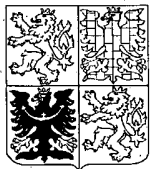


PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

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

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **05.02.1999**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **27.02.1998**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **1998/076362**

(33) Země priority: **US**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **15.11.2000**
(Věstník č. 11/2000)

(86) PCT číslo: **PCT/IB99/00206**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO99/43663**

(21) Číslo dokumentu:

2000 -2988

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. ⁷:

C 07 D 249/06	C 07 D 409/04
C 07 D 521/00	A 61 K 31/475
C 07 D 231/14	A 61 K 31/495
C 07 D 401/04	A 61 K 31/41
C 07 D 403/04	A 61 K 31/415
C 07 D 417/04	A 61 K 31/425
C 07 D 405/04	A 61 K 31/47
C 07 D 413/04	A 61 P 9/10

(71) Přihlašovatel:

Pfizer Products Inc., Groton, CT, US;

(72) Původce:

Hamanaka Ernest S., Groton, CT, US;
Guzman-Perez Angel, Groton, CT, US;
Ruggeri Roger B., Groton, CT, US;
Wester Ronald T., Groton, CT, US;
Mularski Christian J., Groton, CT, US;

(74) Zástupce:

Matějka Jan JUDr., Národní 32, Praha 1, 11000;

(54) Název přihlášky vynálezu:

Deriváty N-[(substituovaný pětičlenný di- nebo triaza-di-nenasycený kruh)karbonyl] guanidinu pro léčení ischemie

(57) Anotace:

Jsou popsány NHE-1 inhibitory, způsoby použití těchto NHE-1 inhibitorů a farmaceutické prostředky, které obsahují tyto NHE-1 inhibitory. NHE-1 inhibitory jsou použitelné pro snižování poškození tkáně vzniklé z ischemické tkáně.

01-1496-00-Ma

Deriváty N-[(substituovaný pětičlenný di- nebo triaza-di-nenasycený kruh)karbonyl]guanidinu pro léčení ischemie

Oblast techniky

Vynález se týká inhibitorů výměny iontů sodík-vodík typu 1 (NHE-1), farmaceutických prostředků obsahujících tyto inhibitory a použití těchto inhibitorů pro léčení například ischemie, zejména perioperačního ischemického poškození myokardu u savců, včetně lidí.

Dosavadní stav techniky

Ischemické poškození myokardu se může vyskytovat u ambulantních pacientů jakož i v perioperačním prostředí a může vést k náhlému úmrtí, infarktu myokardu nebo k selhání srdce překrvením. Je stále potřeba léčiv pro prevenci nebo minimalisaci ischemického poškození myokardu, zejména perioperačního infarktu myokardu. O takovéto terapii se předpokládá, že zachrání život a sníží hospitalisaci, zvýší kvalitu života a sníží celkové náklady na léčebnou péči velmi rizikových pacientů.

Farmakologická kardioprotekce by snížila výskyt a progresi infarktu myokardu a dysfunkci během operačního zákroku (perioperačně). Kromě snížení poškození myokardu a zlepšení postischemické funkce myokardu u pacientů s ischemickou srdeční chorobou, by kardioprotekce také snížila výskyt srdečních nemocí a úmrtnost na infarkt myokardu a dysfunkce u rizikových pacientů (to je lidí starších než 65 let, nesnášejících cvičení, s onemocněním koronárních cév, cukrovkou, hypertensí), kteří potřebují ne-srdeční operaci.

Mechanismus nebo mechanismy odpovědné za poškození myokardu po ischemii a reperfusi nejsou zcela známy.

Různé publikace popisují použití derivátů guanidinu pro léčení například arytmií.

US patent č. 5 698 581, udělený 16. 12. 1997 (EP 676 395 A2, publikováno 1995), popisuje určité substituované N-heteroarylguanidiny jako inhibitory transportního výměnného systému (Na^+/H^+) použitelné například pro léčení arytmií.

EP 803 501 A1, publikovaný 10. 10. 1997, popisuje substituované deriváty guanidinu jako inhibitory výměny (Na^+/H^+).

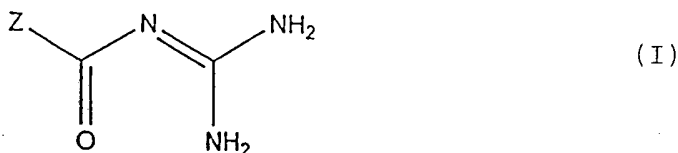
WO 94/26709 popisuje deriváty guanidinu jako inhibitory výměny (Na^+/H^+) v buňkách.

PCT/JP 97/04650 přihláška publikovaná 25. 6. 1998 popisuje sloučeniny N-[(substituovaný pětičlenný heteroaryl)karbonyl]guanidinu, které jsou uváděny jako použitelné inhibitory výměny Na^+/H^+ a proto jsou účinné pro léčení různých nemocí, jako je hypertenze, arytmie, angina pectoris, infarkt myokardu, arteriosklerosa a komplikace u diabetu.

Je stále potřeba provádět výzkum v tomto oboru pro léčení perioperační ischemie myokardu.

Podstata vynálezu

Podstatou vynálezu je sloučenina obecného vzorce I



její profarmakum, nebo farmaceuticky přijatelná sůl této sloučeniny nebo jejího profarmaka, kde

Z je pětičlenný, diaza, dinenasycený kruh mající dva sousedící atomy dusíku, připojený přes atom uhlíku, přičemž tento kruh je popřípadě mono-, di- nebo tri-substituován až třemi substituenty nezávisle vybranými ze skupiny zahrnující R^1 , R^2 a R^3 , nebo

Z je pětičlenný, triaza, dinenasycený kruh, připojený přes atom uhlíku, přičemž tento kruh je popřípadě mono- nebo di-substituován až dvěma substituenty nezávisle vybranými ze skupiny zahrnující R^4 a R^5 ,

kde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 a R^5 jsou nezávisle na sobě atom vodíku, hydroxyalkylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku, alkylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku, alkylthioskupina s 1 až 4 atomy uhlíku, cykloalkylová skupina se 3 až 4 atomy uhlíku, cykloalkylalkylová skupina se 3 až 7 atomy uhlíku v cykloalkylové části a s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, alkoxy skupina s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxyalkylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxylové i alkylové části, mono-N- nebo di-N,N-alkylkarbamoylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku v každé alkylové části, M nebo M-alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, přičemž kterákoliv předcházející alkylová část s 1 až 4 atomy uhlíku popřípadě obsahuje jeden až devět atomů fluoru, přičemž alkylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku nebo cykloalkylová skupina se 3 až 4 atomy uhlíku je popřípadě mono- nebo di-substituována nezávisle hydroxyskupinou, alkoxy skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkylthioskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkylsulfinylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkylsulfonylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, mono-N- nebo di-N,N-alkylkarbamoylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v každé alkylové části nebo mono-N- nebo di-N,N-alkylaminosulfonylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v každé alkylové části, a cykloalkylová skupina se 3 až 4 atomy uhlíku obsahuje popřípadě jeden až sedm atomů fluoru,

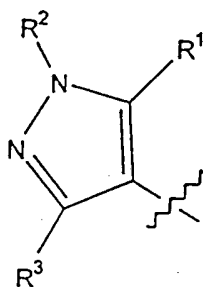
kde M je částečně nasycený, zcela nasycený nebo zcela nenasycený pětičlenný až osmičlenný kruh, popřípadě obsahující jeden až tři heteroatomy nezávisle vybrané z kyslíku, síry a dusíku, nebo bicyklický kruh sestávající ze dvou kondensovaných částečně nasycených, zcela nasycených nebo zcela nenasycených tříčlenných až šestičlenných kruhů, nezávisle vybraných, popřípadě obsahujících jeden až čtyři heteroatomy nezávisle vybrané z dusíku, síry a kyslíku,

přičemž tento substituent M je popřípadě substituován na jednom kruhu, je-li monocyklický, nebo na jednom nebo obou kruzích, je-li bicyklický, na atomu uhlíku nebo dusíku až třemi substituenty nezávisle vybranými ze skupiny zahrnující R^6 , R^7 a R^8 , kde jeden z R^6 , R^7 a R^8 je popřípadě částečně nasycený, zcela nasycený nebo zcela nenasycený tříčlenný až sedmičlenný kruh, popřípadě obsahující jeden až tři heteroatomy vybrané nezávisle z kyslíku, síry a dusíku, popřípadě substituovaný alkylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku a kromě toho R^6 , R^7 a R^8 jsou popřípadě hydroxyskupina, nitroskupina, atom halogenu, alkoxy skupina s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxykarbonylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxylové části, alkylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku, formylová skupina, alkanoylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku, alkanoyloxyskupina s 1 až 4 atomy uhlíku, alkanoylaminoskupina s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxykarbonylaminoskupina s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxylové části, sulfonamidoskupina, alkylsulfonamidoskupina s 1 až 4 atomy uhlíku, aminoskupina, mono-N- nebo di-N,N-alkylaminoskupina s 1 až 4 atomy uhlíku v každé alkylové části, karbamoylová skupina, mono-N- nebo di-N,N-alkylkarbamoylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku v každé alkylové části, kyanoskupina, thioskupina, alkylthioskupina s 1 až 4 atomy uhlíku, alkylsulfinylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku, alkylsulfonylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku, mono-N- nebo di-N,N-alkylaminosulfonylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku v každé alkylové části, alkenylová skupina se 2

až 4 atomy uhlíku, alkinylová skupina se 2 až 4 atomy uhlíku nebo cykloalkenylová skupina s 5 až 7 atomy uhlíku,

kde alkoxy skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku, alkylové skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku, alkanoylové skupiny s 1 až 7 atomy uhlíku, alkylthioskupiny s 1 až 4 atomy uhlíku, mono-N- nebo di-N,N-alkylaminoskupiny s 1 až 4 atomy uhlíku v každé alkylové části nebo cykloalkylové skupiny se 3 až 7 atomy uhlíku jakožto substituenty R^6 , R^7 a R^8 jsou popřípadě mono-substituovány nezávisle hydroxyskupinou, alkoxykarbonylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxylové části, cykloalkylovou skupinou se 3 až 7 atomy uhlíku, alkanoylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkanoylaminoskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkanoyloxyskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxykarbonylaminoskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxylové části, sulfonamidoskupinou, alkylsulfonamidoskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, aminoskupinou, mono-N- nebo di-N,N-alkylaminoskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v každé alkylové části, karbamoylovou skupinou, mono-N- nebo di-N,N-alkylkarbamoylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v každé alkylové části, kyanoskupinou, thioskupinou, nitroskupinou, alkylthioskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkylsulfinylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkylsulfonylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku nebo mono-N- nebo di-N,N-alkylaminosulfonylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v každé alkylové části nebo popřípadě substituovány jedním až devíti atomy fluoru.

Výhodná skupina sloučenin, označená jako skupina A, obsahuje sloučeniny obecného vzorce I, jak je uveden výše, kde Z je skupina obecného vzorce



R¹ a R³ jsou nezávisle na sobě atom vodíku, alkylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku, cykloalkylová skupina se 3 až 7 atomy uhlíku, fenyl nebo fenylalkylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, přičemž uvedená alkylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku je popřípadě substituována jedním až devíti atomy fluoru, uvedené skupiny R¹ a R³ jsou popřípadě mono- nebo di-substituovány nezávisle hydroxyskupinou, alkoxyskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkylthioskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkylsulfinylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku nebo alkylsulfonylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, a R² je nesubstituovaná alkylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku nebo cykloalkylová skupina se 3 až 7 atomy uhlíku, nebo R² je fenyl, fenylalkylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, pyridyl nebo pyrimidinyl nebo bicyklický kruh sestávající ze dvou kondensovaných pětičlenných a/nebo šestičlenných kruhů nezávisle vybraných, popřípadě obsahujících jeden až čtyři heteroatomy nezávisle vybrané z dusíku, síry a kyslíku, přičemž skupina R² je popřípadě mono-, di- nebo tri-substituována nezávisle atomem halogenu, alkylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxyskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, hydroxyskupinou, alkoxykarbonylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxylové části, mono-N- nebo di-N,N-alkylkarbamoylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v každé alkylové části, mono-N- nebo di-N,N-alkylaminoskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v každé alkylové části, alkylsulfonylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku nebo

sulfonamidoskupinou, uvedená alkylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku nebo alkoxy skupina s 1 až 4 atomy uhlíku je popřípadě substituována jedním až devíti atomy fluoru, nebo jejich farmaceuticky přijatelné soli.

Výhodná skupina sloučenin ze skupiny A, označená jako skupina B, obsahuje sloučeniny, kde

R¹ je alkylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku nebo cykloalkylová skupina se 3 až 7 atomy uhlíku,

R² je fenyl, popřípadě mono- nebo di-substituovaný, a

R³ je atom vodíku,

nebo jejich farmaceuticky přijatelné soli.

Zejména výhodné sloučeniny obecného vzorce I jsou sloučeniny:

[1-(2-chlorfenyl)-5-methyl-1H-pyrazol-4-karbonyl]guanidin,

[5-methyl-1-(2-trifluormethylfenyl)-1H-pyrazol-4-karbonyl]-guanidin,

[5-ethyl-1-fenyl-1H-pyrazol-4-karbonyl]guanidin,

[5-cyklopropyl-1-(2-trifluormethylfenyl)-1H-pyrazol-4-karbonyl]guanidin,

[5-cyklopropyl-1-fenyl-1H-pyrazol-4-karbonyl]guanidin,

[5-cyklopropyl-1-(2,6-dichlorfenyl)-1H-pyrazol-4-karbonyl]-guanidin a

jejich farmaceuticky přijatelné soli.

Zejména výhodnými sloučeninami ze skupiny B jsou sloučeniny, kde

a. R² je 2-chlorfenyl, a

R¹ je methyl,

b. R² je 2-trifluormethylfenyl, a

R¹ je methyl,

c. R² je fenyl, a

R¹ je ethyl,

d. R² je 2-trifluormethylfenyl, a

R¹ je cyklopropyl,

e. R² je fenyl, a

R^1 je cyklopropyl, a
f. R^2 je 2,6-dichlorfenyl, a
 R^1 je cyklopropyl,
nebo jejich farmaceuticky přijatelné soli.

Výhodná skupina sloučenin ze skupiny A, označená jako skupina C, obsahuje sloučeniny, kde
 R^1 je alkylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku nebo cykloalkylová skupina se 3 až 7 atomy uhlíku,
 R^2 je naftalenyl, chinoliny, isochinoliny, cinnoliny, ftalaziny, chinoxaliny, chinazoliny, benzopyrany, benzothiofeny, benzodioxany nebo benzodioxoly, přičemž skupina R^2 je popřípadě mono-substituována, a
 R^3 je atom vodíku
nebo jejich farmaceuticky přijatelné soli.

Zejména výhodné sloučeniny obecného vzorce I jsou sloučeniny:

[5-methyl-1-(chinolin-6-yl)-1H-pyrazol-4-karbonyl]guanidin,
[5-methyl-1-(naftalen-1-yl)-1H-pyrazol-4-karbonyl]guanidin,
[5-cyklopropyl-1-(chinolin-5-yl)-1H-pyrazol-4-karbonyl]-
guanidin,
[5-cyklopropyl-1-(chinolin-8-yl)-1H-pyrazol-4-karbonyl]-
guanidin

a jejich farmaceuticky přijatelné soli.

Zejména, výhodnými sloučeninami ze skupiny C jsou sloučeniny, kde

- a. R^2 je 1-naftalenyl, a
 R^1 je methyl,
- b. R^2 je 5-chinoliny, a
 R^1 je cyklopropyl,
- c. R^2 je 8-chinoliny, a
 R^1 je cyklopropyl, a
- d. R^2 je 6-chinoliny, a
 R^1 je methyl

nebo jejich farmaceuticky přijatelné soli.

Výhodná skupina sloučenin ze skupiny A, označená jako skupina D, obsahuje sloučeniny, kde

R^1 je atom vodíku,

R^2 je fenyl, popřípadě mono- nebo di-substituovaný, a

R^3 je alkylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku nebo cykloalkylová skupina se 3 až 7 atomy uhlíku,

nebo jejich farmaceuticky přijatelné soli.

Zejména výhodné sloučeniny obecného vzorce I jsou sloučeniny:

[3-methyl-1-fenyl-1*H*-pyrazol-4-karbonyl]guanidin,

[3-methyl-1-(naftalen-1-yl)-1*H*-pyrazol-4-karbonyl]guanidin,

[3-methyl-1-(isochinolin-5-yl)-1*H*-pyrazol-4-karbonyl]guanidin

a jejich farmaceuticky přijatelné soli.

Zejména výhodnými sloučeninami ze skupiny D jsou sloučeniny, kde

R^2 je fenyl a

R^3 je methyl

nebo jejich farmaceuticky přijatelné soli.

Výhodná skupina sloučenin ze skupiny A, označená jako skupina E, obsahuje sloučeniny, kde

R^1 je atom vodíku,

R^2 je naftalenyl, chinoliny, isochinoliny, cinnoliny, ftalaziny, chinoxaliny, chinazoliny, benzopyrany, benzothiofeny, benzodioxany nebo benzodioxoly, přičemž skupina R^2 je popřípadě mono-substituována,

R^3 je alkylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku nebo cykloalkylová skupina se 3 až 7 atomy uhlíku,

nebo jejich farmaceuticky přijatelné soli.

Zejména výhodnými sloučeninami ze skupiny E jsou sloučeniny, kde

a. R^2 je 1-naftalenyl, a

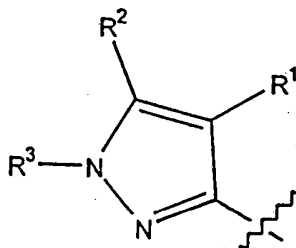
R^3 je methyl, a

b. R^2 je 5-isochinolyl, a

R^3 je methyl,

nebo jejich farmaceuticky přijatelné soli.

Výhodná skupina sloučenin, označená jako skupina F, obsahuje sloučeniny obecného vzorce I, jak je uveden výše, kde Z je skupina obecného vzorce



kde R¹ je atom vodíku, alkylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku, cykloalkylová skupina se 3 až 7 atomy uhlíku, fenyl nebo fenylalkylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, přičemž uvedená alkylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku je popřípadě substituována jedním až devíti atomy fluoru, uvedená skupina R¹ je popřípadě mono- nebo di-substituována nezávisle hydroxyskupinou, alkoxyskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkylthioskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkylsulfinylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku nebo alkylsulfonylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, a

R² a R³ jsou každá nezávisle nesubstituovaná alkylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku nebo cykloalkylová skupina se 3 až 7 atomy uhlíku, nebo R² a R³ jsou každá nezávisle fenyl, fenylalkylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, pyridyl nebo pyrimidinyl nebo bicyklický kruh sestávající ze dvou kondensovaných pětičlenných a/nebo šestičlenných kruhů nezávisle vybraných, popřípadě obsahujících jeden až čtyři heteroatomy nezávisle vybrané z dusíku, síry a kyslíku, přičemž skupiny R² a R³ jsou popřípadě mono-, di- nebo tri-substituovány nezávisle atomem halogenu, alkylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxyskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, hydroxyskupinou, trifluormethoxyskupinou,

alkoxykarbonylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxylové části, mono-N- nebo di-N,N-alkylkarbamoylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v každé alkylové části, mono-N- nebo di-N,N-alkylaminoskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v každé alkylové části, alkylsulfonylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku nebo sulfonamidoskupinou, uvedená alkylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku nebo alkoxy skupina s 1 až 4 atomy uhlíku je popřípadě substituována jedním až devíti atomy fluoru, nebo jejich farmaceuticky přijatelné soli.

Obzvláště výhodnou sloučeninou obecného vzorce I je [4-methyl-1-fenyl-1*H*-pyrazol-3-karbonyl]guanidin a jeho farmaceuticky přijatelná sůl.

Obzvláště výhodnými sloučeninami ze skupiny F jsou sloučeniny, kde

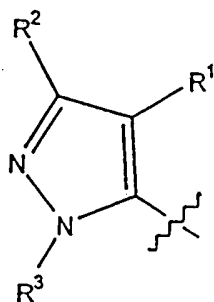
R^3 je fenyl,

R^1 je methyl, a

R^2 je atom vodíku,

nebo jejich farmaceuticky přijatelné soli.

Výhodná skupina sloučenin, označená jako skupina G, obsahuje sloučeniny obecného vzorce I, jak je uveden výše, kde Z je skupina obecného vzorce



kde R^1 a R^3 jsou každá nezávisle atom vodíku, alkylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku, cykloalkylová skupina se 3 až 7 atomy uhlíku, fenyl nebo fenylalkylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, přičemž uvedená alkylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku je popřípadě substituována jedním až devíti atomy fluoru, uvedené skupiny R^1 a R^3 jsou popřípadě mono- nebo

di-substituovány nezávisle hydroxyskupinou, alkoxyskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkylthioskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkylsulfinylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku nebo alkylsulfonylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, a R^2 je nesubstituovaná alkylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku nebo cykloalkylová skupina se 3 až 7 atomy uhlíku, nebo R^2 je fenyl, fenylalkylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, pyridyl nebo pyrimidinyl nebo bicyklický kruh sestávající ze dvou kondensovaných pětičlenných a/nebo šestičlenných kruhů nezávisle vybraných, popřípadě obsahujících jeden až čtyři heteroatomy nezávisle vybrané z dusíku, síry a kyslíku, přičemž skupina R^2 je popřípadě mono-, di- nebo tri-substituována nezávisle atomem halogenu, alkylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxyskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, hydroxyskupinou, alkoxykarbonylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxylové části, mono-N- nebo di-N,N-alkylkarbamoylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v každé alkylové části, mono-N- nebo di-N,N-alkylaminoskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v každé alkylové části, alkylsulfonylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku nebo sulfonamidoskupinou, uvedená alkylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku nebo alkoxyskupina s 1 až 4 atomy uhlíku je popřípadě substituována jedním až devíti atomy fluoru, nebo jejich farmaceuticky přijatelné soli.

Výhodná skupina sloučenin skupiny G, označená jako skupina H, obsahuje sloučeniny, kde R^1 je alkylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku nebo cykloalkylová skupina se 3 až 7 atomy uhlíku, R^2 je fenyl, popřípadě mono- nebo di-substituovaný, a R^3 je atom vodíku nebo jejich farmaceuticky přijatelné soli.

Výhodná skupina sloučenin skupiny G, označená jako skupina I, obsahuje sloučeniny, kde

R^1 je alkylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku nebo cykloalkylová skupina se 3 až 7 atomy uhlíku,

R^2 je naftalenyl, chinolinyl, isochinolinyl, cinnolinyl, ftalazinyl, chinoxalinyl, chinazolinyl, benzopyranyl, benzothiofenyl, benzodioxanyl nebo benzodioxolyl, přičemž skupina R^2 je popřípadě mono-substituována, a

R^3 je atom vodíku.

Výhodná skupina sloučenin skupiny G, označená jako skupina J, obsahuje sloučeniny, kde

R^1 je atom vodíku,

R^2 je fenyl, popřípadě mono- nebo di-substituovaný, a

R^3 je alkylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku nebo cykloalkylová skupina se 3 až 7 atomy uhlíku.

Obzvláště výhodné sloučeniny obecného vzorce I jsou
[2-methyl-5-fenyl-2H-pyrazol-3-karbonyl]guanidin,
[2-methyl-5-(naftalen-1-yl)-2H-pyrazol-3-karbonyl]guanidin
a jejich farmaceuticky přijatelné soli.

Zejména výhodné sloučeniny ze skupiny J jsou sloučeniny, kde

R^2 je fenyl, a

R^3 je methyl

nebo jejich farmaceuticky přijatelné soli.

Výhodná skupina sloučenin skupiny G, označená jako skupina K, obsahuje sloučeniny, kde

R^1 je atom vodíku,

R^2 je naftalenyl, chinolinyl, isochinolinyl, cinnolinyl, ftalazinyl, chinoxalinyl, chinazolinyl, benzopyranyl, benzothiofenyl, benzodioxanyl nebo benzodioxolyl, přičemž skupina R^2 je popřípadě mono-substituována, a

R^3 je alkylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku nebo cykloalkylová skupina se 3 až 7 atomy uhlíku,
nebo jejich farmaceuticky přijatelné soli.

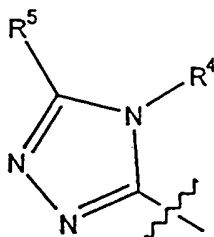
Zejména výhodné sloučeniny ze skupiny K jsou sloučeniny, kde

R^2 je 1-naftalenyl, a

R^3 je methyl

a jejich farmaceuticky přijatelné soli.

Výhodná skupina sloučenin, označená jako skupina L, obsahuje sloučeniny obecného vzorce I, jak je uveden výše, kde Z je skupina obecného vzorce

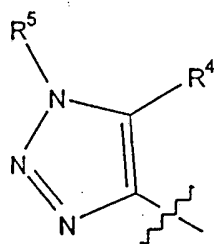


kde R^4 je atom vodíku, alkylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku, cykloalkylová skupina se 3 až 7 atomy uhlíku, fenyl nebo fenylalkylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, přičemž uvedená alkylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku je popřípadě substituována jedním až devíti atomy fluoru, uvedená skupina R^4 je popřípadě mono- nebo di-substituována nezávisle hydroxyskupinou, alkoxykupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkylthioskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkylsulfonylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku nebo alkylsulfonylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, a

R^5 je nesubstituovaná alkylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku nebo cykloalkylová skupina se 3 až 7 atomy uhlíku, nebo R^5 je fenyl, fenylalkylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, pyridyl nebo pyrimidinyl nebo bicyklický kruh sestávající ze dvou kondensovaných pětičlenných a/nebo šestičlenných kruhů nezávisle vybraných, popřípadě obsahujících jeden až čtyři heteroatomy nezávisle vybrané z dusíku, síry a kyslíku, přičemž skupina R^5 je popřípadě mono-, di- nebo tri-substituována nezávisle atomem halogenu, alkylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxykupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, hydroxyskupinou, alkoxykarbonylovou

skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxylové části, mono-N- nebo di-N,N-alkylkarbamoylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v každé alkylové části, mono-N- nebo di-N,N-alkylaminoskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v každé alkylové části, alkylsulfonylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku nebo sulfonamidoskupinou, uvedená alkylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku nebo alkoxyskupina s 1 až 4 atomy uhlíku je popřípadě substituována jedním až devíti atomy fluoru, nebo jejich farmaceuticky přijatelné soli.

Výhodná skupina sloučenin, označená jako skupina M, obsahuje sloučeniny obecného vzorce I, jak je uveden výše, kde Z je skupina obecného vzorce

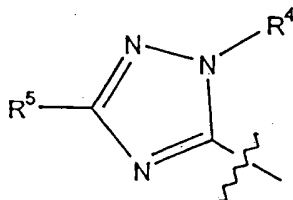


kde R^4 je atom vodíku, alkylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku, cykloalkylová skupina se 3 až 7 atomy uhlíku, fenyl nebo fenylalkylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, přičemž uvedená alkylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku je popřípadě substituována jedním až devíti atomy fluoru, uvedená skupina R^4 je popřípadě mono- nebo di-substituována nezávisle hydroxyskupinou, alkoxyskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkylthioskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkylsulfinylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku nebo alkylsulfonylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, a

R^5 je nesubstituovaná alkylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku nebo cykloalkylová skupina se 3 až 7 atomy uhlíku, nebo R^5 je fenyl, fenylalkylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, pyridyl nebo pyrimidinyl nebo bicycklický kruh sestávající ze dvou kondensovaných pětičlenných a/nebo

šestičlenných kruhů nezávisle vybraných, popřípadě obsahujících jeden až čtyři heteroatomy nezávisle vybrané z dusíku, síry a kyslíku, přičemž skupina R^5 je popřípadě mono-, di- nebo tri-substituována nezávisle atomem halogenu, alkylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxy skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, hydroxy skupinou, alkoxykarbonylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxylové části, mono-N- nebo di-N,N-alkylkarbamoylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v každé alkylové části, mono-N- nebo di-N,N-alkylaminoskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v každé alkylové části, alkylsulfonylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku nebo sulfonamid skupinou, uvedená alkylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku nebo alkoxy skupina s 1 až 4 atomy uhlíku je popřípadě substituována jedním až devíti atomy fluoru, nebo jejich farmaceuticky přijatelné soli.

Výhodná skupina sloučenin, označená jako skupina N, obsahuje sloučeniny obecného vzorce I, jak je uveden výše, kde Z je skupina obecného vzorce

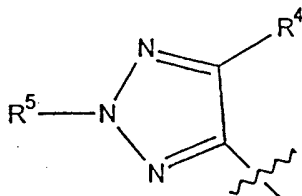


kde R^4 je atom vodíku, alkylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku, cykloalkylová skupina se 3 až 7 atomy uhlíku, fenyl nebo fenylalkylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, přičemž uvedená alkylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku je popřípadě substituována jedním až devíti atomy fluoru, uvedená skupina R^4 je popřípadě mono- nebo di-substituována nezávisle hydroxy skupinou, alkoxy skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkylthioskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkylsulfinylovou

skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku nebo alkylsulfonylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, a

R^5 je nesubstituovaná alkylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku nebo cykloalkylová skupina se 3 až 7 atomy uhlíku, nebo R^5 je fenyl, fenylalkylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, pyridyl nebo pyrimidinyl nebo bicyklický kruh sestávající ze dvou kondensovaných pětičlenných a/nebo šestičlenných kruhů nezávisle vybraných, popřípadě obsahujících jeden až čtyři heteroatomy nezávisle vybrané z dusíku, síry a kyslíku, přičemž skupina R^5 je popřípadě mono-, di- nebo tri-substituována nezávisle atomem halogenu, alkylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxy skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, hydroxy skupinou, alkoxykarbonylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxylové části, mono-N- nebo di-N,N-alkylkarbamoylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v každé alkylové části, mono-N- nebo di-N,N-alkylaminoskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v každé alkylové části, alkylsulfonylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku nebo sulfonamid skupinou, uvedená alkylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku nebo alkoxy skupina s 1 až 4 atomy uhlíku je popřípadě substituována jedním až devíti atomy fluoru, nebo jejich farmaceuticky přijatelné soli.

Výhodná skupina sloučenin, označená jako skupina O, obsahuje sloučeniny obecného vzorce I, jak je uveden výše, kde Z je skupina obecného vzorce



kde R^4 je atom vodíku, alkylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku, cykloalkylová skupina se 3 až 7 atomy uhlíku, fenyl nebo

fenylalkylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, přičemž uvedená alkylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku je popřípadě substituována jedním až devíti atomy fluoru, uvedená skupina R^4 je popřípadě mono- nebo di-substituována nezávisle hydroxyskupinou, alkoxyskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkylthioskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkylsulfonylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku nebo alkylsulfonylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, a

R^5 je nesubstituovaná alkylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku nebo cykloalkylová skupina se 3 až 7 atomy uhlíku, nebo R^5 je fenyl, fenylalkylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, pyridyl nebo pyrimidinyl nebo bicyklický kruh sestávající ze dvou kondensovaných pětičlenných a/nebo šestičlenných kruhů nezávisle vybraných, popřípadě obsahujících jeden až čtyři heteroatomy nezávisle vybrané z dusíku, síry a kyslíku, přičemž skupina R^5 je popřípadě mono-, di- nebo tri-substituována nezávisle atomem halogenu, alkylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxyskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, hydroxyskupinou, alkoxykarbonylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxylové části, mono-N- nebo di-N,N-alkylkarbamoylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v každé alkylové části, mono-N- nebo di-N,N-alkylaminoskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v každé alkylové části, alkylsulfonylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku nebo sulfonamidoskupinou, uvedená alkylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku nebo alkoxyskupina s 1 až 4 atomy uhlíku je popřípadě substituována jedním až devíti atomy fluoru, nebo jejich farmaceuticky přijatelné soli.

Výhodná skupina sloučenin skupiny O, označená jako skupina P, obsahuje sloučeniny, kde

R^4 je alkylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku nebo cykloalkylová skupina se 3 až 7 atomy uhlíku, a

R^5 je fenyl, popřípadě mono- nebo di-substituovaný, nebo jejich farmaceuticky přijatelné soli.

Zejména výhodné sloučeniny obecného vzorce I jsou sloučeniny

[5-methyl-2-fenyl-2H-1,2,3-triazol-4-karbonyl]guanidin,
[5-methyl-2-(3-methoxyfenyl)-2H-1,2,3-triazol-4-karbonyl]-
guanidin,
[2-(3-bromfenyl)-5-methyl-2H-1,2,3-triazol-4-karbonyl]guanidin
a jejich farmaceuticky přijatelné soli.

Zejména výhodné sloučeniny ze skupiny P jsou sloučeniny,
kde

- a. R^5 je fenyl, a
 R^4 je methyl,
- b. R^5 je 3-methoxyfenyl, a
 R^4 je methyl, a
- c. R^5 je 3-bromfenyl, a
 R^4 je methyl

nebo jejich farmaceuticky přijatelné soli.

Výhodná skupina sloučenin skupiny O, označená jako skupina Q, obsahuje sloučeniny, kde

R^4 je alkylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku nebo cykloalkylová skupina se 3 až 7 atomy uhlíku, a

R^5 je naftalenyl, chinoliny, isochinoliny, cinnoliny, ftalaziny, chinoxaliny, chinazoliny, benzopyrany, benzothiofeny, benzodioxany nebo benzodioxoly, přičemž skupina R^5 je popřípadě mono-substituována nebo jejich farmaceuticky přijatelné soli.

Zejména výhodné sloučeniny obecného vzorce I jsou sloučeniny

[2-(naftalen-1-yl)-5-methyl-2H-1,2,3-triazol-4-karbonyl]-
guanidin,
[2-(isochinolin-5-yl)-5-methyl-2H-1,2,3-triazol-4-karbonyl]-
guanidin,
[5-methyl-2-(chinolin-5-yl)-2H-1,2,3-triazol-4-karbonyl]-
guanidin
a jejich farmaceuticky přijatelné soli.

23.08.00

Zejména výhodné sloučeniny ze skupiny Q jsou sloučeniny,
kde

- a. R^5 je 1-naftalenyl, a
 R^4 je methyl,
- b. R^5 je 5-isochinoliny, a
 R^4 je methyl, a
- c. R^5 je 5-chinoliny, a
 R^4 je methyl,

nebo jejich farmaceuticky přijatelné soli.

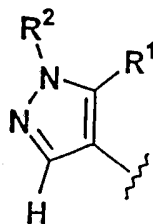
Dalším znakem tohoto vynálezu jsou následující
sloučeniny:

5-methyl-2-(5-chinoliny)-2H-1,2,3-triazol-4-karboxylová
kyselina,
5-methyl-2-(5-isochinoliny)-2H-1,2,3-triazol-4-karboxylová
kyselina,
2-(1-naftalenyl)-5-methyl-2H-1,2,3-triazol-4-karboxylová
kyselina,
ethyl-5-cyklopropyl-1-(2-trifluormethylfenyl)-1H-pyrazol-4-
-karboxylát,
ethyl-5-methyl-1-(6-chinoliny)-1H-pyrazol-4-karboxylát,
ethyl-5-methyl-1-naftalenyl-1H-pyrazol-4-karboxylát,
ethyl-5-cyklopropyl-1-(chinolin-8-yl)-1H-pyrazol-4-karboxylát,
ethyl-5-cyklopropyl-1-(chinolin-5-yl)-1H-pyrazol-4-karboxylát,
methyl-5-ethyl-1-(chinolin-5-yl)-1H-pyrazol-4-karboxylát,
n-butyl-1-(isochinolin-5-yl)-3-methyl-1H-pyrazol-4-karboxylát,
5-methyl-1-(6-chinoliny)-1H-pyrazol-4-karboxylová kyselina,
5-methyl-1-naftalenyl-1H-pyrazol-4-karboxylová kyselina,
5-cyklopropyl-1-(chinolin-8-yl)-1H-pyrazol-4-karboxylová
kyselina,
5-cyklopropyl-1-(2-trifluormethylfenyl)-1H-pyrazol-4-karboxy-
lová kyselina,
5-ethyl-1-(chinolin-5-yl)-1H-pyrazol-4-karboxylová kyselina,
5-cyklopropyl-1-(chinolin-5-yl)-1H-pyrazol-4-karboxylová
kyselina nebo

1-(isochinolin-5-yl)-3-methyl-1*H*-pyrazol-4-karboxylová
kyselina

nebo farmaceuticky přijatelné soli těchto sloučenin.

Výhodná skupina sloučenin, označená jako skupina R, obsahuje sloučeniny obecného vzorce I, jak je uveden výše, kde Z je skupina obecného vzorce



kde R¹ je cykloalkylová skupina se 3 až 7 atomy uhlíku, fenyl nebo fenylalkylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, přičemž tato cykloalkylová skupina se 3 až 7 atomy uhlíku je popřípadě substituována jedním až třemi atomy fluoru, skupina R¹ je popřípadě mono- nebo di-substituována nezávisle alkoxy skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkylthioskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkylsulfinylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku nebo alkylsulfonylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, a

R² je alkylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku, cykloalkylová skupina se 3 až 4 atomy uhlíku, M nebo M-alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, přičemž kterákoliv z předešlých alkylových částí s 1 až 4 atomy uhlíku popřípadě obsahuje jeden až devět atomů fluoru, tato alkylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku nebo cykloalkylová skupina se 3 až 4 atomy uhlíku je popřípadě mono- nebo di-substituována nezávisle hydroxyskupinou, alkoxy skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkylthioskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkylsulfinylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkylsulfonylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, mono-N- nebo di-N,N-alkylkarbamoylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v každé alkylové části nebo mono-N- nebo di-N,N-alkylaminosulfonylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v

každé alkylové části, a uvedená cykloalkylová skupina se 3 až 4 atomy uhlíku popřípadě obsahuje jeden až sedm atomů fluoru, kde M je částečně nasycený, zcela nasycený nebo zcela nenasycený pětičlenný až osmičlenný kruh, popřípadě obsahující jeden až tři heteroatomy nezávisle vybrané z kyslíku, síry a dusíku, nebo bicyklický kruh sestávající ze dvou kondensovaných částečně nasycených, zcela nasycených nebo zcela nenasycených tříčlenných až šestičlenných kruhů, nezávisle vybraných, popřípadě obsahujících jeden až čtyři heteroatomy nezávisle vybrané z dusíku, síry a kyslíku,

příčemž tento substituent M je popřípadě substituován na jednom kruhu, je-li monocyklický, nebo na jednom nebo obou kruzích, je-li bicyklický, na atomu uhlíku nebo dusíku až třemi substituenty nezávisle vybranými ze skupiny zahrnující R^6 , R^7 a R^8 , kde jeden z R^6 , R^7 a R^8 je popřípadě částečně nasycený, zcela nasycený nebo zcela nenasycený tříčlenný až sedmičlenný kruh, popřípadě obsahující jeden až tři heteroatomy vybrané nezávisle z kyslíku, síry a dusíku, popřípadě substituovaný alkylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku a kromě toho R^6 , R^7 a R^8 jsou popřípadě hydroxyskupina, nitroskupina, atom halogenu, alkoxyskupina s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxykarbonylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxylové části, alkylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku, formylová skupina, alkanoylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku, alkanoyloxyskupina s 1 až 4 atomy uhlíku, alkanoylaminoskupina s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxykarbonylaminoskupina s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxylové části, sulfonamidoskupina, alkylsulfonamidoskupina s 1 až 4 atomy uhlíku, aminoskupina, mono-N- nebo di-N,N-alkylaminoskupina s 1 až 4 atomy uhlíku v každé alkylové části, karbamoylová skupina, mono-N- nebo di-N,N-alkylkarbamoylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku v každé alkylové části, kyanoskupina, thioskupina, alkylthioskupina s 1 až 4 atomy uhlíku, alkylsulfinylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku, alkylsulfonylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku,

23.08.00

mono-N- nebo di-N,N-alkylaminosulfonylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku v každé alkylové části, alkenylová skupina se 2 až 4 atomy uhlíku, alkinylová skupina se 2 až 4 atomy uhlíku nebo cykloalkenylová skupina s 5 až 7 atomy uhlíku,

kde alkoxy skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku, alkylové skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku, alkanoylové skupiny s 1 až 7 atomy uhlíku, alkylthioskupiny s 1 až 4 atomy uhlíku, mono-N- nebo di-N,N-alkylaminoskupiny s 1 až 4 atomy uhlíku v každé alkylové části nebo cykloalkylové skupiny se 3 až 7 atomy uhlíku jakožto substituenty R^6 , R^7 a R^8 jsou popřípadě mono-substituovány nezávisle hydroxyskupinou, alkoxykarbonylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxylové části, cykloalkylovou skupinou se 3 až 7 atomy uhlíku, alkanoylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkanoylaminoskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkanoyloxy skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxykarbonylaminoskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxylové části, sulfonamidoskupinou, alkylsulfonamidoskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, aminoskupinou, mono-N- nebo di-N,N-alkylaminoskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v každé alkylové části, karbamoylovou skupinou, mono-N- nebo di-N,N-alkylkarbamoylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v každé alkylové části, kyanoskupinou, thioskupinou, nitroskupinou, alkylthioskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkylsulfinylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkylsulfonylovou s 1 až 4 atomy uhlíku nebo mono-N- nebo di-N,N-alkylaminosulfonylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v každé alkylové části nebo popřípadě substituovány jedním až devíti atomy fluoru nebo jejich farmaceuticky přijatelné soli.

Zejména výhodná sloučenina obecného vzorce I je
 [1-(naftalen-1-yl)-5-cyklopropyl-1H-pyrazol-4-karbonyl]-
 guanidin
 nebo jeho farmaceuticky přijatelné soli.

Výhodná skupina sloučenin skupiny R, označená jako skupina S, obsahuje sloučeniny, kde

R^1 je cyklopropyl, a

R^2 je 1-naftalenyl

nebo jejich farmaceuticky přijatelné soli.

Výhodná skupina sloučenin skupiny R, označená jako skupina T, obsahuje sloučeniny, kde

R^1 je cykloalkylová skupina se 3 až 7 atomy uhlíku, a

R^2 je pětičlenný až šestičlenný monocyklický aromatický kruh, popřípadě obsahující jeden až dva heteroatomy vybrané nezávisle z kyslíku, síry a dusíku,

uvedený kruh R^2 je popřípadě mono-substituován na atomu uhlíku nebo dusíku zcela nasyceným nebo zcela nenasyceným pětičlenným až šestičlenným kruhem, popřípadě obsahujícím jeden až dva heteroatomy nezávisle vybrané z kyslíku, síry a dusíku, přičemž tento kruh je popřípadě mono-substituován alkylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku,

uvedený kruh R^2 je také popřípadě mono- nebo di-substituován nezávisle na atomu uhlíku nebo dusíku hydroxyskupinou, atomem halogenu, alkoxyskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxykarbonylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxylové části, alkylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkanoylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkanoyloxyskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkanoylaminoskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxykarbonylaminoskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxylové části, sulfonamidoskupinou, alkylsulfonamidoskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, aminoskupinou, mono-N- nebo di-N,N-alkylaminoskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v každé alkylové části, karbamoylovou skupinou, mono-N- nebo di-N,N-alkylkarbamoylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v každé alkylové části, kyanoskupinou, alkylthioskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkylsulfinylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkylsulfonylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku nebo

mono-N- nebo di-N,N-alkylaminosulfonylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v každé alkylové části, kde uvedené alkoxy skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku, alkylové skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku, alkanoylové skupiny s 1 až 7 atomy uhlíku, alkylthioskupiny s 1 až 4 atomy uhlíku, mono-N- nebo di-N,N-alkylaminoskupiny s 1 až 4 atomy uhlíku v každé alkylové části jsou popřípadě monosubstituovány hydroxyskupinou, alkoxykarbonylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxylové části, alkanoylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkanoylaminoskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkanoyloxyskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxykarbonylaminoskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxylové části, sulfonamid skupinou, alkylsulfonamid skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, aminoskupinou, mono-N- nebo di-N,N-alkylaminoskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v každé alkylové části, karbamoylovou skupinou, mono-N- nebo di-N,N-alkylkarbamoylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v každé alkylové části, alkylthioskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkylsulfinylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkylsulfonylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku nebo mono-N- nebo di-N,N-alkylaminosulfonylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v každé alkylové části nebo jsou popřípadě substituovány jedním až devíti atomy fluoru, nebo jejich farmaceuticky přijatelné soli.

Výhodná skupina sloučenin skupiny T, označená jako skupina U, obsahuje sloučeniny, kde

R^1 je cyklopropyl, a

R^2 je fenyl, popřípadě mono- nebo di-substituovaný nezávisle hydroxyskupinou, atomem halogenu, alkoxy skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxykarbonylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxylové části, alkylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkanoylaminoskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxykarbonylaminoskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxylové části, sulfonamid skupinou, alkylsulfonamid skupinou s 1 až 4

23.08.00

atomy uhlíku, mono-N- nebo di-N,N-alkylaminoskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v každé alkylové části, karbamoylovou skupinou, mono-N- nebo di-N,N-alkylkarbamoylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v každé alkylové části, alkylsulfonylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku nebo mono-N- nebo di-N,N-alkylaminosulfonylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v každé alkylové části,

kde uvedené alkoxy skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku, alkylové skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku, mono-N- nebo di-N,N-alkylaminoskupiny s 1 až 4 atomy uhlíku v každé alkylové části jsou popřípadě mono-substituovány hydroxyskupinou, alkanoylaminoskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkylsulfonamidoskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, aminoskupinou, mono-N- nebo di-N,N-alkylaminoskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v každé alkylové části, mono-N- nebo di-N,N-alkylkarbamoylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v každé alkylové části, alkylsulfonylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku nebo mono-N- nebo di-N,N-alkylaminosulfonylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v každé alkylové části nebo jsou popřípadě substituovány jedním až pěti atomy fluoru, nebo jejich farmaceuticky přijatelné soli.

Zejména výhodnými sloučeninami obecného vzorce I jsou sloučeniny

[5-cyklopropyl-1-(2-trifluormethylfenyl)-1H-pyrazol-4-karbonyl]guanidin,

[5-cyklopropyl-1-fenyl-1H-pyrazol-4-karbonyl]guanidin, nebo

[5-cyklopropyl-1-(2,6-dichlorfenyl)-1H-pyrazol-4-karbonyl]guanidin

nebo jejich farmaceuticky přijatelné soli.

Dalšími obzvláště výhodnými sloučeninami obecného vzorce I jsou sloučeniny

[1-(2-chlor-4-methylsulfonylfenyl)-5-cyklopropyl-1H-pyrazol-4-karbonyl]guanidin,

23.08.00

[1-(2-chlorfenyl)-5-cyklopropyl-1H-pyrazol-4-karbonyl]-
guanidin,
[1-(2-trifluormethyl-4-fluorfenyl)-5-cyklopropyl-1H-pyrazol-
-4-karbonyl]guanidin,
[1-(2-bromfenyl)-5-cyklopropyl-1H-pyrazol-4-karbonyl]guanidin,
[1-(2-fluorfenyl)-5-cyklopropyl-1H-pyrazol-4-karbonyl]-
guanidin,
[1-(2-chlor-5-methoxyfenyl)-5-cyklopropyl-1H-pyrazol-4-karbo-
nyl]guanidin,
[1-(2-chlor-4-methylaminosulfonylfenyl)-5-cyklopropyl-1H-py-
razol-4-karbonyl]guanidin,
[1-(2,5-dichlorfenyl)-5-cyklopropyl-1H-pyrazol-4-karbonyl]-
guanidin,
[1-(2,3-dichlorfenyl)-5-cyklopropyl-1H-pyrazol-4-karbonyl]-
guanidin,
[1-(2-chlor-5-aminokarbonylfenyl)-5-cyklopropyl-1H-pyrazol-4-
-karbonyl]guanidin,
[1-(2-chlor-5-aminosulfonylfenyl)-5-cyklopropyl-1H-pyrazol-4-
-karbonyl]guanidin,
[1-(2-fluor-6-trifluormethylfenyl-5-cyklopropyl-1H-pyrazol-4-
-karbonyl]guanidin,
[1-(2-chlor-5-methylsulfonylfenyl)-5-cyklopropyl-1H-pyrazol-4-
-karbonyl]guanidin,
[1-(2-chlor-5-dimethylaminosulfonylfenyl)-5-cyklopropyl-1H-
-pyrazol-4-karbonyl]guanidin,
[1-(2-trifluormethyl-4-chlorfenyl)-5-cyklopropyl-1H-pyrazol-4-
-karbonyl]guanidin,
nebo jejich farmaceuticky přijatelné soli.

Zejména výhodnými sloučeninami ze skupiny U jsou
sloučeniny, kde

- a. R^2 je 2-chlor-4-methylsulfonylfenyl,
- b. R^2 je 2-chlorfenyl,
- c. R^2 je 2-trifluormethyl-4-fluorfenyl,
- d. R^2 je 2-bromfenyl,

23.08.00

- e. R^2 je 2-fluorfenyl,
 - f. R^2 je 2-chlor-5-methoxyfenyl,
 - g. R^2 je 2-chlor-4-methylaminosulfonylfenyl,
 - h. R^2 je 2,5-dichlorfenyl,
 - i. R^2 je 2,3-dichlorfenyl,
 - j. R^2 je 2-chlor-5-aminokarbonylfenyl,
 - k. R^2 je 2-chlor-5-aminosulfonylfenyl,
 - l. R^2 je 2-fluor-6-trifluormethylfenyl,
 - m. R^2 je 2-chlor-5-methylsulfonylfenyl,
 - n. R^2 je 2-chlor-5-dimethylaminosulfonylfenyl,
 - o. R^2 je 2-trifluormethyl-4-chlorfenyl,
- nebo jejich farmaceuticky přijatelné soli.

Výhodná skupina sloučenin ze skupiny R, označená jako skupina W, obsahuje sloučeniny, kde R^2 je pětičlenný až šestičlenný nearomatický heterocyklický kruh obsahující jeden až dva heteroatomy nezávisle vybrané z dusíku, síry a kyslíku nebo R^2 je nesubstituovaná alkylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku, nesubstituovaná cykloalkylová skupina se 3 až 7 atomy uhlíku nebo fenylalkylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, kde fenylalkylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části je popřípadě mono- nebo di-substituována nezávisle hydroxyskupinou, atomem halogenu, alkoxykupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxykarbonylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxylové části, alkylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkanoylaminoskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxykarbonylaminoskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxylové části, sulfonamid skupinou, alkylsulfonamid skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, mono-N- nebo di-N,N-alkylaminoskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v každé alkylové části, karbamoylovou skupinou, mono-N- nebo di-N,N-alkylkarbamoylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v každé alkylové části, alkylsulfonylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku nebo mono-N- nebo di-N,N-alkylaminosulfonylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v každé alkylové části,

23.08.00

kde uvedené alkoxy skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku, alkylové skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku, mono-N- nebo di-N,N-alkylaminoskupiny s 1 až 4 atomy uhlíku v každé alkylové části jsou popřípadě mono-substituovány hydroxyskupinou, alkanoylaminoskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkylsulfonamidoskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, aminoskupinou, mono-N- nebo di-N,N-alkylaminoskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v každé alkylové části, mono-N- nebo di-N,N-alkylkarbamoylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v každé alkylové části, alkylsulfonylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku nebo mono-N- nebo di-N,N-alkylaminosulfonylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v každé alkylové části nebo jsou popřípadě substituovány jedním až pěti atomy fluoru, nebo jejich farmaceuticky přijatelné soli.

