-C₁-C₆ alkylaryl, O-substituovaný aryl, O-C₁-C₆ alkylom substituovaný aryl, skupina O-C(=O)-alkylaryl s 1 až 4 atómami uhlíka prítomnými v alkylovej skupine, skupina O-C(=O)-NH-alkyl s 1 až 4 atómami uhlíka, skupina O-C(=O)-N(alkyl)₂ s 1 až 4 atómami uhlíka v každej alkylovej skupine, NO₂, CN, CF₃, NH₂, NH-C(=O)-alkyl s 1 až 4 atómami uhlíka, NH-C(=O)-NH₂, COOH, C(=O)-O-alkyl s 1 až 4 atómami uhlíka, C(=O)-NH₂, C(=O)-NH-alkyl s 1 až 4 atómami uhlíka, C(=O)-N(alkyl)₂ s 1 až 4 atómami uhlíka v každej alkylovej skupine, C₁-C₄-COOH, alkyl-C(=O)-O-alkyl s 1 až 4 atómami uhlíka v každej alkylovej skupine, SO₃H, SO₂-alkyl, SO₂-alkylaryl, SO₂-N(alkyl)₂, SO₂-N(alkyl)(alkylaryl), C(=O)-R¹¹, alkyl-C(=O)-R¹¹ s 1 až 10 atómami uhlíka v alkylovej skupine, alkenyl-C(=O)-R¹¹ s 2 až 10 atómami uhlíka v alkenylovej skupine, alkynyl-C(=O)-R¹¹ s 2 až 10 atómami uhlíka v alkinylovej skupine, NH-C(=O)-alkyl-C(=O)-R¹¹ s 1 až 10 atómami uhlíka v alkylovej skupine,

kylovej skupine alebo O-alkyl-C(=O)-R¹¹ s 1 až 11 atómami uhlíka v alkylovej skupine,

R¹¹ je alkylová skupina s 1 až 4 atómami uhlíka, alkinylová skupina s 1 až 4 atómami uhlíka, aryloom substituovaná arylová skupina, NH₂, NH-alkyl s 1 až 4 atómami uhlíka v každej alkylovej skupine, N-(alkyl)₂ s 1 až 4 atómami uhlíka v každej alkylovej skupine, SO₃H, SO₂-alkyl, SO₂-alkylaryl, SO₂-N(alkyl)₂, SO₂-N(alkyl)(alkylaryl),

X je O, S alebo NH,

R⁷, R⁸, R⁹ a R¹⁰ sú vodík.

3. Zlúčenina všeobecného vzorca (I) podľa nároku 1 alebo 2, kde

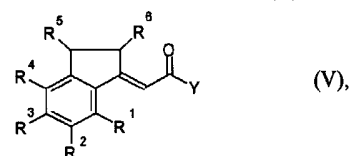
R¹, R², R³, R⁴, R⁵ a R⁶ sú jednotlivito alebo spoločne atóm vodíka, alkylová skupina s 1 až 10 atómami uhlíka, halogénalkylová skupina obsahujúca 1 až 6 atómov uhlíka, O-alkylová skupina s 1 až 10 atómami uhlíka, halogénalkoxylová skupina obsahujúca 1 až 6 atómov uhlíka, atómy halogénu, ako je atóm fluóru, atóm chlóru, atóm brómu alebo atóm jódu, arylová skupina, substituovaná arylová skupina, heteroarylová skupina, substituovaná heteroarylová skupina, skupina OH, skupina O-C₁-C₆ alkyl, O-aryl, O-C₁-C₆ alkylaryl, O-substituovaný aryl, O-C₁-C₆ alkylom substituovaný aryl, skupina O-C(=O)-alkylaryl s 1 až 4 atómami uhlíka prítomnými v alkylovej skupine, skupina O-C(=O)-NH-alkyl s 1 až 4 atómami uhlíka, skupina O-C(=O)-N(alkyl)₂ s 1 až 4 atómami uhlíka v každej alkylovej skupine, NO₂, CN, CF₃, NH₂, NH-C(=O)-alkyl s 1 až 4 atómami uhlíka, NH-C(=O)-NH₂, COOH, C(=O)-O-alkyl s 1 až 4 atómami uhlíka, C(=O)-NH₂, C(=O)-NH-alkyl s 1 až 4 atómami uhlíka, C(=O)-N(alkyl)₂ s 1 až 4 atómami uhlíka v každej alkylovej skupine, C₁-C₄-COOH, alkyl-C(=O)-O-alkyl s 1 až 4 atómami uhlíka v každej alkylovej skupine, SO₃H, SO₂-alkyl, SO₂-alkylaryl, SO₂-N(alkyl)₂, SO₂-N(alkyl)(alkylaryl), C(=O)-R¹¹, alkyl-C(=O)-R¹¹ s 1 až 10 atómami uhlíka v alkylovej skupine, alkenyl-C(=O)-R¹¹ s 2 až 10 atómami uhlíka v alkenylovej skupine, alkynyl-C(=O)-R¹¹ s 2 až 10 atómami uhlíka v alkinylovej skupine, NH-C(=O)-alkyl-C(=O)-R¹¹ s 1 až 10 atómami uhlíka v alkylovej skupine alebo O-alkyl-C(=O)-R¹¹ s 1 až 11 atómami uhlíka v alkylovej skupine,

R¹¹ je alkylová skupina s 1 až 4 atómami uhlíka, alkinylová skupina s 1 až 4 atómami uhlíka, aryloom substituovaná arylová skupina, NH₂, NH-alkyl s 1 až 4 atómami uhlíka v každej alkylovej skupine, N-(alkyl)₂ s 1 až 4 atómami uhlíka v každej alkylovej skupine, SO₃H, SO₂-alkyl, SO₂-alkylaryl, SO₂-N(alkyl)₂, SO₂-N(alkyl)(alkylaryl),

X je O,

R⁷, R⁸, R⁹ a R¹⁰ sú vodík.

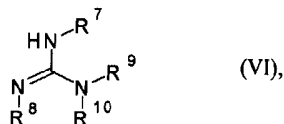
4. Spôsob prípravy zlúčeniny všeobecného vzorca (I) podľa nároku 1, vyznačujúci sa tým, že sa nechá reagovať zlúčenina všeobecného vzorca (V)



v ktorom

R¹, R², R³, R⁴, R⁵ a R⁶ majú význam uvedený v nároku 1 a Y znamená odstupujúcu skupinu vybranú zo súboru, ktorý zahŕňa O-alkyl s 1 až 4 atómami uhlíka, atóm halogénu alebo imidazolyl,

s guanidínom všeobecného vzorca (VI)



v ktorom R^7 , R^8 , R^9 a R^{10} majú význam uvedený v nároku 1, a ak je to žiaduce, produkt sa prevedie na farmaceuticky prijateľnú soľ.

5. Použitie zlúčeniny všeobecného vzorca (I) podľa nároku 1 na prípravu liečiva na liečenie srdcových arytmií.

6. Použitie zlúčeniny všeobecného vzorca (I) podľa nároku 1 na prípravu liečiva na liečenie alebo profylaxiu srdcového infarktu.

7. Použitie zlúčeniny všeobecného vzorca (I) podľa nároku 1 na prípravu liečiva na liečenie alebo profylaxiu anginy pectoris.

8. Použitie zlúčeniny všeobecného vzorca (I) podľa nároku 1 na prípravu liečiva na liečenie alebo profylaxiu ischemických stavov srdca.

9. Použitie zlúčeniny všeobecného vzorca (I) podľa nároku 1 na prípravu liečiva na liečenie alebo profylaxiu ischemických stavov periférneho alebo centrálného nervového systému alebo apoplexie.

10. Použitie zlúčeniny všeobecného vzorca (I) podľa nároku 1 na prípravu liečiva na liečenie alebo profylaxiu ischemických stavov periférnych orgánov a končatín.

11. Použitie zlúčeniny všeobecného vzorca (I) podľa nároku 1 na prípravu liečiva na liečenie šokových stavov.

12. Použitie zlúčeniny všeobecného vzorca (I) podľa nároku 1 na prípravu liečiva na použitie pri chirurgických operáciách a transplantáciách orgánov.

13. Použitie zlúčeniny všeobecného vzorca (I) podľa nároku 1 na prípravu liečiva na ochranu a skladovanie transplantátov na chirurgické zákroky.

14. Použitie zlúčeniny všeobecného vzorca (I) podľa nároku 1 na prípravu liečiva na liečenie chorôb, pri ktorých je proliferácia buniek primárnou alebo sekundárnou príčinou, a preto sa používajú ako antiaterosklerotické činidlá alebo činidlá odďaľujúce diabetické komplikácie, rakovinu, fibrotické choroby, ako je pľúcna fibróza, hepatická fibróza alebo renálna fibróza a hyperplázia prostaty.

15. Použitie zlúčeniny všeobecného vzorca (I) podľa nároku 1 na prípravu prostriedku na inhibíciu Na^+/H^+ výmeny a na diagnózu hypertenzie a proliferčných chorôb.

16. Použitie zlúčeniny všeobecného vzorca (I) podľa nároku 1 na prípravu liečiva na liečenie alebo profylaxiu chorôb metabolizmu lipidov.

17. Liečivo, **v y z n a ŕ u j ú c e s a t ý m**, že obsahuje účinné množstvo zlúčeniny všeobecného vzorca (I) podľa nároku 1.

Koniec dokumentu