Výhodná skupina sloučenin ze skupiny R, označená jako skupina X, obsahuje sloučeniny, kde R^2 je bicyklický kruh sestávající ze dvou kondensovaných pětičlenných a/nebo šestičlenných částečně nasycených, zcela nasycených nebo zcela nenasycených kruhů nezávisle vybraných, obsahujících jeden až čtyři heteroatomy nezávisle vybrané z dusíku, síry a kyslíku, přičemž tento substituent R^2 je popřípadě substituován na atomu uhlíku nebo dusíku až třemi substituenty nezávisle vybranými z R^6 , R^7 a R^8 , kde jeden z R^6 , R^7 a R^8 je popřípadě částečně nasycený, zcela nasycený nebo zcela nenasycený tříčlenný až sedmičlenný kruh, popřípadě obsahující jeden až tři heteroatomy vybrané nezávisle z kyslíku, síry a dusíku, popřípadě substituovaný alkylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku a kromě toho R^6 , R^7 a R^8 jsou popřípadě hydroxyskupina, nitroskupina, atom halogenu, alkoxy skupina s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxykarbonylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxylové části, alkylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku, formylová skupina, alkanoylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku, alkanoyloxyskupina s 1 až 4 atomy uhlíku, alkanoylaminoskupina s 1 až 4 atomy uhlíku,

23.08.00

alkoxykarbonylaminoskupina s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxylové části, sulfonamidoskupina, alkylsulfonamidoskupina s 1 až 4 atomy uhlíku, aminoskupina, mono-N- nebo di-N,N-alkylaminoskupina s 1 až 4 atomy uhlíku v každé alkylové části, karbamoylová skupina, mono-N- nebo di-N,N-alkylkarbamoylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku v každé alkylové části, kyanoskupina, thioskupina, alkylthioskupina s 1 až 4 atomy uhlíku, alkylsulfinylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku, alkylsulfonylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku, mono-N- nebo di-N,N-alkylaminosulfonylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku v každé alkylové části, alkenylová skupina se 2 až 4 atomy uhlíku, alkinylová skupina se 2 až 4 atomy uhlíku nebo cykloalkenylová skupina s 5 až 7 atomy uhlíku,

kde alkoxy skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku, alkylové skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku, alkanoylové skupiny s 1 až 7 atomy uhlíku, alkylthioskupiny s 1 až 4 atomy uhlíku, mono-N- nebo di-N,N-alkylaminoskupiny s 1 až 4 atomy uhlíku v každé alkylové části nebo cykloalkylové skupiny se 3 až 7 atomy uhlíku jakožto substituenty R^6 , R^7 a R^8 jsou popřípadě mono-substituovány nezávisle hydroxyskupinou, alkoxykarbonylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxylové části, cykloalkylovou skupinou se 3 až 7 atomy uhlíku, alkanoylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkanoylaminoskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkanoyloxy skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxykarbonylaminoskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxylové části, sulfonamidoskupinou, alkylsulfonamidoskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, aminoskupinou, mono-N- nebo di-N,N-alkylaminoskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v každé alkylové části, karbamoylovou skupinou, mono-N- nebo di-N,N-alkylkarbamoylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v každé alkylové části, kyanoskupinou, thioskupinou, nitroskupinou, alkylthioskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkylsulfinylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkylsulfonylovou s 1 až 4 atomy uhlíku nebo mono-N- nebo

di-N,N-alkylaminosulfonylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v každé alkylové části nebo popřípadě substituovány jedním až devíti atomy fluoru nebo jejich farmaceuticky přijatelné soli.

Výhodná skupina sloučenin ze skupiny X, označená jako skupina Y, obsahuje sloučeniny, kde

R^1 je cykloalkylová skupina se 3 až 7 atomy uhlíku, a

R^2 je bicyklický kruh sestávající ze dvou kondensovaných pětičlenných a/nebo šestičlenných částečně nasycených, zcela nasycených nebo zcela nenasyčených kruhů nezávisle vybraných, obsahujících jeden až tři heteroatomy vybrané nezávisle z dusíku, síry a kyslíku,

uvedený bicyklický kruh R^2 je popřípadě mono-substituován na atomu uhlíku nebo dusíku zcela nasyceným nebo zcela nenasyčeným pětičlenným až šestičlenným kruhem, popřípadě obsahujícím jeden až dva heteroatomy vybrané nezávisle z kyslíku, síry a dusíku, přičemž tento kruh je popřípadě mono-substituován alkylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, uvedený bicyklický kruh R^2 je také popřípadě mono- nebo di-substituován nezávisle na atomu uhlíku nebo dusíku hydroxyskupinou, atomem halogenu, alkoxyskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxykarbonylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxylové části, alkylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkanoylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkanoyloxyskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkanoylaminoskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxykarbonylaminoskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxylové části, sulfonamidoskupinou, alkylsulfonamidoskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, aminoskupinou, mono-N- nebo di-N,N-alkylaminoskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v každé alkylové části, karbamoylovou skupinou, mono-N- nebo di-N,N-alkylkarbamoylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v každé alkylové části, kyanoskupinou, alkylthioskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkylsulfinylovou skupinou s 1 až 4 atomy

uhlíku, alkylsulfonylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku nebo mono-N- nebo di-N,N-alkylaminosulfonylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v každé alkylové části, kde uvedené alkoxy skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku, alkylové skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku, alkanoylové skupiny s 1 až 7 atomy uhlíku, alkylthioskupiny s 1 až 4 atomy uhlíku, mono-N- nebo di-N,N-alkylaminoskupiny s 1 až 4 atomy uhlíku v každé alkylové části jsou popřípadě mono-substituovány hydroxyskupinou, alkoxykarbonylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxylové části, alkanoylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkanoylaminoskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkanoyloxyskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxykarbonylaminoskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxylové části, sulfonamid skupinou, alkylsulfonamid skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, aminoskupinou, mono-N- nebo di-N,N-alkylaminoskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v každé alkylové části, karbamoylovou skupinou, mono-N- nebo di-N,N-alkylkarbamoylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v každé alkylové části, alkylthioskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkylsulfinylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkylsulfonylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku nebo mono-N- nebo di-N,N-alkylaminosulfonylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v každé alkylové části nebo jsou popřípadě substituovány jedním až devíti atomy fluoru, nebo jejich farmaceuticky přijatelné soli.

Výhodná skupina sloučenin ze skupiny Y, označená jako skupina Z, obsahuje sloučeniny, kde

R¹ je cyklopropyl, a

R² je chinazolinový, ftalazinylový, chinolinylový, isochinolinylový, cinnolinylový, benzodioxanylový, chinoxalinylový, benzopyranylový, benzothiofenylový, benzodioxolylový, benzimidazolylový, indazolylový, indolylový, benzotriazolylový, benzoxazolylový, benzisoxazolylový,

benzothiazolylový, benzisothiazolylový, benzoxadiazolylový nebo benzothiadiatzolylový kruh, kde bicyklický kruh R^2 je popřípadě mono- nebo di-substituován nezávisle na atomu uhlíku nebo dusíku hydroxyskupinou, atomem halogenu, alkoxykupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxykarbonylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxylové části, alkylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkanoylaminoskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxykarbonylaminoskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxylové části, sulfonamidoskupinou, alkylsulfonamidoskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, mono-N- nebo di-N,N-alkylaminoskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v každé alkylové části, karbamoylovou skupinou, mono-N- nebo di-N,N-alkylkarbamoylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v každé alkylové části, alkylsulfonylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku nebo mono-N- nebo di-N,N-alkylaminosulfonylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v každé alkylové části, kde uvedené alkoxykupiny s 1 až 4 atomy uhlíku, alkylové skupiny, mono-N- nebo di-N,N-alkylaminoskupiny s 1 až 4 atomy uhlíku v každé alkylové části jsou popřípadě mono-substituovány hydroxyskupinou, alkanoylaminoskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkylsulfonamidoskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, aminoskupinou, mono-N- nebo di-N,N-alkylaminoskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v každé alkylové části, mono-N- nebo di-N,N-alkylkarbamoylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v každé alkylové části, alkylsulfonylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku nebo mono-N- nebo di-N,N-alkylaminosulfonylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v každé alkylové části nebo jsou popřípadě substituovány jedním až pěti atomy fluoru, nebo jejich farmaceuticky přijatelné soli.

Výhodná skupina sloučenin ze skupiny Z, označená jako skupina AA, obsahuje sloučeniny, kde R^2 je chinolinylový, isochinolinylový, indazolylový nebo benzimidazolylový kruh,

kde bicyklický kruh R^2 je popřípadě mono- nebo di-substituován nezávisle hydroxyskupinou, atomem halogenu, alkoxykupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxykarbonylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxylové části, alkylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkanoylaminoskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxykarbonylaminoskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxylové části, sulfonamidoskupinou, alkylsulfonamidoskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, mono-N- nebo di-N,N-alkylaminoskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v každé alkylové části, karbamoylovou skupinou, mono-N- nebo di-N,N-alkylkarbamoylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v každé alkylové části, alkylsulfonylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku nebo mono-N- nebo di-N,N-alkylaminosulfonylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v každé alkylové části,

kde uvedené alkoxykupiny s 1 až 4 atomy uhlíku nebo alkylové skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku jsou popřípadě mono-substituovány hydroxyskupinou, alkanoylaminoskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkylsulfonamidoskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, aminoskupinou, mono-N- nebo di-N,N-alkylaminoskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v každé alkylové části, mono-N- nebo di-N,N-alkylkarbamoylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v každé alkylové části, alkylsulfonylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku nebo mono-N- nebo di-N,N-alkylaminosulfonylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v každé alkylové části nebo jsou popřípadě substituovány jedním až pěti atomy fluoru, nebo jejich farmaceuticky přijatelné soli.

Obzvláště výhodnými sloučeninami obecného vzorce I jsou sloučeniny

[5-cyklopropyl-1-(chinolin-8-yl)-1H-pyrazol-4-karbonyl]-guanidin, nebo

[5-cyklopropyl-1-(chinolin-5-yl)-1H-pyrazol-4-karbonyl]-guanidin,

nebo jejich farmaceuticky přijatelné soli.

Výhodnými solemi bezprostředně předcházející sloučeniny jsou mono- nebo di-mesylátové soli.

Dalšími specificky výhodnými sloučeninami obecného vzorce I jsou sloučeniny

[1-(8-bromchinolin-5-yl)-5-cyklopropyl-1H-pyrazol-4-karbonyl]-guanidin,

[1-(6-chlorchinolin-5-yl)-5-cyklopropyl-1H-pyrazol-4-karbonyl]guanidin,

[1-(indazol-7-yl)-5-cyklopropyl-1H-pyrazol-4-karbonyl]-guanidin,

[1-(benzimidazol-5-yl)-5-cyklopropyl-1H-pyrazol-4-karbonyl]-guanidin,

[1-(1-isochinolyl)-5-cyklopropyl-1H-pyrazol-4-karbonyl]-guanidin,

[5-cyklopropyl-1-(4-chinoliny)-1H-pyrazol-4-karbonyl]-guanidin,

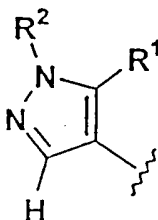
nebo jejich farmaceuticky přijatelné soli.

Zejména výhodnými sloučeninami ze skupiny AA jsou sloučeniny, kde

- R^2 je 8-bromchinolin-5-yl,
- R^2 je 6-chlorchinolin-5-yl,
- R^2 je indazol-7-yl,
- R^2 je benzimidazol-5-yl,
- R^2 je 1-isochinolyl,
- R^2 je 4-chinoliny,

nebo jejich farmaceuticky přijatelné soli.

Výhodná skupina sloučenin, označená jako skupina BB, obsahuje sloučeniny obecného vzorce I, jak je uveden výše, kde Z je skupina obecného vzorce



kde R^1 je alkylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku, cykloalkylová skupina se 3 až 7 atomy uhlíku, fenyl nebo fenylalkylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, přičemž tato alkylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku je popřípadě substituována jedním až devíti atomy fluoru, uvedený substituent R^1 je popřípadě mono- nebo di-substituován nezávisle alkoxy skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkylthioskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkylsulfinylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku nebo alkylsulfonylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, a

R^2 je pětičlenný až šestičlenný nearomatický heterocyklický kruh obsahující jeden až dva heteroatomy nezávisle vybrané z dusíku, síry a kyslíku nebo R^2 je nesubstituovaná alkylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku nebo nesubstituovaná cykloalkylová skupina se 3 až 7 atomy uhlíku, nebo R^2 je fenylalkylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části nebo bicyklický kruh sestávající ze dvou kondensovaných pětičlenných a/nebo šestičlenných částečně nasycených, zcela nasycených nebo zcela nenasycených kruhů nezávisle vybraných obsahujících jeden až čtyři heteroatomy nezávisle vybrané z dusíku, síry a kyslíku, přičemž tyto substituenty R^2 jsou popřípadě substituovány na atomu uhlíku nebo dusíku až třemi substituenty nezávisle vybranými ze skupiny zahrnující R^6 , R^7 a R^8 , kde jeden z R^6 , R^7 a R^8 je popřípadě částečně nasycený, zcela nasycený nebo zcela nenasycený tříčlenný až sedmičlenný kruh, popřípadě obsahující jeden až tři heteroatomy vybrané nezávisle z kyslíku, síry a dusíku, popřípadě substituovaný alkylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku a kromě toho R^6 , R^7 a R^8 jsou popřípadě hydroxyskupina, nitroskupina, atom halogenu, alkoxy skupina s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxykarbonylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxylové části, alkylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku, formylová skupina, alkanoylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku, alkanoyloxyskupina s 1 až 4 atomy uhlíku, alkanoylaminoskupina s 1 až 4 atomy uhlíku,

alkoxykarbonylaminoskupina s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxylové části, sulfonamid skupina, alkylsulfonamid skupina s 1 až 4 atomy uhlíku, aminoskupina, mono-N- nebo di-N,N-alkylaminoskupina s 1 až 4 atomy uhlíku v každé alkylové části, karbamoylová skupina, mono-N- nebo di-N,N-alkylkarbamoylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku v každé alkylové části, kyanoskupina, thioskupina, alkylthioskupina s 1 až 4 atomy uhlíku, alkylsulfinylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku, alkylsulfonylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku, mono-N- nebo di-N,N-alkylaminosulfonylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku v každé alkylové části, alkenylová skupina se 2 až 4 atomy uhlíku, alkinylová skupina se 2 až 4 atomy uhlíku nebo cykloalkenylová skupina s 5 až 7 atomy uhlíku, kde uvedené alkoxy skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku, alkylové skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku, alkanoylové skupiny s 1 až 7 atomy uhlíku, alkylthioskupiny s 1 až 4 atomy uhlíku, mono-N- nebo di-N,N-alkylaminoskupiny s 1 až 4 atomy uhlíku v každé alkylové části nebo cykloalkylové skupiny se 3 až 7 atomy uhlíku jakožto substituenty R^6 , R^7 a R^8 jsou popřípadě mono-substituovány nezávisle hydroxyskupinou, alkoxykarbonylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxylové části, cykloalkylovou skupinou se 3 až 7 atomy uhlíku, alkanoylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkanoylaminoskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkanoyloxyskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxykarbonylaminoskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxylové části, sulfonamid skupinou, alkylsulfonamid skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, aminoskupinou, mono-N- nebo di-N,N-alkylaminoskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v každé alkylové části, karbamoylovou skupinou, mono-N- nebo di-N,N-alkylkarbamoylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v každé alkylové části, kyanoskupinou, thioskupinou, nitroskupinou, alkylthioskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkylsulfinylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku,

alkylsulfonylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku nebo mono-N- nebo di-N,N-alkylaminosulfonylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v každé alkylové části nebo jsou popřípadě substituovány jedním až devíti atomy fluoru, nebo jejich farmaceuticky přijatelné soli.

Výhodná skupina sloučenin ze skupiny BB, označená jako skupina CC, obsahuje sloučeniny, kde

R^1 je alkylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku, a

R^2 je bicyklický kruh sestávající ze dvou kondensovaných pětičlenných a/nebo šestičlenných částečně nasycených, zcela nasycených nebo zcela nenasyčených kruhů nezávisle vybraných, obsahujících jeden až tři heteroatomy nezávisle vybrané z dusíku, síry a kyslíku,

tento bicyklický kruh R^2 je popřípadě mono-substituován na atomu uhlíku nebo dusíku zcela nasyceným nebo zcela nenasyčeným pětičlenným až šestičlenným kruhem, popřípadě obsahujícím jeden až dva heteroatomy nezávisle vybrané z kyslíku, síry a dusíku, přičemž tento kruh je popřípadě mono-substituován alkylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku,

uvedený bicyklický kruh R^2 je také popřípadě mono- nebo di-substituován nezávisle na atomu uhlíku nebo dusíku hydroxyskupinou, atomem halogenu, alkoxyskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxykarbonylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxylové části, alkylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkanoylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkanoyloxyskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkanoylaminoskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxykarbonylaminoskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxylové části, sulfonamidoskupinou, alkylsulfonamidoskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, aminoskupinou, mono-N- nebo di-N,N-alkylaminoskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v každé alkylové části, karbamoylovou skupinou, mono-N- nebo di-N,N-alkylkarbamoylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v každé alkylové části, kyanoskupinou, alkylthioskupinou s 1 až

4 atomy uhlíku, alkylsulfinylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkylsulfonylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku nebo mono-N- nebo di-N,N-alkylaminosulfonylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v každé alkylové části, kde uvedené alkoxy skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku, alkylové skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku, alkanoylové skupiny s 1 až 7 atomy uhlíku, alkylthioskupiny s 1 až 4 atomy uhlíku, mono-N- nebo di-N,N-alkylaminoskupiny s 1 až 4 atomy uhlíku v každé alkylové části jsou popřípadě mono-substituovány hydroxyskupinou, alkoxykarbonylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxylové části, alkanoylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkanoylaminoskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkanoyloxyskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxykarbonylaminoskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxylové části, sulfonamidoskupinou, alkylsulfonamidoskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, aminoskupinou, mono-N- nebo di-N,N-alkylaminoskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v každé alkylové části, karbamoylovou skupinou, mono-N- nebo di-N,N-alkylkarbamoylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v každé alkylové části, alkylthioskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkylsulfinylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkylsulfonylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku nebo mono-N- nebo di-N,N-alkylaminosulfonylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v každé alkylové části nebo jsou popřípadě substituovány jedním až devíti atomy fluoru, nebo jejich farmaceuticky přijatelné soli.

Výhodná skupina sloučenin ze skupiny CC, označená jako skupina DD, obsahuje sloučeniny, kde

R^2 je chinazolinový, ftalazinylový, chinolinylový, isochinolinylový, cinnolinylový, benzodioxanylový, chinoxalinylový, benzopyranylový, benzothiofenylový, benzodioxolylový, benzimidazolylový, indazolylový, indolylový, benzotriazolylový, benzoxazolylový, benzisoxazolylový,

benzothiazolylový, benzisothiazolylový, benzoxadiazolylový nebo benzothiadiazolylový kruh,

kde bicyklický kruh R^2 je popřípadě mono- nebo di-substituován nezávisle hydroxyskupinou, atomem halogenu, alkoxyskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxykarbonylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxylové části, alkylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkanoylaminoskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxykarbonylaminoskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxylové části, sulfonamidoskupinou, alkylsulfonamidoskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, mono-N- nebo di-N,N-alkylaminoskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v každé alkylové části, karbamoylovou skupinou, mono-N- nebo di-N,N-alkylkarbamoylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v každé alkylové části, alkylsulfonylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku nebo mono-N- nebo di-N,N-alkylaminosulfonylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v každé alkylové části,

kde uvedené alkoxyskupiny s 1 až 4 atomy uhlíku, alkylové skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku, mono-N- nebo di-N,N-alkylaminoskupiny s 1 až 4 atomy uhlíku v každé alkylové části jsou popřípadě mono-substituovány hydroxyskupinou, alkanoylaminoskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkylsulfonamidoskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, aminoskupinou, mono-N- nebo di-N,N-alkylaminoskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v každé alkylové části, mono-N- nebo di-N,N-alkylkarbamoylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v každé alkylové části, alkylsulfonylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku nebo mono-N- nebo di-N,N-alkylaminosulfonylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v každé alkylové části nebo jsou popřípadě substituovány jedním až pěti atomy fluoru, nebo jejich farmaceuticky přijatelné soli.

Zejména výhodnými sloučeninami obecného vzorce I jsou sloučeniny

[1-(indazol-6-yl)-5-ethyl-1H-pyrazol-4-karbonyl]guanidin,

[1-(indazol-5-yl)-5-ethyl-1H-pyrazol-4-karbonyl]guanidin,

[1-benzimidazol-5-yl)-5-ethyl-1H-pyrazol-4-karbonyl]guanidin,
 [1-(1-methylbenzimidazol-6-yl)-5-ethyl-1H-pyrazol-4-karbonyl]-
 guanidin,
 [1-(5-chinolinyl)-5-n-propyl-1H-pyrazol-4-karbonyl]guanidin,
 [1-(5-chinolinyl)-5-isopropyl-1H-pyrazol-4-karbonyl]guanidin,
 [5-ethyl-1-(6-chinolinyl)-1H-pyrazol-4-karbonyl]guanidin,
 [1-(2-methylbenzimidazol-5-yl)-5-ethyl-1H-pyrazol-4-karbonyl]-
 guanidin,
 [1-(1,4-benzodioxan-6-yl)-5-ethyl-1H-pyrazol-4-karbonyl]-
 guanidin,
 [1-(benzotriazol-5-yl)-5-ethyl-1H-pyrazol-4-karbonyl]guanidin,
 [1-(3-chlorindazol-5-yl)-5-ethyl-1H-pyrazol-4-karbonyl]-
 guanidin,
 [1-(5-chinolinyl)-5-butyl-1H-pyrazol-4-karbonyl]guanidin,
 [5-propyl-1-(6-chinolinyl)-1H-pyrazol-4-karbonyl]guanidin,
 [5-isopropyl-1-(6-chinolinyl)-1H-pyrazol-4-karbonyl]guanidin,
 nebo jejich farmaceuticky přijatelné soli.

Zejména výhodnými sloučeninami ze skupiny DD jsou
 sloučeniny, kde

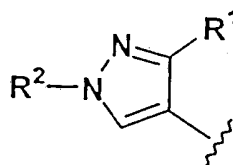
- a. R^1 je ethyl, a
 R^2 je indazol-6-yl,
- b. R^1 je ethyl, a
 R^2 je indazol-5-yl,
- c. R^1 je ethyl, a
 R^2 je benzimidazol-5-yl,
- d. R^1 je ethyl, a
 R^2 je 1-methylbenzimidazol-6-yl,
- e. R^1 je n-propyl, a
 R^2 je 5-chinolinyl,
- f. R^1 je isopropyl, a
 R^2 je 5-chinolinyl,
- g. R^1 je ethyl, a
 R^2 je 6-chinolinyl,
- h. R^1 je ethyl, a

23.08.00

- R^2 je 2-methylbenzimidazol-5-yl,
- i. R^1 je ethyl, a
 R^2 je 1,4-benzodioxan-6-yl,
- j. R^1 je ethyl, a
 R^2 je benzotriazol-5-yl,
- k. R^1 je ethyl, a
 R^2 je 3-chlorindazol-5-yl,
- l. R^1 je butyl, a
 R^2 je 5-chinolinyl,
- m. R^1 je n-propyl, a
 R^2 je 6-chinolinyl,
- n. R^1 je isopropyl, a
 R^2 je 6-chinolinyl,

nebo jejich farmaceuticky přijatelné soli.

Výhodná skupina sloučenin, označená jako skupina EE, obsahuje sloučeniny obecného vzorce I, jak je uveden výše, kde Z je skupina obecného vzorce



kde R^1 je alkylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku, cykloalkylová skupina se 3 až 7 atomy uhlíku, fenyl nebo fenylalkylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, přičemž tato alkylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku je popřípadě substituována jedním až devíti atomy fluoru, uvedený substituent R^1 je popřípadě mono- nebo di-substituován nezávisle alkoxy skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkylthio skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkylsulfinylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku nebo alkylsulfonylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, a
 R^2 je pětičlenný až šestičlenný nearomatický heterocyklický kruh obsahující jeden až dva heteroatomy nezávisle vybrané z

dusíku, síry a kyslíku nebo R^2 je nesubstituovaná alkylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku nebo nesubstituovaná cykloalkylová skupina se 3 až 7 atomy uhlíku, nebo R^2 je fenylalkylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části nebo bicycklický kruh sestávající ze dvou kondensovaných pětičlenných a/nebo šestičlenných částečně nasycených, zcela nasycených nebo zcela nenasyčených kruhů nezávisle vybraných obsahujících jeden až čtyři heteroatomy nezávisle vybrané z dusíku, síry a kyslíku, přičemž tyto substituenty R^2 jsou popřípadě substituovány na atomu uhlíku nebo dusíku až třemi substituenty nezávisle vybranými ze skupiny zahrnující R^6 , R^7 a R^8 , kde jeden z R^6 , R^7 a R^8 je popřípadě částečně nasycený, zcela nasycený nebo zcela nenasyčený tříčlenný až sedmičlenný kruh, popřípadě obsahující jeden až tři heteroatomy vybrané nezávisle z kyslíku, síry a dusíku, popřípadě substituovaný alkylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku a kromě toho R^6 , R^7 a R^8 jsou popřípadě hydroxyskupina, nitroskupina, atom halogenu, alkoxy skupina s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxykarbonylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxylové části, alkylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku, formylová skupina, alkanoylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku, alkanoyloxyskupina s 1 až 4 atomy uhlíku, alkanoylaminoskupina s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxykarbonylaminoskupina s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxylové části, sulfonamid skupina, alkylsulfonamid skupina s 1 až 4 atomy uhlíku, aminoskupina, mono-N- nebo di-N,N-alkylaminoskupina s 1 až 4 atomy uhlíku v každé alkylové části, karbamoylová skupina, mono-N- nebo di-N,N-alkylkarbamoylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku v každé alkylové části, kyanoskupina, thioskupina, alkylthioskupina s 1 až 4 atomy uhlíku, alkylsulfinylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku, alkylsulfonylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku, mono-N nebo di-N,N-alkylaminosulfonylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku v každé alkylové části, alkenylová skupina se 2 až 4

atomy uhlíku, alkinylová skupina se 2 až 4 atomy uhlíku nebo cykloalkenylová skupina s 5 až 7 atomy uhlíku, kde uvedené alkoxy skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku, alkylové skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku, alkanoylové skupiny s 1 až 7 atomy uhlíku, alkylthioskupiny s 1 až 4 atomy uhlíku, mono-N- nebo di-N,N-alkylaminoskupiny s 1 až 4 atomy uhlíku v každé alkylové části nebo cykloalkylové skupiny se 3 až 7 atomy uhlíku jakožto substituenty R^6 , R^7 a R^8 jsou popřípadě mono-substituovány nezávisle hydroxyskupinou, alkoxykarbonylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxylové části, cykloalkylovou skupinou se 3 až 7 atomy uhlíku, alkanoylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkanoylaminoskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkanoyloxyskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxykarbonylaminoskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxylové části, sulfonamidoskupinou, alkylsulfonamidoskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, aminoskupinou, mono-N- nebo di-N,N-alkylaminoskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v každé alkylové části, karbamoylovou skupinou, mono-N- nebo di-N,N-alkylkarbamoylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v každé alkylové části, kyanoskupinou, thioskupinou, nitroskupinou, alkylthioskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkylsulfinylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkylsulfonylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku nebo mono-N- nebo di-N,N-alkylaminosulfonylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v každé alkylové části nebo jsou popřípadě substituovány jedním až devíti atomy fluoru, nebo jejich farmaceuticky přijatelné soli.

Výhodná skupina sloučenin ze skupiny EE, označená jako skupina FF, obsahuje sloučeniny, kde

R^1 je alkylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku, a

R^2 je bicyklický kruh sestávající ze dvou kondensovaných pětičlenných a/nebo šestičlenných částečně nasycených, zcela nasycených nebo zcela nenasyčených kruhů nezávisle vybraných,

obsahujících jeden až tři heteroatomy nezávisle vybrané z dusíku, síry a kyslíku, tento bicyklický kruh R^2 je popřípadě mono-substituován na atomu uhlíku nebo dusíku zcela nasyceným nebo zcela nenasyčeným pětičlenným až šestičlenným kruhem, popřípadě obsahujícím jeden až dva heteroatomy nezávisle vybrané z kyslíku, síry a dusíku, přičemž tento kruh je popřípadě mono-substituován alkylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, uvedený bicyklický kruh R^2 je také popřípadě mono- nebo di-substituován nezávisle na atomu uhlíku nebo dusíku hydroxyskupinou, atomem halogenu, alkoxyskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxykarbonylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxylové části, alkylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkanoylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkanoyloxyskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkanoylaminoskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxykarbonylaminoskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxylové části, sulfonamidoskupinou, alkylsulfonamidoskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, aminoskupinou, mono-N- nebo di-N,N-alkylaminoskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v každé alkylové části, karbamoylovou skupinou, mono-N- nebo di-N,N-alkylkarbamoylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v každé alkylové části, kyanoskupinou, alkylthioskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkylsulfinylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkylsulfonylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku nebo mono-N- nebo di-N,N-alkylaminosulfonylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v každé alkylové části, kde uvedené alkoxyskupiny s 1 až 4 atomy uhlíku, alkylové skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku, alkanoylové skupiny s 1 až 7 atomy uhlíku, alkylthioskupiny s 1 až 4 atomy uhlíku, mono-N- nebo di-N,N-alkylaminoskupiny s 1 až 4 atomy uhlíku v každé alkylové části jsou popřípadě mono-substituovány hydroxyskupinou, alkoxykarbonylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxylové části, alkanoylovou skupinou s 1 až 4

atomy uhlíku, alkanoylamínoskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkanoyloxyskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxykarbonylamínoskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxylové části, sulfonamidoskupinou, alkylsulfonamidoskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, aminoskupinou, mono-N- nebo di-N,N-alkylaminoskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v každé alkylové části, karbamoylovou skupinou, mono-N- nebo di-N,N-alkylkarbamoylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v každé alkylové části, alkylthioskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkylsulfinylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkylsulfonylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku nebo mono-N- nebo di-N,N-alkylaminosulfonylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v každé alkylové části nebo jsou popřípadě substituovány jedním až devíti atomy fluoru, nebo jejich farmaceuticky přijatelné soli.

Výhodná skupina sloučenin ze skupiny FF, označená jako skupina GG, obsahuje sloučeniny, kde

R^2 je chinazolinový, ftalazínový, chinolinový, isochinolinový, cinnolinový, benzodioxanylový, chinoxalínový, benzopyranylový, benzothiofenový, benzodioxolylový, benzimidazolylový, indazolylový, indolylový, benzotriazolylový, benzoxazolylový, benzisoxazolylový, benzothiazolylový, benzisothiazolylový, benzoxadiazolylový nebo benzothiadiazolylový kruh,

kde bicyklický kruh R^2 je popřípadě mono- nebo di-substituován nezávisle hydroxyskupinou, atomem halogenu, alkoxyskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxykarbonylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxylové části, alkylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkanoylamínoskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxykarbonylamínoskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxylové části, sulfonamidoskupinou, alkylsulfonamidoskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, mono-N- nebo di-N,N-alkylaminoskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v každé alkylové části, karbamoylovou skupinou, mono-N- nebo di-N,N-alkylkarbamoylovou skupinou s 1 až 4 atomy

23.08.00

uhlíku v každé alkylové části, alkylsulfonylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku nebo mono-N- nebo di-N,N-alkylaminosulfonylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v každé alkylové části,

kde uvedené alkoxy skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku, alkylové skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku, mono-N- nebo di-N,N-alkylaminoskupiny s 1 až 4 atomy uhlíku v každé alkylové části jsou popřípadě mono-substituovány hydroxyskupinou, alkanoylaminoskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkylsulfonamid skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, aminoskupinou, mono-N- nebo di-N,N-alkylaminoskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v každé alkylové části, mono-N- nebo di-N,N-alkylkarbamoylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v každé alkylové části, alkylsulfonylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku nebo mono-N- nebo di-N,N-alkylaminosulfonylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v každé alkylové části nebo jsou popřípadě substituovány jedním až pěti atomy fluoru, nebo jejich farmaceuticky přijatelné soli.

Obzvláště výhodnými sloučeninami obecného vzorce I jsou sloučeniny

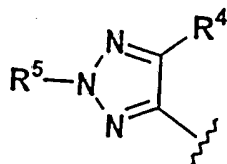
[1-(indazol-7-yl)-3-methyl-1H-pyrazol-4-karbonyl]guanidin,
 [1-(2,1,3-benzothiadiazol-4-yl)-3-methyl-1H-pyrazol-4-karbonyl]guanidin,
 [3-methyl-1-(chinolin-5-yl)-1H-pyrazol-4-karbonyl]guanidin,
 nebo jejich farmaceuticky přijatelné soli.

Zejména výhodnými sloučeninami ze skupiny GG jsou sloučeniny, kde

- a. R^1 je methyl, a
 R^2 je indazol-7-yl,
 - b. R^1 je methyl, a
 R^2 je 2,1,3-benzothiadiazol-4-yl,
 - c. R^1 je methyl, a
 R^2 je chinolin-5-yl,
- nebo jejich farmaceuticky přijatelné soli.

23.08.00

Výhodná skupina sloučenin, označená jako skupina HH, obsahuje sloučeniny obecného vzorce I, jak je uveden výše, kde Z je skupina obecného vzorce



kde R^4 je alkylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku, cykloalkylová skupina se 3 až 7 atomy uhlíku, fenyl nebo fenylalkylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, přičemž tato alkylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku je popřípadě substituována jedním až devíti atomy fluoru, uvedený substituent R^4 je popřípadě mono- nebo di-substituován nezávisle alkokyskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkylthioskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkylsulfinylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku nebo alkylsulfonylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, a R^5 je pětičlenný až šestičlenný nearomatický heterocyklický kruh obsahující jeden až dva heteroatomy nezávisle vybrané z dusíku, síry a kyslíku nebo R^5 je nesubstituovaná alkylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku nebo nesubstituovaná cykloalkylová skupina se 3 až 7 atomy uhlíku, nebo R^5 je fenylalkylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části nebo bicyklický kruh sestávající ze dvou kondensovaných pětičlenných a/nebo šestičlenných částečně nasycených, zcela nasycených nebo zcela nenasycených kruhů nezávisle vybraných obsahujících jeden až čtyři heteroatomy nezávisle vybrané z dusíku, síry a kyslíku, přičemž tyto substituenty R^5 jsou

popřípadě substituovány na atomu uhlíku nebo dusíku až třemi substituenty nezávisle vybranými ze skupiny zahrnující R^6 , R^7 a R^8 , kde jeden z R^6 , R^7 a R^8 je popřípadě částečně nasycený, zcela nasycený nebo zcela nenasycený tříčlenný až sedmičlenný kruh, popřípadě obsahující jeden až tři heteroatomy vybrané nezávisle z kyslíku, síry a dusíku, popřípadě substituovaný alkylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku a kromě toho R^6 , R^7 a R^8 jsou popřípadě hydroxyskupina, nitroskupina, atom halogenu, alkoxyskupina s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxykarbonylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxylové části, alkylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku, formylová skupina, alkanoylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku, alkanoyloxyskupina s 1 až 4 atomy uhlíku, alkanoylaminoskupina s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxykarbonylaminoskupina s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxylové části, sulfonamid skupina, alkylsulfonamid skupina s 1 až 4 atomy uhlíku, aminoskupina, mono-N- nebo di-N,N-alkylaminoskupina s 1 až 4 atomy uhlíku v každé alkylové části, karbamoylová skupina, mono-N- nebo di-N,N-alkylkarbamoylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku v každé alkylové části, kyanoskupina, thioskupina, alkylthioskupina s 1 až 4 atomy uhlíku, alkylsulfinylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku, alkylsulfonylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku, mono-N- nebo di-N,N-alkylaminosulfonylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku v každé alkylové části, alkenylová skupina se 2 až 4 atomy uhlíku, alkinylová skupina se 2 až 4 atomy uhlíku nebo cykloalkenylová skupina s 5 až 7 atomy uhlíku, kde uvedené alkoxyskupiny s 1 až 4 atomy uhlíku, alkylové skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku, alkanoylové skupiny s 1 až 7 atomy uhlíku, alkylthioskupiny s 1 až 4 atomy uhlíku, mono-N- nebo di-N,N-alkylaminoskupiny s 1 až 4 atomy uhlíku v každé alkylové části nebo cykloalkylové skupiny se 3 až 7 atomy uhlíku jakožto substituenty R^6 , R^7 a R^8 jsou popřípadě mono-substituovány nezávisle hydroxyskupinou, alkoxykarbonylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxylové

části, cykloalkylovou skupinou se 3 až 7 atomy uhlíku, alkanoylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkanoylaminoskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkanoyloxyskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxykarbonylaminoskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxylové části, sulfonamidoskupinou, alkylsulfonamidoskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, aminoskupinou, mono-N- nebo di-N,N-alkylaminoskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v každé alkylové části, karbamoylovou skupinou, mono-N- nebo di-N,N-alkylkarbamoylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v každé alkylové části, kyanoskupinou, thioskupinou, nitroskupinou, alkylthioskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkylsulfinylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkylsulfonylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku nebo mono-N- nebo di-N,N-alkylaminosulfonylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v každé alkylové části nebo jsou popřípadě substituovány jedním až devíti atomy fluoru, nebo jejich farmaceuticky přijatelné soli.

Výhodná skupina sloučenin ze skupiny HH, označená jako skupina II, obsahuje sloučeniny, kde R^4 je alkylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku, a R^5 je bicyklický kruh sestávající ze dvou kondensovaných pětičlenných a/nebo šestičlenných částečně nasycených, zcela nasycených nebo zcela nenasycených kruhů nezávisle vybraných obsahujících jeden až tři heteroatomy vybrané nezávisle z dusíku, síry a kyslíku, přičemž tento bicyklický kruh R^5 je popřípadě mono-substituován na atomu uhlíku zcela nasyceným nebo zcela nenasyceným pětičlenným až šestičlenným kruhem popřípadě obsahujícím jeden až dva heteroatomy nezávisle vybrané z kyslíku, síry a dusíku, přičemž tento kruh je popřípadě mono-substituován alkylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, tento bicyklický kruh R^5 je také popřípadě mono- nebo di-substituován nezávisle na atomu uhlíku nebo dusíku

hydroxyskupinou, atomem halogenu, alkoxyskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxykarbonylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxylové části, alkylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkanoylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkanoyloxyskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkanoylaminoskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxykarbonylaminoskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxylové části, sulfonamid skupinou, alkylsulfonamid skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, aminoskupinou, mono-N- nebo di-N,N-alkylaminoskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v každé alkylové části, karbamoylovou skupinou, mono-N- nebo di-N,N-alkylkarbamoylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v každé alkylové části, kyanoskupinou, alkylthioskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkylsulfinylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkylsulfonylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku nebo mono-N- nebo di-N,N-alkylaminosulfonylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v každé alkylové části, kde uvedené alkoxyskupiny s 1 až 4 atomy uhlíku, alkylové skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku, alkanoylové skupiny s 1 až 7 atomy uhlíku, alkylthioskupiny s 1 až 4 atomy uhlíku, mono-N- nebo di-N,N-alkylaminoskupiny s 1 až 4 atomy uhlíku v každé alkylové části jsou popřípadě mono-substituovány hydroxyskupinou, alkoxykarbonylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxylové části, alkanoylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkanoylaminoskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkanoyloxyskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxykarbonylaminoskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxylové části, sulfonamid skupinou, alkylsulfonamid skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, aminoskupinou, mono-N- nebo di-N,N-alkylaminoskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v každé alkylové části, karbamoylovou skupinou, mono-N- nebo di-N,N-alkylkarbamoylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v každé alkylové části, alkylthioskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkylsulfinylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku,

alkylsulfonylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku nebo mono-N- nebo di-N,N-alkylaminosulfonylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v každé alkylové části nebo jsou popřípadě substituovány jedním až devíti atomy fluoru, nebo jejich farmaceuticky přijatelné soli.

Výhodná skupina sloučenin ze skupiny II, označená jako skupina JJ, obsahuje sloučeniny, kde

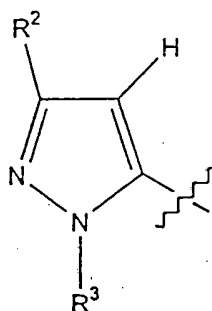
R^5 je chinazolinový, ftalazinylový, chinolinylový, isochinolinylový, cinnolinylový, benzodioxanylový, chinoxalinylový, benzopyranylový, benzothiofenylový, benzodioxolylový, benzimidazolylový, indazolylový, indolylový, benzotriazolylový, benzoxazolylový, benzisoxazolylový, benzothiazolylový, benzisothiazolylový, benzoxadiazolylový nebo benzothiadiazolylový kruh,

kde bicyklický kruh R^5 je popřípadě mono- nebo di-substituován nezávisle hydroxyskupinou, atomem halogenu, alkoxyskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxykarbonylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxylové části, alkylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkanoylaminoskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxykarbonylaminoskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxylové části, sulfonamidoskupinou, alkylsulfonamidoskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, mono-N- nebo di-N,N-alkylaminoskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v každé alkylové části, karbamoylovou skupinou, mono-N- nebo di-N,N-alkylkarbamoylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v každé alkylové části, alkylsulfonylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku nebo mono-N- nebo di-N,N-alkylaminosulfonylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v každé alkylové části,

kde uvedené alkoxyskupiny s 1 až 4 atomy uhlíku, alkylové skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku, mono-N- nebo di-N,N-alkylaminoskupiny s 1 až 4 atomy uhlíku v každé alkylové části jsou popřípadě mono-substituovány hydroxyskupinou, alkanoylaminoskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkylsulfonamidoskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, aminoskupinou,

mono-N- nebo di-N,N-alkylaminoskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v každé alkylové části, mono-N- nebo di-N,N-alkylkarbamoylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v každé alkylové části, alkylsulfonylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku nebo mono-N- nebo di-N,N-alkylaminosulfonylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v každé alkylové části nebo jsou popřípadě substituovány jedním až pěti atomy fluoru, nebo jejich farmaceuticky přijatelné soli.

Výhodná skupina sloučenin, označená jako skupina KK, obsahuje sloučeniny obecného vzorce I, jak je uveden výše, kde Z je skupina obecného vzorce



kde R^2 je alkylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku, cykloalkylová skupina se 3 až 7 atomy uhlíku, M nebo M-alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, přičemž kterákoliv z předešlých alkylových částí s 1 až 4 atomy uhlíku popřípadě obsahuje jeden až devět atomů fluoru, tato alkylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku nebo cykloalkylová skupina se 3 až 4 atomy uhlíku je popřípadě mono- nebo di-substituována nezávisle hydroxyskupinou, alkoxyskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkylthioskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkylsulfinylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkylsulfonylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, mono-N- nebo di-N,N-alkylkarbamoylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v každé alkylové části nebo mono-N- nebo di-N,N-alkylaminosulfonylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v

každé alkylové části, a uvedená cykloalkylová skupina se 3 až 4 atomy uhlíku popřípadě obsahuje jeden až sedm atomů fluoru, kde M je částečně nasycený, zcela nasycený nebo zcela nenasycený pětičlenný až osmičlenný kruh, popřípadě obsahující jeden až tři heteroatomy nezávisle vybrané z kyslíku, síry a dusíku, nebo bicyklický kruh sestávající ze dvou kondensovaných částečně nasycených, zcela nasycených nebo zcela nenasycených tříčlenných až šestičlenných kruhů, nezávisle vybraných, popřípadě obsahujících jeden až čtyři heteroatomy nezávisle vybrané z dusíku, síry a kyslíku,

příčemž tento substituent M je popřípadě substituován na jednom kruhu, je-li monocyklický, nebo na jednom nebo obou kruzích, je-li bicyklický, na atomu uhlíku nebo dusíku až třemi substituenty nezávisle vybranými ze skupiny zahrnující R^6 , R^7 a R^8 , kde jeden z R^6 , R^7 a R^8 je popřípadě částečně nasycený, zcela nasycený nebo zcela nenasycený tříčlenný až sedmičlenný kruh, popřípadě obsahující jeden až tři heteroatomy vybrané nezávisle z kyslíku, síry a dusíku, popřípadě substituovaný alkylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku a kromě toho R^6 , R^7 a R^8 jsou popřípadě hydroxyskupina, nitroskupina, atom halogenu, alkoxyskupina s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxykarbonylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxylové části, alkylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku, formylová skupina, alkanoylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku, alkanoyloxyskupina s 1 až 4 atomy uhlíku, alkanoylaminoskupina s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxykarbonylaminoskupina s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxylové části, sulfonamidoskupina, alkylsulfonamidoskupina s 1 až 4 atomy uhlíku, aminoskupina, mono-N- nebo di-N,N-alkylaminoskupina s 1 až 4 atomy uhlíku v každé alkylové části, karbamoylová skupina, mono-N- nebo di-N,N-alkylkarbamoylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku v každé alkylové části, kyanoskupina, thioskupina, alkylthioskupina s 1 až 4 atomy uhlíku, alkylsulfinylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku, alkylsulfonylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku,

mono-N- nebo di-N,N-alkylaminosulfonylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku v každé alkylové části, alkenylová skupina se 2 až 4 atomy

uhlíku, alkinylová skupina se 2 až 4 atomy uhlíku nebo cykloalkenylová skupina s 5 až 7 atomy uhlíku,

kde uvedené alkoxy skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku, alkylové skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku, alkanoylové skupiny s 1 až 7 atomy uhlíku, alkylthioskupiny s 1 až 4 atomy uhlíku, mono-N- nebo di-N,N-alkylaminoskupiny s 1 až 4 atomy uhlíku v každé alkylové části nebo cykloalkylové skupiny se 3 až 7 atomy uhlíku jakožto substituenty R^6 , R^7 a R^8 jsou popřípadě mono-substituovány nezávisle hydroxyskupinou, alkoxykarbonylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxylové části, cykloalkylovou skupinou se 3 až 7 atomy uhlíku, alkanoylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkanoylaminoskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkanoyloxyskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxykarbonylaminoskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxylové části, sulfonamidoskupinou, alkylsulfonamidoskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, aminoskupinou, mono-N- nebo di-N,N-alkylaminoskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v každé alkylové části, karbamoylovou skupinou, mono-N- nebo di-N,N-alkylkarbamoylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v každé alkylové části, kyanoskupinou, thioskupinou, nitroskupinou, alkylthioskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkylsulfinylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkylsulfonylovou s 1 až 4 atomy uhlíku nebo mono-N- nebo di-N,N-alkylaminosulfonylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v každé alkylové části nebo jsou popřípadě substituovány jedním až devíti atomy fluoru,

R^3 je alkylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku, cykloalkylová skupina se 3 až 7 atomy uhlíku, fenyl nebo fenylalkylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, přičemž tato alkylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku je popřípadě

substituována jedním až devíti atomy fluoru, uvedený substituent R^3 je popřípadě mono- nebo di-substituován nezávisle alkoxy skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkylthioskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkylsulfinylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkylsulfonylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku nebo alkylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku,

nebo jejich farmaceuticky přijatelné soli.

Výhodná skupina sloučenin ze skupiny KK, označená jako skupina LL, obsahuje sloučeniny, kde R^3 je alkylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku, R^2 je fenyl, přičemž tento fenyl je popřípadě mono-substituován na atomu uhlíku zcela nasyceným nebo zcela nenasyceným pětičlenným až šestičlenným kruhem, popřípadě obsahujícím jeden až dva heteroatomy nezávisle vybrané z kyslíku, síry a dusíku, přičemž tento kruh je popřípadě mono-substituován alkylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, uvedený kruh R^2 je také popřípadě mono- nebo di-substituován nezávisle na atomu uhlíku hydroxyskupinou, atomem halogenu, alkoxy skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxykarbonylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxylové části, alkylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkanoylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkanoyloxyskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkanoylaminoskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxykarbonylaminoskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxylové části, sulfonamidoskupinou, alkylsulfonamidoskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, aminoskupinou, mono-N- nebo di-N,N-alkylaminoskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v každé alkylové části, karbamoylovou skupinou, mono-N- nebo di-N,N-alkylkarbamoylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v každé alkylové části, kyanoskupinou, alkylthioskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkylsulfinylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkylsulfonylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku nebo

mono-N- nebo di-N,N-alkylaminosulfonylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v každé alkylové části, kde uvedené alkoxy skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku, alkylové skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku, alkanoylové skupiny s 1 až 7 atomy uhlíku, alkylthioskupiny s 1 až 4 atomy uhlíku, mono-N- nebo di-N,N-alkylaminoskupiny s 1 až 4 atomy uhlíku v každé alkylové části jsou popřípadě mono-substituovány hydroxyskupinou, alkoxykarbonylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxylové části, alkanoylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkanoylaminoskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkanoyloxyskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxykarbonylaminoskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxylové části, sulfonamid skupinou, alkylsulfonamid skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, aminoskupinou, mono-N- nebo di-N,N-alkylaminoskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v každé alkylové části, karbamoylovou skupinou, mono-N- nebo di-N,N-alkylkarbamoylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v každé alkylové části, alkylthioskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkylsulfinylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkylsulfonylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku nebo mono-N- nebo di-N,N-alkylaminosulfonylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v každé alkylové části nebo jsou popřípadě substituovány jedním až devíti atomy fluoru, nebo jejich farmaceuticky přijatelné soli.

Výhodná skupina sloučenin ze skupiny KK, označená jako skupina MM, obsahuje sloučeniny, kde R^3 je alkylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku, R^2 je bicyklický kruh sestávající ze dvou kondensovaných pětičlenných a/nebo šestičlenných částečně nasycených, zcela nasycených nebo zcela nenasycených kruhů nezávisle vybraných, přičemž tento bicyklický kruh R^2 je popřípadě mono-substituován na atomu uhlíku zcela nasyceným nebo zcela nenasyceným pětičlenným až šestičlenným kruhem, popřípadě obsahujícím jeden až dva heteroatomy nezávisle vybrané z kyslíku, síry a

dusíku, přičemž tento kruh je popřípadě mono-substituován alkylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, uvedený bicyklický kruh R^2 je také popřípadě mono- nebo di-substituován nezávisle na atomu uhlíku hydroxyskupinou, atomem halogenu, alkoxy skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxykarbonylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxylové části, alkylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkanoylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkanoyloxyskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkanoylaminoskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxykarbonylaminoskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxylové části, sulfonamidoskupinou, alkylsulfonamidoskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, aminoskupinou, mono-N- nebo di-N,N-alkylaminoskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v každé alkylové části, karbamoylovou skupinou, mono-N- nebo di-N,N-alkylkarbamoylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v každé alkylové části, kyanoskupinou, alkylthioskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkylsulfinylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkylsulfonylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku nebo mono-N- nebo di-N,N-alkylaminosulfonylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v každé alkylové části, kde uvedené alkoxy skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku, alkylové skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku, alkanoylové skupiny s 1 až 7 atomy uhlíku, alkylthioskupiny s 1 až 4 atomy uhlíku, mono-N- nebo di-N,N-alkylaminoskupiny s 1 až 4 atomy uhlíku v každé alkylové části jsou popřípadě mono-substituovány hydroxyskupinou, alkoxykarbonylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxylové části, alkanoylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkanoylaminoskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkanoyloxyskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxykarbonylaminoskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxylové části, sulfonamidoskupinou, alkylsulfonamidoskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, aminoskupinou, mono-N- nebo di-N,N-alkylaminoskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v každé alkylové části, karbamoylovou skupinou, mono-N- nebo

di-N,N-alkylkarbamoylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v každé alkylové části, alkylthioskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkylsulfinylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkylsulfonylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku nebo mono-N- nebo di-N,N-alkylaminosulfonylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v každé alkylové části nebo jsou popřípadě substituovány jedním až devíti atomy fluoru, nebo jejich farmaceuticky přijatelné soli.

Výhodná skupina sloučenin ze skupiny KK, označená jako skupina NN, obsahuje sloučeniny, kde R^3 je alkylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku, R^2 je pětičlenný až šestičlenný monocyklický aromatický kruh obsahující jeden až dva heteroatomy nezávisle vybrané z kyslíku, síry a dusíku, uvedený kruh R^2 je popřípadě mono-substituován na atomu uhlíku zcela nasyceným nebo zcela nenasyceným pětičlenným až šestičlenným kruhem, popřípadě obsahujícím jeden až dva heteroatomy nezávisle vybrané z kyslíku, síry a dusíku, přičemž tento kruh je popřípadě mono-substituován alkylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, uvedený kruh R^2 je také popřípadě mono- nebo di-substituován nezávisle na atomu uhlíku nebo dusíku hydroxyskupinou, atomem halogenu, alkoxyskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxykarbonylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxylové části, alkylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkanoylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkanoyloxyskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkanoylaminoskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxykarbonylaminoskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxylové části, sulfonamidoskupinou, alkylsulfonamidoskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, aminoskupinou, mono-N- nebo di-N,N-alkylaminoskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v každé alkylové části, karbamoylovou skupinou, mono-N- nebo di-N,N-alkylkarbamoylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v každé alkylové části, kyanoskupinou, alkylthioskupinou s 1 až

4 atomy uhlíku, alkylsulfinylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkylsulfonylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku nebo mono-N- nebo di-N,N-alkylaminosulfonylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v každé alkylové části, kde uvedené alkoxy skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku, alkylové skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku, alkanoylové skupiny s 1 až 7 atomy uhlíku, alkylthioskupiny s 1 až 4 atomy uhlíku, mono-N- nebo di-N,N-alkylaminoskupiny s 1 až 4 atomy uhlíku v každé alkylové části jsou popřípadě mono-substituovány hydroxyskupinou, alkoxykarbonylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxylové části, alkanoylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkanoylaminoskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkanoyloxyskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxykarbonylaminoskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxylové části, sulfonamidoskupinou, alkylsulfonamidoskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, aminoskupinou, mono-N- nebo di-N,N-alkylaminoskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v každé alkylové části, karbamoylovou skupinou, mono-N- nebo di-N,N-alkylkarbamoylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v každé alkylové části, alkylthioskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkylsulfinylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkylsulfonylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku nebo mono-N- nebo di-N,N-alkylaminosulfonylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v každé alkylové části nebo jsou popřípadě substituovány jedním až devíti atomy fluoru, nebo jejich farmaceuticky přijatelné soli.

Výhodná skupina sloučenin ze skupiny KK, označená jako skupina OO, obsahuje sloučeniny, kde

R^3 je alkylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku,

R^2 je bicyklický kruh sestávající ze dvou kondensovaných pětičlenných a/nebo šestičlenných částečně nasycených, zcela nasycených nebo zcela nenasycených kruhů nezávisle vybraných, obsahujících jeden až tři heteroatomy nezávisle vybrané z dusíku, síry a kyslíku,

příčemž tento bicyklický kruh R^2 je popřípadě mono-substituován na atomu uhlíku nebo dusíku zcela nasyceným nebo zcela nenasyceným pětičlenným až šestičlenným kruhem, popřípadě obsahujícím jeden až dva heteroatomy nezávisle vybrané z kyslíku, síry a dusíku, přičemž tento kruh je popřípadě mono-substituován alkylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku,

uvedený bicyklický kruh R^2 je také popřípadě mono- nebo di-substituován nezávisle na atomu uhlíku nebo dusíku hydroxyskupinou, atomem halogenu, alkoxykupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxykarbonylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxylové části, alkylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkanoylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkanoyloxyskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkanoylaminoskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxykarbonylaminoskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxylové části, sulfonamidoskupinou, alkylsulfonamidoskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, aminoskupinou, mono-N- nebo di-N,N-alkylaminoskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v každé alkylové části, karbamoylovou skupinou, mono-N- nebo di-N,N-alkylkarbamoylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v každé alkylové části, kyanoskupinou, alkylthioskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkylsulfinylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkylsulfonylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku nebo mono-N- nebo di-N,N-alkylaminosulfonylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v každé alkylové části,

kde uvedené alkoxykupiny s 1 až 4 atomy uhlíku, alkylové skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku, alkanoylové skupiny s 1 až 7 atomy uhlíku, alkylthioskupiny s 1 až 4 atomy uhlíku, mono-N- nebo di-N,N-alkylaminoskupiny s 1 až 4 atomy uhlíku v každé alkylové části jsou popřípadě mono-substituovány hydroxyskupinou, alkoxykarbonylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxylové části, alkanoylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkanoylaminoskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku,

alkanoyloxyskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxykarbonylaminoskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxylové části, sulfonamid skupinou, alkylsulfonamid skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, aminoskupinou, mono-N- nebo di-N,N-alkylaminoskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v každé alkylové části, karbamoylovou skupinou, mono-N- nebo di-N,N-alkylkarbamoylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v každé alkylové části, alkylthioskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkylsulfinylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkylsulfonylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku nebo mono-N- nebo di-N,N-alkylaminosulfonylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v každé alkylové části nebo jsou popřípadě substituovány jedním až devíti atomy fluoru, nebo jejich farmaceuticky přijatelné soli.

Dalším znakem předloženého vynálezu jsou estery:
 5-cyklopropyl-1-(2-trifluormethylfenyl)-1H-pyrazol-4-karboxylát,
 5-methyl-1-(6-chinolinyl)-1H-pyrazol-4-karboxylát,
 5-methyl-1-naftalenyl-1H-pyrazol-4-karboxylát,
 5-cyklopropyl-1-(chinolin-8-yl)-1H-pyrazol-4-karboxylát,
 5-cyklopropyl-1-(chinolin-5-yl)-1H-pyrazol-4-karboxylát,
 5-ethyl-1-(chinolin-5-yl)-1H-pyrazol-4-karboxylát, nebo
 n-butyl-1-(isochinolin-5-yl)-3-methyl-1H-pyrazol-4-karboxylát,
 kde uvedenými estery jsou benzylová skupina, alkylová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku nebo cykloalkylová skupina se 4 až 8 atomy uhlíku, přičemž uvedená cykloalkylová skupina se 4 až 8 atomy uhlíku je popřípadě mono-substituována alkylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, nebo soli těchto esterů.

Ještě dalším rysem předloženého vynálezu jsou následující sloučeniny:

5-methyl-2-(5-chinolinyl)-2H-1,2,3-triazol-4-karboxylová kyselina,

23.08.00

5-methyl-2-(5-isochinolinyl)-2H-1,2,3-triazol-4-karboxylová
kyselina,
2-(1-naftalenyl)-5-methyl-2H-1,2,3-triazol-4-karboxylová
kyselina,
5-methyl-1-(6-chinolinyl)-1H-pyrazol-4-karboxylová kyselina,
5-methyl-1-naftalenyl-1H-pyrazol-4-karboxylová kyselina,
5-cyklopropyl-1-(chinolin-8-yl)-1H-pyrazol-4-karboxylová
kyselina,
5-cyklopropyl-1-(2-trifluormethylfenyl)-1H-pyrazol-4-karboxy-
lová kyselina,
5-ethyl-1-(chinolin-5-yl)-1H-pyrazol-4-karboxylová kyselina,
5-cyklopropyl-1-(chinolin-5-yl)-1H-pyrazol-4-karboxylová
kyselina nebo
1-(isochinolin-5-yl)-3-methyl-1H-pyrazol-4-karboxylová
kyselina,
nebo jejich chloridy nebo soli těchto sloučenin nebo chloridy
těchto kyselin.

Dále se vynález týká způsobu léčení savců (například lidí), majících onemocnění nebo stav zprostředkovaný NHE-1 podáváním farmaceuticky přijatelného množství sloučeniny obecného vzorce I, jejího profarmaka nebo farmaceuticky přijatelné soli této sloučeniny nebo jejího profarmaka těmto savcům.

Dále se vynález týká způsobu snižování poškození tkáně (například podstatného zamezení poškození tkáně, vyvolání ochrany tkáně) vzniklého z ischemie, přičemž tento způsob spočívá v podávání terapeuticky účinného množství sloučeniny obecného vzorce I, jejího profarmaka nebo farmaceuticky přijatelné soli této sloučeniny nebo tohoto profarmaka savcům (například ženám nebo mužům), kteří potřebují toto ošetření.

Vhodnými ischemickými tkáněmi vzato jednotlivě nebo jako skupina ischemických tkání jsou tkáně srdeční, mozkové, jaterní, ledvinové, plicní, střevní, tkáně kosterních svalů, tkáně slezinné, pankreatické, nervové, míšní, sítnicové, cévní nebo intestinální.

Zejména vhodnou ischemickou tkání je tkáň srdeční.

Je obzvláště výhodné podávat sloučeniny podle vynálezu k prevenci perioperačního ischemického poškození myokardu.

Výhodně se sloučeniny podle vynálezu podávají profylakticky.

K ischemickému poškození může docházet během transplantace orgánů.

S výhodou se sloučeniny podle vynálezu podávají před, během nebo krátce po srdečním chirurgickém zákroku nebo ne-srdečním chirurgickém zákroku.

Podle jednoho provedení vynálezu se sloučenina obecného vzorce I podává lokálně.

Výhodná dávka je asi 0,001 až 100 mg/kg/den sloučeniny obecného vzorce I, ve formě jejího profarmaka. Obzvláště výhodná dávka je asi 0,01 až 50 mg/kg/den sloučeniny obecného

vzorce I, jejího profarmaka nebo farmaceuticky přijatelné soli této sloučeniny nebo jejího profarmaka.

Dalším znakem předloženého vynálezu je způsob snižování poškození tkáně myokardu (například v podstatě prevence poškození tkáně, vyvolání ochrany tkáně) během chirurgického zákroku (například chirurgického zákroku typu srdečního bypassu štěpem koronární arterie (CABG), vaskulárního chirurgického zákroku, perkutánní transluminální koronární angioplastie (PTCA) nebo perkutánního transluminálního koronárního zákroku (PTCI), transplantace orgánů, nebo jiných ne-srdečních chirurgických zákroků), přičemž tento způsob spočívá v podávání terapeuticky účinného množství sloučeniny obecného vzorce I, jejího profarmaka nebo farmaceuticky přijatelné soli této sloučeniny nebo jejího profarmaka savcům (například ženám nebo mužům).

Dalším znakem tohoto vynálezu je způsob snižování poškození tkáně myokardu (například v podstatě prevence poškození tkáně, vyvolání ochrany tkáně) u pacientů s právě probíhajícími srdečními (akutními koronárními syndromy, například infarktem myokardu nebo nestabilní anginou) nebo mozgovými ischemickými příhodami (například mrtvicí), přičemž způsob spočívá v podávání terapeuticky účinného množství sloučeniny obecného vzorce I, jejího profarmaka nebo farmaceuticky přijatelné soli této sloučeniny nebo jejího profarmaka savcům (například ženám nebo mužům).

Dalším znakem tohoto vynálezu je stálý způsob snižování poškození tkáně myokardu (například v podstatě prevence poškození tkáně, vyvolání ochrany tkáně) u pacientů s diagnostikovaným koronárním srdečním onemocněním (například s předcházejícím infarktem myokardu nebo nestabilní anginou) nebo u pacientů, kde je vysoké riziko infarktu myokardu (věk >65 a při dvou nebo více rizikových faktorech koronárního srdečního onemocnění), přičemž tento způsob spočívá v podávání terapeuticky účinného množství sloučeniny obecného vzorce I,

jejího profarmaka nebo farmaceuticky přijatelné soli této sloučeniny nebo jejího profarmaka savcům (například ženám nebo mužům).

Dalším znakem tohoto vynálezu je způsob prevence ischemického poškození, který spočívá ve stálém podávání terapeuticky účinného množství sloučeniny obecného vzorce I, jejího profarmaka nebo farmaceuticky přijatelné soli této sloučeniny nebo jejího profarmaka savcům, kteří potřebují toto ošetření.

Dalším znakem tohoto vynálezu je způsob léčení kardiovaskulárních onemocnění, který spočívá v podávání terapeuticky účinného množství sloučeniny obecného vzorce I, jejího profarmaka nebo farmaceuticky přijatelné soli této sloučeniny nebo jejího profarmaka savcům (například ženám nebo mužům).

Dalším znakem tohoto vynálezu je způsob léčení arteriosklerosy, který spočívá v podávání terapeuticky účinného množství sloučeniny obecného vzorce I, jejího profarmaka nebo farmaceuticky přijatelné soli této sloučeniny nebo jejího profarmaka savcům (například ženám nebo mužům).

Dalším znakem tohoto vynálezu je způsob léčení hypertenze, který spočívá v podávání terapeuticky účinného množství sloučeniny obecného vzorce I, jejího profarmaka nebo farmaceuticky přijatelné soli této sloučeniny nebo jejího profarmaka savcům (například ženám nebo mužům).

Dalším znakem tohoto vynálezu je způsob léčení arytmie, který spočívá v podávání terapeuticky účinného množství sloučeniny obecného vzorce I, jejího profarmaka nebo farmaceuticky přijatelné soli této sloučeniny nebo jejího profarmaka savcům (například ženám nebo mužům).

Dalším znakem tohoto vynálezu je způsob léčení anginy pectoris, který spočívá v podávání terapeuticky účinného množství sloučeniny obecného vzorce I, jejího profarmaka nebo

farmaceuticky přijatelné soli této sloučeniny nebo jejího profarmaka savcům (například ženám nebo mužům).

Dalším znakem tohoto vynálezu je způsob léčení srdeční hypertrofie, který spočívá v podávání terapeuticky účinného množství sloučeniny obecného vzorce I, jejího profarmaka nebo farmaceuticky přijatelné soli této sloučeniny nebo jejího profarmaka savcům (například ženám nebo mužům).

Dalším znakem tohoto vynálezu je způsob léčení ledvinových onemocnění, který spočívá v podávání terapeuticky účinného množství sloučeniny obecného vzorce I, jejího profarmaka nebo farmaceuticky přijatelné soli této sloučeniny nebo jejího profarmaka savcům (například ženám nebo mužům).

Dalším znakem tohoto vynálezu je způsob léčení komplikací při diabetu, který spočívá v podávání terapeuticky účinného množství sloučeniny obecného vzorce I, jejího profarmaka nebo farmaceuticky přijatelné soli této sloučeniny nebo jejího profarmaka savcům (například ženám nebo mužům).

Dalším znakem tohoto vynálezu je způsob léčení restenozy, který spočívá v podávání terapeuticky účinného množství sloučeniny obecného vzorce I, jejího profarmaka nebo farmaceuticky přijatelné soli této sloučeniny nebo jejího profarmaka savcům (například ženám nebo mužům).

Dalším znakem tohoto vynálezu je způsob léčení chorob bujení buněk, který spočívá v podávání terapeuticky účinného množství sloučeniny obecného vzorce I, jejího profarmaka nebo farmaceuticky přijatelné soli této sloučeniny nebo jejího profarmaka savcům (například ženám nebo mužům).

Dalším znakem tohoto vynálezu je způsob léčení rakovinových onemocnění, který spočívá v podávání terapeuticky účinného množství sloučeniny obecného vzorce I, jejího profarmaka nebo farmaceuticky přijatelné soli této sloučeniny nebo jejího profarmaka savcům (například ženám nebo mužům).

Dalším znakem tohoto vynálezu je způsob léčení fibrotických onemocnění, který spočívá v podávání terapeuticky

23.08.00

účinného množství sloučeniny obecného vzorce I, jejího profarmaka nebo farmaceuticky přijatelné soli této sloučeniny nebo jejího profarmaka savcům (například ženám nebo mužům).

Dalším znakem tohoto vynálezu je způsob léčení glomerulární nefrosklerosy, který spočívá v podávání terapeuticky účinného množství sloučeniny obecného vzorce I, jejího profarmaka nebo farmaceuticky přijatelné soli této sloučeniny nebo jejího profarmaka savcům (například ženám nebo mužům).

Dalším znakem tohoto vynálezu je způsob léčení hypertrofie nebo hyperplasie orgánů, který spočívá v podávání terapeuticky účinného množství sloučeniny obecného vzorce I, jejího profarmaka nebo farmaceuticky přijatelné soli této sloučeniny nebo jejího profarmaka savcům (například ženám nebo mužům).

Dalším znakem tohoto vynálezu je způsob léčení fibrosy plic, který spočívá v podávání terapeuticky účinného množství sloučeniny obecného vzorce I, jejího profarmaka nebo farmaceuticky přijatelné soli této sloučeniny nebo jejího profarmaka savcům (například ženám nebo mužům).

Dalším znakem tohoto vynálezu je způsob léčení mozkových ischemických onemocnění, který spočívá v podávání terapeuticky účinného množství sloučeniny obecného vzorce I, jejího profarmaka nebo farmaceuticky přijatelné soli této sloučeniny nebo jejího profarmaka savcům (například ženám nebo mužům).

Dalším znakem tohoto vynálezu je způsob léčení srdeční mrtvice, který spočívá v podávání terapeuticky účinného množství sloučeniny obecného vzorce I, jejího profarmaka nebo farmaceuticky přijatelné soli této sloučeniny nebo jejího profarmaka savcům (například ženám nebo mužům).

Dalším znakem tohoto vynálezu je způsob léčení dysfunkce myokardu, který spočívá v podávání terapeuticky účinného množství sloučeniny obecného vzorce I, jejího profarmaka nebo

farmaceuticky přijatelné soli této sloučeniny nebo jejího profarmaka savcům (například ženám nebo mužům).

Dalším znakem tohoto vynálezu je způsob léčení cerebrovaskulárních onemocnění, který spočívá v podávání terapeuticky účinného množství sloučeniny obecného vzorce I, jejího profarmaka nebo farmaceuticky přijatelné soli této sloučeniny nebo jejího profarmaka savcům (například ženám nebo mužům).

Dalším znakem tohoto vynálezu je způsob léčení hypertrofie nebo hyperplasie orgánů, který spočívá v podávání terapeuticky účinného množství sloučeniny obecného vzorce I, jejího profarmaka nebo farmaceuticky přijatelné soli této sloučeniny nebo jejího profarmaka savcům (například ženám nebo mužům).

Předložený vynález se také týká farmaceutických prostředků, které obsahují terapeuticky účinné množství sloučeniny obecného vzorce I, jejího profarmaka nebo farmaceuticky přijatelné soli této sloučeniny nebo jejího profarmaka a farmaceuticky přijatelný nosič.

Předložený vynález se také týká farmaceutických prostředků pro snižování poškození tkáně vzniklé ischemií, které obsahují terapeuticky účinné množství sloučeniny obecného vzorce I, jejího profarmaka nebo farmaceuticky přijatelné soli této sloučeniny nebo jejího profarmaka a farmaceuticky přijatelný nosič.

Dále se vynález týká kombinací sloučeniny obecného vzorce I, jejího profarmaka nebo farmaceuticky přijatelné soli této sloučeniny nebo jejího profarmaka s dalšími sloučeninami popsány níže.

Dále se vynález týká farmaceutických prostředků obsahujících sloučeninu obecného vzorce I, její profarmakum nebo farmaceuticky přijatelnou sůl této sloučeniny nebo jejího profarmaka a kardiovaskulární látku a použití těchto

prostředků pro snižování poškození tkáně vzniklé při ischemii tkáně u savců (například lidí, mužů nebo žen).

V těchto farmaceutických prostředcích a při způsobech léčení jsou výhodnými sloučeninami obecného vzorce I sloučeniny zahrnující výhodné skupiny sloučenin popsanych výše jako skupina A až skupina OO.

Dalším znakem tohoto vynálezu je způsob snižování poškození tkáně (například v podstatě prevence poškození tkáně, vyvolání ochrany tkáně) vzniklé nebo mohoucí vznikat při ischemii, který spočívá v podávání savcům (například lidem, ženám a mužům)

a. první sloučeniny, přičemž touto první sloučeninou je sloučenina obecného vzorce I, její profarmakum nebo farmaceuticky přijatelná sůl této sloučeniny nebo jejího profarmaka, a

b. druhé sloučeniny, přičemž touto druhou sloučeninou je kardiovaskulární látka,

kde množství první a druhé sloučeniny vyvolá terapeutický účinek.

Dalším znakem tohoto vynálezu je souprava obsahující:

a. terapeuticky účinné množství sloučeniny obecného vzorce I, jejího profarmaka nebo farmaceuticky přijatelné soli této sloučeniny nebo jejího profarmaka a farmaceuticky přijatelný nosič, pojídlo nebo ředidlo v první dávkové formě,

b. terapeuticky účinné množství kardiovaskulárního látky a farmaceuticky přijatelný nosič, pojídlo nebo ředidlo v druhé dávkové formě, a

c. pomůcku pro obsah první a druhé dávkové formy, ve které množství první a druhé sloučeniny dohromady působí terapeutický účinek.

Ve výše uvedených kombinovaných prostředcích, kombinačních způsobech a soupravách jsou výhodnými kardiovaskulárními látkami například β -blokátory (například acebutolol, atenolol, bopindolol, labetolol, mepindolol,

nadolol, oxprenol, pindolol, propranolol, sotalol), blokátory kalciových kanálků (například amlodipine, nifedipine, nisoldipine, nitrendipine, verapamil), otevírače draslíkových kanálků, adenosin, agonisty adenosinu, ACE inhibitory (například captopril, enalapril), nitráty (například isosorbid dinitrát, isosorbid 5-mononitrát, glyceryltrinitrát), diuretika (například hydrochlorothiazide, indapamide, piretanide, xipamide), glykosidy (například digoxin, metildigoxin), thrombolytika (například tPA), inhibitory destiček (například reopro), aspirin, dipyridamol, chlorid draselný, clonidine, prazosin nebo agonisty adenosin A₂ receptoru.

Ve výše uvedených kombinovaných prostředcích, kombinačních způsobech a soupravách zahrnují výhodné sloučeniny obecného vzorce I výhodné skupiny sloučenin popsané výše jako skupina A až skupina OO.

Vynález se také týká farmaceutického kombinovaného prostředku obsahujícího terapeuticky účinné množství prostředku obsahujícího první sloučeninu, kterou je sloučenina obecného vzorce I, její profarmakum nebo farmaceuticky přijatelná sůl této sloučeniny nebo jejího profarmaka, druhou sloučeninu, kterou je inhibitor glykogenfosforylasy a/nebo popřípadě farmaceutický nosič, pojídlo nebo ředidlo.

Dále se vynález týká způsobu snižování poškození tkáně (například v podstatě prevence poškození tkáně, vyvolání ochrany tkáně) vzniklé, nebo které může vzniknout, při ischemii, přičemž tento způsob spočívá v podávání savcům (například ženám nebo mužům)

a. první sloučeniny, kterou je sloučenina obecného vzorce I, její profarmakum nebo farmaceuticky přijatelná sůl této sloučeniny nebo jejího profarmaka, a

23.08.08

b. druhé sloučeniny, kterou je inhibitor glykogenfosforylasy, kde množství první a druhé sloučeniny vyvolá terapeutický účinek.

Dalším znakem vynálezu je souprava obsahující:

- a. terapeuticky účinné množství sloučeniny obecného vzorce I, jejího profarmaka nebo farmaceuticky přijatelné soli této sloučeniny nebo jejího profarmaka a farmaceuticky přijatelný nosič, pojidlo nebo ředidlo v první dávkové formě,
- b. terapeuticky účinné množství inhibitoru glykogenfosforylasy a farmaceuticky přijatelný nosič, pojidlo nebo ředidlo v druhé dávkové formě, a
- c. pomůcku pro obsah první a druhé dávkové formy, ve které množství první a druhé sloučeniny působí terapeutický účinek.

Ve výše uvedených kombinovaných prostředcích, kombinačních způsobech a soupravách zahrnují výhodné sloučeniny obecného vzorce I výhodné skupiny sloučenin popsané výše jako skupina A až skupina OO.

Ve výše uvedených kombinovaných prostředcích, kombinačních způsobech a soupravách jsou výhodnými inhibitory glykogenfosforylasy

[(1S)-((R)-hydroxy-dimethyl-karbamoyl-methyl)-2-fenyl-ethyl]-amid 5-chlor-1H-indol-2-karboxylové kyseliny,

{(1S)-[(R)-hydroxy-(methoxy-methyl-karbamoyl)-methyl]-2-fenyl-ethyl}-amid 5,6-dichlor-1H-indol-2-karboxylové kyseliny,

{(1S)-[(R)-hydroxy-(methoxy-methyl-karbamoyl)-methyl]-2-fenyl-ethyl}amid 5-chlor-1H-indol-2-karboxylové kyseliny,

((1S)-{(R)-hydroxy-[(2-hydroxy-ethyl)-methyl-karbamoyl]-methyl}-2-fenylethyl)-amid 5-chlor-1H-indol-2-karboxylové kyseliny,

{(1S)-[(R)-hydroxy-(methyl-pyridin-2-yl-karbamoyl)-methyl]-2-fenylethyl}-amid 5-chlor-1H-indol-2-karboxylové kyseliny nebo

23.08.00

((1S)-{(R)-hydroxy-[methyl-(2-pyridin-2-yl-ethyl)-karbamoyl]-methyl}-2-fenyl-ethyl)-amid 5-chlor-1H-indol-2-karboxylové kyseliny.

[(1S)-benzyl-(2R)-hydroxy-3-(4-methyl-piperazin-1-yl)-3-oxo-propyl]-amid 5-chlor-1H-indol-2-karboxylové kyseliny hydrochlorid,

[(1S)-benzyl-(2R)-hydroxy-3-(3-hydroxy-azetidin-1-yl)-3-oxo-propyl]-amid 5-chlor-1H-indol-2-karboxylové kyseliny,

((1S)-benzyl-(2R)-hydroxy-3-isoxazolidin-2-yl-3-oxo-propyl)-amid 5-chlor-1H-indol-2-karboxylové kyseliny,

((1S)-benzyl-(2R)-hydroxy-3-[1,2]oxazinan-2-yl-3-oxo-propyl)-amid 5-chlor-1H-indol-2-karboxylové kyseliny,

[(1S)-benzyl-(2R)-hydroxy-3-((3S)-hydroxy-pyrrolidin-1-yl)-3-oxo-propyl]-amid 5-chlor-1H-indol-2-karboxylové kyseliny,

[(1S)-benzyl-3-((3S,4S)-dihydroxy-pyrrolidin-1-yl)-(2R)-hydroxy-3-oxo-propyl]-amid 5-chlor-1H-indol-2-karboxylové kyseliny,

[(1S)-benzyl-3-((3R,4S)-dihydroxy-pyrrolidin-1-yl)-(2R)-hydroxy-3-oxo-propyl]-amid 5-chlor-1H-indol-2-karboxylové kyseliny nebo

((1S)-benzyl-(2R)-hydroxy-3-morfolin-4-yl-3-oxo-propyl)-amid 5-chlor-1H-indol-2-karboxylové kyseliny.

[(1S)-benzyl-2-(3-hydroxyimino-pyrrolidin-1-yl)-2-oxo-ethyl]-amid 5-chlor-1H-indol-2-karboxylové kyseliny,

[2-(cis-3,4-dihydroxy-pyrrolidin-1-yl)-2-oxo-ethyl]-amid 5-chlor-1H-indol-2-karboxylové kyseliny,

[2-((3S,4S)-dihydroxy-pyrrolidin-1-yl)-2-oxo-ethyl]-amid 5-chlor-1H-indol-2-karboxylové kyseliny,

[(1S)-benzyl-2-(cis-3,4-dihydroxy-pyrrolidin-1-yl)-2-oxo-ethyl]-amid 5-chlor-1H-indol-2-karboxylové kyseliny,

[2-(1,1-dioxo-thiazolidin-3-yl)-2-oxo-ethyl]-amid 5-chlor-1H-indol-2-karboxylové kyseliny,

(2-oxo-2-thiazolidin-3-yl-ethyl)-amid 5-chlor-1H-indol-2-karboxylové kyseliny,

[(1S)-(4-fluor-benzyl)-2-(4-hydroxy-piperidin-1-yl)-2-oxo-ethyl]-amid 5-chlor-1H-indol-2-karboxylové kyseliny,
 [(1S)-benzyl-2-((3RS)-hydroxy-piperidin-1-yl)-2-oxo-ethyl]-amid 5-chlor-1H-indol-2-karboxylové kyseliny,
 [2-oxo-2-((1RS)-oxo-1-thiazolidin-3-yl)-ethyl]-amid 5-chlor-1H-indol-2-karboxylové kyseliny,
 [(1S)-(2-fluor-benzyl)-2-(4-hydroxy-piperidin-1-yl)-2-oxo-ethyl]-amid 5-chlor-1H-indol-2-karboxylové kyseliny,
 [(1S)-benzyl-2-((3S,4S)-dihydroxy-pyrrolidin-1-yl)-2-oxo-ethyl]-amid 5-chlor-1H-indol-2-karboxylové kyseliny,
 [(1S)-benzyl-2-(3-hydroxy-azetidin-1-yl)-2-oxo-ethyl]-amid 5-chlor-1H-indol-2-karboxylové kyseliny,
 [(1S)-benzyl-2-(3-hydroxyimino-azetidin-1-yl)-2-oxo-ethyl]-amid 5-chlor-1H-indol-2-karboxylové kyseliny nebo
 [(1S)-benzyl-2-(4-hydroxyimino-piperidin-1-yl)-2-oxo-ethyl]-amid 5-chlor-1H-indol-2-karboxylové kyseliny.

Vynález se také týká farmaceutického kombinovaného prostředku obsahujícího terapeuticky účinné množství prostředku obsahujícího první sloučeninu, kterou je sloučenina obecného vzorce I, její profarmakum nebo farmaceuticky přijatelná sůl této sloučeniny nebo jejího profarmaka, druhou sloučeninu, kterou je inhibitor aldosreduktasy a/nebo popřípadě farmaceutický nosič, pojídlo nebo ředidlo.

Dalším znakem tohoto vynálezu je způsob snižování poškození tkáně (například v podstatě prevence poškození tkáně, vyvolání ochrany tkáně) vzniklé nebo které může vzniknout při ischemii, přičemž tento způsob spočívá v podávání savcům (například ženám nebo mužům)

a. první sloučeniny, kterou je sloučenina obecného vzorce I, její profarmakum nebo farmaceuticky přijatelná sůl této sloučeniny nebo jejího profarmaka,

b. druhé sloučeniny, kterou je inhibitor aldosreduktasy,

při kterém množství první a druhé sloučeniny působí terapeutický účinek.

Dalším znakem tohoto vynálezu je souprava obsahující:

- a. terapeuticky účinné množství sloučeniny obecného vzorce I, jejího profarmaka nebo farmaceuticky přijatelné soli této sloučeniny nebo jejího profarmaka a farmaceuticky přijatelný nosič, pojidlo nebo ředidlo v první dávkové formě,
- b. terapeuticky účinné množství inhibitoru aldosreduktasy a farmaceuticky přijatelný nosič, pojidlo nebo ředidlo v druhé dávkové formě, a
- c. pomůcku pro obsah první a druhé dávkové formy, ve které množství první a druhé sloučeniny působí terapeutický účinek.

Ve výše uvedených kombinovaných prostředcích, kombinačních způsobech a soupravách zahrnují výhodné sloučeniny obecného vzorce I výhodné skupiny sloučenin popsané výše jako skupina A až skupina OO.

Ve výše uvedených kombinovaných prostředcích, kombinačních způsobech a soupravách je výhodným inhibitorem aldosreduktasy zopolrestat, což je 3,4-dihydro-4-oxo-3-[[5-trifluormethyl)-2-benzothiazolyl]methyl]ester 1-ftalazin-octové kyseliny.

Při způsobech léčení aplikováním kombinací popsanych výše jsou výhodné způsoby podávání, aplikace atd.

Vhodnými ischemickými tkáněmi vzato jednotlivě nebo jako skupina ischemických tkání jsou tkáně srdeční, mozkové, jaterní, ledvinové, plicní, střevní, tkáně kosterních svalů, tkáně slezinné, pankreatické, nervové, míšní, sítnicové, cévní nebo intestinální.

Zejména vhodnou ischemickou tkání je tkáň srdeční.

Je obzvláště výhodné podávat sloučeniny podle vynálezu k prevenci perioperačního ischemického poškození myokardu.

Výhodně se sloučeniny podle vynálezu podávají profylakticky.

K ischemickému poškození může docházet během transplantace orgánů.

S výhodou se sloučeniny podle vynálezu podávají před, během nebo krátce po srdečním chirurgickém zákroku nebo ne-srdečním chirurgickém zákroku.

Podle jednoho provedení vynálezu se sloučeniny obecného vzorce I podávají lokálně.

Při jednom provedení tohoto způsobu se sníží poškození tkáně myokardu během chirurgického zákroku.

Při dalším provedení tohoto způsobu se sníží poškození tkáně myokardu u pacientů s právě probíhajícími srdečními nebo cerebrálními ischemickými příhodami.

Při ještě dalším provedení tohoto způsobu se sníží poškození tkáně myokardu stálým podáváním této kombinace pacientům s diagnostikovaným koronárním srdečním onemocněním.

Výrazem "snížení" se míní částečná prevence nebo prevence, která, i když je větší než při užívání žádné sloučeniny nebo při užívání placeba, je menší než 100 % kromě v podstatě totální prevence.

Výrazem "poškození vzniklé při ischemii" se míní podmínky přímo spojené se sníženým tokem krve ke tkáni, například způsobené sraženinou nebo ucpáním krevní cévy, která dodává krev dané tkáni a která vede, mezi jiným, ke sníženému transportu kyslíku k této tkáni, zhoršení výkonnosti tkáně, dysfunkci tkáně a/nebo nekrose. Alternativně, kde průtok krve nebo perfuse orgánů mohou být kvantitativně přijatelné, kapacita přenášení kyslíku krví nebo perfusí orgánů může být snížena, například v hypoxickém prostředí, může tak dojít ke snížení dodávky kyslíku tkáni a zhoršení výkonnosti tkáně, dysfunkci tkáně a/nebo nekrose tkáně.

Výrazem "léčení" se míní preventivní (například profylaktické) a zmírňující léčení.

Výrazem "farmaceuticky přijatelný" se míní, že nosič, ředidlo, pomocné látky a/nebo sůl musí být kompatibilní s ostatními složkami přípravku a ne škodlivé pro příjemce.

Výraz "profarmakum" se používá pro sloučeniny, které jsou prekursory léčiva, které po podání uvolňují léčivo in vivo stejným chemickým nebo fyziologickým procesem (například profarmakum použité při fyziologickém pH nebo působením enzymu se převede na požadovanou formu léčiva).

Jako příklady pětičlenných až šestičlenných aromatických kruhů, popřípadě obsahujících jeden nebo dva heteroatomy nezávisle vybrané z kyslíku, dusíku a síry, lze uvést fenyl, furyl, thienyl, pyrrolyl, oxazolyl, thiazolyl, imidazolyl, pyrazolyl, isoxazolyl, isothiazolyl, pyridinyl, pyridazinyl, pyrimidinyl a pyrazinyl.

Jako příklady částečně nasycených, zcela nasycených nebo zcela nenasyčených pětičlenných až osmičlenných kruhů, popřípadě obsahujících jeden až tři heteroatomy nezávisle vybrané z kyslíku, síry a dusíku, lze uvést cyklopentyl, cyklohexyl, cykloheptyl, cyklooktyl a fenyl. Dalšími příklady pětičlenných kruhů jsou furyl, thienyl, pyrrolyl, 2-pyrrolinyl, 3-pyrrolinyl, pyrrolidinyl, 1,3-dioxolanyl, oxazolyl, thiazolyl, imidazolyl, 2H-imidazolyl, 2-imidazolinyl, imidazolidinyl, pyrazolyl, 2-pyrazolinyl, pyrazolidinyl, isoxazolyl, isothiazolyl, 1,2-dithiolyl, 1,3-dithiolyl, 3H-1,2-oxathiolyl, 1,2,3-oxadiazolyl, 1,2,4-oxadiazolyl, 1,2,5-oxadiazolyl, 1,3,4-oxadiazolyl, 1,2,3-triazolyl, 1,2,4-triazolyl, 1,3,4-thiadiazolyl, 3H-1,2,3-dioxazolyl, 1,2,4-dioxazolyl, 1,3,2-dioxazolyl, 1,3,4-dioxazolyl, 5H-1,2,5-oxathiazolyl a 1,3-oxathiolyl.

Příklady šestičlenných kruhů jsou 2H-pyranyl, 4H-pyranyl, pyridinyl, piperidinyl, 1,2-dioxinyl, 1,3-dioxinyl, 1,4-dioxanyl, morfolinyl, 1,4-dithianyl, thiomorfolinyl, pyridazinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, piperazinyl, 1,3,5-triazinyl, 1,2,4-triazinyl, 1,2,3-triazinyl,

23.08.00

1,3,5-trithianyl, 4H-1,2-oxaziny, 2H-1,3-oxaziny,
 6H-1,3-oxaziny, 6H-1,2-oxaziny, 1,4-oxaziny,
 2H-1,2-oxaziny, 4H-1,4-oxaziny, 1,2,5-oxathiaziny,
 1,4-oxaziny, o-isoxaziny, p-isoxaziny, 1,2,5-oxathiaziny,
 1,2,6-oxathiaziny a 1,4,2-oxadiaziny.

Příklady sedmičlenných kruhů jsou azepiny, oxepiny, thiepy a 1,2,4-diazepiny.

Příklady osmičlenných kruhů jsou cyklooktyl, cyklookteny a cyklooktadieny.

Příklady bicyklických kruhů sestávajících ze dvou kondensovaných částečně nasycených, zcela nasycených nebo zcela nenasyčených pětičlenných a/nebo šestičlenných kruhů nezávisle vybraných, popřípadě obsahujících jeden až čtyři heteroatomy nezávisle vybrané z dusíku, síry a kyslíku jsou indoliziny, indoly, isoindoly, indoliny, cyklopenta(b)pyridiny, pyrano(3,4-b)pyrroly, benzofury, isobenzofury, benzo(b)thieny, benzo(c)thieny, 1H-indazoly, indoxaziny, benzoxazoly, anthranily, benzimidazoly, benzthiazoly, puriny, chinoliny, isochinoliny, cinnoliny, ftalaziny, chinazoliny, chinoxaliny, 1,8-naftyridiny, pteridiny, indeny, isoindeny, nafty, tetraliny, dekaliny, 2H-1-benzopyrany, pyrido(3,4-b)-pyridiny, pyrido(3,2-b)-pyridiny, pyrido(4,3-b)-pyridiny, 2H-1,3-benzoxaziny, 2H-1,4-benzoxaziny, 1H,-2,3-benzoxaziny, 4H-3,1-benzoxaziny, 2H-1,2-benzoxaziny a 4H-1,4-benzoxaziny.

Alkylenem se míní nasycený uhlovodík (s přímým nebo rozvětveným řetězcem), kde je z každého koncového atomu uhlíku odstraněn atom vodíku. Jako příklady takových skupin (za předpokladu, že naznačená délka zahrnuje zvláštní příklad) jsou methylen, ethylen, propylen, butylen, pentylen, hexylen, heptylen).

Atomem halogenu se míní atom chloru, bromu, jodu a fluoru.

Alkylovou skupinou se míní nasycený uhlovodík s přímým řetězcem nebo nasycený uhlovodík s rozvětveným řetězcem. Jako příklady takových alkylových skupin (za předpokladu, že naznačená délka zahrnuje zvláštní příklad) jsou methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, sek.butyl, terc.butyl, pentyl, isopentyl, neopentyl, terc.pentyl, 1-methylbutyl, 2-methylbutyl, 3-methylbutyl, hexyl, isohexyl, heptyl a oktyl.

Alkoxyskupinou se míní nasycená alkylová skupina s přímým řetězcem nebo nasycená alkylová skupina s rozvětveným řetězcem vázaná přes atom kyslíku. Jako příklady takových alkoxyskupin (za předpokladu, že naznačená délka zahrnuje zvláštní příklad) jsou methoxyskupina, ethoxyskupina, propoxyskupina, isopropoxyskupina, butoxyskupina, isobutoxyskupina, terc.butoxyskupina, pentoxyskupina, isopentoxyskupina, neopentoxyskupina, terc.pentoxyskupina, hexoxyskupina, isohexoxyskupina, heptoxyskupina a oktoxyskupina.

Výraz mono-N- nebo di-N,N-alkyl.... s 1 až x atomy uhlíku se vztahuje k alkylové části s 1 až x atomy uhlíku a vybrané nezávisle v případě di-N,N-alkyl.... s 1 až x atomy uhlíku (x znamená celá čísla).

Je samozřejmé, že jestliže karbocyklická část nebo heterocyklická část může být vázána nebo jinak připojena k danému substrátu přes různé kruhové atomy, aniž by byl označen specifický bod připojení, potom se tím míní všechny možné body připojení, buď přes atom uhlíku nebo například přes trojvazný atom dusíku. Například výraz "pyridyl" znamená 2-, 3- nebo 4-pyridyl, výraz "thienyl" znamená 2- nebo 3-thienyl a tak dále.

Výraz "farmaceuticky přijatelná sůl" odpovídá netoxickým aniontovým solím obsahujícím anionty, jako jsou (aniž by to bylo omezeno pouze na ně) chlorid, bromid, jodid, sulfát, bisulfát, fosfát, acetát, maleinát, fumarát, oxalát, laktát, tartarát, citrát, glukonát, methansulfonát a 4-toluensulfonát. Kde existuje více než jedna basická část, výraz zahrnuje

mnohonásobné soli (například di-sůl). Výraz také zahrnuje netoxické kationtové soli, jako jsou (aniž by to bylo omezeno pouze na ně) soli se sodíkem, draslíkem, vápníkem, hořčíkem, amoniem nebo protonovaným benzathinem (N,N'-dibenzylethylen-diamin), cholinem, ethanolaminem, diethanolaminem, ethylendiaminem, meglaminem (N-methyl-glukamin), benethaminem (N-benzylfenylethylamin), piperazinem nebo tromethaminem (2-amino-2-hydroxymethyl-1,3-propandiol).

Výrazy "inertní reakční rozpouštědlo" a "inertní rozpouštědlo" se týkají rozpouštědla nebo směsi rozpouštědel, která nereagují s výchozími látkami, reakčními činidly, meziprodukty nebo produkty způsobem, který by nepříznivě ovlivňoval výtěžek požadovaného produktu.

Chemikovi pracujícímu v oboru je jasné, že určité sloučeniny podle vynálezu obsahují jeden nebo více atomů, které mohou být ve zvláštní stereochemické nebo geometrické konfiguraci, což vede ke vzniku stereoisomerů a konfiguračních isomerů. Všechny tyto isomery a jejich směsi spadají do rozsahu předloženého vynálezu. Tam spadají i hydráty sloučenin podle vynálezu.

DMF znamená N,N-dimethylformamid. DMSO znamená dimethylsulfoxid. THF znamená tetrahydrofuran.

Podstatou vynálezu jsou také isotopicky značené sloučeniny, které jsou identické se sloučeninami spadajícími pod obecný vzorec I, ale jeden nebo více atomů jsou nahrazeny atomem majícím atomovou hmotnost nebo hmotnostní číslo různé od atomové hmotnosti nebo hmotnostního čísla obvykle se vyskytujícího v přírodě. Jako příklady isotopů, které lze včlenit do sloučenin podle vynálezu, lze uvést isotopy vodíku, uhlíku, dusíku, kyslíku, fosforu, fluoru a chloru, jako jsou ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F a ^{36}Cl . Sloučeniny podle vynálezu, jejich profarmaka a farmaceuticky přijatelné soli těchto sloučenin nebo jejich profarmak, které obsahují výše uvedené isotopy a/nebo jiné isotopy dalších atomů,

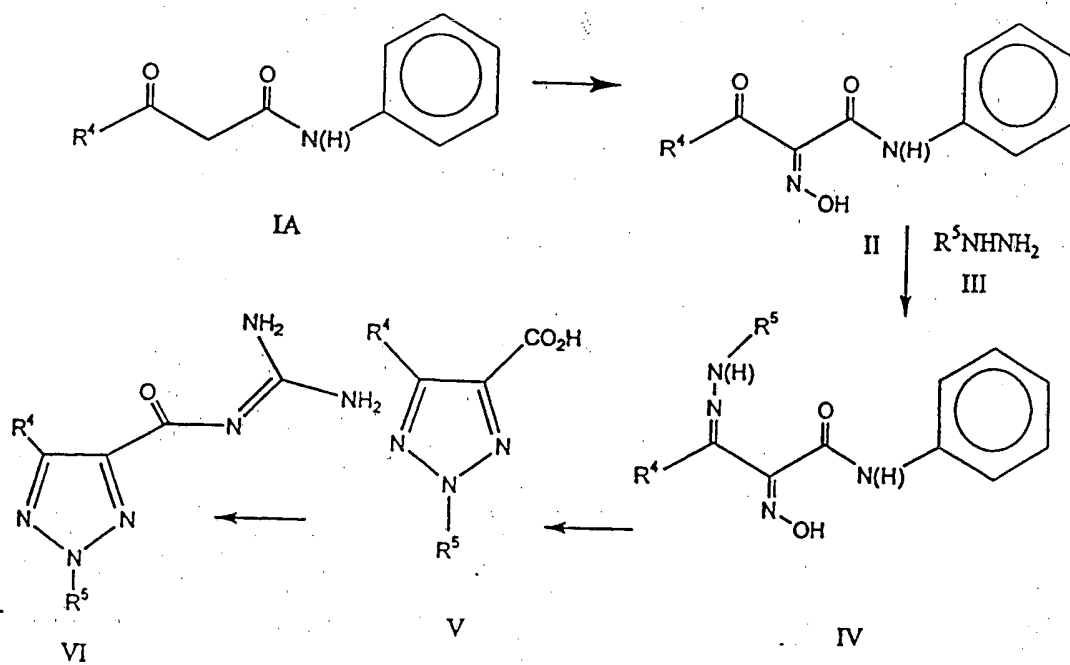
spadají do rozsahu předloženého vynálezu. Určité isotopicky značené sloučeniny podle předloženého vynálezu, například ty, ve kterých jsou včleněny radioaktivní isotopy, jako ^3H a ^{14}C , jsou použitelné při testech léčiva a/nebo při testech rozdělení tkáně v substrátu. Tritiované, to je ^3H , a uhlíkem-14, to je ^{14}C , značené isotopy jsou zejména výhodné pro jejich snadnou přípravu a detekovatelnost. Dále substituce těžšími isotopy, jako je deuterium, to je ^2H , může poskytnout určité terapeutické výhody díky větší metabolické stabilitě, například zvýšeným poločasem in vivo nebo sníženou požadovanou dávkou, což může být v některých případech výhodné. Isotopicky značené sloučeniny obecného vzorce I podle vynálezu a jejich profarmaka lze obecně připravit provedením postupů popsáných ve schemech a/nebo příkladech níže, náhradou ne-isotopicky značeného reakčního činidla za snadno dostupné isotopicky značené reakční činidlo.

Další znaky a výhody jsou zřejmé z popisu a nároků tohoto vynálezu.

Obecně lze sloučeniny podle vynálezu připravit postupy známými z oboru chemie, zejména jak je zde popsáno. Určité způsoby přípravy sloučenin podle vynálezu tvoří další podstatu vynálezu a jsou znázorněny v následujících reakčních schemech. Další způsoby jsou popsány v experimentální části.

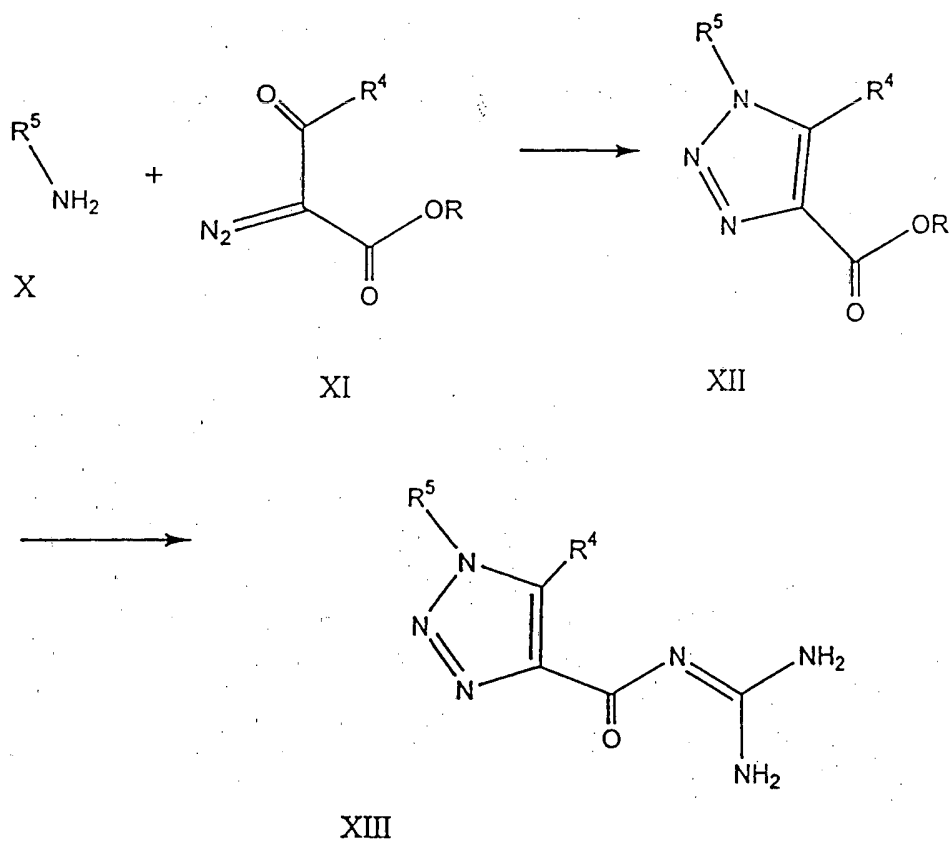
Stručně a obecně se sloučenina obecného vzorce $\text{Z}-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ nechá reagovat s guanidinem v přítomnosti vhodného kondensačního činidla.

Schema I

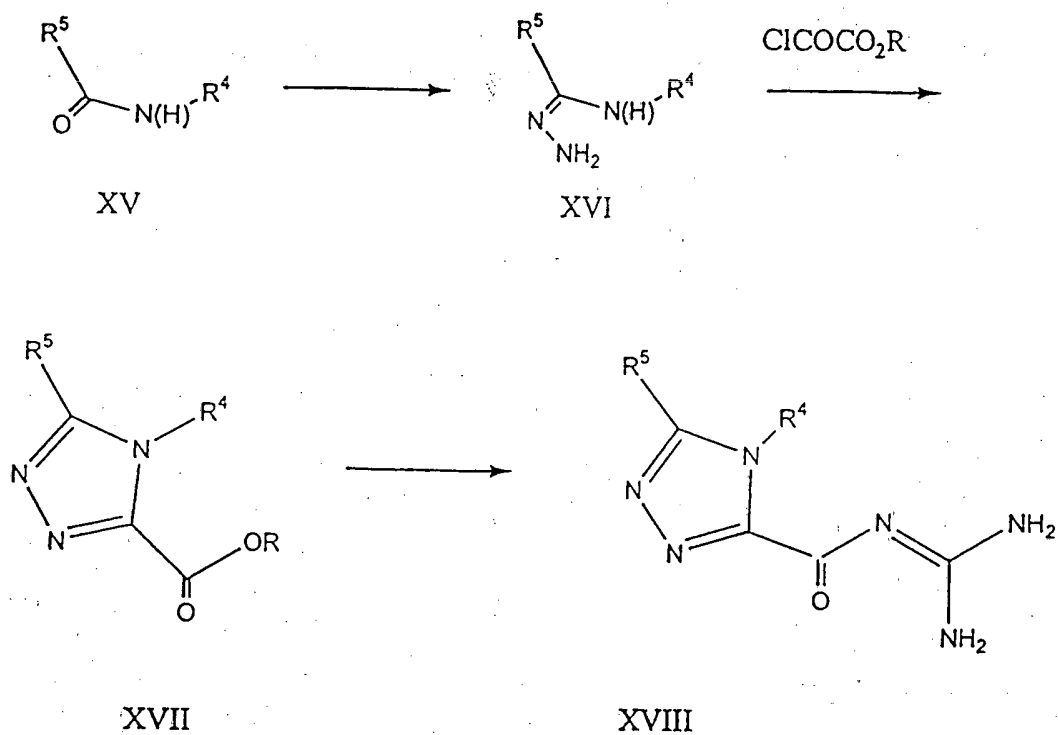


23.08.03

Schema II

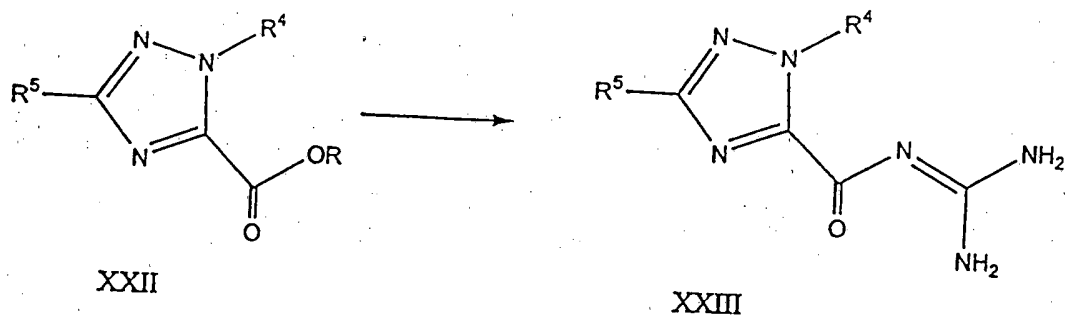
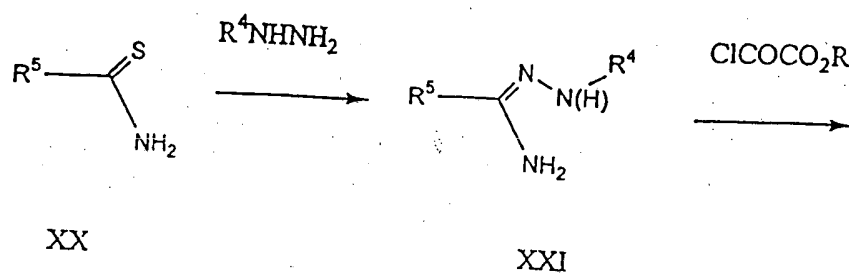


Schema III

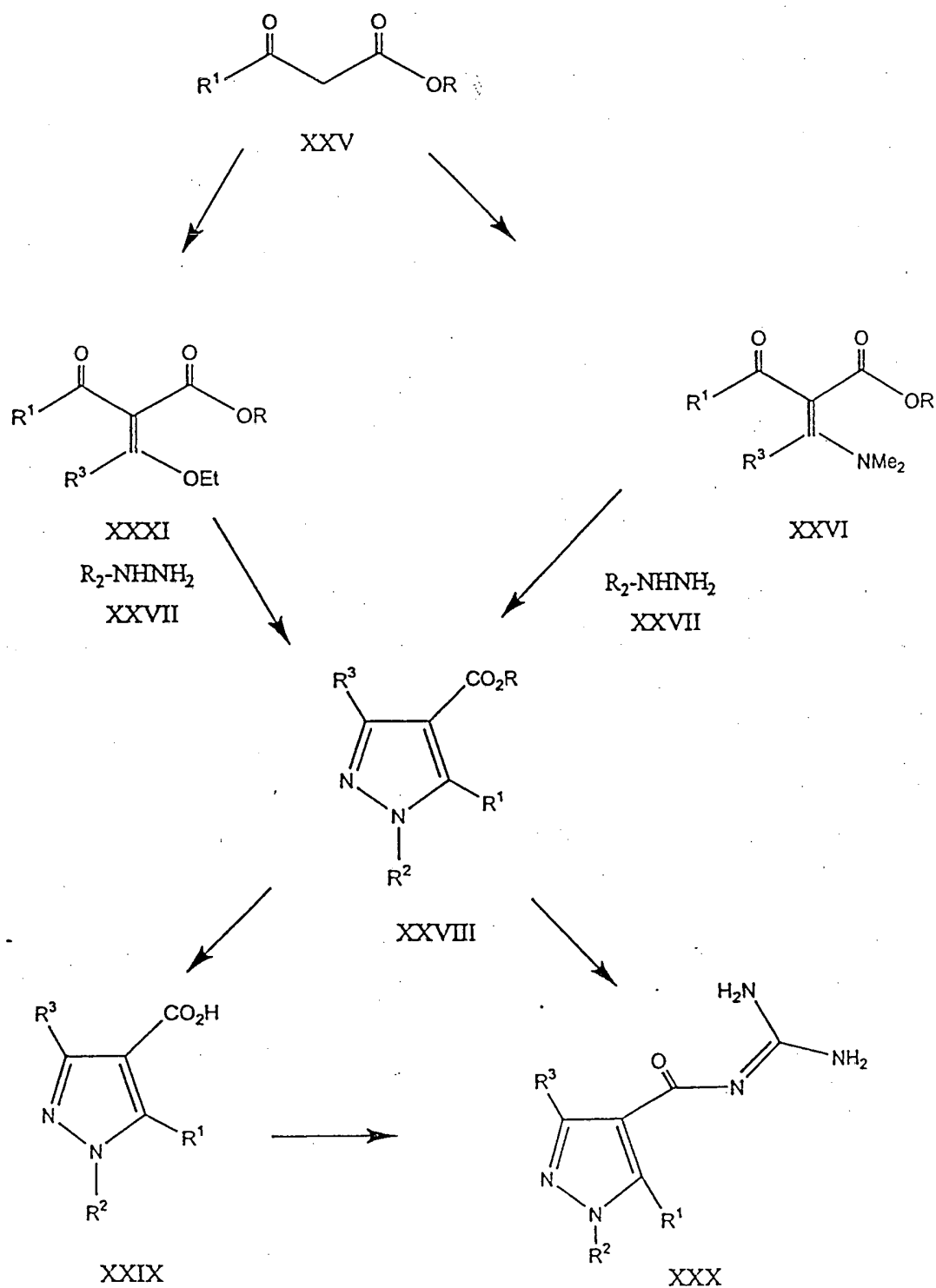


23.08.00

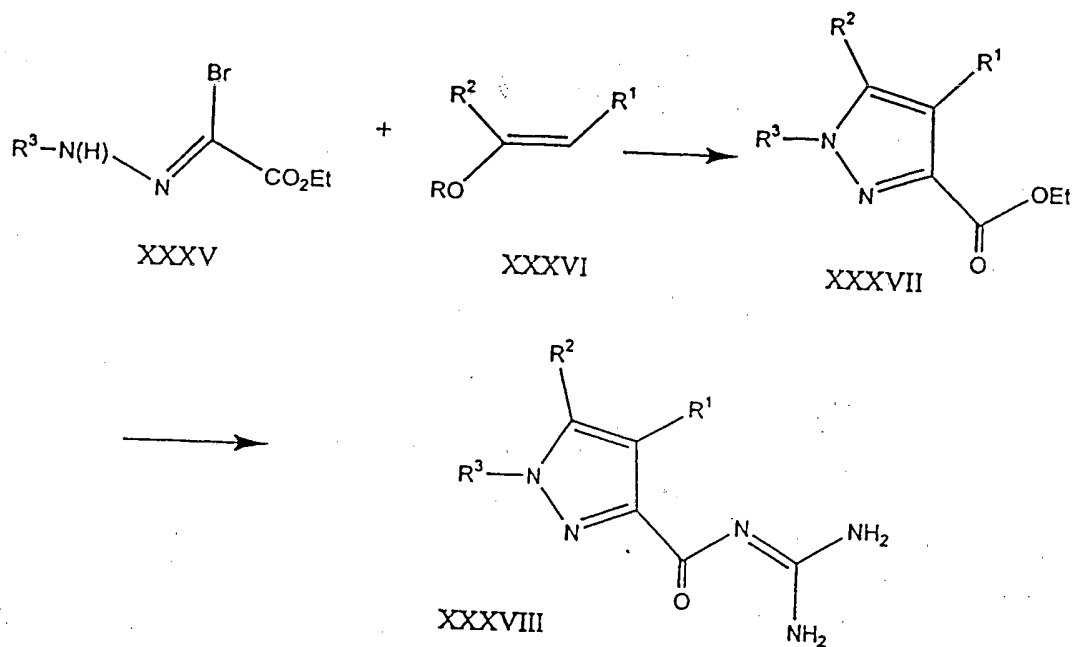
Schema IV



Schema V

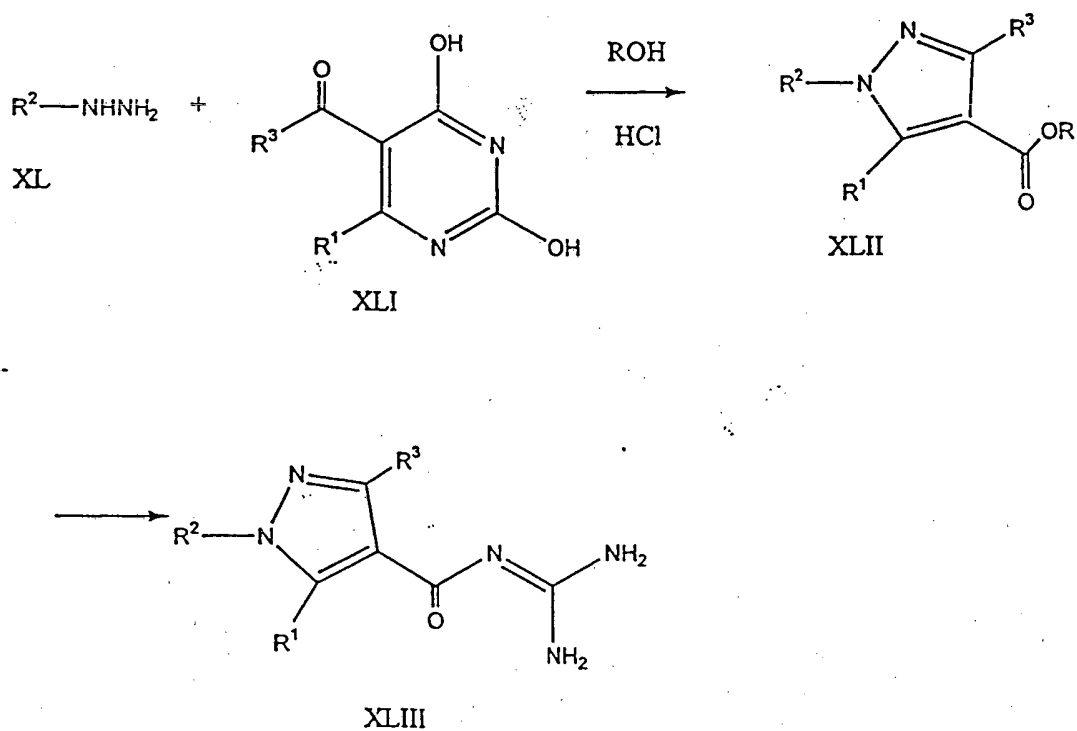


Schema VI



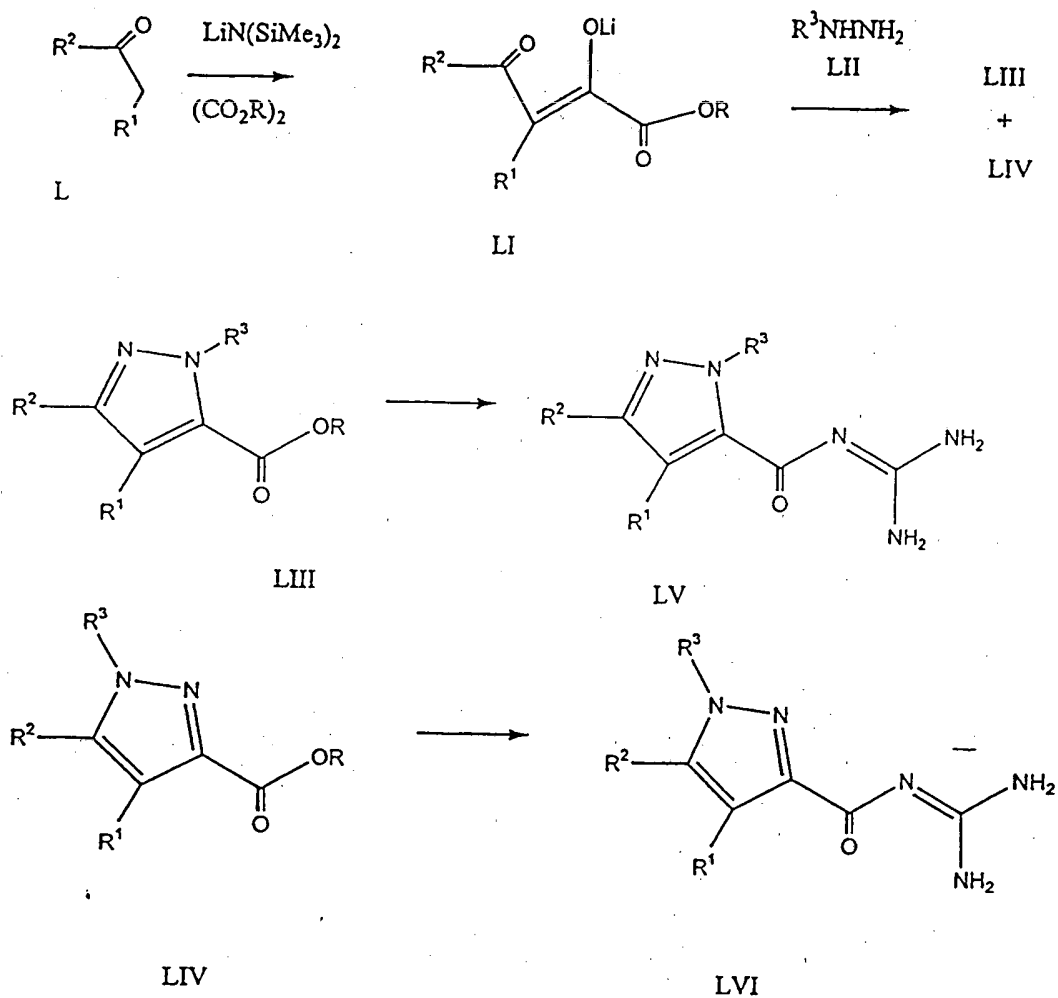
23.08.00

Schema VII



23.08.00

Schema VIII



Podle schematu I se sloučenina obecného vzorce IA, kde R^4 má výše uvedený význam, rozpustí nebo suspenduje ve vodném roztoku hydroxidu alkalického kovu (například 1 N hydroxid sodný) spolu s dusitanem sodným a směs se přidává k vodnému roztoku kyseliny (například 10% obj./obj. kyselina sírová) při pH asi 0 při teplotě asi 0 °C až asi 5 °C po dobu asi 30 minut až asi 1 hodiny. Vzniklá směs se přefiltruje, čímž se získá oxim obecného vzorce II. Alternativně se sloučenina obecného vzorce IA rozpustí ve směsi kyseliny octové a kyseliny propionové 1:1 a při teplotě asi 0 °C se přidá pevný dusitan sodný. Reakční směs se míchá při teplotě asi 0 °C po dobu asi 2 hodin, naleje se do ledové vody a filtrací se získá oxim obecného vzorce II.

Tato sloučenina obecného vzorce II se nechá reagovat se sloučeninou obecného vzorce III, kde R^5 má výše uvedený význam, v protickém rozpouštědle, jako je ethanol, při teplotě asi 50 °C až asi 110 °C po dobu asi 10 minut až asi 1 hodiny za vzniku hydrazonu obecného vzorce IV.

Hydrazon obecného vzorce IV se cyklisuje a hydrolysuje na triazol obecného vzorce V v alkoholickém rozpouštědle, jako je 2-ethoxyethanol, za basických podmínek (například hydroxid draselný) při teplotě asi 100 °C až asi 175 °C po dobu 1/2 hodiny až asi 2 hodin, načež se okyselí, čímž se získá triazolkyselina obecného vzorce V.

Kyselina obecného vzorce V se nechá reagovat s guanidinem v přítomnosti vhodného kondensačního činidla. Vhodným kondensačním činidlem je činidlo, které převádí karboxylovou kyselinu na reaktivní sloučeninu, která tvoří amidickou vazbu při reakci s aminem.

Kondensačním činidlem může být činidlo, které umožňuje provést tuto kondensaci v jedné nádobě, když se smíchá karboxylová kyselina s guanidinem. Jako příklady kondensačních činidel lze uvést 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylkarbodiimid hydrochlorid-hydroxybenzotriazol (EDC/HBT), dicyklohexylkarbo-

23.08.00

diimid/hydroxybenzotriazol (HBT), 2-ethoxy-1-ethoxykarbonyl-1,2-dihydrochinolin (EEDQ) a diethylfosforylkyanid. Kondensace se provádí v inertním rozpouštědle, s výhodou v aprotickém rozpouštědle, při teplotě asi -20 °C až asi 50 °C po dobu asi 1 až asi 48 hodin, v přítomnosti nadbytku guanidinu jako base. Jako příklady rozpouštědel lze uvést acetonitril, dichlormethan, dimethylformamid a chloroform nebo jejich směsi.

Kondensačním činidlem může být také činidlo, které převádí karboxylovou kyselinu na aktivovaný derivát, který se isoluje a/nebo tvoří v prvním stupni a ve druhém stupni se nechá reagovat s guanidinem. Jako příklady kondensačních činidel a aktivovaných meziproductů lze uvést thionylchlorid nebo oxalylchlorid, které tvoří chlorid kyseliny, kyanurfluorid, který tvoří fluorid kyseliny nebo alkylchlorformiát, jako je isobutylchlorformiát nebo isopropenylchlorformiát, nebo anhydrid propanfosfonové kyseliny (anhydrid propanfosfonové kyseliny, PPA) (s terciární aminovou basí), který tvoří smíšený anhydrid karboxylové kyseliny, nebo karbonyldiimidazol, který tvoří acylimidazol. Je-li kondensačním činidlem oxalylchlorid, je výhodné použít malé množství dimethylformamidu jako ko-rozpouštědla s jiným rozpouštědlem (jako je dichlormethan), čímž se katalysuje tvorba chloridu kyseliny. Tento aktivovaný derivát kyseliny se může kondensovat smísením s nadbytkem guanidinu v příslušném rozpouštědle spolu s příslušnou basí. Příslušnými kombinacemi rozpouštědlo/base jsou například dichlormethan, dimethylformamid nebo acetonitril nebo jejich směsi v přítomnosti nadbytku guanidinu jako base. Dalšími příslušnými kombinacemi rozpouštědlo/base jsou voda nebo alkohol s 1 až 5 atomy uhlíku nebo jejich směs spolu s ko-rozpouštědlem, jako je dichlormethan, tetrahydrofuran nebo dioxan, a base, jako je hydroxid sodný, hydroxid draselný nebo hydroxid lithný, v dostatečném množství, aby bylo zajištěno spotřebovávání

kyseliny uvolněné při reakci. Použití těchto kondensačních činidel a příslušný výběr rozpouštědel a teplot jsou pracovníkům v oboru známe a lze je z literatury snadno stanovit. Tyto a další příklady podmínek použitelných pro reakci karboxylových kyselin jsou popsány v Houben-Weyl, sv. XV, část II, E. Wunsch, Ed., G. Theime Verlag, 1974, Stuttgart, M. Bodansky, Principles of Peptide Synthesis, Springer-Verlag, Berlín 1984, a The Peptides, Analysis, Synthesis and Biology (ed. E. Gross a J. Meienhofer), sv. 1 až 5 (Academic Press, NY 1979-1983).

Podle schematu II se primární amin obecného vzorce X, kde R^5 má výše uvedený význam, nechá reagovat s α -diazoo- β -ketoesterem obecného vzorce XI, kde R^4 má výše uvedený význam, a R je nižší alkylová skupina, v přítomnosti chloridu titaničitého analogicky podle postupu popsaného v práci S. Eguchi a j., Synthesis 1993, 793, za vzniku esteru triazolkarboxylové kyseliny obecného vzorce XII. Ester obecného vzorce XII se převede přímo na acylguanidin obecného vzorce XIII reakcí s guanidinem v alkoholickém rozpouštědle při teplotě asi 60 až asi 110 °C, s výhodou za varu v methanolu, po dobu 8 až 20 hodin.

Podle schematu III se sloučenina obecného vzorce XV, kde R^4 a R^5 mají výše uvedený význam, nechá reagovat s Lawessonovým reakčním činidlem (to je 2,4-bis(4-methoxyfenyl)-1,3-dithia-2,4-difosfetan-2,4-disulfid) v aprotickém rozpouštědle, jako je dimethoxyethan, při teplotě asi 20 °C až asi 120 °C po dobu asi 1 až 8 hodin. Vzniklý thioamid se nechá reagovat s alkylačním činidlem, jako je methyljodid, v polárním, inertním rozpouštědle, jako je aceton, vhodně při teplotě místnosti po dobu asi 8 hodin až asi 48 hodin. Vzniklá sloučenina se nechá reagovat s bezvodým hydrazinem v alkoholickém rozpouštědle při teplotě asi 0 °C až asi 25 °C po dobu asi 1 až 8 hodin, čímž se získá sloučenina obecného vzorce XVI (analogicky podle práce Doyle a Kurzer, Synthesis 1974, 583).

23.08.00

Tato sloučenina obecného vzorce XVI se nechá reagovat s monoalkyloxalylylchloridem v aprotickém rozpouštědle při teplotě asi 25 °C až asi 50 °C po dobu asi 1 až 8 hodin, čímž se získá ester karboxylové kyseliny obecného vzorce XVII, kde R je nižší alkylová skupina. Ester obecného vzorce XVII se přímo nechá reagovat s guanidienem v alkoholickém rozpouštědle při teplotě asi 60 °C až asi 110 °C, s výhodou za varu v methanolu, po dobu 8 až 20 hodin, čímž se připraví triazolkarbonylguanidin obecného vzorce XVIII.

Podle schematu IV se nechá reagovat sloučenina obecného vzorce XX, kde R⁵ má výše uvedený význam, s methyljodidem v inertním rozpouštědle, vhodně při teplotě místnosti po dobu asi 4 až 24 hodin. Vzniklá sloučenina se nechá reagovat s bezvodým R⁴-hydrazinem (kde R⁴ má výše uvedený význam) v alkoholickém rozpouštědle při teplotě asi 0 °C až asi 25 °C po dobu asi 1 až 8 hodin, čímž se získá amidrazonová sloučenina obecného vzorce XXI (analogicky podle práce Doyle a Kurzer, Synthesis 1974, 583).

Tato sloučenina obecného vzorce XXI se nechá reagovat s monoalkyloxalylylchloridem v aprotickém rozpouštědle při teplotě asi 25 °C až asi 50 °C po dobu asi 1 až 8 hodin, čímž se získá ester karboxylové kyseliny obecného vzorce XXII, kde R je nižší alkylová skupina. Tento ester obecného vzorce XXII se přímo nechá reagovat s guanidinem v alkoholickém rozpouštědle při teplotě asi 60 °C až asi 110 °C, s výhodou za varu v methanolu, po dobu 8 až 20 hodin, čímž se připraví triazolkarbonylguanidin obecného vzorce XXIII.

Podle schematu V se sloučenina obecného vzorce XXV, kde R¹ má výše uvedený význam, nechá reagovat s nadbytkem (CH₃O)₂C(R³)N(CH₃)₂ (N,N-dimethylamid dimethylacetalu), kde R³ má výše uvedený význam, popřípadě v přítomnosti kyselého katalysátoru, jako je p-toluensulfonová kyselina, při teplotě asi 90 °C až asi 110 °C po dobu asi 1 až asi 2 hodin, čímž se připraví sloučenina obecného vzorce XXVI.

23.08.00

Tato sloučenina obecného vzorce XXVI se cyklisuje se sloučeninou obecného vzorce XXVII, kde R^2 má výše uvedený význam, v inertním rozpouštědle, jako je ethanol, při teplotě asi 20 °C až asi 30 °C po dobu asi 5 minut až asi 1 hodiny, načež se zahřívá na teplotu asi 70 °C až asi 110 °C po dobu asi 2 hodin až asi 4 hodin za vzniku pyrazolu obecného vzorce XXVIII.

Alternativně se podle schematu V sloučenina obecného vzorce XXV, kde R^1 má výše uvedený význam, nechá reagovat s triethylorthoesterem (to je $R^3C(OEt)_3$, kde R^3 má výše uvedený význam) a acetanhydridem při teplotě asi 120 °C až asi 150 °C po dobu asi 2 až asi 5 hodin, čímž se připraví sloučenina obecného vzorce XXXI.

Tato sloučenina obecného vzorce XXXI se cyklisuje se sloučeninou obecného vzorce XXVII, kde R^2 má výše uvedený význam, za vzniku pyrazolu obecného vzorce XXVIII.

Tento pyrazol obecného vzorce XXVIII se hydrolysuje s basí, jako je hydroxid sodný nebo hydroxid lithný, v rozpouštědle, jako je voda a/nebo methanol a/nebo THF, vhodně při teplotě místnosti nebo při zvýšené teplotě (například za varu pod zpětným chladičem) po dobu asi 1 hodiny až asi 5 hodin, čímž se připraví kyselina obecného vzorce XXIX.

Tato kyselina obecného vzorce XXIX se nechá reagovat s guanidinem v přítomnosti vhodného kondensačního činidla, jak je popsáno výše pro reakci kyseliny obecného vzorce V a guanidinu. V jednom provedení se kyselina obecného vzorce XXIX aktivuje thionylchloridem při teplotě asi 60 °C až asi 90 °C po dobu asi 15 minut až asi 2 hodin. Vzniklý aktivovaný chlorid kyseliny se nechá reagovat s guanidin hydrochloridem a anorganickou basí (například hydroxidem sodným) v bezvodém tetrahydrofuranu a popřípadě v methanolu a/nebo vodě. Roztok se zahřívá, vhodně k varu pod zpětným chladičem, po dobu asi 1 hodiny až asi 8 hodin, čímž se připraví sloučenina obecného vzorce XXX.

Alternativně se podle schematu V sloučenina obecného vzorce XXVIII může přímo převést na sloučeninu obecného vzorce XXX několika způsoby. Například sloučenina obecného vzorce XXVIII se může zahřívat v přítomnosti nadbytku guanidinu v polárním protickém rozpouštědle, například v methanolu nebo isopropanolu, na vhodnou teplotu, vhodně k varu, po dobu asi 1 až asi 72 hodin. Tato transformace se může také provádět opakovaným odstraňováním rozpouštědla, například odstraňováním ethanolu nebo toluenu asi čtyřikrát, ze směsi sloučeniny obecného vzorce XXVIII a nadbytku guanidinu za tlaku asi 133 Pa až asi 13,3 kPa a při teplotě asi 25 °C až asi 95 °C. Reakce se může také provádět bez přítomnosti rozpouštědla zahříváním směsi sloučeniny obecného vzorce XXVIII a nadbytku guanidinu při teplotě asi 100 °C až asi 180 °C, popřípadě za tlaku asi 133 Pa až asi 13,3 kPa po dobu 5 minut až asi 8 hodin.

Podle schematu VI se sloučenina obecného vzorce XXXV, kde R^3 má výše uvedený význam, nechá reagovat se sloučeninou obecného vzorce XXXVI, kde R^1 a R^2 mají výše uvedený význam, v aprotickém rozpouštědle při teplotě asi 0 °C až asi 25 °C po dobu asi 2 hodin až asi 24 hodin v přítomnosti příslušné aminové base, jako je triethylamin, čímž se získá sloučenina obecného vzorce XXXVII.

Vzniklá sloučenina obecného vzorce XXXVII se hydrolysuje a nechá se reagovat s guanidinem za použití jednoho ze způsobů popsaných ve výše uvedených schemech, jako je způsob používající karbonyldiimidazol, čímž se získá sloučenina obecného vzorce XXXVIII.

Podle schematu VII se hydrazin obecného vzorce XL, kde R^2 má výše uvedený význam, nechá reagovat s příslušnou sloučeninou obecného vzorce XLI za vzniku pyrazolesteru obecného vzorce XLII, kde R je nižší alkylová skupina, podle postupu popsaného v práci A. Bajnati a M. Hubert-Habart, Bull. Soc. Chim. France 1988, 540. Vzniklý pyrazolester se převede

na acylguanidin obecného vzorce XLIII za použití hydrolysy a reakčních postupů popsaných výše.

Podle schematu VIII se sloučenina obecného vzorce L, kde R^2 a R^1 mají výše uvedený význam, převede na lithiovou sůl obecného vzorce LI, kde R je nižší alkylová skupina, podle postupu popsaného v J. Het. Chem. 1989, 26, 1389. Lithiová sůl obecného vzorce LI se nechá reagovat s hydrazinem obecného vzorce LII, kde R^3 má výše uvedený význam, v inertním rozpouštědle, jako je ethanol, v přítomnosti minerální kyseliny, při teplotě asi 20 °C až asi 30 °C po dobu 5 minut až asi 1 hodiny, načež se zahřívá na teplotu asi 70 °C až asi 110 °C po dobu 2 hodin až asi 4 hodin, čímž vzniknou dva pyrazoly obecných vzorců LIII a LIV. Tyto pyrazoly obecných vzorců LIII a LIV se převedou na acylguanidiny obecných vzorců LV a LVI za použití hydrolysy a reakčních postupů popsaných výše.

Některé způsoby používané pro přípravu sloučenin popsaných výše vyžadují ochranu vzdálených funkcionalit (například primární amin, sekundární amin, karboxylová skupina v prekursorech obecného vzorce I). Potřeba takovéto ochrany se mění v závislosti na povaze vzdálené funkcionality a na podmínkách způsobů přípravy. Tuto potřebu chránit některé funkcionality pracovník v oboru snadno určí. Takové způsoby chránění a odštěpování chránících skupin jsou také pracovníkům v oboru dobře známy. Pro obecný popis chránících skupin a jejich použití viz T. W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, New York, 1991.

Výchozí sloučeniny a reakční činidla pro výše popsané sloučeniny jsou také snadno dostupná nebo je lze snadno syntetizovat za použití běžných postupů organické syntesy. Například aromatické hydraziny používané v tomto vynálezu lze připravit z odpovídajících aromatických aminů diazotací a následnou redukcí vhodně za použití chloridu cínatého za použití známých postupů. Například mnohé ze sloučenin zde

používaných jsou příbuzné sloučeninám nalezeným v přírodě nebo je lze od nich odvodit, přičemž o tyto sloučeniny je velký vědecký zájem a komerční potřeba a proto mnohé z těchto sloučenin jsou komerčně dostupné nebo zmíněné v literatuře nebo snadno připravitelné z jiných běžně dostupných látek způsoby popsány v literatuře.

Některé ze sloučenin podle vynálezu mají asymetrické atomy uhlíku a proto jsou enantiomery nebo diastereoismery. Diastereoismerní směsi lze rozdělit na jejich jednotlivé diastereoismery na základě jejich fyzikálně chemických rozdílů známými způsoby, například chromatografií a/nebo frakční krystalisací. Enantiomery lze rozdělit převedením enantiomerní směsi na směs diastereoisomerů reakcí s příslušnou opticky aktivní sloučeninou (například alkoholem), rozdělením diastereoisomerů a převedením (například hydrolysou) jednotlivých diastereoisomerů na odpovídající čisté enantiomery. Všechny tyto isomery, včetně diastereoisomerů, enantiomerů a jejich směsi se považují za součást předloženého vynálezu. Také některé sloučeniny podle vynálezu jsou atropisomery (například substituované biaryly) a jsou také považovány za součást předloženého vynálezu.

Pracovníkovi v oboru je také jasné, že sloučeniny obecného vzorce I. mohou existovat v několika tautomerních formách. Všechny tyto tautomerní formy se považují za součást předloženého vynálezu. Například do předloženého vynálezu spadají všechny tautomerní formy karbonylguanidinové části sloučenin obecného vzorce I. Také sem spadají například všechny enol-ketoformy sloučenin obecného vzorce I.

Některé sloučeniny podle vynálezu jsou kyselé a tvoří soli s farmaceuticky přijatelným kationtem. Všechny sloučeniny podle vynálezu jsou basické a tvoří soli s farmaceuticky přijatelným aniontem. Všechny tyto soli, včetně di-solí, spadají do rozsahu vynálezu a lze je připravit běžnými způsoby. Například je lze připravit jednoduše uvedením

kyselých a basických entit do styku, buď ve vodném, nevodném nebo částečně vodném prostředí. Soli se izolují buď filtrací, srážením s nerozpouštědlem a potom filtrací, odpařováním rozpouštědla nebo v případě vodných roztoků lyofilizací.

Kromě toho, tvoří-li sloučeniny podle vynálezu metabolity, hydráty nebo solváty, patří tyto také do rozsahu vynálezu.

Spolu se sloučeninami podle vynálezu lze použít další kardiovaskulární látky známé pracovníkům v oboru, například β -blokátory (například acebutolol, atenolol, bopindolol, labetolol, mepindolol, nadolol, oxprenol, pindolol, propranolol, sotalol), blokátory kalciových kanálků (například amlodipine, nifedipine, nisoldipine, nitrendipine, verapamil), otevírače draslíkových kanálků, adenosin, agonisty adenosinu, inhibitory ACE (například captopril, enalapril), nitráty (například isosorbiddinitrát, isosorbid-5-mononitrát, glyceryltrinitrát), diuretika (například hydrochlorothiazide, indapamide, piretanide, xipamide), glykosidy (například digoxin, metildigoxin), thrombolytika (například tPA), inhibitory destiček (například reopro), aspirin, dipyridamol, chlorid draselný, clonidine, prazosin, inhibitory aldoseduktasy (například zopolrestat) a agonisty adenosin A3 receptoru.

Při kombinovaném terapeutickém ošetření se podávají savcům (například mužům a ženám) jak sloučeniny podle vynálezu tak jiná léčiva běžnými metodami.

Jako druhou sloučeninu (účinnou látku) lze podle vynálezu použít inhibitor aldoseduktasy pro kombinační terapii. Výraz inhibitor aldoseduktasy se týká sloučenin, které inhibují biokonverzi glukosy na sorbitol katalysovanou enzymem aldoseduktasou. Tuto inhibici lze pracovníky v oboru snadno stanovit podle standardních testů (J. Malone, Diabetes, 29:861 až 864, 1980, "Red Cell Sorbitol, an Indicator of Diabetic Control"). Níže jsou popsány různé inhibitory aldoseduktasy,

příčemž pracovníkům v oboru jsou známy další inhibitory aldoseduktasy. Níže uvedené US patenty jsou zde uvedeny jako odkazy. U sloučenin jsou také uvedeny jejich obecné USAN názvy nebo jiná označení v závorkách, spolu s odkazem na příslušnou patentovou literaturu.

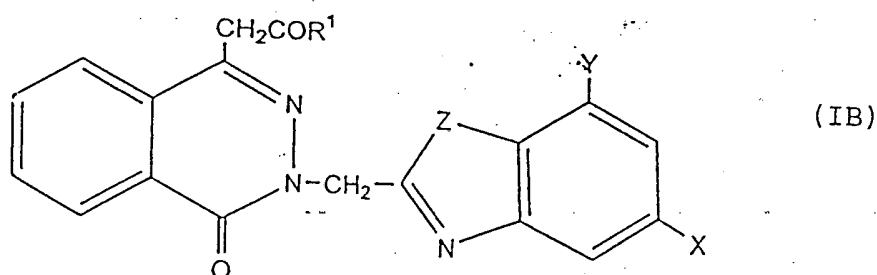
Účinnost inhibitoru aldoseduktasy ve tkáni lze stanovit testováním množství inhibitoru aldoseduktasy, které je třeba pro snížení sorbitolu ve tkáni (to je inhibicí další produkce sorbitolu následující blokaci aldoseduktasy) nebo snížení fruktosy ve tkáni (inhibicí produkce sorbitolu následující blokaci aldoseduktasy a následující produkci fruktosy). Aniž by se vynálezci vážali na nějakou teorii nebo mechanismus, předpokládá se, že inhibitor aldoseduktasy, inhibicí aldoseduktasy předchází nebo snižuje ischemické poškození, jak je zde popsáno.

Tedy jako příklady inhibitorů aldoseduktasy používaných u prostředků podle vynálezu a při způsobech podle vynálezu se uvádějí:

1. 3-(4-brom-2-fluorbenzyl)-3,4-dihydro-4-oxo-1-ftalazin-octová kyselina (ponalrestat, US 4 251 528),
2. N[[[(5-trifluormethyl)-6-methoxy-1-naftalenyl]thioxo-methyl]-N-methylglycin (tolrestat, US 4 600 724),
3. 5-[(Z,E)- β -methylcinnamyliden]-4-oxo-2-thioxo-3-thiazolidenoctová kyselina (epalrestat, US 4 464 382, US 4 791 126, US 4 831 045),
4. 3-(4-brom-2-fluorbenzyl)-7-chlor-3,4-dihydro-2,4-dioxo-1(2H)-chinazolinooctová kyselina (zenarestat, US 4 734 419 a US 4 883 800),
5. 2R,4R-6,7-dichlor-4-hydroxy-2-methylchroman-4-octová kyselina (US 4 883 410),
6. 2R,4R-6,7-dichlor-6-fluor-4-hydroxy-2-methylchroman-4-octová kyselina (US 4 883 410),
7. 3,4-dihydro-2,8-diisopropyl-3-oxo-2H-1,4-benzoxazin-4-octová kyselina (US 4 771 050),

8. 3,4-dihydro-3-oxo-4-[(4,5,7-trifluor-2-benzothiazolyl)-methyl]-2H-1,4-benzothiazin-2-octová kyselina (SPR-210, US 5 252 572),
9. N-[3,5-dimethyl-4-[(nitromethyl)sulfonyl]fenyl]-2-methyl-benzenacetamid (ZD 5522, US 5 270 342 a US 5 430 060),
10. (S)-6-fluor-spiro[chroman-4,4'-imidazolidin]-2,5'-dion (sorbinil, US 4 130 714),
11. d-2-methyl-6-fluor-spiro(chroman-4',4'-imidazolidin)-2',5'-dion (US 4 540 704),
12. 2-fluor-spiro(9H-fluoren-9,4'-imidazolidin)-2',5'-dion (US 4 438 272),
13. 2,7-difluor-spiro(9H-fluoren-9,4'-imidazolidin)-2',5'-dion (US 4 436 745, US 4 438 272),
14. 2,7-difluor-5-methoxy-spiro(9H-fluoren-9,4'-imidazolidin)-2',5'-dion (US 4 436 745, US 4 438 272),
15. 7-fluor-spiro(5H-indenol[1,2-b]pyridin-5,3'-pyrrolidin)-2,5'-dion (US 4 436 745, US 4 438 272),
16. d-cis-6'-chlor-2',3'-dihydro-2'-methyl-spiro(imidazolidin-4,4'-4'-H-pyrano(2,3-b)pyridin)-2,5-dion (US 4 980 357),
17. spiro[imidazolidin-4,5'(6H)-chinolin]-2,5-dion-3'-chlor-7,8'-dihydro-7'-methyl-(5'-cis) (US 5 066 659),
18. (2S,4S)-6-fluor-2',5'-dioxospiro(chroman-4,4'-imidazolidin)-2-karboxamid (US 5 447 946) a
19. 2-[(4-brom-2-fluorfenyl)methyl]-6-fluorspiro[isochinolin-4(1H),3'-pyrrolidin]-1,2',3,5'(2H)-tetron (ARI-509, US 5 037 831).

Další inhibitory aldosreduktasy zahrnují sloučeniny obecného vzorce IB



nebo jejich farmaceuticky přijatelné soli, kde

Z je O nebo S,

R¹ je hydroxyskupina nebo skupina schopná být odstraněna in vivo za vzniku sloučeniny obecného vzorce IB, kde R¹ je OH, a X a Y jsou stejné nebo rozdílné a jsou vybrány ze skupiny zahrnující atom vodíku, trifluormethyl, atom fluoru a atom chloru.

Výhodnou podskupinou z výše uvedené skupiny inhibitorů aldoseduktasy jsou sloučeniny 1, 2, 3, 4, 5, 6, 9, 10 a 17 a následující sloučeniny obecného vzorce IB:

20. 3,4-dihydro-3-(5-fluorbenzothiazol-2-ylmethyl)-4-oxoftalazin-1-yloctová kyselina [R¹ = hydroxyskupina, X = F, Y = H],
21. 3-(5,7-difluorbenzothiazol-2-ylmethyl)-3,4-dihydro-4-oxoftalazin-1-yloctová kyselina [R¹ = hydroxyskupina, X = Y = F],
22. 3-(5-chlorbenzothiazol-2-ylmethyl)-3,4-dihydro-4-oxoftalazin-1-yloctová kyselina [R¹ = hydroxyskupina, X = Cl, Y = H],
23. 3-(5,7-dichlorbenzothiazol-2-ylmethyl)-3,4-dihydro-4-oxoftalazin-1-yloctová kyselina [R¹ = hydroxyskupina, X = Y = Cl],
24. 3,4-dihydro-4-oxo-3-(5-trifluormethylbenzoxazol-2-ylmethyl)ftalazin-1-yloctová kyselina [R¹ = hydroxyskupina, X = CF₃, Y = H],
25. 3,4-dihydro-3-(5-fluorbenzoxazol-2-ylmethyl)-4-oxoftalazin-1-yloctová kyselina [R¹ = hydroxyskupina, X = F, Y = H],
26. 3-(5,7-difluorbenzoxazol-2-ylmethyl)-3,4-dihydro-4-oxoftalazin-1-yloctová kyselina [R¹ = hydroxyskupina, X = Y = F],
27. 3-(5-chlorbenzoxazol-2-ylmethyl)-3,4-dihydro-4-oxoftalazin-1-yloctová kyselina [R¹ = hydroxyskupina, X = Cl, Y = H],
28. 3-(5,7-dichlorbenzoxazol-2-ylmethyl)-3,4-dihydro-4-oxoftalazin-1-yloctová kyselina [R¹ = hydroxyskupina, X = Y = Cl],
29. zopolrestat, 3,4-dihydro-4-oxo-3-[[5-(trifluormethyl)-2-benzothiazolyl]methyl]ester 1-ftalazinoctové kyseliny, [R¹ = hydroxyskupina, X = trifluormethyl, Y = H].

Ve sloučeninách 20 až 23 a 29 Z je S. Ve sloučeninách 24 až 28 Z je O.

23.08.00

Z výše uvedené podskupiny jsou sloučeniny 20 až 29 výhodné a nejvýhodnější je sloučenina 29.

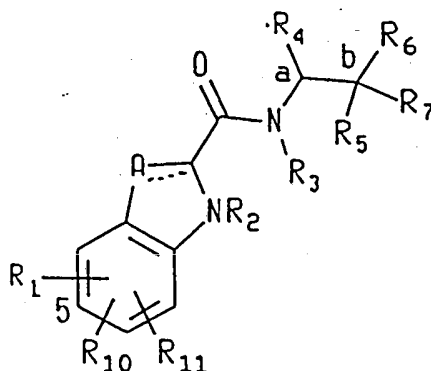
Zejména výhodným inhibítorem aldoseduktasy je 3,4-dihydro-4-oxo-3-[[5-trifluormethyl)-2-benzothiazoly]-methyl]ester 1-ftalazinooctové kyseliny.

Inhibitory aldoseduktasy podle vynálezu jsou snadno dostupné nebo je může pracovník z oboru snadno syntetisovat za použití běžných postupů organické syntesy, zejména z hlediska patentových spisů.

Pro aktivity tohoto vynálezu se může použít množství inhibitoru aldoseduktasy, které je při tomto působení účinné. Například účinná dávka inhibitorů aldoseduktasy podle vynálezu je v rozmezí asi 0,1 mg/kg/den až 100 mg/kg/den v jedné dávce nebo v rozdělených dávkách, s výhodou 0,1 mg/kg/den až 20 mg/kg/den v jedné dávce nebo v rozdělených dávkách.

Jako druhou sloučeninu lze podle vynálezu použít jakýkoliv inhibitor glykogenfosforylasy. Výraz inhibitor glykogenfosforylasy se týká jakékoliv látky nebo činidla nebo kombinace látek a/nebo činidel, které snižují, zpomalují nebo eliminují enzymatické působení glykogenfosforylasy. V současné době je známým enzymatickým působením glykogenfosforylasy degradace glykogenu katalysou reversibilní reakce glykogenové makromolekuly a anorganického fosfátu na glukoso-1-fosfát a glykogenovou makromolekulu, kde jeden glukosylový zbytek je kratší než původní glykogenová makromolekula (glykogenolýsa směrem dopředu). Toto působení se snadno stanoví podle standardních testů (například, jak je zde popsáno). Různé sloučeniny tohoto typu jsou zahrnuty v následujících publikovaných mezinárodních patentových přihláškách: PCT přihláška WO 96/39384 a WO 96/39385. Avšak pracovníkům v oboru jsou známy i další inhibitory glykogenfosforylasy.

Výhodnými inhibitory glykogenfosforylasy jsou sloučeniny obecného vzorce IC



(IC)

a jejich farmaceuticky přijatelné soli a jejich profarmaka, kde

přerušovaná čára (---) znamená případnou vazbu,

A je $-C(H)=$, $-C(alkyl)=$ s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, nebo $-C(halogen)=$, když přerušovaná čára je vazba, nebo A je methylen nebo $-CH(alkyl)-$ s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, když přerušovaná čára není vazba,

R_1 , R_{10} a R_{11} jsou nezávisle na sobě atom vodíku, atom halogenu, 4-, 6- nebo 7-nitroskupina, kyanoskupina, alkylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxy skupina s 1 až 4 atomy uhlíku, fluormethyl, difluormethyl nebo trifluormethyl,

R_2 je atom vodíku,

R_3 je atom vodíku nebo alkylová skupina s 1 až 5 atomy uhlíku,

R_4 je atom vodíku, methyl, ethyl, n-propyl, hydroxyalkyl s 1 až 3 atomy uhlíku, alkoxyalkyl s 1 až 3 atomy uhlíku v alkoxylové i alkylové části, fenylalkyl s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, fenylhydroxyalkyl s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, fenylalkoxyalkyl s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxylové i alkylové části, thien-2- nebo -3-ylalkyl s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části nebo fur-2- nebo -3-ylalkyl s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, kde kruhy R_4 jsou mono-, di- nebo tri-substituovány nezávisle na atomu uhlíku atomem vodíku, atomem halogenu, alkylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxy skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, trifluormethylovou

skupinou, hydroxyskupinou, aminoskupinou nebo kyanoskupinou, nebo

R_4 je pyrid-2-, -3- nebo -4-ylalkyl s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, thiazol-2-, -4- nebo -5-ylalkyl s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, imidazol-1-, -2-, -4- nebo -5-ylalkyl s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, pyrrol-2- nebo -3-ylalkyl s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, oxazol-2-, -4- nebo -5-ylalkyl s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, pyrazol-3-, -4- nebo -5-ylalkyl s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, isoxazol-3-, -4- nebo -5-ylalkyl s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, isothiazol-3-, -4-, nebo -5-ylalkyl s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, pyridazin-3- nebo -4-ylalkyl s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, pyrimidin-2-, -4- -5- nebo -6-ylalkyl s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, pyrazin-2- nebo -3-ylalkyl s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části nebo 1,3,5-triazin-2-ylalkyl s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, kde uvedené heterocykly R_4 jsou popřípadě mono- nebo di-substituovány nezávisle atomem halogenu, trifluormethylovou skupinou, alkylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxyskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, aminoskupinou nebo hydroxyskupinou a uvedené mono- nebo di-substituenty jsou vázány na atom uhlíku,

R_5 je atom vodíku, hydroxyskupina, atom fluoru, alkylová skupina s 1 až 5 atomy uhlíku, alkoxyskupina s 1 až 5 atomy uhlíku, alkanoylová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku, aminoalkoxyskupina s 1 až 4 atomy uhlíku, mono-N- nebo di-N,N-alkylaminoalkoxyskupina s 1 až 4 atomy uhlíku v každé alkylové části a s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxylové části, karboxyalkoxyskupina s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxylové části, alkoxykarbonylalkoxyskupina s 1 až 5 atomy uhlíku v první alkoxylové části a s 1 až 4 atomy uhlíku v druhé alkoxylové části, benzyloxykarbonylalkoxyskupina s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxylové části, nebo karbonyloxyskupina, kde karbonyloxyskupina je vazbou uhlík-uhlík spojena s fenylem,

23.08.00

thiazolylem, imidazolyem, 1H-indolyem, furylem, pyrrolyem, oxazolyem, pyrazolyem, isoxazolyem, isothiazolyem, pyridazinyem, pyrimidinyem, pyrazinyem nebo 1,3,5-triazinyem, a kde uvedené kruhy R_5 jsou popřípadě mono-substituovány atomem halogenu, alkylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxy skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, hydroxy skupinou, aminoskupinou nebo trifluormethylovou skupinou a uvedené mono-substituenty jsou vázány na uhlík,

R_7 je atom vodíku, atom fluoru nebo alkylová skupina s 1 až 5 atomy uhlíku, nebo

R_5 a R_7 spolu dohromady mohou být oxoskupina,

R_6 je karboxyskupina, alkoxykarbonylová skupina s 1 až 8 atomy uhlíku v alkoxylové části, $C(O)NR_8R_9$ nebo $C(O)R_{12}$, kde

R_8 je atom vodíku, alkylová skupina s 1 až 3 atomy uhlíku, hydroxy skupina nebo alkoxy skupina s 1 až 3 atomy uhlíku, a

R_9 je atom vodíku, alkylová skupina s 1 až 8 atomy uhlíku, hydroxy skupina, alkoxy skupina s 1 až 8 atomy uhlíku, methylen-perfluorovaná alkylová skupina s 1 až 8 atomy uhlíku v alkylové části, fenyl, pyridyl, thienyl, furyl, pyrrolyl, pyrrolidiny, oxazolyl, thiazolyl, imidazolyl, pyrazolyl, pyrazolinyl, pyrazolidiny, isoxazolyl, isothiazolyl, pyranyl, piperidiny, morfoliny, pyridaziny, pyrimidiny, pyraziny, piperaziny nebo 1,3,5-triaziny, kde uvedené kruhy R_9 jsou vázány vazbou uhlík-dusík, nebo

R_9 je mono-, di- nebo tri-substituovaná alkylová skupina s 1 až 5 atomy uhlíku, kde substituenty jsou nezávisle atom vodíku, hydroxy skupina, aminoskupina, mono-N- nebo di-N,N-alkylamino skupina s 1 až 5 atomy uhlíku v každé alkylové části, nebo

R_9 je mono- nebo di-substituovaná alkylová skupina s 1 až 5 atomy uhlíku, kde substituenty jsou nezávisle fenyl, pyridyl, furyl, pyrrolyl, pyrrolidiny, oxazolyl, thiazolyl, imidazolyl, pyrazolyl, pyrazolinyl, pyrazolidiny, isoxazolyl, isothiazolyl, pyranyl, pyridiny, piperidiny, morfoliny,

pyridazinylyl, pyrimidinyl, pyrazinylyl, piperazinylyl nebo 1,3,5-triazinylyl,

kde nearomatické kruhy obsahující dusík R_9 jsou popřípadě mono-substituovány na atomu dusíku alkylovou skupinou s 1 až 6 atomy uhlíku, benzylovou skupinou, benzoylovou skupinou nebo alkoxykarbonylovou skupinou s 1 až 6 atomy uhlíku v alkoxylové části a kde kruhy R_9 jsou popřípadě mono-substituovány na atomu uhlíku atomem halogenu, alkylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxy skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, hydroxyskupinou, aminoskupinou nebo mono-N- nebo di-N,N-alkylaminoskupinou s 1 až 5 atomy uhlíku v každé alkylové části, za předpokladu, že žádný atom dusíku není kvarternisován a že nejsou přítomny vazby dusík-kyslík, dusík-dusík nebo dusík-halogen,

R_{12} je piperazin-1-yl, 4-alkylpiperazin-1-yl s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, 4-formylpiperazin-1-yl, morfolinoskupina, thiomorfolinoskupina, 1-oxothiomorfolinoskupina, 1,1-dioxothiomorfolinoskupina, thiazolidin-3-yl, 1-oxothiazolidin-3-yl, 1,1-dioxo-thiazolidin-3-yl, 2-alkoxykarbonylpyrrolidin-1-yl s 1 až 6 atomy uhlíku v alkoxylové části, oxazolidin-3-yl nebo 2(R)-hydroxymethylpyrrolidin-1-yl, nebo

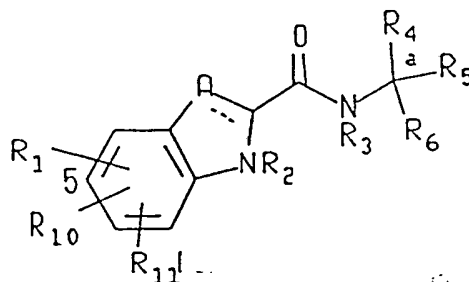
R_{12} je 3- a/nebo 4-mono- nebo di-substituovaný oxazetidin-2-yl, 2-, 4- a/nebo 5-mono- nebo di-substituovaný oxazolidin-3-yl, 2-, 4- a/nebo 5-mono- nebo di-substituovaný thiazolidin-3-yl, 2-, 4- a/nebo 5-mono- nebo di-substituovaný 1-oxothiazolidin-3-yl, 2-, 4- a/nebo 5-mono- nebo di-substituovaný 1,1-dioxo-thiazolidin-3-yl, 3- a/nebo 4-mono- nebo di-substituovaný pyrrolidin-1-yl, 3-, 4- a/nebo 5-mono-, di- nebo tri-substituovaný piperidin-1-yl, 3-, 4- a/nebo 5-mono-, di- nebo tri-substituovaný piperazin-1-yl, 3-substituovaný azetidin-1-yl, 4- a/nebo 5-mono- nebo di-substituovaný 1,2-oxazinan-2-yl, 3- a/nebo 4-mono- nebo di-substituovaný pyrazolidin-1-yl, 4- a/nebo 5-mono- nebo di-substituovaný

isoxazolidin-2-yl, 4- a/nebo 5-mono- a/nebo di-substituovaný isothiazolidin-2-yl,

kde uvedenými substituenty R_{12} jsou nezávisle atom vodíku, atom halogenu, alkylová skupina s 1 až 5 atomy uhlíku, hydroxyskupina, aminoskupina, mono-N- nebo di-N,N-alkyl-aminoskupina s 1 až 5 atomy uhlíku v každé alkylové části, formylová skupina, oxoskupina, hydroxyiminoskupina, alkoxyskupina s 1 až 5 atomy uhlíku, karboxyskupina, karbamoylová skupina, mono-N- nebo di-N,N-alkylkarbamoylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku v každé alkylové části, alkoxyiminoskupina s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxymethoxyskupina s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxylové části, alkoxykarbonylová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku v alkoxylové části, karboxyalkylová skupina s 1 až 5 atomy uhlíku v alkylové části nebo hydroxyalkylová skupina s 1 až 5 atomy uhlíku, za předpokladu, že jestliže R_4 je atom vodíku, methyl, ethyl nebo n-propyl, R_5 je OH,

za předpokladu, že jestliže R_5 a R_7 jsou atom vodíku, potom R_4 není atom vodíku, methyl, ethyl, n-propyl, hydroxyalkylová skupina s 1 až 3 atomy uhlíku nebo alkoxyalkylová skupina s 1 až 3 atomy uhlíku v alkoxylové i alkylové části a R_6 je $C(O)NR_8R_9$, $C(O)R_{12}$ nebo alkoxykarbonylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxylové části.

Výhodnými inhibitory glykogenfosforylasy jsou sloučeniny obecného vzorce ID



(ID)

a jejich farmaceuticky přijatelné soli a jejich profarmaka, kde

přerušovaná čára (---) znamená případnou vazbu,

A je $-C(H)=$, $-C(alkyl)=$ s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, nebo $-C(halogen)=$ nebo $-N=$, když přerušovaná čára (---) je vazba, nebo A je methylen nebo $-CH(alkyl)-$ s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, když přerušovaná čára (---) není vazba,

R_1 , R_{10} a R_{11} jsou nezávisle na sobě atom vodíku, atom halogenu, kyanoskupina, 4-, 6- nebo 7-nitroskupina, alkylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxy skupina s 1 až 4 atomy uhlíku, fluormethyl, difluormethyl nebo trifluormethyl,

R_2 je atom vodíku,

R_3 je atom vodíku nebo alkylová skupina s 1 až 5 atomy uhlíku,

R_4 je atom vodíku, methyl, ethyl, n-propyl, hydroxyalkyl s 1 až 3 atomy uhlíku, alkoxyalkyl s 1 až 3 atomy uhlíku v alkoxylové i alkylové části, fenylalkyl s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, fenylhydroxyalkyl s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, fenylalkoxyalkyl s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxylové i alkylové části, thien-2- nebo -3-ylalkyl s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části nebo fur-2- nebo -3-ylalkyl s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, kde kruhy R_4 jsou mono-, di- nebo tri-substituovány nezávisle na atomu uhlíku atomem vodíku, atomem halogenu, alkylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxy skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, trifluormethylovou skupinou, hydroxy skupinou, aminoskupinou, kyanoskupinou nebo 4,5-dihydro-1-H-imidazol-2-ylskupinou, nebo

R_4 je pyrid-2-, -3- nebo -4-ylalkyl s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, thiazol-2-, -4- nebo -5-ylalkyl s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, imidazol-2-, -4- nebo -5-ylalkyl s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, pyrrol-2- nebo -3-ylalkyl s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, oxazol-2-, -4- nebo -5-ylalkyl s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, pyrazol-3-, -4- nebo -5-ylalkyl s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, isoxazol-3-, -4- nebo -5-ylalkyl s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, isothiazol-3-, -4- nebo -5-ylalkyl s 1 až 4

atomy uhlíku v alkylové části, pyridazin-3- nebo -4-ylalkyl s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, pyrimidin-2-, -4-, -5- nebo -6-ylalkyl s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, pyrazin-2- nebo -3-ylalkyl s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, 1,3,5-triazin-2-ylalkyl s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části nebo indol-2-alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, kde uvedené heterocykly R_4 jsou popřípadě mono- nebo di-substituovány nezávisle atomem halogenu, trifluormethylovou skupinou, alkylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxy skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, aminoskupinou, hydroxyskupinou nebo kyanoskupinou a uvedené substituenty jsou vázány na atom uhlíku, nebo

R_4 je R_{15} -karbonyloxymethyl, kde R_{15} je fenyl, thiazolyl, imidazolyl, 1H-indolyl, furyl, pyrrolyl, oxazolyl, pyrazolyl, isoxazolyl, isothiazolyl, pyridyl, pyridaziny, pyrimidinyl, pyrazinyl nebo 1,3,5-triazinyl a kde uvedené kruhy R_{15} jsou popřípadě mono- nebo di-substituovány nezávisle atomem halogenu, aminoskupinou, hydroxyskupinou, alkylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxy skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku nebo trifluormethylovou skupinou a uvedené mono- nebo di-substituenty jsou vázány na atom uhlíku,

R_5 je atom vodíku,

R_6 je karboxyskupina, alkoxykarbonylová skupina s 1 až 8 atomy uhlíku v alkoxylové části, benzyloxykarbonylová skupina, $C(O)NR_8R_9$ nebo $C(O)R_{12}$,

kde

R_8 je atom vodíku, alkylová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku, cykloalkylová skupina se 3 až 6 atomy uhlíku, cykloalkylalkylová skupina se 3 až 6 atomy uhlíku v cykloalkylové části a s 1 až 5 atomy uhlíku v alkylové části, hydroxyskupina nebo alkoxy skupina s 1 až 8 atomy uhlíku, a

R_9 je atom vodíku, cykloalkylová skupina se 3 až 8 atomy uhlíku, cykloalkylalkylová skupina se 3 až 8 atomy uhlíku v cykloalkylové části a s 1 až 5 atomy uhlíku v alkylové části,

cykloalkenylová skupina se 4 až 7 atomy uhlíku, cykloalkylalkoxyskupina se 3 až 7 atomy uhlíku v cykloalkylové části a s 1 až 5 atomy uhlíku v alkoxylové části, cykloalkyloxyskupina se 3 až 7 atomy uhlíku, hydroxyskupina, methylen-perfluorovaná alkylová skupina s 1 až 8 atomy uhlíku v alkylové části, fenylová skupina nebo heterocyklická skupina, kterou je pyridyl, furyl, pyrrolyl, pyrrolidinyl, oxazolylyl, thiazolylyl, imidazolylyl, pyrazolylyl, pyrazolinyl, pyrazolidinyl, isoxazolylyl, isothiazolylyl, pyranyl, pyridinyl, piperidinyl, morfolinyl, pyridazinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, piperazinyl, 1,3,5-triazinyl, benzothiazolylyl, benzoxazolylyl, benzimidazolylyl, thiochromanyl nebo tetrahydrobenzothiazolylyl, kde uvedené heterocyklické kruhy jsou vázány vazbou uhlík-dusík,

nebo

R₁ je alkylová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku nebo alkoxyskupina s 1 až 8 atomy uhlíku, kde uvedené alkylové skupiny s 1 až 6 atomy uhlíku a alkoxyskupiny s 1 až 8 atomy uhlíku jsou popřípadě monosubstituovány cykloalken-1-ylskupinou se 4 až 7 atomy uhlíku, fenylovou skupinou, thienylovou skupinou, pyridylovou skupinou, furylovou skupinou, pyrrolylovou skupinou, pyrrolidinylovou skupinou, oxazolylovou skupinou, thiazolylovou skupinou, imidazolylovou skupinou, pyrazolylovou skupinou, pyrazolinyllovou skupinou, pyrazolidinylovou skupinou, isoxazolylovou skupinou, isothiazolylovou skupinou, pyranyllovou skupinou, piperidinylovou skupinou, morfolinylovou skupinou, thiomorfolinylovou skupinou, 1-oxothiomorfolinylovou skupinou, 1,1-dioxothiomorfolinylovou skupinou, pyridazinyllovou skupinou, pyrimidinyllovou skupinou, pyrazinyllovou skupinou, piperazinyllovou skupinou, 1,3,5-triazinyllovou skupinou nebo indolylovou skupinou a kde uvedené alkylové skupiny s 1 až 6 atomy uhlíku nebo alkoxyskupiny s 1 až 8 atomy uhlíku jsou popřípadě ještě nezávisle mono- nebo di-substituovány atomem halogenu,

hydroxyskupinou, alkoxyskupinou s 1 až 5 atomy uhlíku, aminoskupinou, mono-N- nebo di-N,N-alkylaminoskupinou s 1 až 5 atomy uhlíku v každé alkylové části, kyanoskupinou, karboxyskupinou nebo alkoxykarbonylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxylové části, a

kde kruhy R₉ jsou popřípadě mono- nebo di-substituovány nezávisle na atomu uhlíku atomem halogenu, alkylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxyskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, hydroxyskupinou, hydroxyalkylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, aminoalkylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, mono-N- nebo di-N,N-alkylaminoalkylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v každé alkylové části, alkoxyalkylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxylové i alkylové části, aminoskupinou, mono-N- nebo di-N,N-alkylaminoskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v každé alkylové části, kyanoskupinou, karboxyskupinou, alkoxykarbonylovou skupinou s 1 až 5 atomy uhlíku v alkoxylové části, karbamoylovou skupinou, formylovou skupinou nebo trifluormethylovou skupinou a uvedené kruhy R₉ mohou být ještě popřípadě mono- nebo di-substituovány nezávisle alkylovou skupinou s 1 až 5 atomy uhlíku nebo atomem halogenu, za předpokladu, že žádný atom dusíku v kterémkoliv heterocyklu R₉ není kvarternisován,

R₁₂ je morfolinoskupina, thiomorfolinoskupina, 1-oxothio-morfolinoskupina, 1,1-dioxothiomorfolinoskupina, thiazolidin-3-yl, 1-oxothiazolidin-3-yl, 1,1-dioxothiazolidin-3-yl, pyrrolidin-1-yl, piperidin-1-yl, piperazin-1-yl, piperazin-4-yl, azetidin-1-yl, 1,2-oxazinan-2-yl, pyrazolidin-1-yl, isoxazolidin-2-yl, isothiazolidin-2-yl, 1,2-oxazetidin-2-yl, oxazolidin-3-yl, 3,4-dihydroiso-chinolin-2-yl, 1,3-dihydroisoindol-2-yl, 3,4-dihydro-2H-chinol-1-yl, 2,3-dihydro-benzo[1,4]oxazin-4-yl, 2,3-dihydro-benzo[1,4]thiazin-4-yl, 3,4-dihydro-2H-chinoxalin-1-yl, 3,4-dihydro-benzo[c][1,2]oxazin-1-yl, 1,4-dihydro-benzo[d][1,2]oxazin-3-yl, 3,4-dihydro-benzo[e][1,2]-

oxazin-2-yl, 3H-benzo[d]isoxazol-2-yl, 3H-benzo[c]-
isoxazol-1-yl nebo azepan-1-yl,

kde uvedené kruhy R_{12} jsou popřípadě mono-, di- nebo tri-substituovány nezávisle atomem halogenu, alkylovou skupinou s 1 až 5 atomy uhlíku, alkoxy skupinou s 1 až 5 atomy uhlíku, hydroxy skupinou, aminoskupinou, mono-N- nebo di-N,N-alkylaminoskupinou s 1 až 5 atomy uhlíku v každé alkylové části, formylovou skupinou, karboxyskupinou, karbamoylovou skupinou, mono-N- nebo di-N,N-alkylkarbamoylovou skupinou s 1 až 5 atomy uhlíku v každé alkylové části, alkoxyalkoxy skupinou s 1 až 6 atomy uhlíku v první alkoxylové části a s 1 až 3 atomy uhlíku v druhé alkoxylové části, alkoxykarbonylovou skupinou s 1 až 5 atomy uhlíku v alkoxylové části, benzyloxykarbonylovou skupinou, alkoxykarbonylalkylovou skupinou s 1 až 5 atomy uhlíku v alkoxylové i alkylové části, alkoxykarbonylaminoskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxylové části, karboxyalkylovou skupinou s 1 až 5 atomy uhlíku v alkylové části, karbamoylalkylovou skupinou s 1 až 5 atomy uhlíku v alkylové části, mono-N- nebo di-N,N-alkylkarbamoylalkylovou skupinou s 1 až 5 atomy uhlíku v každé alkylové části, hydroxyalkylovou skupinou s 1 až 5 atomy uhlíku, alkoxyalkylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxylové i alkylové části, aminoalkylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, mono-N- nebo di-N,N-alkylaminoalkylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v každé alkylové části, oxoskupinou, hydroxyiminoskupinou nebo alkoxyiminoskupinou s 1 až 6 atomy uhlíku a kde ne více než dva substituenty jsou vybrány ze skupiny zahrnující oxoskupinu, hydroxyiminoskupinu nebo alkoxyiminoskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku a oxoskupina, hydroxyiminoskupina nebo alkoxyiminoskupina s 1 až 6 atomy uhlíku jsou na nearomatickém atomu uhlíku, a kde uvedené kruhy R_{12} jsou popřípadě ještě mono- nebo di-substituovány nezávisle alkylovou skupinou s 1 až 5 atomy uhlíku nebo atomem halogenu,

za předpokladu, že jestliže R_6 je alkoxykarbonylová skupina s 1 až 5 atomy uhlíku v alkoxylové části nebo benzyloxykarbonylová skupina, potom R_1 je 5-halogen, 5-alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku nebo 5-kyanoskupina a R_4 je fenylhydroxyalkyl s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, fenylalkoxyalkyl s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxylové i alkylové části, hydroxymethyl nebo Ar-alkyl s 1 až 2 atomy uhlíku v alkylové části, kde Ar je thien-2- nebo -3-yl, fur-2- nebo -3-yl nebo fenyl, kde Ar je popřípadě mono- nebo di-substituován nezávisle atomem halogenu, za předpokladu, že když R_4 je benzyl a R_5 je methyl, R_{12} není 4-hydroxy-piperidin-1-yl nebo když R_4 je benzyl a R_5 je methyl, R_6 není $C(O)N(CH_3)_2$,

za předpokladu, že jestliže R_1 a R_{10} a R_{11} jsou atom vodíku, R_4 není imidazol-4-ylmethyl, 2-fenylethyl nebo 2-hydroxy-2-fenylethyl,

za předpokladu, že jestliže oba R_8 a R_9 jsou n-pentyl, R_1 je 5-chlor, 5-brom, 5-kyanoskupina, 5-alkyl s 1 až 5 atomy uhlíku, 5-alkoxyskupina s 1 až 5 atomy uhlíku nebo trifluormethyl,

za předpokladu, že jestliže R_{12} je 3,4-dihydroisochinol-2-yl, není tento 3,4-dihydroisochinol-2-yl substituován karboxyalkylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části,

za předpokladu, že jestliže R_8 je atom vodíku a R_9 je alkylová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku, R_9 není substituován karboxyskupinou nebo alkoxykarbonylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxylové části na atomu uhlíku, který je připojen k atomu dusíku skupiny NHR_9 , a

za předpokladu, že jestliže R_6 je karboxyskupina a R_1 , R_{10} , R_{11} a R_5 jsou všechny atom vodíku, potom R_4 není benzyl, atom vodíku, fenylhydroxymethyl, methyl, ethyl nebo n-propyl.

Obecně je účinná dávka farmakologického kombinovaného prostředku podle vynálezu, například kombinace obsahující sloučeniny snižující ischemické poškození a působící jako inhibitor glykogenfosforylasy, v rozmezí od 0,005 do 50 mg/kg/den, s výhodou od 0,01 do 25 mg/kg/den a nejvýhodněji 0,1 až 15 mg/kg/den.

Sloučeniny podle vynálezu inhibují transportní výměnný systém sodík/proton (Na^+/H^+) a proto jsou použitelné jako terapeutická nebo profylaktická činidla pro onemocnění způsobená nebo zhoršovaná výměnným transportním systémem sodík/proton (Na^+/H^+), jako jsou například kardiovaskulární onemocnění jako je [například arteriosklerosa, hypertenze, arytmie (například ischemická arytmie, arytmie způsobená infarktem myokardu, myokardické omráčení, myokardická dysfunkce, arytmie pod PTCA nebo po thromobolyse, atd.), angina pectoris, srdeční hypertrofie, infarkt myokardu, srdeční selhání (například městnavé srdeční selhání, akutní srdeční selhání, srdeční hypertrofie, atd.), restenosa po PTCA, PTCA, šoku (například hemoragickém šoku, endotoxinovém šoku, atd.)], ledvinová onemocnění (například diabetes mellitus, diabetická nefropatie, ischemické akutní ledvinové selhání, atd.) orgánové poruchy spojené s ischemií nebo s ischemickou reperfusí [(například poruchy spojené s ischemickou reperfusí srdečního svalu, akutní ledvinové selhání, nebo poruchy vyvolané chirurgickým léčením, jako jsou chirurgické zákroky typu srdečního bypassu štěpem z koronární arterie (CABG), vaskulární chirurgické zákroky, transplantace orgánů, ne-srdeční chirurgické zákroky nebo perkutánní transluminální koronární angioplastie (PTCA)], cerebrovaskulární onemocnění (například ischemická mrtvice, hemoragická mrtvice, atd.), cerebroischemické poruchy (například poruchy spojené s mozkovým infarktem, poruchy spojené s následky záchvatu mozkové mrtvice nebo mozkový otok. Sloučeniny podle vynálezu lze také použít jako činidla pro

ochranu myokardu během chirurgie srdečního bypassu štěpem koronární arterie (CABG), vaskulárních chirurgických zákroků, perkutánní transluminální koronární angioplastie (PTCA), PTCA, transplantace orgánů, nebo ne-srdečních chirurgických zákroků.

Sloučeniny podle vynálezu se mohou výhodně použít jako prostředky pro ochranu myokardu před, během nebo po chirurgických zákrocích typu srdečního bypassu štěpem koronární arterie (CABG), vaskulárních chirurgických zákrocích, perkutánní transluminální koronární angioplastii (PTCA), transplantaci orgánů, nebo ne-srdečních chirurgických zákrocích.

S výhodou se sloučeniny podle vynálezu mohou použít jako prostředky pro ochranu myokardu u pacientů s právě prodělanými srdečními příhodami (jako jsou akutní koronární syndromy, například infarkt myokardu nebo nestabilní angina) nebo cerebrálními ischemickými příhodami (například mrtvice).

S výhodou se sloučeniny podle vynálezu mohou použít jako prostředky pro stálou ochranu myokardu u pacientů s diagnostikovaným koronárním srdečním onemocněním (například s předcházejícím infarktem myokardu nebo nestbilní anginou) nebo u pacientů, u nichž je vysoké riziko infarktu myokardu (věk vyšší než 65 let a při dvou nebo více rizikových faktorech pro koronární srdeční onemocnění).

Kromě toho sloučeniny podle vynálezu vykazují silný inhibiční účinek na buněčné bujení, například bujení vazivových buněk a bujení buněk hladkého svalstva krevních cév. Z tohoto důvodu jsou sloučeniny podle vynálezu cennými terapeutickými látkami pro použití u onemocnění, kde buněčné bujení představuje primární nebo sekundární příčinu, a lze je tedy použít jako antiatherosklerotické látky a jako látky proti komplikacím pozdního diabetu, rakovinovým onemocněním, fibrotickým onemocněním, jako je fibrosa plic, hepatická fibrosa nebo ledvinová fibrosa, glomerulární nefrosklerosa, hypertrofie nebo hyperplasie orgánů, zejména hyperplasie nebo

23.08.00

hypertrofie prostaty, plicní fibrosa, komplikace při diabetu nebo opakující se zúžení po PTCA, nebo onemocnění způsobená poškozením endotelních buněk.

Použitelnost sloučenin podle předloženého vynálezu jako léčiv při ošetřování onemocnění, jak jsou zde detailně popsána u savců (například lidí), například ochrana myokardu během chirurgického zákroku nebo ochrana myokardu u pacientů s právě probíhajícími srdečními nebo cerebrálními ischemickými příhodami nebo stálá kardioprotekce u pacientů s diagnostikovaným koronárním srdečním onemocněním nebo při riziku koronárního srdečního onemocnění, srdeční dysfunkce nebo srdeční zástavy, je prokázána účinností sloučenin podle vynálezu v běžných předklinických kardioprotekčních testech [viz in vivo test v práci H. Klein a j., Circulation 92:912 až 917 (1995), test izolovaného srdce v práci W. Scholz a j., Cardiovascular Research 29:260 až 268 (1995), antiarytmický test v práci M. Yasutake a j., Am. J. Physiol., 36:H2430 až H2440 (1994), NMR test v práci Kolke a j., J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 112:765 až 775 (1996)] a v dalších testech in vitro a in vivo popsaných níže. Tyto testy také umožňují srovnání účinností sloučenin podle vynálezu s účinností ostatních známých sloučenin. Výsledky těchto srovnání jsou použitelné pro stanovení dávkových hladin u savců, včetně lidí, pro léčení těchto onemocnění.

Měření lidské NHE-1 inhibiční účinnosti

Metodologie pro měření lidské NHE-1 účinnosti a inhibiční síly jsou založeny na údajích publikovaných v práci Watson a j., Am. J. Physiol., 24:G229 až G238, 1991), kde se NHE-zprostředkované obnovení nitrobuněčeného pH měří po nitrobuněčeném okyselení. Fibroblasty stále vyvolávající lidské NHE-1 (L. Counillon a j., Mol. Pharmacol., 44:1041 až 1045 (1993)) se umístí na kolagenem pokryté 96 jamkové desky (50 000/jamka) a nechají se růst až do spojení v růstovém mediu (DMEM s vysokým obsahem glukosy, 10 % plodového hovězího

séra, 50 jednotek/ml penicilinu a streptomycinu). Spojené desky se inkubují po dobu 30 minut při teplotě 37 °C s fluorescenční sondou citlivou na pH BCECF (5 μ M, Molecular Probes, Eugene, OR). Buňky s BCECF se inkubují po dobu 30 minut při teplotě 37 °C v kyselém mediu (70 mM cholinchloridu, 50 mM NH_4Cl , 5 mM KCl, 1 mM MgCl_2 , 1,8 mM CaCl_2 , 5 mM glukosy, 10 mM HEPES, pH 7,5) a potom se umístí do Fluorescent Imaging Plate Reader (Molecular Devices, CA). BCECF fluorescence se monitoruje použitím excitace a emise o vlnových délkách 485 nm a 525 nm. Nitrobuněčné okyselení se iniciuje rychlou náhradou kyselého media za medium pro zotavení (120 mM NaCl, 5 mM KCl, 1 mM MgCl_2 , 1,8 mM CaCl_2 , 5 mM glukosy, 10 mM HEPES, pH 7,5) + testovanou sloučeninou a NHE-zprostředkované zotavení nitrobuněčného pH se monitoruje jako následné na čase závislé zvýšení BCECF fluorescence. Účinek lidských NHE-1 inhibitorů se vypočte jako koncentrace, která snižuje obnovení nitrobuněčného pH z 50 % (IC_{50}). Za těchto podmínek referenční NHE inhibitory amilorid a HOE-642 mají hodnoty IC_{50} pro lidské NHE-1 50 μ M a 0,5 μ M.

Jako další informace je známo, že krátké periody ischemie myokardu následované reperfusí koronární arterie chrání srdce od následné vážné ischemie myokardu (Murry a j., Circulation 74:1124 až 1136, 1986).

Terapeutické účinky sloučenin podle vynálezu při prevenci poškození srdeční tkáně následkem ischemie lze demonstrovat in vitro způsobem publikovaným v práci Liu a j., (Cardiovasc. Res., 28:1057 až 1061, 1994). Kardioprotekce, jak je indikována redukcí infarktu myokardu, se může vyvolat farmakologicky použitím agonistů adenosinového receptoru u izolovaného retrográdně perfusovaného králičího srdce jako in vitro modelu myokardického ischemického před-stavu (Liu a j., Cardiovasc. Res., 28:1057 až 1061, 1994). Tento in vitro test, jak je níže popsán, prokazuje, že testovaná sloučenina (například zde nárokovaná sloučenina) může také farmakologicky

vyvolat kardioprotekci, to je snížit velikost infarktu myokardu, je-li aplikována na izolované králičí srdce. Účinky testované sloučeniny se srovnávají s ischemickým před-stavem a A1/A3 adenosin agonistem, APNEA (N^6 -[2-(4-aminofenyl)ethyl]-adenosin), jak je ukázáno na farmakologicky vyvolané kardioprotekci u izolovaného králičího srdce (Liu a j., Cardiovasc. Res., 28:1057 až 1061, 1994). Přesná metodologie je popsána níže.

Protokol použitý pro tyto pokusy je podobný protokolu popsanému v práci Liu a j., Cardiovasc. Res., 28:1057 až 1061, 1994. Samci novozélandských bílých králíků (3 až 4 kg) se anestetisují pentobarbitalem sodným (30 mg/kg, intravenosně). Jakmile se dosáhne hluboké anestese (stanoveno nepřítomností reflexu očního mrknutí), zvíře se intubuje a propláchne se 100% O_2 za použití pozitivního tlakového ventilátoru. Levá hrud' se perforuje, srdce se vyjme a klička (2 až 0 hedvábí) se volně uváže kolem hlavní větve levé koronární arterie, přibližně 2/3 vzdálenosti k hrotu srdce. Srdce se oddělí od hrudi a rychle (<30 sekund) se umístí do Langendorffovy aparatury. Srdce se retrográdně perfunduje necirkulačním způsobem modifikovaným Krebsovým roztokem ($NaCl$ 118,5 mM, KCl 4,7 mM, $MgSO_4$ 1,2 mM, K_2HPO_4 1,2 mM, $NaHCO_3$ 24,8 mM, $CaCl_2$ 2,5 mM a glukosa 10 mM) za konstatního tlaku 80 mm Hg a při teplotě 37 °C. Hodnota pH perfusátu se udržuje na 7,4 až 7,5 probubláváním 95 % O_2 a 5 % CO_2 . Teplota srdce se přesně kontroluje za použití vyhřívaného reservoáru pro fyziologický roztok a vodního pláště jak kolem perfusní trubice tak kolem izolovaného srdce. Srdeční frekvence a levý ventrikulární tlak se stanoví pomocí latexového balonku, který se umístí do levé komory a spojí se nerezovou trubičkou se snímačem tlaku. Intraventrikulární balonek se napumpuje tak, aby systolický tlak byl 80 až 100 mm Hg a diastolický tlak ≤ 10 mm Hg. Kontinuálně se také monitoruje celkový koronární průtok za použití průtokové sondy a normalisuje se na hmotnost srdce.

23.08.00

Srdce se nechá ekvilibrovat 30 minut, přičemž během této doby srdce musí vykazovat stabilní levý ventrikulární tlak v rozsahu výše uvedených parametrů. Jestliže frekvence srdce klesne pod 180 bpm kdykoli během 30 minutové periody regionální ischemie, srdce se stimuluje na asi 200 bpm po zbytek experimentu. Ischemická prekondicionace se indukuje celkovým zastavením srdeční perfuse (globální ischemie) na 5 minut a následnou reperfusí po dobu 10 minut. Regionální ischemie se provádí utáhnutím kličky kolem koronární větve arterie. Po 30 minutové regionální ischemii se klička uvolní a srdce se reperfunduje dalších 120 minut.

Farmakologická kardioprotekce se indukuje infusí testované sloučeniny v předem stanovených koncentracích, počínaje 30 minut před 30 minutovou regionální ischemií a za pokračování až do konce 120 minutové reperfusní periody. Srdce, která byla ošetřena testovanými sloučeninami, se nevystavují periodě ischemické prekondicionace. Referenční sloučenina, APNEA (500 nM) se perfunduje srdci (která nebyla ošetřena testovanou sloučeninou) po dobu 5 minut, která končí 10 minut před 30 minutovou regionální ischemií.

Ke konci 120 minutové reperfusní periody se klička koronární arterie utáhne a srdcem se promývá 0,5% suspence fluorescenčních částic síranu zinečnatokademnatého (1 až 10 μM) Duke Scientific Corp. (Palo Alto, CA). Tato obarví celý myokard kromě rizikových míst pro vývoj infarktu (riziková místa). Srdce se vyjme z Langendorffovy aparatury, vysuší se a zabalí se do hliníkové folie a skladuje se přes noc při teplotě $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$. Následující den se srdce nařeže na 2 mm transversální sekce od hrotu k vrcholu komory. Řezy se barví 1% trifenyltetrazoliumchloridem (TTC) ve fosfátem pufrovaném solném roztoku po dobu 20 minut při teplotě $37\text{ }^{\circ}\text{C}$. Protože TTC reaguje s živou tkání (obsahující NAD-dependentní dehydrogenasy), toto zbarvení rozlišuje mezi živou tkání (červené zbarvení) a mrtvou tkání (neobarvená infarzovaná

tkáň). Infarzovaná plocha (bez zbarvení) a riziková místa (bez fluorescenčních částíček) se vypočítávají pro každý řez levé komory použitím předem kalibrovaného obrazového analyzátoru. Aby se normalisovaly rozdíly ischemického poškození rizikových míst mezi srdci, vyjádří se údaje jako poměr infarzované plochy k rizikové ploše (% IA/AAR). Veškeré údaje se vyjádří jako průměr $\pm$ SE a statisticky se srovná použitím Mann-Whitneyova ne-parametrického testu s Bonferroniho korekcí pro vícenásobná srovnávání. Za signifikantní se považuje $p < 0,05$.

Výsledky z výše uvedeného in vitro testu prokazují, že sloučeniny podle vynálezu vyvolávají signifikantní kardioprotekci vzhledem ke kontrolní skupině.

Terapeutické účinky sloučenin podle vynálezu při prevenci poškození srdeční tkáně jinak vzniklé následkem ischemického záchvatu se mohou také prokázat in vivo postupem popsáním v práci Liu a j., (Circulation, sv. 84:350 až 356, 1991). Tento in vivo test testuje kardioprotekci testované sloučeniny vzhledem ke kontrolní skupině, které byl aplikován solný nosič. Kardioprotekce, jak je patrná ze snížení infarzovaného myokardu, se může indukovat farmakologicky za použití intravenosně aplikovaného agonistu adenosinového receptoru intaktním anestetizovaným králíkům studovaným na in situ modelu ischemické prekondicionace myokardu (Liu aj., Circulation 84:350 až 356, 1991). Tento in vivo test testuje, zda sloučeniny mohou farmakologicky indukovat kardioprotekci, to je snížit rozsah infarktu myokardu, jestliže se tyto sloučeniny aplikují intaktním anestetizovaným králíkům. Účinky sloučenin podle vynálezu lze srovnávat s ischemickou prekondicionací za použití A1 adenosin agonistu, N⁶-1-(fenyl-2R-isopropyl)adenosinu (PIA), o kterém je známo, že farmakologicky indukuje kardioprotekci u intaktních anestetizovaných králíků studovaných in situ (Liu a j., Circulation 84:350 až 356, 1991). Metodologie je popsána níže.

Chirurgie:

Samci novozélandských králíků (3 až 4 kg) se anestetisují pentobarbitalem sodným (30 mg/kg, intravenosně). Tracheotomie se provede na břišní straně cervikálním naříznutím a králíci se ventilují 100 % kyslíku za použití pozitivního tlakového ventilátoru. Do levé hrdelní žíly se umístí katetr pro aplikaci léčiva a do levé krční tepny pro měření krevního tlaku. Srdce se potom odhalí levou hrudní stranou a klička (00 hedvábí) se umístí kolem hlavní větve levé koronární arterie. Ischemie se indukuje utáhnutím kličky a sevřením v tomto místě. Uvolnění kličky umožní reperfusi ovlivněné oblasti. Ischemie myokardu je patrná regionální kyanosou, reperfuse je patrná reaktivní hyperemií.

Protokol:

Jakmile je arteriální tlak a frekvence srdce stabilní alespoň po dobu 30 minut, začne testování. Ischemická prekondicionace se indukuje uzavřením koronární arterie na dobu 5 minut a potom se provádí reperfuse po dobu 10 minut. Farmakologická prekondicionace se indukuje infusí testované sloučeniny, například po dobu 5 minut, a ponechá se 10 minut před další intervencí nebo infusí adenosinového agonistu, PIA (0,25 mg/kg). Po ischemické prekondicionaci, farmakologické prekondicionaci nebo žádné kondicionaci (bez kondicionace, kontrolní nosič) se arterie uzavře na 30 minut a potom se reperfunduje po dobu dvou hodin, aby se vyvolal infarkt myokardu. Testovaná sloučenina a PIA se rozpustí v solném roztoku nebo jiném vhodném nosiči a dává se 1 až 5 mg/kg.

Barvení (Liu a j., Circulation 84:350 až 356, 1991):

Ke konci 2 hodinové reperfusní periody se srdce rychle vyjme, zavěsí se do Langendorffovy aparatury a promývají se po dobu 1 minuty normálním solným roztokem zahříváným na tělesnou teplotu (38 °C). Hedvábný steh použitý jako klička se potom těsně utáhne, aby se reokludovala arterie a provede se infuse 0,5% suspence fluorescenčních částecek (1 až 10 μm)

síranu zinečnatokademnatého Duke Scientific Corp. (Palo Alto, CA) spolu s perfusátem pro obarvení celého myokardu s výjimkou rizikových míst (nefluoreskující komora). Srdce se potom rychle zmrazí a skladují se přes noc při teplotě -20°C . Následující den se srdce rozřežou na 2 mm řezy a obarví se 1% trifenyltetrazoliumchloridem (TTC). Protože TTC reaguje s živou tkání, obarvení rozlišuje mezi živou tkání (červeně zbarvená) a mrtvou tkání (neobarvená infarzovaná tkáň). Infarzovaná tkáň (bez zbarvení) a riziková místa (bez fluorescenčních částecek) se vypočítají pro každý řez levé komory za použití předem kalibrovaného obrazového analyzátoru. Aby se normalisovaly rozdíly ischemického poškození rizikových ploch mezi srdci, vyjádří se údaje jako poměr infarzované plochy k rizikové ploše (% IA/AAR). Veškeré údaje se vyjádří jako průměr $\pm$ SEM a srovnají se statisticky za použití jednoho faktoru ANOVA nebo Mann Whitneyova ne-parametrického testu. Za signifikantní je považováno $p < 0,05$.

Sloučeniny podle vynálezu se mohou testovat na jejich použitelnost při snižování nebo prevenci poškození ne-srdečních tkání, například tkání mozku nebo jater, za použití postupů popsaných ve vědecké literatuře. Sloučeniny podle vynálezu se při těchto testech mohou podávat výhodným způsobem a použitím vhodného nosiče a ve výhodné době aplikace buď před ischemickou příhodou, během ischemické příhody nebo po ischemické příhodě (reperfusní perioda) nebo během jakéhokoliv níže zmíněného experimentálního stadia.

Přínos vynálezu při snižování ischemického poškození mozku lze demonstrovat například u savců použitím metody popsané v práci Park a j., (Ann. Neurol. 1988, 24:543 až 551). Podle Parkova postupu se samci krysy Sprague Dawley anestetisují nejprve 2% halothanem a potom mechanickou ventilací směsí oxidu dusného a kyslíku (70 % : 30 %) obsahující 0,5 až 1 % halothanu. Proveďte se tracheotomie. Tepový objem ventilátoru se upraví tak, aby se udržoval

arteriální tlak oxidu uhličitého přibližně na 35 mm Hg a adekvátní arteriální okysličování ($\text{PaO}_2 > 90$ mm Hg). Teplota těl se může monitorovat rektálním teploměrem a zvířata se udržují na normální teplotě, v případě nutnosti, externím zahříváním. Zvířata se potom podrobí subtemporální kraniektomii pod operačním mikroskopem, aby se obnažil hlavní kmen levé střední cerebrální arterie (MCA), a obnažená arterie je okludována mikrobipolární koagulací, která generuje velké ischemické poranění v mozkové kůře a basálních nervových uzlech. Po třech hodinách MCA okluse se krysy hlouběji anestetisují 2% halothanem a provede se thorakotomie pro infusi heparinizovaného solného roztoku do levé komory. Eluát se jímá naříznutím pravé předsíně. Solný promývací roztok je následován přibližně 200 ml roztoku 40% formaldehydu, ledové kyseliny octové a absolutního methanolu (FAM, 1:1:8, obj./obj./obj.), načež se zvířatům oddělí hlavy a hlava se skladuje ve fixačním roztoku po dobu 24 hodin. Potom se vyjme mozek, oddělí se, obalí se parafinovým voskem a rozřeže se (přibližně 100 sekcí 0,2 mm na mozek). Sekce se potom barví hematoxylin-eosinem nebo kombinací kresylové violeti a Luxol modří a zkoumají se pod světelným mikroskopem, čímž se identifikuje a kvantifikuje ischemické poškození za použití předkalibrovaného obrazového analyzátoru. Objem ischemického poškození a jeho plochy se vyjádří v absolutních jednotkách (mm^3 a mm^2) a jako procenta celkové zkoumané oblasti. Účinek prostředků a způsobů podle vynálezu snižovat ischemické poškození mozku indukovaného MCA oklusí se hodnotí na základě redukce plochy nebo objemu relativního nebo absolutního ischemického poškození sekcí mozku krys u léčené skupiny ve srovnání se sekcemi mozku krys v placebem ošetřené kontrolní skupině.

Další metody, které se mohou použít alternativně pro prokázání užitečnosti látek podle vynálezu při snižování ischemického poškození mozku, jsou popsány v pracích: Nakayama

a j., Neurology 1988, 38:1667 až 1673, Memezawa a j., Stroke 1992, 23:552 až 559, Folbergrová a j., Proc. Natl. Akad. Sci. 1995, 92:5057 až 5059, a Gotti a j., Brain Res., 1990, 522:290 až 307.

Užitečnost sloučenin, prostředků a způsobů podle vynálezu při snižování ischemického poškození jater lze prokázat například u savců za použití postupu podle práce Yokoyama a j., (Am. J. Physiol., 1991, 258:G564 až G570). Podle tohoto postupu Yokoyamy a j. se hladoví samci krys Sprague Dawley anestetisují pentobarbitalem sodným (40 mg/kg intraperitoneálně), zvířata se potom tracheotomisují a mechanicky se provzdušňují vzduchem místnosti. Játra se vyjmou a umístí se do komory, jejíž prostředí se udržuje na konstatní teplotě (37 °C), potom se vstupní žilou perfundují při konstatním tlaku 15 cm H₂O modifikovaným Krebs-Henseleitovým pufrem prostým hemoglobinu (v mM: 118 NaCl, 4,7 KCl, 27 NaHCO₃, 2,5 CaCl₂, 1,2 MgSO₄, 1,2 KH₂PO₄, 0,05 EDTA a 11 mM glukosy, plus 300 jednotek heparinu). Hodnota pH perfusátu se udržuje na 7,4 probubláváním pufu 95 % O₂ a 5 % CO₂. Každá játra se promývají rychlostí 20 ml/min jednosměrným způsobem po dobu 30 minut a ekvilibrační perioda (preischemická perioda) je následována 2 hodinovou periodou globální ischemie a potom 2 hodinovou periodou reperfuse za podmínek identických s preischemickou periodou. Během preischemické periody se jímají alikvotní podíly (20 ml) perfusátu, bezprostředně po okluzivní ischemické periodě a každých 30 minut 2 hodinové reperfusní periody. Vzorky perfusátu se testují na přítomnost hepatocelulárních enzymů), například aspartátu amino-transferasy (AST), alanin-aminotransferasy (ALT) a laktátu dehydrogenasy (LDH), které byly vybrány tak, aby kvantitativně refletovaly stupeň ischemického poškození tkáně jater během postupu. Účinnosti AST, ALT a LDH v perfusátu lze stanovit několika způsoby, například reflektometricky za použití automatického analyzátoru Kodak Ektachem 500, jak je

popsáno v práci Nakano a j., (Hepatology 1995, 22:539 až 545). Účinek sloučenin, prostředků a způsobů podle vynálezu při snižování ischemického poškození jater indukovaného oklusí je patrný na redukci uvolňování hepatocelulárních enzymů bezprostředně po periodě okluse a/nebo během postischemické reperfuse v promývaných játrech krys u ošetřené skupiny ve srovnání s promývanými játry krys ošetřených placebem v kontrolní skupině.

Další metody a parametry, které se mohou alternativně použít, prokazují užitečnost prostředků a způsobu podle vynálezu při snižování ischemického poškození jater, jak je popsáno v práci Nakano a j., (Hepatology 1995, 22:539 až 545).

Inhibiční test reduktasy aldosa

U samců krys Sprague Dawley se vyvolá diabetes injekcí streptozocinu v dávce 55 mg/kg, intravenosně, v citrátovém pufru o pH 4,5. Ponechají se žrát ad libitum a chovají se za kontrolovaných podmínek teploty a světla. Po 5 týdnech diabetu se krysy anestetisují předávkováním pentobarbitalu a tkáň se rychle vyjme a analyzuje se na přítomnost sorbitolu a fruktosy.

Hladiny sorbitolu se analyzují podle metody popsané v práci Donald M. Eades a j., "Rapid Analysis of Sorbitol, Galactitol, Mannitol and Myoinositol Mixtures From Biological Sources", Journal of Chromatography, 490, 1 až 8, (1989).

Fruktosa v tkáních krys se měří enzymaticky za použití modifikace metody popsané v práci Ameyama (Methods in Enzymology, 89:20 až 29, 1982), při které se kyanid železitý nahradí resazurinem, barvivem, které se redukuje na vysoce fluorescenční resorufin. Množství fluorescence resorufinu je ve stechiometrickém poměru k množství fruktosy oxidované dehydrogenasou fruktosy. Test obsahuje 0,1 ml nervového extraktu neutralizovaného 6% kyselinou chloristou v konečném objemu 1,5 ml. Po inkubaci po dobu 60 minut při teplotě místnosti v uzavřené kyvetě se měří fluorescence vzorku při

23.08.00

excitaci 560 nm, emisi 580 nm se štěrbinou 5 mm v Perkin-Elmerově modelu 650-40 fluorescenčního spektrofotometru. Koncentrace fruktosy se vypočítávají srovnáním se sérií známých fruktosových standardů.

Inhibiční test glykogenfosforylasy

Tři různé čištěné isoenzymy glykogenfosforylasy (GP), kde glykogenfosforylasa je v aktivovaném "a" stavu (označená zde jako glykogenfosforylasa a, nebo zkratkou GPa) a uváděné zde jako lidská jaterní glykogenfosforylasa a (HLGPa), lidská svalová glykogenfosforylasa a (HMGPa) a lidská mozková glykogenfosforylasa a (HBGPa), se připraví následujícími postupy.

Expres a fermentace

HLPG a HMGP cDNA se exprimují z plasmidu pKK233-2 (Pharmacia Biotech. Inc., Piscataway, New Jersey) v E. coli kmenu XL-1 Blue (Stratagene Cloning Systems, LaJolla, CA). Kmen se naočkuje do LB media (obsahujícího 10 g tryptonu, 5 g extraktu z kvasnic, 5 g NaCl a 1 ml 1 N NaOH na litr) plus 100 mg/l ampicilinu, 100 mg/l pyridoxinu a 600 mg/l $MnCl_2$ a nechá se růst při teplotě 37 °C na hustotu buněk $OD_{550} = 1,0$. V tomto stadiu se buňky indukují 1 mM isopropyl-1-thio- β -D-galaktosidem (IPTG). Tři hodiny po indukci se buňky sklídí centrifugací a buněčné peletky se zmrazí při teplotě -70 °C a skladují se až do potřeby čištění.

HBGP cDNA se může exprimovat několika metodami, například metodou popsanou v práci Crerar a j., (J. Biol. Chem., 270, 13748 až 13756). Tato metoda popsaná Crerarem a j. pro expresi HBGP je následující: HBGP cDNA se může exprimovat z plasmidu pTACTAC v E. coli kmenu 25A6. Kmen se očkuje do LB media (sestavajícího z 10 g tryptonu, 5 g extraktu z kvasnic, 5 g NaCl a 1 ml 1 N NaOH na litr) plus 50 mg/l ampicilinu a nechá se růst přes noc, potom se resuspenduje do čerstvého LB media plus 50 mg/l ampicilinu a znovu se naočkuje do 40X objemu LB/amp media obsahujícího 250 μ M isopropyl-1-thio-

- β -D-galaktosidu (IPTG), 0,5 mM pyridoxinu a 3 mM $MgCl_2$ a nechá se růst při teplotě 22 °C po dobu 48 až 50 hodin. Buňky se potom sklídí centrifugací a buněčné peletky se zmrazí při -70 °C a skladují se až do potřeby pro čištění.

HLPG cDNA se exprimuje z plasmidu pBlueBac III (Invitrogen Corp., San Diego, CA), který je přenesený s BaculoGold Linear Viral DNA (Pharmingen, San Diego, CA) do Sf9 buněk. Rekombinantní virus se následně čistí na desce. Pro produkci proteinu se Sf9 buňky vyrostlé v mediu prostém séra infikují několikanásobnou infekcí (moi) 0,5 a při hustotě buněk 2×10^6 buněk/ml. Po 72 hodinovém růstu při teplotě 27 °C se buňky centrifugují a buněčné peletky se zmrazí při teplotě -70 °C a skladují se až do potřeby čištění.

Čištění glykogenfosforylasy exprimované v E. coli

E. coli buňky v peletkách, jak je popsáno výše, se resuspendují v 25 mM β -glycerofosfátu (pH 7,0) s 0,2 mM DTT, 1 mM $MgCl_2$, plus následujícími inhibitory proteas

0,7 μ g/ml	Pepstatinu A
0,5 μ g/ml	Leupeptinu
0,2 mM	fenylmethylsulfonylfluoridu (PMSF) a
0,5 mM	EDTA,

lysují se předzpracováním 200 μ g/ml lysozymu a 3 μ g/ml DNAasy, načež se sonikují v 250 ml dávkách po dobu 5 x 1,5 minuty na ledu za použití Bransonova Modelu 450 ultrasonického disruptoru buněk (Branson Sonic Power Co., Danbury CT). Lysáty buněk E. coli se potom vyčeří centrifugací při 35000 x g po dobu 1 hodiny, načež se filtrují přes 0,45 mikronové filtry. GP v rozpustné frakci lysátů (odhadnuto, že obsahuje méně než 1 % celkového proteinu) se čistí monitorací enzymové aktivity (jak je popsáno v GPA aktivním testu, níže) ze sérií chromatografických stupňů detailně popsaných níže.

Afinitní chromatografie na imobilisovaném kovu (IMAC)

Tento stupeň je založen na metodě popsané v práci Luong a j., Journal of Chromatography (1992) 584, 77 až 84). 500 ml

23.08.00

přefiltrované rozpustné frakce buněčných lysátů (připravené z přibližně 160 až 250 g původních buněčných peletek) se nanese na 130 ml kolonu IMAC Chelating-Sepharose (Pharmacia LKB Biotechnology, Piscataway, New Jersey), která byla zpracována 50 mM CuCl_2 a 25 mM β -glycerofosfátu, 250 mM NaCl a 1 mM imidazolu při pH 7 ekvilibračního pufru. Kolona se promyje ekvilibračním pufrem, až se A_{280} vrátí na základní čáru. Vzorek se potom eluuje z kolony stejným pufrem obsahujícím 100 mM imidazolu, čímž se odstraní vázaná GP a ostatní vázané proteiny. Frakce obsahující GP aktivitu se spojí (přibližně 600 ml) a přidá se ethylendiamintetraoctová kyselina (EDTA), DL-dithiothreitol (DTT), fenylmethylsulfonylfluorid (PMSF), leupeptin a pepstatin A na koncentrace 0,3 mM, 0,2 mM, 0,2 mM, 0,5 $\mu\text{g/ml}$ a 0,7 $\mu\text{g/ml}$. Spojené GP se odsolí na koloně Sephadexu G-25 (Sigma Chemical Co., St. Louis, Missouri) ekvilibrované 25 mM Tris-HCl (pH 7,3), 3 mM DTT pufrem (pufr A), čímž se odstraní imidazol a skladují se na ledu až do druhého chromatografického stupně.

Chromatografie na 5'-AMP-Sepharose

Odsolené spojené GP vzorky (přibližně 600 ml) se potom smísí se 70 ml 5'-AMP Sepharosy (Pharmacia LKB Biotechnology, Piscataway, New Jersey), která byla ekvilibrována pufrem A (viz výše). Směs se mírně míchá při teplotě 22 °C po dobu 1 hodiny a potom se nanese na kolonu a promývá se pufrem A, až se A_{280} vrátí na základní čáru. GP a ostatní proteiny se eluují z kolony za použití 25 mM Tris-HCl, 0,2 mM DTT a 10 mM adenosin-5'-monofosfátu (AMP) při pH 7,3 (pufr B). Frakce obsahující GP se spojí a identifikují se stanovením enzymové aktivity (popsáno níže) a zviditelněním M_r přibližně 97 kdal GP proteinového pásu elektroforesou na polyakrylamidovém gelu dodecylsulfátem sodným (SDS-PAGE) a potom obarvením stříbrem (2D-silver Stain II "Daiichi Kit", Daiichi Pure Chemicals Co., LTD., Tokyo, Japonsko) a potom se spojí. Spojené GP frakce se dialysují do 25 mM β -glycerofosfátu, 0,2 mM DTT, 0,3 ml EDTA,

23.08.00

200 mM NaCl, pH 7 pufru (pufr C) a skladují se na ledu až do použití.

Před použitím GP enzymu se enzym převede z inaktivní formy, jak byl exprimován v *E. coli* kmenu XL-1 Blue (označené GPb) (Stragene Cloning Systems, La Jolla, California), na aktivní formu (označenou GPa) postupem popsáným v sekci (A), Aktivace GP, níže.

Čištění glykogenfosforylasy exprimované v Sf9 buňkách

Sf9 buňky v peletkách popsáných výše se resuspendují v 25 mM β -glycerofosfátu (pH 7,0) s 0,2 mM DTT, 1 mM $MgCl_2$, plus následujícími inhibitory proteas

0,7 μ g/ml	Pepstatinu A
0,5 μ g/ml	Leupeptinu
0,2 mM	fenylmethylsulfonylfluoridu (PMSF) a
0,5 mM	EDTA,

lysují se předzpracováním 3 μ g/ml DNAasy, načež se sonikují v dávkách po dobu 3 x 1 minuta na ledu za použití Bransonova Modelu 450 ultrasonického disruptoru buněk (Branson Sonic Power Co., Danbury CT). Lysáty Sf9 buněk se potom vyčeří centrifugací při 35000 x g po dobu 1 hodiny, načež se filtrují přes 0,45 mikronové filtry. GP v rozpustné frakci lysátů (odhadnuto, že obsahuje méně než 1,5 % celkového proteinu) se čistí monitorací enzymové aktivity (jak je popsáno v GPa aktivním testu, níže) ze sérií chromatografických stupňů detailně popsáných níže.

Afinitní chromatografie na imobilisovaném kovu (IMAC).

Afinitní chromatografie na imobilisovaném kovu se provádí, jak je popsáno výše. Spojená odsolená GP se potom skladuje na ledu až do dalšího zpracování.

Aktivace GP

Před další chromatografií se frakce inaktivovaného enzymu, jak byla připravena expresí v Sf9 buňkách (označená GPb) převede na aktivní formu (označenou GPa) postupem popsáným v sekci (A), Aktivace GP, níže.

23.08.00

Chromatografie na anexu

Po aktivaci pomocí IMAC vyčištěné GPb na GPA reakcí s imobilisovanou fosforylasou kinasou se spojené frakce GPA dialysují proti 25 mM Tris-HCl, pH 7,5, obsahující 0,5 mM DTT, 0,2 mM EDTA, 1,0 mM fenylmethylsulfonylfluoridu (PMSF), 1,0 µg/ml leupeptinu a 1,0 µg/ml pepstatinu A. Vzorek se potom nanese na chromatografickou kolonu MonoQ anexu (Pharmacia Biotech. Inc., Piscataway, New Jersey). Kolona se promyje ekvilibračním pufrem, až se A_{280} vrátí na základní čáru. Vzorek se potom eluuje z kolony lineárním gradientem 0 až 0,25 M NaCl, čímž se odstraní vázaná GP a ostatní vázané proteiny. Frakce obsahující GP se eluují v rozmezí mezi 0,1 až 0,2 M NaCl, jak bylo detekováno monitorací eluátu na pík proteinové absorpce při A_{280} . GP protein se potom identifikuje zviditelněním M_r přibližně 97 kdal GP proteinového pásu elektroforesou na polyakrylovém gelu dodecylsulfátem sodným (SDS-PAGE) a potom obarvením stříbrem (2D-silver Stain II "Daiichi Kit", Daiichi Pure Chemicals Co., LTD, Tokyo, Japonsko) a potom se spojí. Spojené GP frakce se dialysují do 25 mM N,N-bis[2-hydroxyethyl]-2-aminoethanosulfonové kyseliny, 1,0 mM DTT, 0,5 mM EDTA, 5 mM NaCl, pH 6,8 pufru a skladují se na ledu až do použití.

Stanovení aktivity GP enzymu

A) Aktivace GP: převedení GPb na GPA

Před stanovením aktivity GP enzymu se enzym převede z inaktivní formy, jak byla exprimována v *E. coli* kmenu XL-1 Blue (označená GPb) (Stragene Cloning Systems, La Jolla, California) na aktivní formu (označenou GPA) fosforylací GP za použití fosforylasa kinasy následovně. Frakce inaktivního enzymu, jak byla exprimována v Sf9 buňkách (označená GPb) se také převede na aktivní formu (označenou GPA) následujícím způsobem.

Reakce GP s imobilisovanou fosforylasa kinasou

23.08.00

Fosforylasa kinasa (Sigma Chemical Company, St. Louis, MO) se imobilisuje na Affi-Gel 10 (BioRad Corp., Melville, NY) podle instrukcí výrobce. Stručně řečeno, enzym fosforylasa kinasa (10 mg) se inkubuje s promytými částecami Affi-Gelu (1 ml) v 2,5 ml 100 mM HEPES a 80 mM CaCl₂ při pH 7,4 po dobu 4 hodin při teplotě 4 °C. Affi-Gel částecky se potom promývají jednou stejným pufrem před blokací s 50 mM HEPES a 1 M methylesterem glycinu při pH 8,0 po dobu 1 hodiny při teplotě místnosti. Blokační pufr se odstraní a nahradí se pro skladování za 50 mM HEPES (pH 7,4), 1 mM β-merkapt ethanol a 0,2% NaN₃. Před použitím pro převedení GPb na GPa se Affi-Gel částecky imobilisované fosforylasa kinasou ekvilibrují promytím v pufru použitým pro provedení kinasové reakce, obsahujícím 25 mM β-glycerofosfátu, 0,3 mM DTT a 0,3 mM EDTA při pH 7,8 (pufr pro kinasový test).

Částečně vyčištěná inaktivní GPb získaná z chromatografie na 5'-AMP-Sepharose výše (z E. coli) nebo směs GPa a GPb získaná z IMAC výše (z Sf9 buněk) se zředí 1:10 pufrem pro kinasový test, potom se smísí s výše uvedeným enzymem fosforylasa kinasou imobilisovaným na Affi-Gel částeckách. NaATP se přidá na koncentraci 5 mM a MgCl₂ na 6 mM. Vzniklá směs se mírně míchá při teplotě 25 °C po dobu 30 až 60 minut. Vzorek se potom odstraní z částec a procento aktivace GPb převedením na GPa se odhadne stanovením GP enzymové aktivity v přítomnosti a nepřítomnosti 3,3 mM AMP. Procento celkové GP enzymové aktivity způsobené GPa enzymovou aktivitou (nezávislé na AMP) se potom vypočítá následovně:

$$\% \text{ celkové HLGP} = \frac{\text{účinnost HLGP} - \text{AMP}}{\text{účinnost HLGP} + \text{AMP}}$$

Alternativně se konverse GPb na GPa může monitorovat isoelektrickou fokusací založenou na posunu elektroforetické pohyblivosti, která je patrná po konversi GPb na GPa. Vzorky

23.08.00

GP se analyzují isoelektrickou fokusací (IEF) za použití Pharmacia PfastGel System (Pharmacia Biotech. Inc., Piscataway, New Jersey) za použití prefabrikovaných gelů (pl 4 až 6,5) a výrobcem doporučené metody. Oddělené GPa a GPb pásy se potom zviditelní na gelech barvením stříbrem (2D-silver Stain II "Daiichi Kit", Daiichi Pure Chemicals Co., LTD, Tokyo, Japonsko). Identifikace GPa a GPb se provádí srovnáním se standardy GPa a GPb odvozené od E. coli, které probíhají paralelně na stejných gelech jako experimentální vzorky.

B) Test GPa aktivity

Zde popsané aktivity onemocnění/stav ošetření/prevence sloučenin podle vynálezu inhibujících glykogenfosforylasu se mohou nepřímo stanovit měřením účinku sloučenin podle vynálezu na aktivitu aktivované formy glykogenfosforylasy (GPa) jednou ze dvou metod. Aktivita glykogenfosforylasy se měří ve směru dopředu monitorováním produkce glukosa-1-fosfátu z glykogenu nebo následující reversní reakcí, měřením syntesy glykogenu z glukosa-1-fosfátu za uvolňování anorganického fosfátu. Veškeré reakce se provádějí třikrát v 96 jamkových mikrotitračních deskách a změna absorbance způsobená tvorbou reakčního produktu se měří při vlnové délce specifikované níže v MCC/340 MKII Elisa Reader (Lab Systems, Finland), připojenému na Titertech Microplate Stacker (ICN Biomedical Co, Huntsville, Alabama).

Pro měření GPa enzymové aktivity při provedení směrem dopředu se produkce glukosa-1-fosfátu z glykogenu monitoruje multienzymovou spřaženou obecnou metodou podle Pesce a j. [M. A. Pesce, S. H. Bodourian, R. C. Harris a J. F. Nicholson (1997) Clinical Chemistry 23, 1711 až 1717] modifikovanou následovně: 1 až 100 µg GPa, 10 jednotek fosfoglukomutasy a 15 jednotek glukosa-6-fosfát dehydrogenasy (Boehringer Mannheim Biochemicals, Indianapolis, IN) se zředí na 1 ml v pufru A (popsaném výše). Pufir A má pH 7,2 a obsahuje 50 mM HEPES, 100 mM KCl, 2,5 mM ethylenglykotetraoctové kyseliny (EGTA), 2,5 mM

23.08.00

MgCl₂, 3,5 mM KH₂PO₄ a 0,5 mM dithiothreitolu. 20 µl tohoto zásobního roztoku se přidá k 80 µl pufru A obsahujícího 0,47 mg/ml glykogenu, 9,4 mM glukosy, 0,63 mM oxidované formy nikotinamidadenindinukleotidfosfátu (NADP⁺). Sloučeniny, které se mají testovat, se přidají před přidáním enzymu ve formě 5 µl roztoku v 14 % dimethylsulfoxidu (DMSO). Základní stupeň GPa enzymové aktivity bez přítomnosti inhibitorů se stanoví přidáním 5 µl 14% DMSO a zcela inhibovaný stupeň GPa enzymové aktivity se získá přidáním 20 µl 50 mM pozitivní testované kontrolní látky - kofeinu. Reakce se potom provádí při teplotě místnosti měřením konverse oxidovaného NADP⁺ na redukovaný NADPH při 340 nm.

Pro měření GPa enzymové aktivity v reversním směru se konverse glukosa-1-fosfátu na glykogen plus anorganický fosfát měří obecnou metodou popsanou Engersem a j. [H. D. Engers, S. Shechosky a N. B. Madsen (1970) Can. J. Biochem. 48, 746 až 754] modifikovanou následovně: 1 až 100 µg GPa se zředí do 1 ml v pufru B (popsaném výše). Pufr B má pH 7,2 a obsahuje 50 mM HEPES, 100 mM KCl, 2,5 mM EGTA, 2,5 MgCl₂ a 0,5 mM dithiothreitolu. 20 µl tohoto zásobního roztoku se přidá do 80 µl pufru B s 1,25 mg/ml glykogenu, 9,4 mM glukosy a 0,63 mM glukosa-1-fosfátu. Sloučeniny, které se mají testovat, se přidají jako 5 µl roztoku v 14 % DMSO, a to před přidáním enzymu. Základní stupeň GPa enzymové aktivity bez přítomnosti přidanych inhibitorů se stanoví přidáním 5 µl 14% DMSO a zcela inhibovaný stupeň GPa enzymové aktivity se získá přidáním 20 µl 50 mM kofeinu. Tato směs se inkubuje při teplotě místnosti po dobu 1 hodiny a anorganický fosfát uvolněný z glukosa-1-fosfátu se měří obecnou metodou podle Lanzetty a j. [P. A. Lanzetta, L. J. Alvarez, P. S. Reinach a O. A. Candia (1979), Anal. Biochem. 100, 95 až 97] modifikovanou následovně: Ke 100 µl enzymové směsi se přidá 150 µl 10 mg/ml molybdenanu amonného, 0,38 mg/ml malachitové zeleně v 1 N HCl.

23.08.00

Po 20 minutách inkubace při teplotě místnosti se měří absorbance při 620 nm.

Výše uvedené testy prováděné v rozmezí koncentrací testované sloučeniny umožňují stanovení hodnoty IC_{50} (koncentrace testované sloučeniny nutné pro 50% inhibici) pro in vitro inhibici GPa enzymové aktivity touto testovanou sloučeninou.

Aplikace sloučenin podle vynálezu se může provádět jakoukoliv metodou, která dodává sloučeninu podle vynálezu přednostně požadované tkáni (například játrům a/nebo srdečním tkáním). Tyto metody zahrnují orální aplikaci, parenterální nebo intraduodenální aplikaci atd.. Obecně se sloučeniny podle vynálezu podávají v jedné dávce (například jednou denně) nebo ve vícenásobných dávkách nebo konstatní infusí.

Sloučeniny podle vynálezu jsou použitelné například pro snižování nebo minimalisaci poškození způsobeného přímo v jakékoliv tkáni, která je citlivá na ischemické/reperfusní poškození (například srdce, mozku, plic, ledvin, jater, střev, skeletních svalů, sítnice) jakožto následek ischemické příhody (například infarktu myokardu). Účinná sloučenina je proto použitelná s výhodou profylakticky pro prevenci, například (perspektivně nebo profylakticky), otupění nebo ucpání, poškození tkáně (například tkáně myokardu) u pacientů s rizikem ischemie (například ischemie myokardu).

Obecně se sloučeniny podle vynálezu podávají orálně nebo parenterálně (například intravenosně, intramuskulárně, podkožně nebo intramedulárně). Topická aplikace se může také indikovat, například, když pacient trpí gastrointestinálními poruchami nebo jestliže se medikament nejlépe aplikuje na povrch tkáně nebo orgánu, jak je stanoveno ošetřujícím lékařem.

Množství a časování podávání sloučenin je samozřejmě závislé na ošetřovaném subjektu, na vážnosti choroby, na způsobu podávání a na rozhodnutí předepisujícího lékaře.

23.08.00

Vzhledem k tomu, že je velká variabilita mezi pacienty, dávky uvedené níže jsou vodítkem a lékař může stanovit dávky léčiva tak, aby se dosáhlo ošetření, které lékař považuje pro pacienta za dostatečné. Při rozhodování o stupni léčení musí lékař uvažovat řadu faktorů, jako jsou věk pacienta, přítomnost již dříve existujících onemocnění, jakož i přítomnost jiných onemocnění (například kardiovaskulárního onemocnění).

Tak například podle jednoho způsobu aplikace se sloučeniny podle vynálezu podávají těsně před chirurgickým zákrokem (například během 24 hodin před chirurgickým zákrokem, například operaci srdce), během nebo po chirurgickém zákroku (například během 24 hodin po chirurgickém zákroku), kdy je riziko ischemie myokardu. Sloučeniny podle vynálezu se mohou také podávat stále denně.

Množství podávaných sloučenin podle vynálezu je takové, aby bylo účinné pro ischemickou ochranu. Výhodná dávka je asi 0,001 až 100 mg/kg/den sloučeniny podle vynálezu. Zejména výhodná dávka je asi 0,01 až 50 mg/kg/den sloučeniny podle vynálezu.

Sloučeniny podle předloženého vynálezu se obecně podávají ve formě farmaceutického prostředku, který obsahuje alespoň jednu ze sloučenin podle vynálezu spolu s farmaceuticky přijatelným nosičem nebo ředidlem. Tak lze sloučeniny podle vynálezu podávat individuálně nebo spolu v jakékoliv běžné orální, parenterální, rektální nebo transdermální dávkové formě.

Pro orální podávání farmaceutický prostředek může mít také formu roztoků, suspensí, tablet, pilulek, kapslí, prášků a podobně. Tablety obsahující různé pomocné látky, jako jsou citrát sodný, uhličitan vápenatý a fosforečnan vápenatý, se používají spolu s různými desintegračními činidly, jako jsou škrob a s výhodou bramborový nebo tapiokový škrob, a určité komplexní silikáty, spolu s pojidly, jako je

23.08.00

polyvinylpyrrolidon, sacharosa, želatina a arabská guma. Kromě toho se pro tabletovací účely velmi často používají mazací činidla, jako jsou stearát hořečnatý, laurylsulfát sodný a talek. Pevné směsi podobného typu se také používají jako plnidla v měkkých nebo tvrdých želatinových kapslích. Výhodnými materiály v tomto smyslu jsou také laktosa nebo mléčný cukr, jakož i vysokomolekulární polyethylenglykoly. Mají-li být prostředky pro orální podávání ve formě vodných suspenzí a/nebo nálevů, lze sloučeniny podle vynálezu kombinovat s různými sladidly, příchutěmi, barvivy, emulgačními činidly a/nebo suspenzačními činidly, jakož i takovými ředidly, jako jsou voda, ethanol, propylenglykol, glycerin a jejich různé kombinace.

Pro účely parenterálního podávání se používají roztoky, například v sezamovém nebo arašídovém oleji nebo ve vodném propylenglykolu, jakož i sterilní vodné roztoky odpovídajících ve vodě rozpustných solí. Tyto vodné roztoky mohou být v případě potřeby vhodně pufrovány a kapalné ředidlo se nejprve udělá isotonickým dostatečným množstvím solného roztoku nebo glukosy. Tyto vodné roztoky jsou zejména vhodné pro intravenosní, intramuskulární, podkožní a intraperitoneální injekční účely. V tomto smyslu se používaná sterilní vodní prostředí snadno získají standardními technikami známými pracovníkům v oboru.

Pro účely transdermálního podávání (například topického) se připravují zředěné sterilní vodné nebo částečně vodné roztoky (obvykle v asi 0,1% až 5% koncentraci), jinak podobné výše uvedeným parenterálním roztokům.

Způsoby přípravy různých farmaceutických prostředků s určitým množstvím účinné látky jsou známy, nebo jsou pracovníkům v oboru zřejmé z tohoto popisu. Například jsou způsoby přípravy farmaceutických prostředků popsány v Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easter, Pa., 15. vydání (1975).

23.08.00

Farmaceutické prostředky podle vynálezu mohou obsahovat například 0,0001 % až 95 % sloučeniny nebo sloučenin podle vynálezu. V každém případě prostředek nebo přípravek, který se má podávat, obsahuje takové množství sloučeniny nebo sloučenin podle vynálezu, aby bylo účinné při ošetřování choroby nebo stavu ošetřovaného subjektu.

Lze také podávat dvě různé sloučeniny kombinace podle vynálezu současně nebo následně v jakémkoliv pořadí, buď jako jediný farmaceutický prostředek obsahující sloučeninu obecného vzorce I a inhibitor aldosreduktasy, jak je popsán výše, nebo inhibitor glykogenfosforylasy, jak je popsán výše, nebo kardiovaskulární látku.

I když se předložený vynález týká ošetřování popsanych chorob nebo stavů kombinací aktivních složek, které lze podávat odděleně, týká se vynález také kombinování oddělených farmaceutických prostředků do formy soupravy. Tato souprava obsahuje dva oddělené farmaceutické prostředky: sloučeninu obecného vzorce I, její profarmakum nebo sůl této sloučeniny nebo jejího profarmaka a druhou sloučeninu popsanou výše. Souprava obsahuje pomůcku pro obsah oddělených prostředků, jako je kontejner, dělená nádoba nebo balíček dělený folií. Typická souprava obsahuje návod pro podávání oddělených složek. Forma soupravy je obzvláště výhodná, jestliže se oddělené složky výhodně podávají v různých dávkových formách (například orálně a parenterálně), podávají-li se v různých dávkových intervalech, nebo když je předepisujícím lékařem požadováno určení jednotlivých komponent v kombinaci.

Příkladem takovéto soupravy je tak zvaný bublinkový balíček. Bublinkové balíčky jsou známy v balicím průmyslu a jsou široce používány pro balení farmaceutických jednotkových dávkových forem (tablety, kapsle a podobně). Bublinkové balíčky obvykle sestávají z destičky z relativně tuhého materiálu pokryté folií s výhodou transparentního plastického materiálu. Během balicího procesu se v plastické folii tvoří

23.08.00

výklenky. Tyto výklenky mají velikost a tvar tablet nebo kapslí, které mají být baleny. Potom se do výklenků umístí tablety nebo kapsle a destička z relativně tuhého materiálu se zataví proti plastické folii na přední straně folie, která je opačná od směru, kde se vytvořil výklenek. Výsledkem je to, že tablety nebo kapsle jsou zataveny ve výklencích mezi plastickou folií a destičkou. S výhodou je síla destičky taková, aby se tableta nebo kapsle odstranila z bublinkového balíčku tlakem na výklenky, přičemž se vytvoří otevřené místo v destičce v místě výklenku. Z tohoto otevřeného místa se potom tableta nebo kapsle vyjme.

Může být žádoucí vytvořit na soupravě paměťovou pomoc, například ve formě číslic u tablet nebo kapslí, kde čísla odpovídají dnům režimu, kdy se tablety nebo kapsle takto označené mají podávat. Dalším příkladem paměťové pomoci je kalendář vytištěný na kartě, například následovně: "první týden, pondělí, úterý,... atd, ...druhý týden, pondělí, úterý,..." atd.. Další variace této paměťové pomoci jsou snadné. "Denní dávka" může být jednotlivá tableta nebo kapsle nebo několik pilulek nebo kapslí užitých v určený den. Také denní dávka sloučeniny obecného vzorce I obsahuje jednu tabletu nebo kapsli, zatímco denní dávka druhé sloučeniny obsahuje několik tablet nebo kapslí a naopak. Paměťová pomoc by toto měla vzít v úvahu.

Podle dalšího specifického provedení vynálezu lékárník označí rozdělení denních dávek jednotlivě, aby bylo zajištěno jejich zamýšlené používání. S výhodou je lékárník opatří paměťovou pomocí, aby se tak dále usnadnilo jejich použití podle režimu. Příkladem takovéto paměťové pomoci je mechanické počítadlo, které označuje čísla denních dávek, které mají být brány. Dalším příkladem je mikročipová paměť na baterii spojená s odečtením nebo viditelné znaménko, které například odečte datum, kdy byla brána poslední denní dávka a/nebo připomene, kdy je třeba vzít další dávku.

23.08.00

Sloučeniny podle vynálezu lze obecně podávat ve vhodných přípravcích. Následující příklady těchto přípravků pouze ilustrují jejich složení, ale nejsou v žádném případě omezující.

V následujících přípravcích "účinná složka" znamená sloučeninu nebo sloučeniny podle vynálezu.

Přípravek 1: želatinové kapsle

Tvrdé želatinové kapsle se připraví za použití:

<u>složka</u>	<u>množství (mg/kapsle)</u>
účinná složka	0,25 - 100
škrob, NF	0 - 650
škrob, tekutý prášek	0 - 50
silikovnová kapalina 350 centistoke	0 - 15

Tabletový přípravek se připraví za použití níže uvedených složek:

Přípravek 2: tablety

<u>složka</u>	<u>množství (mg/tableta)</u>
účinná složka	0,25 - 100
celulosa, mikrokrytalická	200 - 650
oxid křemičitý	10 - 650
kyselina stearová	5 - 15

Složky se smísí a vylisují se do formy tablet.

Alternativně se připraví tablety, každá obsahující 0,25 až 100 mg účinných složek:

Přípravek 3: tablety

<u>složka</u>	<u>množství (mg/tableta)</u>
účinná složka	0,25 - 100
škrob	45
celulosa, mikrokrytalická	35
polyvinylpyrrolidon (jako 10% roztok ve vodě)	4
sodná sůl karboxymethylcelulosity	4,5
stearát hořečnatý	0,5
talek	1

23.08.00

Účinná složka, škrob a celuloza se prosejí sítem č. 45 mesh U.S. a pečlivě se smísí. K vzniklému prášku se přimísí roztok polyvinylpyrrolidonu a pak se proseje sítem č. 14 mesh U.S. Takto vzniklé granule se vysuší při teplotě 50 °C až 60 °C a prosejí se sítem č. 18 mesh U.S. Potom se ke granulím přidá sodná sůl karboxymethylškrobu, stearát hořečnatý a talek, předem prosáté sítem č. 60 U.S. a po smísení se vylisují v tabletovacím stroji do tablet.

Suspense, každá obsahující 0,25 až 100 mg účinné složky na 5 ml dávku, se připraví následovně:

Přípravek 4: suspense

<u>složka</u>	<u>množství (mg/5 ml)</u>
účinná složka	0,25 - 100 mg
sodná sůl karboxymethylcelulosity	50 mg
sirup	1,25 mg
roztok benzoové kyseliny	0,10 ml
příchuť	q.v.
barvivo	q.v.
čištěná voda do	5 ml

Účinná složka se proseje sítem č. 45 mesh U.S. a smísí se se sodnou solí karboxymethylcelulosity a sirupem za vzniku jemné pasty. Za míchání se přidá roztok kyseliny benzoové, příchuť a barvivo, zředěné trochou vody. Potom se přidá dostatečné množství vody k dosažení požadovaného objemu.

Připraví se aerosolový roztok obsahující následující složky:

Přípravek 5: aerosol

<u>složka</u>	<u>množství (% hmotnostní)</u>
účinná složka	0,25
ethanol	25,75
hnací látka 22 (chlordifluormethan)	74,00

Účinná složka se smísí s ethanolem a směs se přidá k části hnacího plynu 22, ochlazeného na 30 °C a přenesse se do plnicího zařízení. Požadované množství se potom plní do

nerezového kontejneru a zředí se zbylým hnacím plynem. Na kontejner se potom upevní ventil.

Čípky se připraví následovně:

Přípravek 6: Čípky

<u>složka</u>	<u>množství (mg/čípek)</u>
účinná složka	250
glyceridy nasycené mastné kyseliny	2000

Účinná složka se proseje sítem č. 60 mesh U.S. a suspenduje se v glyceridech nasycené mastné kyseliny předtím roztavené za použití minimálního množství tepla. Směs se potom naleje do čípkové formy nominální kapacity 2 g a nechá se vychladnout.

Intravenosní přípravek se připraví následovně:

Přípravek 7: intravenosní roztok

<u>složka</u>	<u>množství</u>
účinná složka	25 mg - 10000 mg
isotonický solný roztok	1000 ml

Roztok z výše uvedených složek se aplikuje pacientovi intravenosně.

Výše uvedená účinná složka může být také kombinací látek.

23.08.00

Příklady provedení vynálezu

Obecné experimentální postupy

NMR spektra se zaznamenávají ve Varian XL-300 (Varian Co., Palo Alto, California) Bruker AM-300 spektrometru (Bruker Co., Billerica, Massachusetts) nebo Varian Unity 400 při teplotě 23 °C a při 300 nebo 400 MHz pro proton. Chemické posuny se vyjádří v částech na milion vzhledem k trimethylsilanu. Tvary píků se označují následovně: s je singlet, d je dublet, t je triplet, q je kvartet, m je multiplet, bs je široký singlet. Resonance označené jako vyměnitelné se neobjeví v odděleném NMR experimentu, kde se vzorek protřepe s několika kapkami D₂O ve stejném rozpouštědle. Hmotnostní spektrum chemické ionisace za atmosférického tlaku (APCIMS) se získá na Fisons Platform II spektrometru. Hmotnostní spektrum chemické ionisace (CIMS) se získá na přístroji Hewlett-Packard 5985 (Hewlett-Packard Co., Palo Alto, California) (ionisace amoniakem, PBMS). Kde je popsána intensita iontů obsahujících chlor nebo brom, pozoruje se očekávaný poměr intensity (přibližně 3:1 pro ionty obsahující ³⁵Cl/³⁷Cl a 1:1 pro ionty obsahující ⁷⁹Br/⁸¹Br) a M je vztaženo na ³⁵Cl a ⁷⁹Br. V některých případech jsou uvedeny pouze reprezentativní ¹H NMR a APCIMS píky.

Chromatografie na koloně se provádí buď s Baker Silica Gel (40 µm) (J. T. Baker, Phillipsburg, N. J.) nebo Silica Gel 60 (EM Sciences, Gibbstown, N. J.) ve skleněných kolonách nebo ve Flash 40TM nebo Flash 12TM (Biotage) (Charlottesville, VA) kolonách za nízkého tlaku dusíku. Radiální chromatografie se provádí za použití Chromatron (Harrison Research) (Palo Alto, CA). Pokud není jinak uvedeno, používají se reakční činidla získaná z komerčních zdrojů. Dimethylformamid, 2-propanol, tetrahydrofuran a dichlormethan používané jako reakční rozpouštědla jsou dodávány v bezvodé formě firmou Aldrich Chemical Company (Milwaukee, Wisconsin). Mikroanalysy byly

provedeny firmou Schawarzkopf Microanalytical Laboratory, Woodside, NY. Výrazy "zahuštěný" a "spoluodpařený" se týkají odstranění rozpouštědla při tlaku vodní pumpy na rotačním odpařováku při teplotě lázně méně než 50 °C. Reakce prováděné při "0 až 20 °C" nebo "0 až 25 °C" se provádí s počátečním chlazením nádoby v lázni s ledem, která se potom během několika hodin nechá ohřát na teplotu místnosti. Zkratky "min" a "h" znamenají "minuty" a "hodiny".

Odkazy na hydrochloridovou sůl v názvech příkladů níže zahrnují mono-soli nebo di-soli v příslušném příkladu.

Příklad 1

Ethyl-5-methyl-1-fenyl-1*H*-1,2,3-triazol-4-karboxylát

K roztoku ethyldiazoacetátu (0,35 ml, 2,56 mmol) a anilinu (0,47 ml, 5,12 mmol) v 5 ml dichlorethanu se přidá chlorid titaničitý (0,28 ml, 2,56 mmol). Směs se zahřívá k varu pod zpětným chladičem po dobu 16 hodin, přidá se vodný 2 N roztok KOH a 10 ml hexanů a 10 ml diethyletheru. Oddělená organická fáze se promyje vodou, vysuší se nad síranem sodným, přefiltruje se zahustí se za sníženého tlaku. Produkt se čistí chromatografií na silikagelu elucí 0 až 15 % ethylacetátu v hexanech, čímž se získá 168 mg sloučeniny uvedené v názvu. ¹H NMR (CD₃OD) δ 1,4 (t, 3H), 2,6 (s, 3H), 4,4 (q, 2H), 7,5-7,6 (m, 2H), 7,6-7,7 (m, 3H).

Příklad 2

Methyl-4-methyl-5-fenyl-4*H*-1,2,3-triazol-3-karboxylát

N-Methyl-benzamid (5 g, 37 mmol) se převede na thioamid reakcí s Lawessonovým reakčním činidlem (10 g, 25 mmol) v dimethoxyethanu (100 ml) při 60° C po dobu 4 hodin. Po zpracování extrakcí vodou a methylenchloridem se organická fáze vysuší síranem sodným a přefiltrují. Po zahuštění za

23.08.00

sníženého tlaku se získá 2,68 g thioamidu ve formě žluté pevné látky. Tento materiál (2,86 g, 17,75 mmol) se přímo nechá reagovat s methyljodidem (3,87 ml, 62 mmol) v acetonu (100 ml). Reakční směs se míchá přes noc při teplotě místnosti, směs se zahustí za sníženého tlaku a získá se 2,48 g N,S-dimethylisothiobenzamid hydrojodidu jako žluté pevné látky. Tento materiál (2,48 g, 8,46 mmol) se rozpustí v 50 ml methanolu, a za chlazení v ledové lázni se k roztoku pomalu přidává bezvodý hydrazin (0,518 ml, 16,51 mmol, rozpuštěný v 10 ml methanolu). Za chlazení v ledové vodní lázni se směs míchá po dobu 2,5 hodiny a přidáním etheru (asi 200 ml) vznikne sraženina. Získaná suspence se míchá ještě další 3 hodiny, načež se pevný podíl odfiltruje, promyje etherem a získá se 2,15 g N-methyl-benzamidrazon hydrojodidu ve formě bílé pevné látky.

^1H NMR (CD_3OD) δ 2,95 (s, 3H), 7,6 (m, 4H), 7,7 (m, 1H).

Výše připravený N-methyl-benzamidrazon hydrojodid (1 g, 3,61 mmol) se rozpustí v 5 ml pyridinu a nechá reagovat s methyloxalylchloridem (0,89 ml, 9,6 mmol). Po skončení exothermní reakce se reakční směs míchá přes noc při teplotě místnosti, načež se zahustí za sníženého tlaku. Vzniklá směs se smísí s 10 ml vody a extrahuje se ethylacetátem (3 x 75 ml). Spojené organické fáze se promyjí vodou (3 x 25 ml), vysuší síranem sodným, přefiltrují a zahustí za sníženého tlaku. Získaná žlutá pevná látka se čistí chromatografií na silikagelu elucí směsí 5 % methanolu v methylenchloridu. Získá se tak 200 mg sloučeniny uvedené v názvu.

^1H NMR (CD_3OD) δ 3,9 (s, 3H), 4,0 (s, 3H), 7,6 (m, 3H), 7,7, (m, 2H).

Sloučeniny uvedené v názvech příkladů 3A-3T se připraví použitím postupů analogických těm, které jsou popsány E. Klinsbergem, *Synthesis* 1972, 475.

Příklad 3A

5-methyl-2-(4-methoxyfenyl)-2H-1,2,3-triazol-4-karboxylová-kyselina

Acetoacetanilid (25,0 g, 0,14 mol) a dusitan sodný (12,65 g, 0,18 mol) se rozpustí ve vodném roztoku hydroxidu sodného (140 ml, 1 N) a vzniklý roztok se během 20 minut přikapává k vodnému roztoku kyseliny sírové (120 ml konc. H_2SO_4 v 950 ml vody) chlazenému v ledové lázni. Reakční směs se míchá 30 minut při teplotě 0°C , načež se sraženina odfiltruje a promyje vodou. Získá se 2-hydroxyiminoacetanilid (22,64 g, 78 % výtěžek) ve formě žluté pevné látky.

K roztoku 4-methoxyfenylhydrazin hydrochloridu (2,89 g, 0,016 mol) v 10 ml ethanolu se přidá methoxid sodný (0,89 g, 0,017 mol). Po 5 minutách se směs přefiltruje a filtrát se přidá k horkému roztoku 2-hydroxyiminoacetoacetanilidu (3,25 g, 0,158 mol) v 5 ml ethanolu. Vzniklý roztok se krátce zahřeje k varu pod zpětným chladičem, nechá se ochladit na teplotu místnosti, přičemž se vyloučí sraženina. Sraženina se odfiltruje a promyje se směsí hexanu a ethylacetátu 2:1, čímž se získá anilid 2-hydroxyimino-3-(4-methoxyfenyl)-hydrazonobutanové kyseliny ve formě žluté pevné látky (3,16 g, výtěžek 61 %).

Anilid 2-hydroxyimino-3-(4-methoxyfenyl)-hydrazonobutanové kyseliny (3,16 g, 0,01 mol) se během 2 minut přidá k vroucímu roztoku hydroxidu draselného (3,2 g, 0,05 mol) v 12 ml 2-ethoxyethanolu. Reakční směs se pak zahřívá k varu po dobu 15 minut, načež se ochladí na teplotu místnosti. Vzniklá sraženina se odfiltruje a promyje diethyletherem. Pevná látka se rozpustí v 15 ml vody a vzniklý roztok se okyselí zředěnou vodnou kyselinou chlorovodíkovou. Vodný roztok se extrahuje 3 x 20 ml ethylacetátu a spojené ethylacetátové extrakty se promyjí 40 ml vody a 40 ml solanky, vysuší (bezvodý síran sodný). Zahuštěním za sníženého tlaku se získá sloučenina

23.08.00

uvedená v názvu (0,84 g) ve formě načervenalé pevné látky. Obdobným zpracováním pevných podílů, které vznikly ve filtrátu z etherických promývacích roztoků, se získá dalších 0,805 g produktu (1,65 g celkový výtěžek, 73 % výtěžek).

^1H NMR (CD_3OD) δ 2,58 (s, 3H), 3,83 (s, 3H), 6,9-7,0 (m, 2H) 7,74 (d, 1H), 7,99 (d, 1H).

Sloučeniny uvedené v příkladech 3B - 3T se připraví postupy, které jsou analogické postupům podle příkladu 3A.

Příklad 3B

5-methyl-2-(4-sulfamoylfenyl)-2H-1,2,3-triazol-4-karboxylová kyselina

Výtěžek 21 %

^1H NMR (CD_3OD) δ 2,59 (s, 3H), 8,05 (d, 2H), 8,25 (d, 2H).

Příklad 3C

5-methyl-2-(2-methoxyfenyl)-2H-1,2,3-triazol-4-karboxylová kyselina

Výtěžek 98 %

^1H NMR (CDCl_3) δ 2,33 (s, 3H), 3,87 (s, 3H), 6,97-7,14 (m, 2H), 7,3-7,55 (m, 2H).

Příklad 3D

5-methyl-2-(4-methylsulfonylfenyl)-2H-1,2,3-triazol-4-karboxylová kyselina

Výtěžek 50 %

^1H NMR (CDCl_3) δ 2,6 (s, 3H), 3,06 (s, 3H), 8,01 (d, 2H), 8,29 (d, 2H).

23.08.00

Příklad 3E

5-methyl-2-(3-methoxyfenyl)-2H-1,2,3-triazol-4-karboxylová
kyselina

Výtěžek 46 %

^1H NMR (CDCl_3) δ 2,34 (s, 3H), 3,82 (s, 3H), 6,92 (m, 1H), 7,36 (t, 1H), 7,61-7,68 (m, 2H).

Příklad 3F

5-methyl-2-(5-chinolinyl)-2H-1,2,3-triazol-4-karboxylová
kyselina

Výtěžek 67 %

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 2,56 (s, 3H), 7,67 (m, 1H), 7,89-7,99 (m, 2H), 8,2 (d, 1H), 8,55 (d, 1H), 9,01 (s, 1H).

Příklad 3G

5-methyl-2-(5-isochinolinyl)-2H-1,2,3-triazol-4-karboxylová
kyselina

Výtěžek 31 %

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 2,57 (s, 3H), 7,85 (t, 1H), 8,09 (d, 1H), 8,17 (d, 1H), 8,34 (d, 1H), 8,63 (d, 1H), 9,48 (s, 1H).

Příklad 3H

5-methyl-2-(p-tolyl)-2H-1,2,3-triazol-4-karboxylová kyselina
Výtěžek 44 %

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 2,35 (s, 3H), 2,50 (s, 3H), 7,36 (d, $J=8$, 2H), 7,87 (d, $J=8$, 2H), 13,42 (s, 1H).

APCIMS 216 $[\text{M}-1]^-$.

23.08.00

Příklad 3I

2-(4-chlorfenyl)-5-methyl-2H-1,2,3-triazol-4-karboxylová
kyselina

Výtěžek 22 %

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 2,5 (s, 3H), 7,41 (d, $J=8$, 2H), 8,0
(d, $J=8$, 2H), 13,53 (s, 1H).

APCIMS 236 $[\text{M}-1]^-$.

Příklad 3J

2-(3,4-dichlofenyl)-5-methyl-2H-1,2,3-triazol-4-karboxylová
kyselina

Výtěžek 14 %

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 2,48 (s, 3H), 7,43 (d, $J=8$, 1H), 7,86
(dd, $J=2,4$, 8,8, 1H) 8,15, (d, $J=2,2$ 1H).

APCIMS 271 $[\text{M}-1]^-$.

Příklad 3K

2,5-difenyl-2H-1,2,3-triazol-4-karboxylová kyselina
Výtěžek 28 %

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7,48 (m, 4H), 7,60 (m, 2H), 7,88 (m,
2H), 8,10 (m, 2H), 13,61 (s, 1H).

APCIMS 264 $[\text{M}-1]^-$.

Příklad 3L

2-(3,5-dichlorfenyl)-5-methyl-2H-1,2,3-triazol-4-karboxylová
kyselina

Výtěžek 40 %

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 2,47 (s, 3H), 7,67 (d, $J=1,6$, 1H),
7,92 (d, $J=1,6$, 2H).

APCIMS 270 $[\text{M}-1]^-$.

23.08.00

Příklad 3M

5-methyl-2(m-tolyl)-2H-1,2,3-triazol-4-karboxylová kyselina

Výtěžek 66 %

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 2,37 (s, 3H), 2,47 (s, 3H), 7,23 (m, 1H), 7,41 (m, 1H), 7,77 (m, 2H), 13,40 (bs, 1H).

APCIMS 216 $[\text{M}-1]^-$.

Příklad 3N

2-(3-chlorfenyl)-5-methyl-2H-1,2,3-triazol-4-karboxylová kyselina

Výtěžek 62 %

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 2,50 (s, 3H), 7,51 (m, 1H), 7,59 (m, 1H), 7,96 (m, 2H).

APCIMS 236 $[\text{M}-1]^-$.

Příklad 3O

2-fenyl-5-(n-propyl)-2H-1,2,3-triazol-4-karboxylová kyselina

Výtěžek 20 %

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 1,00 (t, $J=7$, 3H), 1,78 (m, 2H), 3,13 (m, 2H), 7,42 (m, 1H), 7,52 (m, 2H), 8,07 (m, 2H).

APCIMS 230 $[\text{M}-1]^-$.

Příklad 3P

2-fenyl-5-ethyl-2H-1,2,3-triazol-4-karboxylová kyselina

Výtěžek 63 %

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 1,33 (t, $J=7,6$, 3H), 3,15 (m, 2H), 7,41 (m, 1H), 7,52 (m, 2H), 8,08 (m, 2H).

APCIMS 216 $[\text{M}-1]^-$.

23.08.00

Příklad 3Q

5-methyl-2-(3-trifluormethylfenyl)-2H-1,2,3-triazol-4-karboxylová kyselina

Výtěžek 37 %

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 2,57 (s, 3H), 7,71 (m, 2H), 8,32 (m, 2H).

APCIMS 270 $[\text{M}-1]^-$.

Příklad 3R

2-(1-naftalenyl)-5-methyl-2H-1,2,3-triazol-4-karboxylová kyselina

Výtěžek 54 %

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 2,57 (s, 3H), 7,64 (m, 3H), 7,82 (d, $J=7,2$, 1H), 7,94 (dd, $J=2, 5,6$, 1H), 8,12 (m, 2H).

APCIMS 252 $[\text{M}-1]^-$.

Příklad 3S

5-methyl-2-(8-chinolinyl)-2H-1,2,3-triazol-4-karboxylová kyselina

Výtěžek 24 %

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 2,63 (s, 3H), 7,64 (dd, $J=4,4$, 8, 1H), 7,76 (t, $J=7,8$, 1H), 8,00 (dd, $J=1,4$, 7,4, 1H), 8,18 (dd, $J=1,2$, 8,4, 1H), 8,50 (dd, $J=1,6$, 8,4, 1H), 8,88 (dd, $J=1,6$, 4, 1H).

APCIMS 253 $[\text{M}-1]^-$.

Příklad 3T

2-(3-bromfenyl)-5-methyl-2H-1,2,3-triazol-4-karboxylová kyselina

Výtěžek 44 %

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 2,47 (s, 3H), 7,51 (t, $J=8$, 1H), 7,64 (dd, $J=8,2$, 1, 1H), 7,98 (dt, $J=8,0$, 1, 1H), 8,10 (d, $J=1$, 1H), 13,54 (bs, 1H).

APCIMS 236 $[\text{M}-1]^-$.

Příklad 4

5-(N,N-dimethylkarbamoyl)-2-fenyl-2H-1,2,3-triazol-4-karboxylová kyselina

Roztok 5-methyl-2-fenyl-2H-1,2,3-triazol-4-karboxylové kyseliny (10,2 g, 50 mmol) a hydroxidu sodného (17,6 g, 440 mmol) ve vodě (375 ml) se nechá reagovat při teplotě 23 °C s manganistanem draselným (30,8 g, 195 mmol). Vzniklý roztok se zahřívá k varu 17 hodin, ochladí se na 23° C, načež se přidá ethanol (50 ml). Vzniklá směs se přefiltruje a odstraní se tak MnO_2 . Filtrát se okyselí koncentrovanou kyselinou chlorovodíkovou na pH 1. Vzniklá bílá pevná látka se odfiltruje. Filtrát se zahustí na polovinu objemu a získaná další část pevného podílu se odfiltruje. Oba spojené podíly pevné látky se vysuší za sníženého tlaku a získá se 11,1 g (95%) 2-fenyl-2H-1,2,3-triazol-4,5-dikarboxylové kyseliny

Suspense 2-fenyl-2H-1,2,3-triazol-4,5-dikarboxylové kyseliny (2,00 g, 8,58 mmol) v methanolu (50 ml) se při 23° C nechá reagovat s kyselinou sírovou (konc., 0,477 ml, 8,58 mmol). Směs se zahřívá k varu pod zpětným chladičem po dobu 15 hodin, ochladí se na 23° C a rozdělí mezi nasycený vodný roztok NaHCO_3 a ethylacetát. Vodná fáze se extrahuje dalším podílem ethylacetátu. Spojené organické extrakty se promyjí nasyceným roztokem chloridu sodného, vysuší síranem hořečnatým a zahustí za sníženého tlaku. Získá se 1,61 g (72%) dimethyl-2-fenyl-2H-1,2,3-triazol-4,5-dikarboxylátu

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 4,01 (s, 6H), 7,49 (m, 3H), 8,13 (m, 2H).

APCIMS 262 $[\text{M}+1]^-$.

23.08.00

Roztok dimethyl-2-fenyl-2H-1,2,3-triazol-4,5-dikarboxylátu (0,522 g, 2,00 mmol) v methanolu (40 ml) se smísí při teplotě 23 °C s roztokem hydroxidu draselného (0,236 g, 4,20 mmol) v methanolu (5 ml). Vzniklý roztok se míchá 17 hodin při teplotě 23° C, načež se rozdělí mezi NaHCO₃ (nasycený vodný roztok) a ethylether. Vodná fáze se promyje ethyletherem a opatrně okyselí kyselinou chlorovodíkovou (konc.) na pH 1. Vzniklá směs se extrahuje ethylacetátem. Organický extrakt se promyje nasyceným roztokem chloridu sodného, vysuší síranem hořečnatým a zahustí za sníženého tlaku. Odparek se čistí radiální chromatografií (2 mm deska, dichlormethan-methanol-kyselina octová 90:10:1) a získá se 0,42 g (85 %) 5-methoxykarbonyl-2-fenyl-2H-1,2,3-triazol-4-karboxylové kyseliny.

Roztok 5-methoxykarbonyl-2-fenyl-2H-1,2,3-triazol-4-karboxylové kyseliny (0,203 g, 0,82 mmol) v bezvodém dimethylformamidu (3 ml) se při teplotě 23 °C smísí s karbonyldiimidazolem (0,146 g, 0,90 mmol). Vzniklá směs se míchá po dobu 1,5 hodiny při 23° C, ochladí se na 0° C a přidá se dimethylamin (2,0 M v tetrahydrofuranu, 2,05 ml, 4,10 mmol). Vzniklá směs se nechá ohřát během 16 hodin na 23° C a zahustí se za sníženého tlaku. Odparek se rozdělí mezi vodu a ethylacetát. Vodná fáze se extrahuje dalším podílem ethylacetátu. Spojené organické extrakty se promyjí kyselinou chlorovodíkovou (1 M), nasyceným roztokem chloridu sodného, NaHCO₃ (nasycený vodný roztok), nasyceným roztokem chloridu sodného, vysuší se síranem hořečnatým a zahustí za sníženého tlaku. Odparek se čistí filtrací na sloupečku silikagelu (ethylacetát-hexany 50:50) a získá se 0,201g (89 %) methyl-5-(N,N-dimethylkarbamoyl)-2-fenyl-2H-1,2,3-triazol-4-karboxylátu.

Roztok methyl-5-(N,N-dimethylkarbamoyl)-2-fenyl-2H-1,2,3-triazol-4-karboxylátu (0,195 g, 0,71 mmol) v tetrahydrofuranu (3,6 ml) se při 23° C nechá reagovat s hydroxidem lithným (1 M, vodný, 3,6 ml, 3,6 mmol). Vzniklá

suspense se míchá 15 minut při 23° C, načež se roztřepe mezi diethylether a vodu. Vodná fáze se okyselí na pH 1 koncentrovanou kyselinou chlorovodíkovou. Vzniklá bílá pevná látka se odfiltruje, promyje etherem, vysuší na vzduchu a získá se 0,164 g (89 %) 5-(N,N-dimethylkarbamoyl)-2-fenyl-2H-1,2,3-triazol-4-karboxylové kyseliny

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3,26 (bs, 3H), 3,65 (bs, 3H), 7.50 (bs, 3H), 8,13 (bs, 2H).

APCIMS 261 [M+1]⁺.

Příklad 5

(5-methyl-2-fenyl-2H-1,2,3-triazol-4-karbonyl)guanidin hydrochlorid

Guanidin hydrochlorid (2,42 g, 25,32 mmol) se rozpustí v 20 ml bezvodého methanolu, načež se najednou při teplotě místnosti přidá methoxid sodný (1,50 g, 27,83 mmol). Reakční směs se v atmosféře dusíku míchá 1 hodinu, načež se v atmosféře dusíku přefiltruje. Pevné podíly se promyjí bezvodým methanolem (3 x 10 ml) a filtrát se zahustí za sníženého tlaku. Ke zbytku se přidá bezvodý benzen (60 ml), směs se znovu zahustí za sníženého tlaku a odparek se vysuší ve vysokém vakuu. K pevnému zbytku se přidá bezvodý dimethylformamid (10 ml), bezvodý tetrahydrofuran (20 ml) a methyl-4-methyl-2-fenyl-2H-1,2,3-triazol-5-karboxylát (1,00 g, 4,60 mmol) a vzniklá směs se zahřívá na 70° C v atmosféře dusíku po dobu 7 hodin a potom se míchá při teplotě místnosti přes noc. Načervenalý roztok se potom zředí vodou (90 ml) a získá se volná base sloučeniny uvedené v názvu ve formě nahnědlé pevné látky (0,53g, výtěžek 47 %).

APCIMS 242,9 [M-H]⁻

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 2,54 (s, 3H), 7,37 (t, 1H), 7,53 (m, 2H), 7,92 (m, 2H).

Sloučenina uvedená v názvu se připraví suspendováním volné base (100 mg, 0,41 mmol) v 10 ml diethyletheru a zaváděním přebytku plynného chlorovodíku do reakční směsi. Směs se pak míchá v atmosféře dusíku přes noc a filtrací se získá sloučenina uvedená v názvu ve formě bílé pevné látky (85,2 mg, výtěžek 74 %).

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 2,55 (s, 3H), 7,48 (t, 1H), 7,6 (m, 2H), 8,12 (m, 2H), 8,56 (s, 2H), 8,73 (s, 2H), 11,62 (s, 1H).

Příklad 6A

[5-methyl-2-(2-methoxyfenyl)-2H-1,2,3-triazol-4-karbonyl]-guanidin hydrochlorid

Guanidin hydrochlorid (5,29 g, 55,3 mmol) se rozpustí v 30 ml bezvodého methanolu a najednou se při teplotě místnosti přidá methoxid sodný (3,04 g, 56,2 mmol). Reakční směs se v atmosféře dusíku míchá 1 hodinu, načež se v atmosféře dusíku přefiltruje. Pevné podíly se promyjí bezvodým methanolem (3 x 15 ml) a filtrát se zahustí za sníženého tlaku. Ke zbytku se přidá bezvodý benzen (60 ml), směs se znovu zahustí za sníženého tlaku a vzniklá guanidinová volná base se vysuší ve vysokém vakuu. Odparek se suspenduje ve směsi 10 ml bezvodého tetrahydrofuranu a 10 ml bezvodého dimethylformamidu a vzniklá směs se použije v následujícím stupni.

Roztok 5-methyl-2-(2-methoxyfenyl)-2H-1,2,3-triazol-4-karboxylové kyseliny (2,15 g, 9,2 mmol) a karbonyldiimidazolu (1,64 g, 10 mmol) v 30 ml dimethylformamidu se míchá při teplotě místnosti v atmosféře dusíku po dobu 2 hodin. Vzniklá směs se přidá ke směsi guanidinu v tetrahydrofuranu a dimethylformamidu, jak byla připravená výše, a reakční směs se míchá přes noc v atmosféře dusíku při teplotě místnosti. Reakční směs se pak naleje do 200 ml ledové vody a vodná směs se extrahuje 10 x 70 ml ethylacetátu. Spojené organické extrakty se vysuší síranem sodným a zahuštěním za sníženého

23.08.00

tlaku se získá naoranžovělá pevná látka (1,83 g). Surový produkt se rozmělní v diethyletheru a získá se 0,59 g volné base odpovídající sloučeniny uvedené v názvu. Sloučenina uvedená v názvu se připraví rozpuštěním volné base v 40 ml methanolu a zaváděním přebytku plynného chlorovodíku do roztoku. Po několikahodinovém míchání se vzniklá sraženina odfiltruje a promyje diethyletherem. Získá se sloučenina uvedená v názvu ve formě nahnědlé pevné látky (0,5 g, výtěžek 17 %).

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 2,54 (s, 3H), 3,8 (s, 3H), 7,14 (t, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,52-7,7 (m, 3H), 8,45 (s, 2H), 8,66 (s, 2H), 11,37 (s, 1H).

Sloučeniny uvedené v názvech příkladů 6B-6V se připraví analogicky podle postupů popsaných v příkladu 6A.

Příklad 6B

[5-methyl-2-(4-methoxyfenyl)-2H-1,2,3-triazol-4-karbonyl]-
guanidin hydrochlorid

Výtěžek 50 %

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 2,55 (s, 3H), 3,83 (s, 3H), 7,15 (d, 2H), 8,06 (d, 2H), 8,56 (s, 2H), 8,73 (s, 2H), 11,58 (s, 1H).

Příklad 6C

[5-methyl-2-(4-sulfamoylfenyl)-2H-1,2,3-triazol-4-karbonyl]-
guanidin hydrochlorid

Výtěžek 50 %

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 2,58 (s, 3H), 7,55 (s, 2H), 8,04 (d, 2H), 8,35 (d, 2H), 8,62 (s, 2H), 8,79 (s, 2H), 11,84 (s, 1H).

Příklad 6D

[5-methyl-2-(4-methylsulfonylfenyl)-2H-1,2,3-triazol-4-

23.08.00

-karbonyl]guanidin hydrochlorid

Výtěžek 20 %

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 2,58 (s, 3H), 3,3 (s, 3H), 8,15 (d, 2H), 8,47 (d, 2H), 8,81 (s, 2H), 8,99 (s, 2H), 12,12 (s, 1H).

Příklad 6E

[5-methyl-2-(3-methoxyfenyl)-2H-1,2,3-triazol-4-karbonyl]-
guanidin hydrochlorid

Výtěžek 35 %

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 2,47 (s, 3H), 3,86 (s, 3H), 7,05 (dd, 1H), 7,5 (t, 1H), 7,67 (m, 2H), 8,47 (bs, 2H), 8,74 (bs, 2H).

Příklad 6F

[5-methyl-2-(5-chinolinyl)-2H-1,2,3-triazol-4-karbonyl]-
guanidin hydrochlorid

Výtěžek 67 %

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 2,62 (s, 3H), 7,79 (m, 1H), 8,02 (m, 1H), 8,17 (d, 1H), 8,32 (d, 1H), 8,69 (bs, 4H), 8,92 (d, 1H), 9,12 (s, 1H), 11,7 (s, 1H).

Příklad 6G

[5-methyl-2-(5-isochinolinyl)-2H-1,2,3-triazol-4-karbonyl]-
guanidin hydrochlorid

Výtěžek 52 %

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 2,63 (s, 3H), 8,01 (t, 1H), 8,46 (d, 1H), 8,52 (d, 1H), 8,7 (m, 6H), 9,74 (s, 1H), 11,7 (s, 1H).

Příklad 6H

[2-(p-tolyl)5-methyl-2H-1,2,3-triazol-4-karbonyl]guanidin

Výtěžek 97 %

23.08.00

^1H NMR (400 MHz DMSO- d_6) δ 2,30 (s, 3H), 2,50 (s, 3H), 7,30 (d, $J=8$, 2H), 7,79 (d, $J=8$, 2H).

APCIMS 259 $[\text{M}+1]^+$.

Příklad 6I

[2-(4-chlorfenyl)-5-methyl-2H-1,2,3-triazol-4-karbonyl]-
guanidin

Výtěžek 98 %

^1H NMR (400 MHz DMSO- d_6) δ 2,51 (s, 3H), 7,56 (d, $J=8$, 2H), 7,91 (d, $J=8$, 2H).

APCIMS 279 $[\text{M}+1]^+$.

Příklad 6J

[2-(3,4-dichlorfenyl)-5-methyl-2H-1,2,3-triazol-4-karbonyl]-
guanidin

Výtěžek 100 %

^1H NMR (400 MHz DMSO- d_6) δ 2,55 (s, 3H), 7,81 (d, $J=8$, 1H), 7,92 (dd, $J=2,8$, 8,8, 1H), 8,11 (d, $J=2,4$, 1H).

APCIMS 311 $[\text{M}-1]^+$.

Příklad 6K

(2,5-difenyl-2H-1,2,3-triazol-4-karbonyl)guanidin

Výtěžek 88 %

^1H NMR (400 MHz DMSO- d_6) δ 7,41 (m, 4H), 7,52 (m, 2H), 7,90 (m, 2H) 8,04 (m, 2H).

APCIMS 307 $[\text{M}+1]^+$.

Příklad 6L

[2-(3,5-dichlorfenyl)-5-methyl-2H-1,2,3-triazol-4-karbonyl]-
guanidin

23.08.00

Výtěžek 90 %

^1H NMR (400 MHz DMSO- d_6) δ 2,54 (s, 3H), 7,63 (s, 1H), 7,89 (s, 2H).

APCIMS 313 $[\text{M}+1]^+$.

Příklad 6M

[2-(m-tolyl)-5-methyl-2H-1,2,3-triazol-4-karbonyl]guanidin

Výtěžek 92 %

^1H NMR (400 MHz DMSO- d_6) δ 2,35 (s, 3H), 2,51 (s, 3H), 7,16 (m, 1H), 7,37 (m, 1H), 7,83 (m, 2H).

APCIMS 259 $[\text{M}+1]^+$.

Příklad 6N

[2-(3-chlorfenyl)-5-methyl-2H-1,2,3-triazol-4-karbonyl]-
guanidin

Výtěžek 92 %

^1H NMR (400 MHz DMSO- d_6) δ 2,54 (s, 3H), 7,46 (m, 1H), 7,56 (m, 1H), 7,91 (m, 2H).

APCIMS 279 $[\text{M}+1]^+$.

Příklad 6O

[2-fenyl-5-(n-propyl)-2H-1,2,3-triazol-4-karbonyl]guanidin
hydrochlorid

Výtěžek 83 %

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 1,02 (t, $J=7$, 3H), 1,81 (m, 2H), 3,15 (m, 2H), 7,48 (m, 1H), 7,50 (m, 2H), 8,15 (m, 2H)

APCIMS 273 $[\text{M}+1]^+$.

Příklad 6P

(2-fenyl-5-ethyl-2H-1,2,3-triazol-4-karbonyl)guanidin

23.08.00

hydrochlorid

Výtěžek 79 %

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 1,36 (t, $J=8,4$, 3H), 7,15 (m, 2H), 7,48 (m, 1H), 7,55 (m, 2H), 8,16 (m, 2H).

APCIMS 259 $[\text{M}+1]^+$.

Příklad 6Q

(2-fenyl-2H-1,2,3-triazol-4-karbonyl)guanidin

Výtěžek 82 %

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7,30 (m, 1H), 7,57 (m, 2H), 8,01 (m, 2H) 8,19 (s, 1H).

APCIMS 231 $[\text{M}+1]^+$.

Příklad 6R

[2-(trifluormethylfenyl)-5-methyl-2H-1,2,3-triazol-4-karbonyl]guanidin hydrochlorid

Výtěžek 94 %

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 2,66 (s, 3H), 7,81 (d, $J=4,8$, 2H), 8,41 (m, 2H).

APCIMS 313 $[\text{M}+1]^+$.

Příklad 6S

[2-(1-naftalenyl)-5-methyl-2H-1,2,3-triazol-4-karbonyl]guanidin hydrochlorid

Výtěžek 93 %

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 2,61 (s, 3H), 7,61 (m, 3H), 7,82 (d, $J=6$, 1H), 7,97 (m, 1H), 8,02 (m, 1H), 8,10 (d, $J=8$, 1H).

APCIMS 295 $[\text{M}+1]^+$.

Příklad 6T

23.08.00

[2-(8-chinolinyl)-5-methyl-2H-1,2,3-triazol-4-karbonyl]-
guanidin hydrochlorid

Výtěžek 6 %

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 2,64 (s, 3H), 7,61 (m, 1H), 7,73 (t, $J=7,8$, 1H), 7,96 (dd, $J=1,4$, 7,4, 1H), 8,13 (dd $J=1,4$, 4,2, 1H), 8,45 (dd $J=1,8$, 8,6, 1H), 8,86 (dd, $J=1,6$, 4,4, 1H).

APCIMS 296 $[\text{M}+1]^+$.

Příklad 6U

[2-(3-bromfenyl)-5-methyl-2H-1,2,3-triazol-4-karbonyl]-
guanidin hydrochlorid

Výtěžek 89%

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 2,63 (s, 3H), 7,50 (t, $J=8,2$, 1H), 7,64 (dd, $J=2,0$, 1, 1H), 8,12 (m, 1H), 8,34 (t, $J=2$, 1H).

APCIMS 323 $[\text{M}+1]^+$.

Příklad 6V

[5-(N,N-dimethylkarbamoyl)-2-fenyl-2H-1,2,3-triazol-4-karbo-
nyl]guanidin hydrochlorid

Výtěžek 80 %

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 3,08 (s, 3H), 3,19 (s, 3H), 7,59 (m, 3H), 8,18 (m, 2H).

APCIMS 323 $[\text{M}+1]^+$.

Příklad 7

(2-fenyl-5-hydroxymethyl-2H-1,2,3-triazol-4-karbonyl)guanidin
hydrochlorid

Roztok guanidin hydrochloridu (1,15 g 12,0 mmol) v methanolu (5 ml) se v jedné dávce smísí v atmosféře dusíku při teplotě 23° C s methoxidem sodným (0,65 g, 12 mmol). Vzniklá

suspense se míchá po dobu 1 hodiny, načež se přefiltruje. Filtrát se zahustí za sníženého tlaku. Odparek se rozpustí v ethanolu (10 ml) a při teplotě 23° C se přidá k laktonu 2-fenyl-5-hydroxymethyl-2H-1,2,3-triazol-4-karboxylové kyseliny (0,41 g, 2,0 mmol) (P. Pollet, S. Gelin, Synthesis 1979, 997). Vzniklý roztok se míchá 15 minut, načež se zahustí za sníženého tlaku. Odparek se rozmělní s vodou a přefiltruje. Pevný podíl se vysuší na vzduchu a získá se 0,43 g (výtěžek 81 %) ~~volné base odpovídající sloučenině uvedené v názvu~~. Tento materiál se v 5 ml methanolu nechá reagovat s chlorovodíkem (4M v dioxanu, 2 ml, přebytek) po dobu 1 hodiny při teplotě 23° C. Zahuštěním za sníženého tlaku se získá sloučenina uvedená v názvu (0,48 g, výtěžek 79 %).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,74 (bs, 2H), 8,59 (bs, 2H), 8,16 (d, J=7,6, 2H), 7,62 (t, J=8,0, 2H), 7,52 (t, J=7,4, 1H), 4,83 (s, 2H).

APCIMS 261 [M+1]⁺.

Příklad 8A

(5-methyl-1-fenyl-1H-1,2,3-triazol-4-karbonyl)guanidin
hydrochlorid

Ethylester 5-methyl-1-fenyl-1H-1,2,3-triazol-4-karboxylové kyseliny (333 mg, 1,44 mmol) se nechá reagovat s guanidinem (7,9 mmol) postupem podle příkladu 5 v 10 ml methanolu při teplotě zpětného toku. Po 16 hodinách se směs zahustí za sníženého tlaku, naleje do ledové vody a extrahuje ethylacetátem (3 x 20 ml). Spojené organické fáze se vysuší síranem sodným, přefiltrují a zahustí za sníženého tlaku. Produkt se čistí chromatografií na silikagelu a elucí 10 % methanolu v methylenchloridu se získá 63 mg požadovaného acylguanidinu. Převedení na hydrochlorid se provádí postupem popsáným v příkladu 7 a získá se sloučenina uvedená v názvu.

23.05.00

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 2,54 (s, 3H), 7,6-7,7 (m, 5H), 8,5 (bs, 2H), 8,7 (bs, 2H), 11,6 (bs, 1H).

APCIMS 245 $[\text{M}+1]^+$.

Sloučenina uvedená v názvu příkladu 8B se připraví postupem podle příkladu 8A.

Příklad 8B

(4-methyl-5-fenyl-4H-1,2,3-triazol-3-karbonyl)guanidin
hydrochlorid

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 3,9 (s, 3H), 7,6 (m, 3H), 7,8 (m, 2H), 8,5 (bs, 2H), 8,9 (bs, 2H), 11,8 (bs, 1H).

APCIMS 245 $[\text{M}+1]^+$.

Sloučeniny podle příkladů 9A-9N se připraví postupy, které jsou analogické postupům popsaným v A. Bajnati, B. Kokel, M. Hubert-Habart, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 1987, 318.

Příklad 9A

Ethyl-3-methyl-1-(4-methoxyfenyl)-1H-pyrazol-4-karboxylát

Výtěžek 3 %

^1H NMR (CDCl_3) δ 1,36 (t, 3H), 2,54 (s, 3H), 3,84 (s, 3H), 4,3 (q, 2H), 6,96 (d, 2H), 7,56 (d, 2H), 8,23 (s, 1H).

Příklad 9B

Ethyl-5-methyl-1-(4-methoxyfenyl)-1H-pyrazol-4-karboxylát

Výtěžek 6 %

^1H NMR (CDCl_3) δ 1,33 (t, 3H), 2,48 (s, 3H), 3,81 (s, 3H), 4,27 (q, 2H), 6,94 (q, 2H), 7,26 (q, 2H), 7,96 (s, 1H).

Příklad 9C

Ethyl-5-methyl-1-(4-sulfamoylphenyl)-1H-pyrazol-4-karboxylát

Výtěžek 77 %

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 1,28 (t, 3H), 2,56 (s, 3H), 4,25 (q, 2H), 7,52 (s, 2H), 7,78 (d, 2H), 7,96 (d, 2H), 8,05 (s, 1H).

Příklad 9D

Ethyl-5-methyl-1-(4-trifluormethoxyphenyl)-1H-pyrazol-4-karboxylát

Výtěžek 32 %

^1H NMR (CDCl_3) δ 1,37 (t, 3H), 2,58 (s, 3H), 4,32 (q, 2H), 7,34 (q, 2H), 7,46 (q, 2H), 8,03 (s, 1H).

Příklad 9E

Ethyl-5-methyl-1-(2-methoxyphenyl)-1H-pyrazol-4-karboxylát

Výtěžek 63 %

^1H NMR (CDCl_3) δ 1,34 (t, 3H), 2,34 (s, 3H), 3,77 (s, 3H), 4,3 (q, 2H), 7,02 (m, 2H), 7,28 (q, 1H), 7,41 (m, 1H), 8,01 (s, 1H).

Příklad 9F

Ethyl-5-methyl-1-(4-methylsulfonylphenyl)-1H-pyrazol-4-karboxylát

Výtěžek 46 %

^1H NMR (CDCl_3) δ 1,35 (t, 3H), 2,63 (s, 3H), 3,08 (s, 3H), 4,3 (q, 2H), 7,65 (d, 2H), 8,05 (d, 2H), 8,08 (s, 1H).

Příklad 9G

Ethyl-5-methyl-1-(2-pyridyl)-1H-pyrazol-4-karboxylát

Výtěžek 50 %

23.08.00

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 1,28 (t, 3H), 2,78 (s, 3H), 4,24 (q, 2H), 7,43-7,47 (m, 1H), 7,78 (m, 1H), 8,02 (m, 2H), 8,53 (m, 1H).

Příklad 9H

Ethyl-5-methyl-1-(5-chinolinyl)-1H-pyrazol-4-karboxylát

Výtěžek 6 %

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 1,27 (t, 3H), 2,27 (s, 3H), 4,25 (q, 2H), 7,55 (m, 1H), 7,60 (m, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,89 (t, 1H), 8,1 (s, 1H), 8,2 (d, 2H), 8,97 (m, 1H).

Příklad 9I

Ethyl-5-methyl-1-(4-pyridyl)-1H-pyrazol-4-karboxylát

Výtěžek 22 %

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 1,27 (t, 3H), 2,64 (s, 3H), 4,23 (q, 2H), 7,64 (d, 2H), 8,09 (s, 1H), 8,73 (d, 2H).

Příklad 9J

Ethyl-5-methyl-1-(3-methoxyfenyl)-1H-pyrazol-4-karboxylát

Výtěžek 77 %

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 1,26 (t, 3H), 2,49 (s, 3H), 3,78 (s, 3H), 4,22 (q, 2H), 7,03-7,08 (m, 3H), 7,42 (t, 1H), 7,97 (s, 1H).

Příklad 9K

Ethyl-5-methyl-1-(1-ftalazinylnyl)-1H-pyrazol-4-karboxylát

Výtěžek 43 %

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 1,28 (t, 3H), 2,51 (s, 3H), 4,25 (q, 2H), 7,89 (d, 1H), 8,09 (q, 1H), 8,1 (q, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,32 (d, 1H), 9,84 (s, 1H).

Příklad 9L

Ethyl-5-methyl-1-(4-chinolinyl)-1H-pyrazol-4-karboxylát a
ethyl-3-methyl-1-(4-chinolinyl)-1H-pyrazol-4-karboxylát

Výtěžek 68 %

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 1,19, 1,25 (2t, 3H), 2,33 (s, 3H), 4,06, 4,25 (2q, 2H), 7,41, 7,70 (2d, 1H), 7,61, 7,82 (2t, 1H), 8,15 (m, 2H), 9,06 (d, 1H).

Příklad 9M

Ethyl-5-methyl-1-(6-chinolinyl)-1H-pyrazol-4-karboxylát

Výtěžek 40 %

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 1,26 (t, 3H), 2,57 (s, 3H), 4,22 (q, 2H), 7,61 (m, 1H), 7,89 (d, 1H), 8,04 (s, 1H), 8,16 (d, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,43 (d, 1H), 8,96 (d, 1H).

Příklad 9N

Ethyl-1-(2-bromfenyl)-5-cyklopropyl-1H-pyrazol-4-karboxylát

Výtěžek 78 %

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 0,80 (bs, 4H), 1,36 (t, $J=7,2$, 3H), 1,87 (m, 1H), 4,30 (q, $J=7,2$, 2H), 7,41 (m, 3H), 7,71 (dd, $J=1,4$, 8, 1H), 8,03 (s, 1H).

APCIMS 335 $[\text{M}+1]^+$, 337 $[\text{M}+3]^+$.

Sloučeniny podle příkladů 10A - 10K se připraví použitím postupů analogických těm, které byly popsány v G. Menozzi, L. Mosti, P. Schenone, *J. Heterocycl. Chem.*, 1987, 24., 1669.

Příklad 10A

Ethyl-5-cyklopropyl-1-(2,6-dichlorfenyl)-1H-pyrazol-4-karboxylát

23.08.00

Výtěžek 82 %

APCIMS 325 $[M+1]^+$,

^1H NMR (CDCl_3) δ 1,77-1,84 (m, 1H), 8,07 (s, 1H).

Příklad 10B

Ethyl-5-methyl-1-(naftalen-1-yl)-1H-pyrazol-4-karboxylát

Výtěžek 93 %

APCIMS 281 $[M+1]^+$,

^1H NMR (CDCl_3) δ 2,31 (s, 3H), 8,14 (s, 1H).

Příklad 10C

Ethyl-5-methyl-1-(chinolin-8-yl)-1H-pyrazol-4-karboxylát

Výtěžek 66 %

APCIMS 282 $[M+1]^+$,

^1H NMR (CDCl_3) δ 2,33 (s, 3H), 8,13 (s, 1H).

Příklad 10D

Ethyl-5-cyklopropyl-1-(chinolin-8-yl)-1H-pyrazol-4-karboxylát

Výtěžek 89 %

APCIMS 308 $[M+1]^+$,

^1H NMR (CDCl_3) δ 1,81 -1,88 (m, 1H), 8,10 (s, 1H).

Příklad 10E

Ethyl-5-cyklopropyl-1-(chinolin-5-yl)-1H-pyrazol-4-karboxylát

Výtěžek 88 %

APCIMS 308 $[M+1]^+$

^1H NMR (CDCl_3) δ 8,95 (dd, $J=1,8, 4,2$, 1H), 8,24 (d, $J=8,8$, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,79 (t, $J=7,8$, 1H), 7,72 (dt, $J=8,4, 0,8$, 1H), 7,58 (d, $J=7,2$, 1H), 7,41 (m, 1H), 4,31 (q, $J=7,2$, 2H), 1,76 (m, 1H), 1,37 (t, $J=7,2$, 3H), 0,67 (m, 4H).

23.08.00

Příklad 10F

Ethyl-5-cyklopropyl-1-(chinolin-8-yl)-1H-pyrazol-4-karboxylát

Výtěžek 82 %

APCIMS 308 [M+1]⁺,

¹H NMR (CDCl₃) δ 1,80 - 1,87 (m, 1H), 8,09 (s, 1H).

Příklad 10G

Methyl-5-ethyl-1-(chinolin-5-yl)-1H-pyrazol-4-karboxylát

Výtěžek 30 %

APCIMS 280 [M-1]⁺,

¹H NMR (CDCl₃) δ 0,94 - 0,97 (t, 1H), 8,10 (s, 1H).

Příklad 10H

Ethyl-5-cyklopropyl-1-(isochinolin-8-yl)-1H-pyrazol-4-karboxylát

Výtěžek 24 %

APCIMS 308 [M+1]⁺,

¹H NMR (CDCl₃) δ 3,25 - 3,31 (m, 1H), 9,57 (s, 1H).

Příklad 10J

Ethyl-5-cyklopropyl-1-(2-trifluormethylfenyl)-1H-pyrazol-4-karboxylát

Výtěžek 88 %

APCIMS 325 [M+1]⁺,

¹H NMR (CDCl₃) δ 1,70 - 1,77 (m, 1H), 8,00 (s, 1H).

Příklad 10K

Ethyl-5-cyklopropyl-1-fenyl-1H-pyrazol-4-karboxylát

Výtěžek 89 %

23.08.00

APCIMS 257 [M+1]⁺,¹H NMR (CDCl₃) δ 1,87 - 2,00 (m, 1H), 8,00 (s, 1H).

Příklad 11

Ethyl-2-methyl-5-fenyl-2H-pyrazol-3-karboxylát (příklad 11A) a
ethyl-1-methyl-5-fenyl-1H-pyrazol-3-karboxylát (příklad 11B)

Lithná sůl ethyl-2,4-dioxo-4-fenyl-butyřátu (W. V. Murray, M. P. Wachter, *J. Heterocycl. Chem.* 1989, 26, 1389) (1,0 g, 4,4 mmol) se smísí v 4 ml absolutního ethanolu s methylhydrazinem (0,2 g, 4,4 mmol) a kyselinou chlorovodíkovou (1,2 ml 4N roztoku v dioxanu, 4,8 mmol). Reakční směs se zahřívá k varu pod zpětným chladičem po dobu 2 hodin, načež se zahustí za sníženého tlaku a odparek se čistí chromatografií na silikagelu použitím směsi 5 až 20 % ethylacetátu v hexanech jako elučního činidla. Nejprve se eluuje sloučenina podle příkladu 11A (0,32 g, výtěžek 31 %) a pak sloučenina podle příkladu 11B (0,38 g, výtěžek 38 %).

Příklad 11A

Ethyl-2-methyl-5-fenyl-2H-pyrazol-3-karboxylát

¹H NMR (CD₃OD) δ 1,4 (t, 3H), 4,15 (s, 3H), 4,3 (q, 2H), 7,2 (s, 1H) 7,3 (t, 1H) 7,4 (t, 2H), 7,8 (d, 2H).APCIMS 231 [M+1]⁺

Příklad 11B

Ethyl-1-methyl-5-fenyl-1H-pyrazol-3-karboxylát

¹H NMR (CD₃OD) δ 1,4 (t, 3H), 3,9 (s, 3H), 4,3 (q, 2H), 6,8 (s, 1H), 7,4 - 7,5 (m, 5H).APCIMS 231 [M+1]⁺

Sloučeniny uvedené v názvech příkladů 12A a 12B se připraví postupy analogickými těm, které jsou popsány v A. Bajnati, M. Hubert-Habart, *Bull Soc. Chim. Fr.* 1988, 540.

Příklad 12A

n-Butyl-3-methyl-1-(chinolin-5-yl)-1*H*-pyrazol-4-karboxylát

Směs 5-acetyluracilu (0,231 g, 1,5 mmol), 5-chinolinylhydrazin dihydrochloridu (0,418 g, 1,8 mmol) a HCl (konc., 0,75 ml, 9 mmol) v *n*-butanolu (15 ml) se zahřívá k varu pod zpětným chladičem po dobu 20 hodin, ochladí se na 23° C a zahustí za sníženého tlaku. Odparek se rozpustí v *n*-butanolu (10 ml). Vzniklý roztok se smísí s H₂SO₄ (konc., 0,96 ml, 18 mmol), zahřívá k varu pod zpětným chladičem po dobu 20 hodin, ochladí se na 23° C a zahustí se za sníženého tlaku. Odparek se roztřepe mezi EtOAc a NaOH (1 M). Vodná fáze se pak třikrát extrahuje EtOAc. Spojené organické extrakty se vysuší síranem sodným a zahustí za sníženého tlaku. Hnědý pevný odparek se čistí rychlou chromatografií (Flash 40 S, hexany-aceton 8:2) a získá se 0,279 g (výtěžek 60 %) požadovaného produktu ve formě bílé pevné látky.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0,96 (t J=7, 3H), 1,45 (sextuplet, J=7,2, 2H), 1,72 (kvintet, J=6,8, 2H), 2,60 (s, 3H), 4,28 (kvartet, J=6,6, 2H), 7,24 (s, 1H), 7,47 (ddd, J=0,8, 4,4, 8,8, 1H), 7,58 (d, J=7,2, 1H), 7,76 (t, J=8, 1H), 8,21 (m, 1H), 8,30 (d, J=8, 1H), 8,98 (dd, J=1,4, 3, 1H).

APCIMS 310 [M+1]⁺.

Sloučenina uvedená v názvu příkladu 12B se připraví analogickým postupem podle příkladu 12A.

Příklad 12B

n-Butyl-1-(isochinolin-5-yl)-1*H*-pyrazol-4-karboxylát

23.08.00

Výtěžek 43 %

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 0,94 (t, $J=7,4$, 3H), 1,44 (sextuplet, $J=7,6$, 2H), 1,70 (quintuplet, $J=6,8$, 2H), 2,58 (s, 3H), 4,26 (t, $J=6,6$, 2H), 7,66 (t, $J=7,7$, 1H), 7,75 (m, 2H), 8,05 (d, $J=8,1$, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,57 (d, $J=6$, 1H), 9,33 (s, 1H).

APCIMS 310 $[\text{M}+1]^+$.

Příklad 13A

5-methyl-1-(2-methoxyfenyl)-1H-pyrazol-4-karboxylová kyselina

K roztoku ethyl-5-methyl-1-(2-methoxyfenyl)-1H-pyrazol-4-karboxylátu v 15 ml methanolu a 17 ml vody se přidá 20 ml 1N roztoku hydroxidu sodného a vzniklá směs se zahřívá v atmosféře dusíku přes noc k varu pod zpětným chladičem. Methanol se odpaří za sníženého tlaku a vodná fáze se okyselí zředěným vodným roztokem kyseliny chlorovodíkové a extrahuje 2 x 70 ml ethylacetátu. Spojené ethylacetátové extrakty se promyjí 70 ml vody a 70 ml nasyceného roztoku chloridu sodného, vysuší síranem sodným a zahuštěním za sníženého tlaku se získá bílá pevná látka (2,14 g, výtěžek 85 %).

^1H NMR (CDCl_3) δ 2,37 (s, 3H), 3,79 (s, 3H), 7,04 (q, 2H), 7,3 (d, 1H), 7,44 (m, 1H), 8,09 (s, 1H).

Sloučeniny uvedené v názvech příkladů 13B - 13Z se připraví postupem analogickým tomu, který byl použit v příkladu 13A.

Příklad 13B

3-methyl-1-(4-methoxyfenyl)-1H-pyrazol-4-karboxylová kyselina

Výtěžek 57 %

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 2,39 (s, 3H), 3,77 (s, 3H), 7,01 (d, 2H), 7,76 (d, 2H), 8,72 (s, 1H).

Příklad 13C

5-methyl-1-(4-methoxyfenyl)-1H-pyrazol-4-karboxylová kyselina

Výtěžek 91 %

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 2,43 (s, 3H), 3,81 (s, 3H), 7,08 (d, 2H), 7,41 (d, 2H), 7,9 (s, 1H), 12,4 (s, 1H).

Příklad 13D

5-methyl-1-(4-sulfamoylfenyl)-1H-pyrazol-4-karboxylová kyselina

Výtěžek 51 %

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 2,46 (s, 3H), 7,48 (s, 2H), 7,72 (d, 2H), 7,92 (d, 2H), 7,98 (s, 1H).

Příklad 13E

5-methyl-1-(4-trifluormethoxyfenyl)-1H-pyrazol-4-karboxylová kyselina

Výtěžek 91 %

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 2,45 (s, 3H), 7,53 (t, 1H), 7,65 (m, 2H), 7,95 (s, 1H), 12,5 (s, 1H).

Příklad 13F

5-methyl-1-(4-methylsulfonyl)-1H-pyrazol-4-karboxylová kyselina

Výtěžek 82 %

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 2,55 (s, 3H), 3,26 (s, 3H), 7,81 (d, 2H), 7,83 (s, 1H), 8,02 (d, 2H), 12,5 (s, 1H).

Příklad 13G

5-methyl-1-(2-pyridyl)-1H-pyrazol-4-karboxylová kyselina

23.08.00

Výtěžek 91 %

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 2,78 (s, 3H) 7,45 (q, 1H), 7,77 (d, 1H), 7,95-8,05 (m, 2H), 8,53 (d, 1H) 12,55 (s, 1H).

Příklad 13H

5-methyl-1-(5-chinolinyl)-1H-pyrazol-4-karboxylová kyselina

Výtěžek 75 %

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 2,27 (s, 3H), 7,56 (m, 1H), 7,62 (m, 1H), 7,77 (d, 1H), 7,91 (t, 1H), 8,07 (s, 1H), 8,21 (d, 1H), 8,99 (m, 1H).

Příklad 13I

5-methyl-1-(4-pyridyl)-1H-pyrazol-4-karboxylová kyselina

Výtěžek 3 %

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 2,62 (s, 3H) 7,61 (q, 2H), 7,95 (s, 1H), 8,68 (q, 2H).

Příklad 13J

5-methyl-1-(3-methoxyfenyl)-1H-pyrazol-4-karboxylová kyselina

Výtěžek 98 %

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 2,46 (s, 3H), 3,76 (s, 3H), 7,04 (m, 3H), 7,41 (m, 1H), 7,91 (s, 1H), 12,4 (s, 1H).

Příklad 13K

5-methyl-1-(1-ftalazinylnyl)-1H-pyrazol-4-karboxylová kyselina

Výtěžek 84 %

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 2,57 (s, 3H), 7,88 (d, 1H) 8,07-8,18 (m, 3H), 8,34 (d, 1H), 9,86 (s, 1H).

23.08.00

Příklad 13L

5-methyl-1-(4-chinolinyl)-1H-pyrazol-4-karboxylová kyselina

Výtěžek 66 %

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 2,31 (s, 3H), 7,42 (d, 1H), 7,62 (dd, 1H), 7,7 (d, 1H), 7,83 (t, 1H), 8,10 (d a s, 2H), 9,06 (d, 1H), 12,5 (bs, 1H).

Příklad 13M

5-methyl-1-(6-chinolinyl)-1H-pyrazol-4-karboxylová kyselina

Výtěžek 84 %

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 2,63 (s, 3H), 7,66 (m, 1H), 7,98 (d, 1H), 8,07 (s, 1H), 8,22 (m, 2H), 8,48 (d, 1H), 9,02 (d, 1H).

Příklad 13N

4-methyl-1-fenyl-1H-pyrazol-3-karboxylová kyselina

^1H NMR (CDCl_3) δ 2,4 (s, 3H), 7,4 (t, 1H), 7,5 (t, 2 H), 7,7 (d, 2H), 7,8 (s, 1H)

APCIMS 203 $[\text{M}+1]^+$.

Příklad 13O

3-methyl-1-fenyl-1H-pyrazol-4-karboxylová kyselina

^1H NMR (CD_3OD) δ 2,5 (s, 3H), 7,4 (t, 1H), 7,5 (t, 2H), 7,8 (d, 2H), 8,6 (s, 1H)

APCIMS 203 $[\text{M}+1]^+$.

Příklad 13P

5-cyklopropyl-1-fenyl-1H-pyrazol-4-karboxylová kyselina

Výtěžek 94 %

APCIMS 227 $[\text{M}-1]^-$

23.08.00

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 1,99-2,06 (m, 1H), 7,88 (s, 1H).

Příklad 13Q

5-cyklopropyl-1-(2,6-dichlorfenyl)-1H-pyrazol-4-karboxylová
kyselina

Výtěžek 99 %

APCIMS 295 $[\text{M}-1]^-$

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 1,73-1,80 (m, 1H), 7,98 (s, 1H).

Příklad 13R

1-(2-bromfenyl)-5-cyklopropyl-1H-pyrazol-4-karboxylová
kyselina

Výtěžek 93 %

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 0,66 (bs, 4H), 1,82 (m, 1H), 7,50
(m, 3H), 7,80 (dd, $J=1,2$, 7,6, 1H), 7,89 (s, 1H), 12,33 (s,
1H).

APCIMS 307 $[\text{M}+1]^+$, 309 $[\text{M}+3]^+$.

Příklad 13S

5-methyl-1-(naftalen-1-yl)-1H-pyrazol-4-karboxylová kyselina
Výtěžek 79 %

APCIMS 251 $[\text{M}-1]^-$

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 2,22 (s, 3H), 7,09-7,11 (d, 1H).

Příklad 13T

5-methyl-1-(chinolin-8-yl)-1H-pyrazol-4-karboxylová kyselina
Výtěžek 65 %

APCIMS 252 $[\text{M}-1]^-$

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 2,13 (s, 3H), 8,84-8,85 (d, 1H).

23.08.00

Příklad 13U

5-methyl-1-(isochinolin-8-yl)-1H-pyrazol-4-karboxylová
kyselina

Výtěžek 45 %

APCIMS 252 [M-1]⁻¹H NMR (DMSO-d₆) δ 2,24 (s, 3H), 8,05 (s, 1H).

Příklad 13V

5-cyklopropyl-1-(chinolin-8-yl)-1H-pyrazol-4-karboxylová
kyselina

Výtěžek 66 %

APCIMS 278 [M-1]⁻¹H NMR (DMSO-d₆) δ 1,69-1,76 (m, 1H), 7,97 (s, 1H).

Příklad 13W

5-cyklopropyl-1-(chinolin-5-yl)-1H-pyrazol-4-karboxylová
kyselina

Výtěžek 56 %

APCIMS 278 [M-1]⁻¹H NMR (DMSO-d₆) δ 8,94 (dd, J=1,6, 4,0, 1H), 8,15 (dd, J=0,8, 8,4, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,85-7,83 (m, 1H), 7,71 (dd, J=1,2, 7,2, 1H), 7,59-7,51 (m, 2H), 1,79 (m, 1H), 0,69 (m, 2H), 0,51-0,47 (m, 2H).

Příklad 13X

5-cyklopropyl-1-(2-trifluormethylfenyl)-1H-pyrazol-4-
-karboxylová kyselina

Výtěžek 72 %

APCIMS 295 [M-1]⁻¹H NMR (DMSO-d₆) δ 1,71-1,78 (m, 1H), 7,89 (s, 1H).

Příklad 13Y

5-ethyl-1-(chinolin-5-yl)-1H-pyrazol-4-karboxylová kyselina

Výtěžek 98 %

APCIMS 266 [M-1]⁻

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 0,75-0,79 (t, 3H), 8,94-8,94 (d, 1H).

Příklad 14A

2-methyl-5-fenyl-2H-pyrazol-3-karboxylová kyselina

Ethylester 2-methyl-5-fenyl-2H-pyrazol-3-karboxylové kyseliny (0,32 g, 1,39 mmol) se rozpustí v 4,5 ml tetrahydrofuranu, 1,5 ml methanolu a 1,5 ml vody a reakční směs se smísí s hydrátem hydroxidu lithného (0,12 g, 2,78 mmol). Reakční směs se míchá přes noc při teplotě místnosti, načež se okyselí (pH = 1) kyselinou chlorovodíkovou a extrahuje se ethylacetátem (3 x 10 ml). Spojené organické fáze se promyjí 10 ml nasyceného roztoku chloridu sodného. Organické extrakty se vysuší síranem sodným a zahuštěním za sníženého tlaku se v kvantitativním výtěžku získá sloučenina uvedená v názvu.

¹H NMR (CD₃OD) δ 4,2 (s, 3H), 7,2 (s, 1H), 7,3 (t, 1H), 7,4 (t, 2H), 7,8 (d, 2H).

APCIMS 203 [M+1]⁺.

Sloučeniny podle příkladů 14B - 14D se připraví postupem analogickým příkladu 14 A.

Příklad 14B

1-methyl-5-fenyl-2H-pyrazol-3-karboxylová kyselina

¹H NMR (CD₃OD) δ 3,9 (s, 3H), 6,8 (s, 1H), 7,4-7,5 (m, 5H)

APCIMS 203 [M+1]⁺.

23.08.00

Příklad 14C

3-methyl-1-(chinolin-5-yl)-2H-pyrazol-4-karboxylová kyselina

Výtěžek 86 %

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 2,45 (s, 3H), 7,60 (ddd $J=1,2, 4,0$, 8,8, 1H), 7,73 (d, $J=7,6$, 1H), 7,84 (t, $J=8$, 1H), 8,12 (d, $J=8,4$, 1H), 8,26 (d, $J=8,8$, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,97 (dd, $J=1,2, 2,8$, 1H), 8,98 (dd, $J=1,4, 3$, 1H).

APCIMS 252 $[\text{M}-1]^-$.

Příklad 14D

1-(isochinolin-5-yl)-3-methyl-1H-pyrazol-4-karboxylová kyselina

Výtěžek 97 %

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 2,46 (s, 3H), 7,60 (m, 2H), 7,92 (d, $J=7,2$, 1H), 8,25 (d, $J=8$, 1H), 8,56 (d, $J=6$ 1H), 8,64 (s, 1H), 9,44 (s, 1H), 12,50 (bs, 1H)

APCIMS 252 $[\text{M}-1]^-$.

Sloučeniny uvedené v nadpisech příkladů 15A - 15II se připraví analogickými postupy jako se připraví sloučenina uvedená v nadpise příkladu 6A.

Příklad 15A

[3-methyl-1-(4-methoxyfenyl)-1H-pyrazol-4-karbonyl]guanidin hydrochlorid

Výtěžek 34 %

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 2,42 (s, 3H), 3,76 (s, 3H), 7,08 (d, 2H), 7,63 (d, 2H), 8,32 (bs, 2H), 8,43 (bs, 2H), 9,45 (s, 1H).

Příklad 15B

23.03.00

[5-methyl-1-(4-methoxyfenyl)-1H-pyrazol-4-karbonyl]guanidin
hydrochlorid

Výtěžek 24 %

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 2,49 (s, 3H), 3,82 (s, 3H), 7,08 (d, 2H),
7,44 (d, 2H), 8,35 (bs, 2H), 8,63 (bs, 2H), 8,64 (s, 1H).

Příklad 15C

[5-methyl-1-(4-sulfamoylphenyl)-1H-pyrazol-4-karbonyl]guanidin
hydrochlorid

Výtěžek 19 %

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 2,46 (s, 3H), 7,51 (s, 2H), 7,77 (d, 2H),
7,95 (d, 2H), 8,31 (bs, 2H), 8,47 (bs, 2H), 8,58 (s, 1H).

Příklad 15D

[5-methyl-1-(4-trifluormethoxyfenyl)-1H-pyrazol-4-karbonyl]-
guanidin hydrochlorid

Výtěžek 20 %

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 2,49 (s, 3H), 7,58 (d, 2H), 7,7 (d, 2H),
8,36 (bs, 2H), 8,61 (bs, 2H), 8,69 (s, 1H), 11,75 (s, 1H).

Příklad 15E

[5-methyl-1-(2-methoxyfenyl)-1H-pyrazol-4-karbonyl]guanidin
hydrochlorid

Výtěžek 27 %

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 2,27 (s, 3H), 3,76 (s, 3H), 7,1 (t, 1H),
7,27 (d, 1H), 7,34 (d, 1H), 7,54 (t, 1H), 8,34 (bs, 2H), 8,62
(bs, 3H).

Příklad 15F

23.03.00

[5-methyl-1-(4-methylsulfonyl)-1H-pyrazol-4-karbonyl]guanidin
hydrochlorid

Výtěžek 51 %

^1H -NMR (DMSO- d_6) δ 2,61 (s, 3H), 3,29 (s, 3H), 7,85 (d, 2H),
8,09 (d+s, 3H), 8,4-8,7 (bd, 4H), 11,9 (s, 1H).

Příklad 15G

[5-methyl-1-(2-pyridyl)-1H-pyrazol-4-karbonyl]guanidin
hydrochlorid

Výtěžek 60 %

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 2,8 (s, 3H), 7,51 (s, 1H), 7,83 (d, 1H),
8,07 (t, 1H), 7,5-8,2 (bs, 2H), 8,44 (s, 1H), 8,56 (s, 1H),
8,71 (s, 1H), 8,8 (s, 1H), 11,9 (s, 1H).

Příklad 15H

[5-methyl-1-(5-chinolinyl)-1H-pyrazol-4-karbonyl]guanidin
hydrochlorid

Výtěžek 53 %

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 2,31 (s, 3H), 7,59 (m, 1H), 7,68 (d, 1H),
7,79 (d, 1H), 7,93 (t, 1H), 8,27 (d, 1H), 8,55 (bs, 2H), 8,81
(bs, 2H), 8,98 (s, 1H), 9,00 (d, 1H).

Příklad 15I

[5-methyl-1-(4-pyridyl)-1H-pyrazol-4-karbonyl]guanidin
hydrochlorid

Výtěžek 9 %

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 2,68 (s, 3H), 7,87 (d, 2H), 8,41 (bs, 2H),
8,67 (bs, 2H) 8,86 (s a d, 3H).

Příklad 15J

23.08.00

[5-methyl-1-(3-methoxyfenyl)-1H-pyrazol-4-karbonyl]guanidin
hydrochlorid

Výtěžek 57 %

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 2,5 (s, 3H), 3,77 (s, 3H), 7,07 (m, 3H),
7,43 (m, 1H), 8,36 (bs, 2H), 8,66 (bs, 2H), 8,69 (s, 1H).

Příklad 15K

[5-methyl-1-(1-ftalazinyl)-1H-pyrazol-4-karbonyl]guanidin
hydrochlorid

Výtěžek 18 %

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 2,57 (s, 3H), 7,87 (d, 1H), 8,09 (q, 1H),
8,16 (q, 1H), 8,36 (d, 1H), 8,49 (bs, 1H), 8,76 (bs, 2H), 9,90
(s, 1H).

Příklad 15L

[5-methyl-1-(4-chinolinyl)-1H-pyrazol-4-karbonyl]guanidin
hydrochlorid

Výtěžek 45 %

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 2,39 (s, 3H), 7,5 (d, 1H), 7,70 (t, 1H),
7,86 (d, 1H), 7,92 (t, 1H), 8,23 (d, 1H), 8,5 (bs, 2H), 8,77
(bs, 2H), 9,01 (s, 1H), 9,18 (s, 1H), 12,2 (s, 1H).

Příklad 15M

[5-methyl-1-(6-chinolinyl)-1H-pyrazol-4-karbonyl]guanidin
hydrochlorid

Výtěžek 92 %

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 2,69 (s, 3H), 7,87 (m, 1H), 8,11 (d, 1H),
8,33 (d, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,46 (bs, 2H), 8,73 (bs, 2H), 8,79
(d, 1H), 8,88 (s, 1H), 9,16 (d, 1H), 12,1 (s, 1H).

23.08.00

Příklad 15N

(5-methyl-1-fenyl-1*H*-pyrazol-4-karbonyl)guanidin hydrochlorid

Výtěžek 62 %

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 2,49 (s, 3H), 7,52 (m, 5H), 8,34 (s, 2H), 8,63 (s, 1H), 8,67 (s, 2H), 11,79 (s, 1H).

Příklad 15O

[1-(2-bromfenyl)5-cyclopropyl-1*H*-pyrazol-3-karbonyl]guanidin hydrochlorid

Výtěžek 66 %

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 0,59 (bs, 2H), 0,74 (d, J=7,6, 2H), 1,92 (m, 1H), 7,55 (m, 3H), 7,85 (d, J=7,6, 1H), 8,41 (bs, 2H), 8,66 (s, 1H), 8,70 (bs, 2H), 11,83 (s, 1H).

APCIMS 348 [M+1]⁺, 350 [M+3]⁺.

Příklad 15P

(4-methyl-1-fenyl-1*H*-pyrazol-3-karbonyl)guanidin hydrochlorid

¹H NMR (CD₃OD) δ 2,3 (s, 3H), 7,3 (t, 1H), 7,4 (t, 2H), 7,8 (d, 2H), 8,0 (s, 1H).

APCIMS 244 [M+1]⁺.

Příklad 15Q

(5-methyl-1-fenyl-1*H*-pyrazol-3-karbonyl)guanidin hydrochlorid

¹H NMR (CD₃OD) δ 2,4 (s, 3H), 7,4 (t, 1H), 7,5 (t, 2H), 7,8 (d, 2H), 8,0 (s, 1H).

APCIMS 244 [M+1]⁺.

Příklad 15R

23.08.00

[1-(4-bromfenyl)-4-methyl-1H-pyrazol-3-karbonyl]guanidin
hydrochlorid

^1H NMR (CD_3OD) δ 2,4 (s, 3H), 7,7 (d, 2H), 7,8 (d, 2H), 8,2 (s, 1H).

APCIMS 322 $[\text{M}+1]^+$, 324 $[\text{M}+3]^+$.

Příklad 15S

[1-(4-bromfenyl)-5-methyl-1H-pyrazol-3-karbonyl]guanidin
hydrochlorid

^1H NMR (CD_3OD) δ 2,3 (s, 3H), 6,7 (s, 1H), 7,4 (d, 2H), 7,7 (d, 2H).

APCIMS 322 $[\text{M}+1]^+$, 324 $[\text{M}+3]^+$.

Příklad 15T

(1-fenyl-1H-pyrazol-3-karbonyl)guanidin hydrochlorid

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 6,9 (d, 1H, $J=3\text{Hz}$), 7,3 (t, 1H), 7,5 (t, 2H), 7,8 (d, 2H) 8,2 (d, 1H, $J=3\text{Hz}$).

APCIMS 230 $[\text{M}+1]^+$.

Příklad 15U

(3-methyl-1-fenyl-1H-pyrazol-4-karbonyl)guanidin hydrochlorid

^1H NMR (CD_3OD) δ 2,4 (s, 3H), 7,4 (t, 1H), 7,6 (t, 2H), 7,8 (d, 2H) 8,4 (bs, 2H), 8,5 (bs, 2H), 9,6 (s, 1H), 12,0 (s, 1H).

APCIMS 244 $[\text{M}+1]^+$.

Příklad 15V

(2-methyl-5-fenyl-2H-pyrazol-3-karbonyl)guanidin hydrochlorid

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 4,1 (s, 3H), 7,3 (s, 1H), 7,4 (t, 1H), 7,4 (t, 2H), 7,7 (d, 2H), 8,5 (bs, 2H), 8,6 (bs, 2H), 11,4 (bs, 1H).

23.08.00

APCIMS 244 [M+1]⁺.

Příklad 15W

(1-methyl-5-fenyl-1*H*-pyrazol-3-karbonyl)guanidin hydrochlorid

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 4,0 (s, 3H), 7,1 (s, 1H), 7,5-7,6 (m, 5H), 8,5 (bs, 2H), 8,6 (bs, 2H), 12,1 (bs, 1H).

APCIMS 244 [M+1]⁺.

Příklad 15X

[2-methyl-5-(naftalen-1-yl)-2*H*-pyrazol-3-karbonyl]guanidin hydrochlorid

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 4,2 (s, 3H), 7,6 (m, 3H), 7,67 (d, 1H), 7,9 (s, 1H), 8,0 (m, 2H), 8,5 (m, 3H), 8,6 (bs, 2H)

APCIMS 292 [M-1]⁻.

Příklad 15Y

[5-(terc. Butyl)-2-methyl-2*H*-pyrazol-4-karbonyl]guanidin hydrochlorid

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 1,2 (s, 9H), 4,0 (s, 3H), 7,4 (s, 1H), 8,4 (bs, 2H), 8,6 (bs, 2H), 11,8 (bs, 1H).

APCIMS 224 [M+1]⁺.

Příklad 15Z

(1,5-difenyl-1*H*-pyrazol-3-karbonyl)guanidin hydrochlorid

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 7,2 (m, 2H), 7,3 (m, 4H), 7,4 (m, 2H), 7,5 (m, 3H), 8,5 (bs, 4H).

APCIMS 306 [M+1]⁺.

Příklad 15AA

(1,4-dimethyl-5-fenyl-1H-pyrazol-3-karbonyl)guanidin
hydrochlorid

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 2,1 (s, 3H), 3,8 (s, 3H), 7,4-7,6 (m, 5H),
8,5 (bs, 2H), 8,6 (bs, 2H), 11,1 (bs, 1H).

APCIMS 258 $[\text{M}+1]^+$.

Příklad 15BB

[3-methyl-1-(naftalen-1-yl)-1H-pyrazol-4-karbonyl]guanidin
hydrochlorid

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 2,5 (s, 3H), 7,6 (m, 4H), 7,75 (d, 1H, $J=8$
Hz), 8,1 (m, 2H), 8,3 (bs, 2H), 8,4 (bs, 2H), 9,15 (s, 1H),
11,8 (s, 1H).

APCIMS 294 $[\text{M}+1]^+$.

Příklad 15CC

(2-methyl-5-fenyl-2H-pyrazol-3-karbonyl)guanidin hydrochlorid

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 4,1 (s, 3H), 7,3 (s, 1H), 7,4 (t, 1H), 7,4
(t, 2H), 7,7 (d, 2H), 8,5 (bs, 2H), 8,6 (bs, 2H), 11,4 (bs,
1H).

APCIMS 244 $[\text{M}+1]^+$.

Příklad 15DD

(1-methyl-5-fenyl-1H-pyrazol-3-karbonyl)guanidin hydrochlorid

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 4,0 (s, 3H), 7,1 (s, 1H), 7,5-7,6 (m, 5H),
8,5 (bs, 2H), 8,6 (bs, 2H), 12,1 (bs, 1H).

APCIMS 244 $[\text{M}+1]^+$.

Příklad 15EE

[5-(terc.butyl)-2-methyl-2H-pyrazol-3-karbonyl]guanidin
hydrochlorid

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 1,2 (s, 9H), 4,0 (s, 3H), 7,4 (s, 1H), 8,4 (bs, 2H), 8,6 (bs, 2H), 11,8 (bs, 1H).

APCIMS 224 $[\text{M}+1]^+$.

Příklad 15FF

(1,5-difenyl-1*H*-pyrazol-3-karbonyl)guanidin hydrochlorid

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 7,2 (m, 2H), 7,3 (m, 4H), 7,4 (m, 2H), 7,5 (m, 3H), 8,5 (bs, 4H)

APCIMS 306 $[\text{M}+1]^+$.

Příklad 15GG

(1,4-dimethyl-5-fenyl-1*H*-pyrazol-3-karbonyl)guanidin hydrochlorid

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 2,1 (s, 3H), 3,8 (s, 3H), 7,4-7,6 (m, 5H), 8,5 (bs, 2H), 8,6 (bs, 2H), 11,1 (bs, 1H)

APCIMS 258 $[\text{M}+1]^+$.

Příklad 15HH

[3-methyl-1-(chinolin-5-yl)-1*H*-pyrazol-4-karbonyl]guanidin hydrochlorid

Výtěžek 23 %

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 2,62 (s, 3H), 8,07 (m, 2H), 8,22 (t, $J=7,8$, 1H), 8,36 (d, $J=7,6$, 1H), 9,12 (s, 1H), 9,20 (d, $J=8,8$, 1H), 9,27 (d, $J=5,2$, 1H).

APCIMS 296 $[\text{M}+1]^+$.

Příklad 15II

[1-(isochinolin-5-yl)-3-methyl-1*H*-pyrazol-4-karbonyl]guanidin hydrochlorid

Výtěžek 93 %

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 2,49 (s, 3H), 7,03 (s, 1H), 8,02 (m, 1H), 8,18 (m, 2H), 8,58 (m, 6H), 9,50 (s, 1H), 9,82 (s, 1H), 12,38 (s, 1H).

APCIMS 295 $[\text{M}+1]^+$.

Příklad 16A

[5-cyklopropyl-1-(chinolin-5-yl)-1H-pyrazol-4-karbonyl]-
guanidin dihydrochlorid

Směs 5-cyklopropyl-1-(chinolin-5-yl)-1H-pyrazol-4-karboxylové kyseliny (4,08g, 14,6 mmol) a 25 ml SOCl_2 se zahřívá k varu pod zpětným chladičem po dobu 1 hodiny. Přebytek SOCl_2 se odstraní za sníženého tlaku použitím současně destilace s toluenem. Pevný zbytek se po částech během 45 minut přidává k intensivně míchanému 40 °C teplému roztoku guanidin hydrochloridu (5,02 g, 52,6 mmol) v 59 ml 2 N NaOH a 29 ml tetrahydrofuranu. Vzniklá směs se zahřívá k varu pod zpětným chladičem po dobu 1 hodiny a pak se ochladí na 23 °C. Organické rozpouštědlo a 40 ml vody se odstraní za sníženého tlaku. Vysrážená nahnědlá pevná látka se odfiltruje a promyje 2 x 5 ml dávkami studené H_2O . Pevný podíl se po dobu 1 hodiny suší na vzduchu a pak 24 hodin při 40 °C ve vysokém vakuu. Získá se 3,5 g volné base sloučeniny uvedené v názvu. Tento pevný podíl se rozpustí v 25 ml horkého methanolu a přidá se 1,85 ml koncentrované kyseliny chlorovodíkové. Světle žlutý roztok se míchá 15 minut při teplotě místnosti a zahuštěním za sníženého tlaku se získá světle jantarová guma. Zbylá voda se odstraní destilací za sníženého tlaku s 3 x 25 ml podíly bezvodého ethanolu. Vzniklá světle žlutá pevná látka se překrystaluje z horkého ethanolu a získá se 3,58 g sloučeniny uvedené v názvu (výtěžek 62 %).

APCIMS 319 $[\text{M}-1]^+$

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 9,16 (m, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,85 (bs, 2H), 8,50 (bs, 2H), 8,37 (d, $J=8,4$, 1H), 8,08-7,97 (m, 3H), 7,78

(dd, $J = 4,4, 8,4, 1\text{H}$), $1,99\text{--}1,93$ (m, 1H), $0,64\text{--}0,62$ (m, 2H), $0,42$ (m, 2H).

Sloučeniny uvedené v názvech příkladů 16B - 16 AA se připraví postupem podle příkladu 16A

Příklad 16B

[1-(3,4-dichlorfenyl)-5-methyl-1H-pyrazol-4-karbonyl]-guanidin hydrochlorid

Výtěžek 23 %

APCIMS 301 $[\text{M}-1]^-$

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 2,59 (s, 3H), 7,93 (s, 1H).

Příklad 16C

(1-benzyl-5-methyl-1H-pyrazol-4-karbonyl)guanidin hydrochlorid

Výtěžek 24 %

APCIMS 256 $[\text{M}-1]^-$

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 2,48 (s, 3H), 8,84 (s, 1H).

Příklad 16D

[5-methyl-1-(p-tolyl)-1H-pyrazol-4-karbonyl]guanidin hydrochlorid

Výtěžek 29 %

APCIMS 256 $[\text{M}-1]^-$

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 2,49 (s, 3H), 8,64 (s, 1H).

Příklad 16E

(5-isopropyl-1-fenyl-1H-pyrazol-4-karbonyl)guanidin hydrochlorid

Výtěžek 42 %

APCIMS 270 [M-1]⁻

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 1,22 (d, 6H), 8,63 (s, 1H).

Příklad 16F

(1,5-difenyl-1*H*-pyrazol-4-karbonyl)guanidin hydrochlorid

Výtěžek 17 %

APCIMS 304 [M-1]⁻

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 7,17-7,35 (m, 10H), 8,81 (s, 1H).

Příklad 16G

(5-ethyl-1-fenyl-1*H*-pyrazol-4-karbonyl)guanidin hydrochlorid

Výtěžek 7 %

APCIMS 256 [M-1]⁻

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 1,01-1,06 (t, 3H), 8,64 (s, 1H).

Příklad 16H

[1-fenyl-5-(*n*-propyl)-1*H*-pyrazol-4-karbonyl]guanidin

hydrochlorid

Výtěžek 4 %

APCIMS 270 [M-1]⁻

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 0,68-0,71 (t, 3H), 7,08 (s, 1H).

Příklad 16I

[1-(3,5-dichlorfenyl-5-methyl-1*H*-pyrazol-4-karbonyl]guanidin

hydrochlorid

Výtěžek 6 %

APCIMS 311 [M-1]⁻

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 2,57 (s, 3H), 8,7 (s, 1H).

23.08.00

Příklad 16J

[1-(2-chlorfenyl)-5-methyl-1H-pyrazol-4-karbonyl]guanidin
hydrochlorid

Výtěžek 22 %

APCIMS 276 [M-1]⁻

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 2,30 (s, 3H), 8,68 (s, 1H).

Příklad 16K

[5-methyl-1-(3-trifluormethylfenyl)-1H-pyrazol-4-karbonyl]-
guanidin hydrochlorid

Výtěžek 53 %

APCIMS 310 [M-1]⁻

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 2,45 (s, 1H), 8,76 (s, 1H).

Příklad 16L

[1-(3-chlorfenyl)-5-methyl-1H-pyrazol-4-karbonyl]guanidin
hydrochlorid

Výtěžek 6 %

APCIMS 276 [M-1]⁻

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 2,54 (s, 3H), 8,67 (s, 1H).

Příklad 16M

[5-methyl-1-(naftalen-1-yl)-1H-pyrazol-4-karbonyl]guanidin
hydrochlorid

Výtěžek 58 %

APCIMS 292 [M-1]⁻

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 2,26 (s, 3H), 8,65 (s, 1H).

Příklad 16N

23.08.00

[1-(4-chlorfenyl)-5-methyl-1*H*-pyrazol-4-karbonyl]-guanidin
hydrochlorid

Výtěžek 60 %

APCIMS 276 [M-1]⁻

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 2,52 (s, 3H), 8,71 (s, 1H).

Příklad 16O

[5-Methyl-1-(2-trifluormethylfenyl)-1*H*-pyrazol-4-karbonyl]-
guanidin hydrochlorid

Výtěžek 82 %

APCIMS 310 [M-1]⁻

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 2,28 (s, 3H), 8,65 (s, 1H).

Příklad 16P

(3,5-dimethyl-1-fenyl-1*H*-pyrazol-4-karbonyl)guanidin
hydrochlorid

Výtěžek 1 %

APCIMS 256 [M-1]⁻

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 2,38 (s, 3H), 2,42 (s, 3H).

Příklad 16Q

(1-cyklohexyl-5-methyl-1*H*-pyrazol-4-karbonyl)guanidin
hydrochlorid

Výtěžek 59 %

APCIMS 248 [M-1]⁻

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 2,50 (s, 3H), 8,41 (s, 1H).

Příklad 16R

[5-methyl-1-(chinolin-8-yl)-1*H*-pyrazol-4-karbonyl]guanidin
hydrochlorid

23.08.00

Výtěžek 60 %

APCIMS 293 [M-1]⁻

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 2,22 (s, 3H), 8,75 (s, 1H).

Příklad 16S

[1-(2,6-dichlorfenyl-5-methyl-1*H*-pyrazol-4-karbonyl)guanidin
hydrochlorid

Výtěžek 33 %

APCIMS 311 [M-1]⁻

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 2,27 (s, 3H), 8,76 (s, 1H).

Příklad 16T

[5-cyklopropyl-1-(2-trifluormethylfenyl)-1*H*-pyrazol-4-karbo-
nyl]guanidin hydrochlorid

Výtěžek 70 %

APCIMS 336 [M-1]⁻

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 1,83-1,90 (m, 1H), 8,57 (s, 1H).

Příklad 16U

[1-(isochinolin-5-yl)-5-methyl-1*H*-pyrazol-4-karbonyl]guanidin
hydrochlorid

Výtěžek 51 %

APCIMS 293 [M-1]⁻

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 2,33 (s, 3H), 8,98 (s, 1H).

Příklad 16V

[1-(2,3-dichlorfenyl)-5-methyl-1*H*-pyrazol-4-karbonyl]guanidin
hydrochlorid

Výtěžek 39 %

APCIMS 311 [M-1]⁻

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 2,32 (s, 3H), 8,78 (s, 1H).

Příklad 16W

(5-cyklopropyl-1-fenyl-1*H*-pyrazol-4-karbonyl)guanidin
hydrochlorid

Výtěžek 22 %

APCIMS 268 [M-1]⁻

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 2,11-2,17 (m, 1H), 8,56 (s, 1H).

Příklad 16X

[1-(3-chlorfenyl)-5-methyl-1*H*-pyrazol-4-karbonyl]guanidin
hydrochlorid

Směs 5-methyl-1-(3-chlorfenyl)pyrazol-4-karboxylové kyseliny (234 mg, 1,0 mmol) a 5 ml SOCl_2 se zahřívá k varu pod zpětným chladičem po dobu 45 minut. Přebytek SOCl_2 se odstraní za sníženého tlaku k destilací s toluenem. Odparek se rozpustí v 2 ml bezvodého tetrahydrofuranu a během 30 minut se přikape k intenzivně míchanému 40° C teplému roztoku guanidin hydrochloridu (344 mg, 3,6 mol) v 3,25 ml 2 N NaOH a 1,9 ml tetrahydrofuranu. Vzniklá směs se 4 hodiny zahřívá k varu pod zpětným chladičem a pak se ochladí. Organické rozpouštědlo se odstraní za sníženého tlaku. Odparek se zředí 10 ml 1N NaOH a extrahuje se 5 x 5 ml ethylacetátu. Spojené organické fáze se vysuší síranem sodným, přefiltrují a zahuštěním za sníženého tlaku se získá bílá pevná látka. Tento materiál se rozpustí v 1 ml methanolu a za míchání se přidá 18,4 μl 12 N HCl. Rozpouštědlo se pak odpaří za sníženého tlaku vzniklá pevná látka se rozmíchá v 1 ml směsi ether/acetón (1:1) a azeotropickou destilací s toluenem se odstraní zbylá voda. Sušením ve vysokém vakuu při 40° C se získá požadovaný produkt (20 mg, 6 %).

APCIMS 276 [M-1]⁻

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 2,54 (s, 3H), 8,68 (s, 1H).

Příklad 16Y

[5-cyklopropyl-1-(2,6-dichlorfenyl)-1H-pyrazol-4-karbonyl]-
guanidin hydrochlorid

Výtěžek 61 %

APCIMS 337 [M-1]⁻

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 1,82-1,89 (m, 1H), 8,65 (s, 1H).

Příklad 16Z

[5-cyklopropyl-1-(chinolin-8-yl)-1H-pyrazol-4-karbonyl]-
guanidin hydrochlorid

APCIMS 319 [M-1]⁻

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 1,77-1,84 (m, 1H), 8,87 (s, 1H).

Výtěžek HCl soli 3,5 %.

Příklad 16AA

[5-ethyl-1-(chinolin-5-yl)-1H-pyrazol-4-karbonyl]guanidin
hydrochlorid

Výtěžek 14 %

APCIMS 307 [M-1]⁻

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 0,86-0,89 (t, 3H), 8,93 (s, 1H).

Sloučenina uvedená v názvu příkladu 17 se připraví postupem popsáním v práci E. Klinsberg, *Synthesis* 1972, 475 a v příkladu 3A.

Příklad 17

2-(naftalen-2-yl)-5-methyl-2H-1,2,3,-triazol-4-karboxylová
kyselina

23.08.00

Výtěžek 52 %

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 2,52 (s, 3H), 7,55 (m, 2H), 7,96 (d, $J=8$, 1H), 8,12 (m, 3H), 8,53 (s, 1H).

APCIMS 252 $[\text{M}-1]^-$.

Sloučenina uvedená v názvu příkladu 18 se připraví použitím postupu podle příkladu 16A.

Příklad 18

[2-(naftalen-2-yl)-5-methyl-2H-1,2,3-triazol-4-karbonyl]-
guanidin hydrochlorid

Výtěžek 94 %

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 2,54 (s, 3H), 7,11 (m, 1H), 7,56 (m, 3H), 8,10 (m, 4H), 8,29 (m, 2H), 8,63 (m, 2H)

APCIMS 295 $[\text{M}+1]^+$.

Sloučeniny uvedené v názvech 19 A až 19000 se připraví použitím postupu popsaného v publikaci G. Menozzi, L. Mosti, P. Schenone, *J. Heterocyclic Chem.*, 1897, 24, 1669.

Příklad 19A

Ethyl-5-cyclopropyl-1-(2,3-dimethoxyfenyl)-1H-pyrazol-4-
-karboxylát

Výtěžek 89 %

APCIMS 317 $[\text{M}+1]^+$

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 0,66-0,88 (m, 4H), 1,36 (t, $J=7,2$, 3H), 1,93 (m, 1H), 3,60 (s, 3H), 3,92 (s, 3H), 4,30 (q, $J=7,2$, 2H), 6,93 (d, $J=8$, 1H), 7,02 (d, $J=8,4$, 1H), 7,13 (t, $J=8$, 1H), 8,01 (s, 1H).

Příklad 19B

Ethyl-5-cyklopropyl-1-(naftalen-1-yl)-1H-pyrazol-4-karboxylát
Výtěžek 72 %

APCIMS 307 [M+1]⁺

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0,6-0,8 (m, 4H), 1,39 (t, J=7,2, 3H), 1,80 (m, 1H), 4,33 (q, J=7,2, 2H), 7,30 (d, J=7,6, 1H), 7,52 (m, 4H), 7,92 (d, J=8, 1H), 7,98 (d, J=7,6, 1H), 8,12 (s, 1H).

Příklad 19C

Ethyl-5-cyklopropyl-1-(naftalen-2-yl)-1H-pyrazol-4-karboxylát
Výtěžek 96 %

APCIMS 307 [M+1]⁺

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0,64 (m, 2H), 0,91 (m, 2H), 1,39 (m, 3H), 2,07 (m, 1H), 4,33 (m, 2H), 7,25 (m, 1H), 7,56 (m, 2H), 7,66 (m, 1H), 8,06 (m, 4H).

Příklad 19D

Ethyl-5-cyklopropyl-1-(o-bifenyl)-1H-pyrazol-4-karboxylát
Výtěžek 57 %

APCIMS 333 [M+1]⁺

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0,46 (m, 4H), 0,99 (m, 1H), 1,28 (m, 3H), 4,19 (m, 2H), 7,03 (m, 2H), 7,22 (m, 3H), 7,41-7,53 (m, 4H), 7,97 (s, 1H).

Příklad 19E

Ethyl-5-cyklopropyl-1-(2-nitrofenyl)-1H-pyrazol-4-karboxylát
Výtěžek 51 %

APCIMS 302 [M+1]⁺

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0,68 (m, 2H), 0,86 (m, 2H), 1,36 (m, 3H), 1,82 (m, 1H), 4,32 (m, 2H), 7,55-7,76 (m, 3H), 8,03 (m, 3H).

Příklad 19F

Ethyl-5-cyklopropyl-1-(2-ethylfenyl)-1H-pyrazol-4-karboxylát

Výtěžek 53 %

APCIMS 285 [M+1]⁺

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0,75 (m, 2H), 0,85 (m, 2H), 1,07 (m, 3H), 1,35 (m, 3H), 1,78 (m, 1H), 2,36 (q, J=7,4, 2H), 4,27 (m, 2H), 7,23 (m, 2H), 7,29-7,42 (m, 2H), 7,98 (s, 1H).

Příklad 19 G

Ethyl-5-cyklopropyl-1-(2-methylfenyl)-1H-pyrazol-4-karboxylát

Výtěžek 73 %

APCIMS 291 [M+1]⁺

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0,75-0,81 (m, 4H), 1,34 (dt, J=7, 0,8 3H), 1,83 (m, 1H), 2,05 (s, 3H), 4,28 (dq, J=7,2, 0,4, 2H), 7,30-7,38 (m, 4H), 7,99 (s, 1H).

Příklad 19H

Ethyl-5-cyklopropyl-1-(2-chlorfenyl)-1H-pyrazol-4-karboxylát

Výtěžek 75 %

APCIMS 291 [M+1]⁺

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0,6-0,9 (bs, 4H), 1,34 (dt, J=7,2, 3,6, 3H), 1,85 (m, 1H), 4,28 (q, J=7,2, 2H), 7,33-7,44 (m, 3H), 7,52 (m, 1H), 8,03 (s, 1H).

Příklad 19 I

Ethyl-5-cyklopropyl-1-(2-trifluormethylfenyl)-1H-pyrazol-4-karboxylát

Výtěžek 69 %

APCIMS 341 [M+1]⁺

23.08.00

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 0,62 (d, $J=8,8$, 2H), 0,78-0,85 (m, 2H), 1,35 (t, $J=7,2$, 3H), 1,85 (m, 1H), 4,20 (dq, $J=14,4$, 7,2, 2H), 7,35-7,6 (m, 4H), 8,03 (s, 1H).

Příklad 19J

Ethyl-5-cyklopropyl-1-(2-fluorfenyl)-1H-pyrazol-4-karboxylát
Výtěžek 81 %

APCIMS 275 $[\text{M}+1]^+$

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 0,63 (m, 2H), 0,83 (m, 2H), 1,36 (t, $J=7,2$, 3H), 1,92 (m, 1H), 4,20 (q, $J=7,2$, 2H), 7,21-7,29 (m, 2H), 7,43-7,48 (m, 2H), 8,04 (s, 1H).

Příklad 19K

Ethyl-5-cyklopropyl-1-(indazol-7-yl)-1H-pyrazol-4-karboxylát
Výtěžek 59 %

APCIMS 297 $[\text{M}+1]^+$

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 0,56-0,60 (m, 2H), 1,00-1,23 (m, 2H), 1,37 (m, 3H), 2,07 (m, 1H), 4,33 (dq, $J=6,8$, 1,6, 2H), 7,22 (m, 1H), 7,60 (d, $J=6,8$, 1H), 7,75 (d, $J=7,6$, 1H), 8,12 (s, 1H), 10,97 (bs, 1H).

Příklad 19L

Methyl-5-ethyl-1-(benzothiazol-2-yl)-1H-pyrazol-4-karboxylát
Výtěžek 69 %

APCIMS 288 $[\text{M}+1]^+$

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1,34 (t, $J=6,8$, 3H), 3,69 (q, $J=6,8$, 2H), 3,85 (s, 3H), 7,36, (t, $J=7,6$, 1H), 7,46 (t, $J=7,2$, 1H), 7,83 (d, $J=8,0$, 1H), 7,91 (d, $J=8,0$, 1H), 8,01 (s, 1H).

Příklad 19M

Ethyl-5-cyklopropyl-1-(2,4-dichlor-6-trifluormethylfenyl)-
-1H-pyrazol-4-karboxylát

Výtěžek 43 %

APCIMS 393 [M+1]⁺

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0,78-0,85 (m, 2H), 0,85-0,91 (m, 2H),
1,37 (t, J=7,2, 3H), 1,70 (m, 1H), 4,30 (q, J=6,8, 2H),
7,3-7,7 (m, 2H), 8,08 (s, 1H).

Příklad 19N

Ethyl-5-cyklopropyl-1-[2-chlor-4-(methylsulfonyl)fenyl]-
-1H-pyrazol-4-karboxylát

Výtěžek 70 %

APCIMS 369 [M+1]⁺

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0,68 (d, J=4,8, 2H), 0,82 (d, J=7,6,
2H), 1,37 (t, J=7,2, 3H), 1,84 (m, 1H), 4,30 (q, J=7,2, 2H),
7,61 (q, J=8,4, 1H), 7,96 (m, 1H), 8,04 (s, 1H), 8,12 (s, 1H).

Příklad 19O

Ethyl-5-cyklopropyl-1-[2-chlor-4-(methylsulfonylmethylen-
sulfonyl)fenyl]-1H-pyrazol-4-karboxylát

Výtěžek 61 %

APCIMS 447 [M+1]⁺

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0,65 (s, 2H), 0,84 (d, J=7,2, 2H),
1,35 (t, J=7,6, 3H), 1,84 (m, 1H), 3,29 (s, 3H), 4,30 (q,
J=6,8, 2H), 4,62 (s, 2H), 7,64 (d, J=7,6, 1H), 8,01 (dd,
J=8,4, 2,0, 1H), 8,06 (s, 1H), 8,16 (s, 1H).

Příklad 19P

Ethyl-5-cyklopropyl-1-(2,5-dichlorfenyl)-1H-pyrazol-4-
-karboxylát

Výtěžek 72 %

APCIMS 325 [M+1]⁺

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0,73 (s, 2H), 0,84 (d, J=6,8, 2H), 1,34 (t, J=7,2, 3H), 1,85 (m, 1H), 4,32 (q, J=7,2, 2H), 7,39-7,47 (m, 3H), 8,02 (s, 1H).

Příklad 19Q

Ethyl-5-cyklopropyl-1-(2,4-dichlorfenyl)-1H-pyrazol-4-
-karboxylát

Výtěžek 72 %

APCIMS 325 [M+1]⁺

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0,73 (s, 2H), 0,84 (d, J=6,8, 2H), 1,34 (t, J=7,2, 3H), 1,85 (m, 1H), 4,32 (q, J=7,2, 2H), 7,39-7,47 (m, 3H), 8,02 (s, 1H).

Příklad 19R

Ethyl-5-cyklopropyl-1-(2,3-dichlorfenyl)-1H-pyrazol-4-
-karboxylát

Výtěžek 74 %

APCIMS 325 [M+1]⁺

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0,67 (s, 2H), 0,78 (s, 2H), 1,34 (t, J=7,2, 3H), 1,83 (m, 1H), 4,32 (m, 2H), 7,30-7,35 (m, 2H), 7,59 (m, 1H), 8,02 (s, 1H).

Příklad 19S

Ethyl-5-cyklopropyl-1-(2-chlor-5-methylsulfonylfenyl)-1H-
-pyrazol-4-karboxylát

Výtěžek 38 %

APCIMS 369 [M+1]⁺

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0,70 (s, 2H), 0,82 (d, J=7,2, 2H), 1,35 (t, J=7,2, 3H), 1,83 (m, 1H), 3,08 (s, 3H), 4,33 (q,

J=7,2, 2H), 7,75 (dd J=6,4 2,4, 1H), 7,98-8,04 (m, 2H), 8,05 (s, 1H).

Příklad 19T

Methyl-5-ethyl-1-(benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-karboxylát

Výtěžek 56 %

APCIMS 271 [M+1]⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 0,98-1,16 (m, 3H), 2,81-3,07 (m, 2H), 3,76 (s, 3H), 7,23 (d, J=8,4, 1H), 7,68 (bs, 2H), 7,96 (s, 1H), 8,38 (bs, 1H), 12,75 (bs, 1H).

Příklad 19U

Ethyl-5-cyklopropyl-1-(benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-

-karboxylát

Výtěžek 75 %

APCIMS 297 [M+1]⁺

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0,61 (dd, J=5,4, 1,4, 2H), 0,85-0,87 (m, 2H), 1,37 (m, 3H), 1,98 (m, 1H), 4,31 (q, J=7,2, 2H), 7,44 (m, 1H), 7,76 (d, J=8,8, 1H), 7,85 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 8,37 (bs, 1H), 11,82 (bs, 1H).

Příklad 19V

Methyl-5-ethyl-1-(3-chlorindazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-

-karboxylát

Výtěžek 63 %

APCIMS 305 [M+1]⁺

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1,16 (t, J=7,6, 3H), 2,96 (q, J=7,6, 2H), 3,88 (s, 3H), 7,43-7,46 (m, 1H), 7,53 (d, J=8,8, 1H), 7,74 (s, 1H), 8,06 (s, 1H).

23.08.00

Příklad 19W

Methyl-5-ethyl-1-(2-methylbenzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-karboxylát

Výtěžek 65 %

APCIMS 284 [M+1]⁺

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1,11 (t, J=7,6, 3H), 2,62 (s, 3H), 2,93 (q, J=7,6, 2H), 7,18 (dd, J=8,4, 2,0, 1H), 7,54-7,56 (m, 2H), 8,01 (s, 1H).

Příklad 19X

Ethyl-5-cyklopropyl-1-(2-chlor-5-hydroxysulfonylphenyl)-1H-pyrazol-4-karboxylát

Výtěžek 82 %

APCIMS 369 [M-1]⁻

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0,89-1,11 (m, 4H), 1,39 (t, J=7,2, 3H), 1,83 (q, J=7,0, 1H), 4,35 (q, J=7,0, 2H), 6,92 (bs, 1H), 7,58 (d, J=8,4, 1H), 7,91-7,95 (m, 2H), 8,44 (s, 1H).

Příklad 19Y

Ethyl-5-cyklopropyl-1-(2-chlor-4-hydroxysulfonylphenyl)-1H-pyrazol-4-karboxylát

Výtěžek 96 %

APCIMS 369 [M-1]⁻

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0,85-0,91 (m, 4H), 1,37 (dt, J=7,0, 5,2, 3H), 1,75-1,87 (m, 1H), 4,33 (q, J=7,0, 2H), 7,42 (d, J=8,0, 1H), 7,80 (d, J=8,0, 1H), 8,02 (s, 1H), 8,16 (s, 1H).

Příklad 19Z

Ethyl-5-isopropyl-1-(5-chinolinyl)-1H-pyrazol-4-karboxylát

Výtěžek 88 %

23.08.00

APCIMS 310 [M+1]⁺

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,95 (dd, J=4, 1,6, 1H), 8,26 (d, J=8, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,79 (t, J=8, 1H), 7,53 (m, 1H), 7,39 (dd, J=9, 4, 1H), 4,32 (q, J=7, 2H), 3,01 (m, 1H), 1,38 (t, J=7, 3H), 1,21 (m, 6H).

Příklad 19AA

Ethyl-5-n-propyl-1-(5-chinolinyl)-1H-pyrazol-4-karboxylát

Výtěžek 97 %

APCIMS 310 [M+1]⁺

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,95 (d, J=4, 1H), 8,25 (d, J=9, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,79 (t, J=8, 1H), 7,56 (m, 2H), 7,38 (dd, J=8, 4, 1H), 4,32 (q, J=7, 2H), 2,71 (bs, 2H), 1,36 (m, 5H), 0,70 (t, J=7, 5H).

Příklad 19BB

Ethyl-5-cyklopropyl-1-(2,1,3-benzothiazol-4-yl)-1H-pyrazol-4-karboxylát

Výtěžek 67 %

APCIMS 315 [M+1]⁺

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,11 (m, 2H), 7,70 (m, 2H), 4,31 (q, J=7, 2H), 1,97 (m, 1H), 1,36 (t, J=7, 3H), 0,53-0,85 (m, 4H).

Příklad 19CC

Ethyl-5-cyklopropyl-1-(2-aminosulfonylfenyl)-1H-pyrazol-4-karboxylát

Výtěžek 72 %

APCIMS 336 [M+1]⁺

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,17 (d, J=7, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,69 (t, J=7, 1H), 7,63 (t, J=7, 1H), 7,42 (d, J=7, 1H), 5,81

23.08.00

(s, 2H), 4,29 (q, $J=7$, 2H), 1,80 (m, 1H), 1,34 (t, $J=7$, 3H),
0,4-1,0 (bs, 4H).

Příklad 19DD

Ethyl-5-cyklopropyl-1-(2-methylthiofenyl)-1H-pyrazol-4-
-karboxylát

Výtěžek 76 %

APCIMS 303 $[M+1]^+$

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,02 (s, 1H), 7,43 (m, 1H), 7,30 (d,
 $J=8$, 1H), 7,23 (m, 2H), 4,27 (q, $J=7$, 2H), 2,36 (s, 3H), 1,86
(m, 1H), 1,34 (t, $J=7$, 3H), 0,75 (m, 4H).

Příklad 19EE

Methyl-5-methoxymethyl-1-(5-chinolinyl)-1H-pyrazol-4-
-karboxylát

Výtěžek 90 %

APCIMS 298 $[M+1]^+$

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8,99 (d, $J=4$, 1H), 8,30 (d, $J=9$, 1H),
8,20 (s, 1H), 7,83 (t, $J=8$, 1H), 7,71 (m, 2H), 7,43 (dd $J=9,5$,
1H), 4,56 (s, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,21 (s, 3H).

Příklad 19FF

Ethyl-5-cyklopropyl-1-(isochinolin-5-yl)-1H-pyrazol-4-
-karboxylát

Výtěžek 69 %

APCIMS 308 $[M+1]^+$

^1H NMR (CDCl_3) δ 1,68-1,75 (m, 1H), 8,07 (s, 1H).

Příklad 19GG

Ethyl-5-benzyloxymethyl-1-(chinolin-5-yl)-1H-pyrazol-4-

23.08.00

-karboxylát

Výtěžek 93,5 %

APCIMS 388 [M+1]⁺

¹H NMR (CDCl₃) δ 1,32-1,36 (s, 3H), 8,15 (s, 1H).

Příklad 19HH

Methyl-5-ethyl-1-(benzotriazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-karboxylát

Výtěžek 95 %

APCIMS 272 [M+1]⁺

¹H NMR (CDCl₃) δ 1,12-1,16 (t, 3H), 8,07 (s, 1H).

Příklad 19II

Methyl-5-ethyl-1-(indazol-6-yl)-1H-pyrazol-4-karboxylát

Výtěžek 87 %

APCIMS 270 [M+1]⁺

¹H NMR (CDCl₃) δ 1,06-1,10 (t, 3H), 8,07 (s, 1H).

Příklad 19JJ

Methyl-5-ethyl-1-(benzothiazol-6-yl)-1H-pyrazol-4-karboxylát

Výtěžek 74 %

APCIMS 288 [M+1]⁺

¹H NMR (CDCl₃) δ 1,11-1,15 (t, 3H), 8,20 (s, 1H).

Příklad 19LL

Ethyl-5-cyklobutyl-1-(chinolin-5-yl)-1H-pyrazol-4-karboxylát

Výtěžek 93 %

APCIMS 322 [M+1]⁺

¹H NMR (CDCl₃) δ 3,44-3,53 (m, 1H), 8,08 (s, 1H).

Příklad 19MM

23.08.00

Ethyl-5-cyklopropyl-1-(6-chlorchinolin-5-yl)-1H-pyrazol-4-
-karboxylát

Výtěžek 23 %

APCIMS 342 [M+1]⁺

¹H NMR (CDCl₃) δ 1,70-1,80 (m, 1H), 8,04 (s, 1H).

Příklad 19NN

Methyl-5-ethyl-1-(indazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-karboxylát

Výtěžek 71,5 %

APCIMS 271 [M+1]⁺

¹H NMR (CDCl₃) δ 1,06-1,10 (t, 3H), 8,02 (s, 1H).

Příklad 1900

Methyl-5-ethyl-1-(1,4-benzodioxan-6-yl)-1H-pyrazol-4-
-karboxylát

Výtěžek 85 %

APCIMS 289 [M+1]⁺

¹H NMR (CDCl₃) δ 1,12-1,16 (t, 3H), 7,96 (s, 1H).

Příklad 19PP

Ethyl-5-isobutyl-1-(chinolin-5-yl)-1H-pyrazol-4-karboxylát

Výtěžek 98 %

APCIMS 324 [M+1]⁺

¹H NMR (CDCl₃) δ 2,68-2,70 (m, 1H), 8,14 (s, 1H).

Příklad 19QQ

Methyl-5-ethyl-1-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1H-pyrazol-4-
-karboxylát

Výtěžek 76,6 %

23.08.00

APCIMS 275 [M+1]⁺

¹H NMR (CDCl₃) δ 1,10-1,14 (t, 3H), 7,94 (s, 1H).

Příklad 19RR

Ethyl-5-cyklopropyl-1-(8-bromchinolin-5-yl)-1H-pyrazol-4-karboxylát

Výtěžek 49 %

APCIMS 388 [M+2]⁺

¹H NMR (CDCl₃) δ 1,64-1,72 (m, 1H), 8,04 (s, 1H).

Příklad 19SS

Ethyl-5-cyklopropyl-1-(6-triflormethylchinolin-7-yl)-1H-pyrazol-4-karboxylát

Výtěžek 65 %

APCIMS 376 [M+1]⁺

¹H NMR (CDCl₃) δ 1,81-1,88 (m, 1H), 8,12 (s, 1H).

Příklad 19TT

Ethyl-5-methyl-1-(6-chinolinyl)-1H-pyrazol-4-karboxylát

Výtěžek 40 %

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 1,26 (t, 3H), 2,57 (s, 3H), 4,22 (q, 2H), 7,6 (dd, 1H), 7,89 (dd, 1H), 8,04 (s, 1H), 8,12-8,19 (m, 2H), 8,43 (d, 1H), 8,95 (dd, 1H).

Příklad 19UU

Ethyl-5-cyklopropyl-1-(6-chinolinyl)-1H-pyrazol-4-karboxylát

Výtěžek 73,2 %

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 0,43 (dd, 2H), 0,83 (m, 2H), 1,29 (t, 3H), 2,18 (m, 1H), 4,24 (q, 2H), 7,61 (dd, 1H), 7,98-8,04 (dd + s, 2H), 8,12 (d, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,46 (d, 1H), 8,96 (t, 1H).

Příklad 19VV

Ethyl-5-methyl-1-(6-methoxy-5-chinolinyl)-1H-pyrazol-4-
-karboxylát

Výtěžek 25 %

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 1,27 (t, 3H), 2,16 (s, 3H), 3,9 (s, 3H),
4,23 (q, 2H), 7,34 (dd, 1H), 7,46 (m, 1H), 7,87 (d, 1H), 8,07
(s, 1H), 8,24 (d, 1H), 8,8 (dd, 1H).

Příklad 19WW

Ethyl-5-cyklopropyl-1-(6-methyl-5-chinolinyl)-1H-pyrazol-4-
-karboxylát

Výtěžek 55,2 %

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 0,48-0,78 (m, 4H), 1,27 (t, 3H), 1,66 (m,
1H), 2,13 (s, 3H), 4,21 (q, 2H), 7,35 (dd, 1H), 7,5 (m, 1H),
7,8 (d, 1H), 8,11 (m, 2H), 8,89 (t, 1H).

Příklad 19XX

Ethyl-5-ethyl-1-(2-methyl-6-chinolinyl)-1H-pyrazol-4-
-karboxylát

Výtěžek 36,1 %

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 1,05 (t, 3H), 1,3 (t, 3H), 2,64 (s, 3H), 2,9
(q, 2H), 4,2 (2q, 2H), 7,45 (d, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,82 (m,
3H), 8,6 (d, 1H).

Příklad 19YY

Ethyl-5-ethyl-1-(6-methyl-5-chinolinyl)-1H-pyrazol-4-
-karboxylát

Výtěžek 70,8 %

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 0,83 (t, 3H), 1,33 (t, 3H), 2,15 (s, 3H), 2,50 (2q, 2H), 4,31 (q, 2H), 7,33 (d, 1H), 7,53 (q, 1H), 7,87 (d, 1H), 8,19 (d + s, 2H) 8,95 (d, 1H).

Příklad 19ZZ

Ethyl-5-ethyl-1-(6-chinolinyl)-1H-pyrazol-4-karboxylát

Výtěžek 99,1 %

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 1,04 (t, 3H), 1,26 (t, 3H), 2,94 (q, 2H), 4,23 (q, 2H), 7,61 (q, 1H), 7,82 (dd, 1H), 8,03 (s, 1H) 8,15 (d, 2H), 8,47 (d, 1H), 8,97 (d, 1H).

Příklad 19AAA

Methyl-1-(2-chinoxaliny)-5-ethyl-1H-pyrazol-4-karboxylát

Výtěžek 77 %

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,41 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,13 (dd, $J=1,2$, 8, 1H), 8,01 (dd $J=1$, 8, 1H), 7,87 (m, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,40 (q, $J=7$, 2H), 1,30 (t, $J=7$, 3H).

APCIMS 283 $[M+1]^+$.

Příklad 19BBB

Methyl-1-(2-benzimidazyl)-5-ethyl-1H-pyrazol-4-karboxylát

Výtěžek 61 %

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 13,14 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,63 (d, $J=8$, 1H), 7,45 (d, $J=8$, 1H), 7,2 (m, 2H), 3,77 (s, 1H), 3,52 (q, $J=7$, 2H) 1,22 (t, $J=7$, 3H).

APCIMS 271 $[M+1]^+$.

Příklad 19CCC

Ethyl-1-(2-trifluormethyl-4-chlorfenyl)-5-cyklopropyl-1H-pyrazol-4-karboxylát

23.08.00

Výtěžek 54 %

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,07 (d, $J=2,4$, 1H), 7,96 (d, $J=3$, 1H), 7,93 (d, $J=2$, 1H), 7,76 (d, $J=8$, 1H), 4,19 (q, $J=7$, 2H), 1,76 (m, 1H), 1,24 (t, $J=7$, 3H), 0,73 (d, $J=8$, 2H), 0,62 (d, $J=4$, 2H).

APCIMS 359 $[\text{M}+1]^+$.

Příklad 19DDD

Ethyl-1-(2-fluor-6-trifluormethyl)-5-cyklopropyl-1H-pyrazol-4-karboxylát

Výtěžek 70 %

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,08 (s, 1H), 7,97-7,87 (m, 3H), 4,24 (q, $J=7$, 2H), 1,74 (m, 1H), 1,30 (t, $J=7$, 3H), 0,86-0,68 (m, 4H).

APCIMS 343 $[\text{M}+1]^+$.

Příklad 19EEE

Ethyl-1-(2-trifluormethyl-4-fluorfenyl)-5-cyklopropyl-1H-pyrazol-4-karboxylát

Výtěžek 72 %

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,97 (s, 1H), 7,93 (dd, $J=8$, 3, 1H), 7,84-7,73 (m, 2H), 4,21 (q, $J=7$, 2H), 1,77 (m, 1H), 1,26 (t, $J=7$, 3H), 0,75-0,65 (m, 4H).

APCIMS 343 $[\text{M}+1]^+$.

Příklad 19FFF

Methyl-1-(2-chinolinyl)-5-ethyl-1H-pyrazol-4-karboxylát

Výtěžek 82 %

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,63 (d, $J=9$, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,11-8,00 (m, 3H), 7,86 (m, 1H), 7,69 (t, $J=9$, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,50 (q, $J=7$, 2H), 1,33 (t, $J=7$, 3H).

23.08.00

APCIMS 282 [M+1]⁺.

Příklad 19GGG

Ethyl-1-(2-chlor-5-hydroxykarbonylfenyl)-5-cyklopropyl-1H-pyrazol-4-karboxylát

Výtěžek 89 %

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,11 (dd, J=2,1, 8, 1H), 8,06 (d, J=1,8, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,88 (d, J=8, 1H), 4,25 (q, J=7, 2H), 1,87 (m, 1H), 1,30 (t, J=7, 3H), 0,80-0,74 (m, 2H), 0,70-0,64 (m, 2H).

APCIMS 335 [M+1]⁺.

Příklad 19HHH

Ethyl-1-(4-benzimidazolyl)-5-cyklopropyl-1H-pyrazol-4-karboxylát

Výtěžek 60 %

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,28 (s, 1H), 8,01 (bs, 1H), 7,72 (bs, 1H), 7,38-7,33 (m, 2H), 4,26 (q, J=7, 2H), 2,02 (m, 1H), 1,31 (t, J=7, 3H), 0,56-0,48 (m, 4H).

APCIMS 297 [M+1]⁺.

Příklad 19III

Ethyl-1-(2-chlor-5-jodfenyl)-5-cyklopropyl-1H-pyrazol-4-karboxylát

Výtěžek 79 %

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8,06 (s, 1H), 7,93 (d, J=1,5, 1H), 7,76 (dd, J=1,5, 8, 1H), 7,15 (d, J=8, 1H), 4,33 (q, J=7,2, 2H), 1,88 (m, 1H), 1,39 (t, J=7,5, 3H), 0,91-0,76 (m, 4H).

APCIMS 417 [M+1]⁺.

Příklad 19JJJ

23.08.00

Ethyl-1-fenyl-4-cyklopropyl-1H-pyrazol-3-karboxylát

Výtěžek 76 %

APCIMS 269 [M-1]⁻

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,92 (s, 1H), 7,87-7,84 (m, 2H), 7,49 (t, J=8, 2H), 7,33 (t, J=7,5, 1H), 4,28 (q J=7, 2H), 2,54 (m, 1H), 1,32 (t, J=7, 3H), 1,00-0,91 (m, 4H).

Příklad 19KKK

Ethyl-1-(2-chlor-5-methoxyfenyl)-5-cyklopropyl-1H-pyrazol-4-karboxylát

Výtěžek 70 %

APCIMS 321 [M+1]⁺

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8,07 (s, 1H), 7,44 (d, J=9, 1H), 7,01 (m, 1H), 6,69 (d, J=3, 1H), 4,34 (q, J=7, 2H), 1,94 (m, 1H), 1,40 (t, J=7, 3H), 0,82 (bs, 4H).

Příklad 19LLL

Ethyl-1-(1-isochinolyl)-5-cyklopropyl-1H-pyrazol-4-karboxylát

Výtěžek 15 %

APCIMS 308 [M+1]⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,51 (d, J=6, 1H), 8,13 (d, J=8, 1H), 8,08 (d, J=6, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,85 (t, J=9, 1H), 7,67 (t, J=8, 1H), 7,44 (d, J=8, 1H), 4,23 (q, J=7, 2H), 1,96 (m, 1H), 1,27 (t, J=7, 3H), 0,62-0,56 (m, 2H), 0,47-0,41 (m, 2H).

Příklad 19MMM

Methyl-5-butyl-1-(5-chinolinylnyl)-1H-pyrazol-4-karboxylát

Výtěžek 93 %

APCIMS 310 [M+1]⁺

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 9,01 (m, 1H), 8,31 (d, $J=8$, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,85 (t, $J=8$, 1H), 7,61 (m, 2H), 7,44 (dd $J=9$, 4, 1H), 3,91 (s, 3H), 2,79 (bs, 2H), 1,37 (kvintet, $J=6$, 2H), 1,15 (kvintet, 2H), 0,69 (t, $J=7$, 3H).

Příklad 19NNN

Ethyl-5-isopropyl-1-(6-chinolinyl)-1H-pyrazol-4-karboxylát
Výtěžek 81,1 %

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 1,27 (d+t, 9H), 3,17 (m, 1H), 4,23 (q, 2H), 7,63 (q, 1H), 7,75 (dd, 1H), 8,01 (s, 1H), 8,11 (d, 1H), 8,15 (d, 1H), 8,48 (dd, 1H), 8,98 (q, 1H).

Příklad 19000

Ethyl-5-propyl-1-(6-chinolinyl)-1H-pyrazol-4-karboxylát
Výtěžek 91,5 %

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 0,69 (t, 3H), 1,26 (t, 3H), 1,42 (q, 2H), 2,93 (t, 2H), 4,22 (q, 2H), 7,61 (q, 1H), 7,82 (dd, 1H), 8,04 (s, 1H), 8,16 (d+s, 2H), 8,47 (d, 1H), 8,98 (q, 1H).

Sloučeniny uvedené v názvech příkladů 20A - 20G se připraví analogicky podle postupů popsanych v A. Bajnati, M. Hubert-Habart, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 1988, 540 a podle příkladu 12A.

Příklad 20A

n-Butyl-1-(2,3-dimethoxyfenyl)-3-methyl-1H-pyrazol-4-karboxylát

Výtěžek 33 %

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 0,93 (m, 3H), 1,43 (m, 2H), 1,68 (t, $J=6,8$, 2H), 2,58 (s, 3H), 3,68 (s, 3H), 3,89 (s, 3H), 4,23 (m,

2H), 6,87 (m, 1H), 7,11 (m, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,28 (m, 1H), 8,45 (s, 1H).

APCIMS 319 [M+1]⁺.

Příklad 20B

n-Butyl-1-(naftalen-2-yl)-3-methyl-1H-pyrazol-4-karboxylát

Výtěžek 24 %

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0,96 (m, 3H), 1,46 (m, 2H), 1,72 (m, 2H), 2,57 (s, 3H), 4,26 (m, 2H), 7,49 (m, 2H), 7,78-7,94 (m, 4H), 8,10 (s, 1H), 8,44 (s, 1H).

APCIMS 309 [M+1]⁺.

Příklad 20C

n-Butyl-1-(o-bifenyl)-3-methyl-1H-pyrazol-4-karboxylát

Výtěžek 75 %

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0,88 (t, J=7,6, 3H), 1,33 (m, 2H), 1,56 (m, 2H), 2,47 (s, 3H), 4,10 (m, 2H), 7,10 (m, 2H), 7,26 (m, 3H), 7,42 (m, 4H), 7,57 (m, 1H).

APCIMS 335 [M+1]⁺.

Příklad 20D

n-Butyl-1-fenyl-3-ethyl-1H-pyrazol-4-karboxylát

Výtěžek 36 %

¹H NMR (400-MHz, CDCl₃) δ 0,95 (t, J=7,8, 3H), 1,29 (t, J=7,6, 3H), 1,43 (m, 2H), 1,68 (m, 2H), 2,95 (q, J=7,6, 2H), 4,24 (t, J=6,4, 2H), 7,27 (m, 1H), 7,42 (m, 2H), 7,65 (m, 2H), 8,31 (s, 1H).

APCIMS 273 [M+1]⁺.

Příklad 20E

n-Butyl-1-(2,1,3-benzothiadiazol-4-yl)-3-methyl-1*H*-pyrazol-4-karboxylát

Výtěžek 25 %

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 0,97 (t, $J=7,2$, 3H), 1,46 (m, 2H), 1,74 (m, 2H), 2,58 (s, 3H), 4,28 (t, $J=6,8$, 1H), 7,68 (t, $J=8,6$, 1H), 7,92 (d, $J=8,8$, 1H), 8,21 (d, $J=7,2$, 1H), 9,53 (s, 1H).

APCIMS 217 $[\text{M}+1]^+$.

Příklad 20F

n-Butyl-1-(indazol-7-yl)-3-methyl-1*H*-pyrazol-4-karboxylát

Výtěžek 35 %

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 0,90 (t, $J=7,4$, 3H), 1,40 (m, 2H), 1,64 (m, 2H), 2,83 (s, 3H), 4,19 (t, $J=6,4$, 2H), 7,17 (t, $J=7,6$, 1H), 7,72 (d, $J=7,6$, 1H), 8,18 (s, 1H), 9,03 (s, 1H), 13,13 (bs, 1H).

APCIMS 299 $[\text{M}+1]^+$.

Příklad 20G

n-Butyl-1-benzyl-3-methyl-1*H*-pyrazol-4-karboxylát

Výtěžek 68 %

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 0,93 (t, $J=7,2$, 3H), 1,40 (m, 2H), 1,66 (m, 2H), 2,45 (s, 3H), 4,19 (t, $J=6,6$, 2H), 5,2 (s, 2H), 7,20-7,24 (m, 2H), 7,32-7,36 (m, 3H), 7,77 (s, 1H).

APCIMS 273 $[\text{M}+1]^+$.

Příklad 21

Ethyl-5-cyklopropyl-1-(2-pyrrol-1-ylfenyl)-1*H*-pyrazol-4-karboxylát

Směs ethyl-5-cyklopropyl-1-(2-nitrofenyl)-1*H*-pyrazol-4-karboxylátu (2,5 g, 8,3 mmol) a Pd/C (10%, 0,550 g, 20 %

23.03.00

hmot./hmot.) v ethylacetátu (60 ml) se třepe v atmosféře vodíku (345 kPa) po dobu 3 hodin. Vzniklá směs se přefiltruje přes Celite® a zahustí se za sníženého tlaku, čímž se získá 2,52 g nečervenalého oleje.

Podíl zbytku (458,5 mg, 1,69 mmol) a 2,5-dimethoxytetrahydrofuran (0,328 ml, 2,53 mmol) v ledové kyselině octové (6 ml) se zahřívá na teplotu 110 °C v atmosféře dusíku po dobu 1 hodiny. Reakční směs se ochladí na 23 °C a zahustí se za sníženého tlaku. Zbytek se rozpustí v ethylacetátu, promyje se dvakrát NaHCO₃ (nasycený vodný roztok) a roztokem chloridu sodného, vysuší se MgSO₄ a přefiltruje se. Filtrát se proleje krátkou kolonou silikagelu. Eluát se zahustí za sníženého tlaku, čímž se získá 0,4965 g (91 %) sloučeniny uvedené v názvu ve formě tmavého oleje.

APCIMS 322 [M+1]⁺

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0,35-0,80 (m, 4H), 1,01 (m, 1H), 1,36 (t, J=9,4, 3H), 4,30 (q, J=8,8, 2H), 7,42-7,61 (m, 4H), 8,08 (s, 1H).

Příklad 22A

Ethyl-5-cyklopropyl-1-[2-chlor-5-(dimethylaminosulfonyl)-fenyl]-1H-pyrazol-4-karboxylát

Směs ethyl-5-cyklopropyl-1-[2-chlor-5-(hydroxysulfonyl)-fenyl]-1H-pyrazol-4-karboxylátu (1,48 g, 4,0 mmol) a PCl₅ (1,79 g, 8,6 mmol) v POCl₃ (6 ml) se v atmosféře dusíku zahřívá na 95 °C po dobu 30 minut, ochladí se na 23 °C a pomalu se naleje na led. Vzniklá směs se extrahuje ethylacetátem. Organická vrstva se promyje třikrát studenou vodou, roztokem chloridu sodného, vysuší se síranem hořečnatým, přefiltruje se a zahustí se za sníženého tlaku. Získá se 1,48 g (výtěžek 95 %) ethyl-5-cyklopropyl-1-[2-chlor-5-(chlorsulfonyl)fenyl]-1H-pyrazol-4-karboxylátu ve formě žlutého oleje.

23.05.00

Roztok ethyl-5-cyklopropyl-1-[2-chlor-5-(chlorsulfonyl)-fenyl]-1H-pyrazol-4-karboxylátu (0,315 g, 0,812 mmol) v methylenchloridu (3 ml) se při teplotě 23 °C smíchá s dimethylaminem (2 M v THF, 3 ml, 6 mmol). Vzniklá směs se míchá po dobu 15 minut a zahustí se za sníženého tlaku. Zbytek se rozdělí mezi ethylacetát a HCl (0,1 M vodná). Organická vrstva se promyje roztokem chloridu sodného, vysuší se síranem hořečnatým, přefiltruje se a zahustí se za sníženého tlaku. Zbytek se čistí rychlou 40STM chromatografií (65:35 hexany-ethylacetát), čímž se získá 0,276 g (výtěžek 86 %) požadovaného produktu ve formě bezbarvého oleje.

APCIMS 397 [M+1]⁺

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0,68 (d, J=5,6, 2H), 0,81 (d, J=8,4, 2H), 1,35 (t, J=7,2, 3H), 1,83 (m, 1H), 2,74 (s, 6H), 4,30 (q, J=7,2, 2H), 7,70-7,25 (m, 1H), 7,80-7,83 (m, 2H), 8,04 (s, 1H).

Sloučeniny uvedené v názvech příkladů 22B - 22E se připraví za použití postupů analogických postupu podle příkladu 22A.

Příklad 22B

Ethyl-5-cyklopropyl-1-[2-chlor-5-(aminosulfonyl)fenyl]-1H-pyrazol-4-karboxylát

Výtěžek 58 %

APCIMS 368 [M-1]⁻

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0,73 (s, 2H), 0,84 (d, J=5,6, 2H), 1,37 (t, J=7,2, 3H), 1,85 (m, 1H), 4,31 (q, J=7,2, 2H), 7,69 (d, J=7,2, 1H), 7,96 (m, 2H), 8,06 (s, 1H).

Příklad 22C

23.08.00

Ethyl-5-cyklopropyl-1-[2-chlor-5-(methylaminosulfonyl)fenyl]-
-1H-pyrazol-4-karboxylát

Výtěžek 97 %

APCIMS 368 [M+1]⁺

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0,72 (s, 2H), 0,86 (d, J=8, 2H), 1,37 (t, J=7,2, 3H), 1,85 (m, 1H), 2,70 (s, 3H), 4,32 (q, J=7,2, 2H), 7,71 (d, J=9,2, 1H), 7,90-7,93 (m, 2H), 8,06 (s, 1H).

Příklad 22D

Ethyl-5-cyklopropyl-1-[2-chlor-4-(dimethylaminosulfonyl)-
fenyl]-1H-pyrazol-4-karboxylát

Výtěžek 100 %

APCIMS 397 [M+1]⁺

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0,67 (bs, 2H), 0,82 (d, J=6,4, 2H), 1,35 (t, J=7,2, 3H), 1,85 (m, 1H), 2,76 (s, 6H), 4,32 (q, J=7,2, 2H), 7,57 (d, J=8,4, 1H), 7,78 (dd, J=8,4, 2,0, 1H), 7,94 (s, 1H), 8,05 (s, 1H).

Příklad 22E

Ethyl-5-cyklopropyl-1-[2-chlor-4-(methylaminosulfonyl)fenyl]-
-1H-pyrazol-4-karboxylát

Výtěžek 93 %

APCIMS 384 [M+1]⁺

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0,58-0,61 (m, 2H), 0,73-0,78 (m, 2H), 1,35 (t, J=6,8, 3H), 1,85 (m, 1H), 2,47 (s, 6H), 4,21 (q, J=7,2, 2H), 7,77 (dd, J=9,6, 4,8, 1H), 7,88 (s, 1H), 8,03 (d, J=3,5, 1H).

Sloučeniny uvedené v názvech příkladů 23A - 23B se připraví za použití postupu analogického postupu podle Y. Kikugawa, Synthesis, 1981, 124.

Příklad 23A

Methyl-1-(1-methylbenzimidaz-2-yl)-5-ethyl-1H-pyrazol-4-
-karboxylát

Výtěžek 61 %

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,23 (s, 1H), 7,78-7,69 (m, 2H),
7,45-7,32 (m, 2H), 8,83 (s, 3H), 3,72 (s, 3H), 3,04 (q, J=7,
2H), 1,14 (t, J=7, 3H).

APCIMS 285 $[\text{M}+1]^+$.

Příklad 23B

Methyl-5-ethyl-1-(1-methylbenzimidazol-6-yl)-1H-pyrazol-4-
-karboxylát

Výtěžek 35 %

APCIMS 284 $[\text{M}+1]^+$

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1,03 (t, J=7,35, 3H), 2,87 (q,
J=7,35, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,88 (s, 3H), 7,26-7,30 (m, 1H),
7,78-7,81 (m, 2H), 8,02 (s, 1H), 8,36 (s, 1H).

Příklad 24

Ethyl-5-cyklopropyl-1-(2-methylsulfonylphenyl)-1H-pyrazol-4-
-karboxylát

Roztok ethyl-5-cyklopropyl-1-(2-methylthiofenyl)-1H-
-pyrazol-4-karboxylátu (0,456 g, 1,51 mmol) v methanolu (6 ml)
se při teplotě 0 °C nechá reagovat s roztokem oxonu (1,40 g,
2,27 mmol) ve vodě (6 ml). Vzniklá suspence se míchá při 23 °C
po dobu 8 hodin. Přidá se další oxon (0,46 g, 0,76 mmol), směs
se míchá po dobu 14 hodin a rozdělí se mezi methylenchlorid a
vodu. Organická vrstva se promyje vodou, vysuší se MgSO_4 a
zahustí se za sníženého tlaku, čímž se získá 0,504 g (100 %)
sloučeniny uvedené v názvu.

APCIMS 335 [M+1]⁺

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,23 (dd, J=8, 2, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,77 (t, J=8, 1H), 7,71 (t, J=8, 1H), 4,43 (d, J=7, 1H), 4,30 (q, J=7, 2H), 3,27 (s, 3H), 1,81 (m, 1H), 1,36 (t, J=7, 3H), 0,4-1,0 (bs, 4H).

Příklad 25

Ethyl-5-cyklopropyl-1-(2-methylaminosulfonylphenyl)-1H-pyrazol-4-karboxylát (příklad 25A) a ethyl-5-cyklopropyl-1-(2-dimethylaminosulfonylphenyl)-1H-pyrazol-4-karboxylát (příklad 25B)

Roztok ethyl-5-cyklopropyl-1-(2-aminosulfonylphenyl)-1H-pyrazol-4-karboxylátu (0,503 g, 1,50 mmol) v bezvodém dimethylsulfoxidu (5 ml) se při teplotě 23 °C smíchá s NaH (60% v minerálním oleji, 0,090 g, 2,25 mmol) a míchá se po dobu 1,5 hodiny. Vzniklá směs se nechá reagovat s dimethylsulfátem (0,213 ml, 2,25 mmol), míchá se po dobu 20 hodin a rozdělí se mezi ethylacetát a vodu. Organická vrstva se vysuší MgSO₄, přefiltruje se a zahustí se za sníženého tlaku. Zbytek se čistí rychlou 40MTM chromatografií (hexany-ethylacetát 60:40 až 50:50), čímž se získá 0,141 g (27 %) sloučeniny podle příkladu 25A a 0,231 g (42 %) sloučeniny podle příkladu 25B.

Příklad 25A

Ethyl-5-cyklopropyl-1-(2-methylaminosulfonylphenyl)-1H-pyrazol-4-karboxylát

APCIMS 350 [M+1]⁺

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,13 (dd, J=8, 1,4, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,71 (t, J=8, 1,6, 1H), 7,65 (t, J=8, 1,6, 1H), 7,44 (dd, J=8, 1,2, 1H), 5,93 (q, J=5, 1H), 4,31 (q, J=7, 2H), 2,65 (d, J=5, 3H), 1,82 (m, 1H), 1,36 (t, J=7, 3H), 0,4-1,1 (m, 4H).

23.08.00

Příklad 25B

Ethyl-5-cyklopropyl-1-(2-dimethylaminosulfonylfenyl)-1H-
-pyrazol-4-karboxylát

APCIMS 364 [M+1]⁺

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,07 (dd, J=7, 2, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,68 (m, 2H), 7,35 (dd, J=7, 2, 1H), 4,29 (q, J=7, 2H), 2,67 (s, 6H), 1,88 (m, 1H), 1,36 (t, J=7, 3H), 0,64-0,93 (m, 4H).

Příklad 26A

Ethyl-1-(2-chlor-5-methylaminokarbonylfenyl)-5-cyklopropyl-
-1H-pyrazol-4-karboxylát

Roztok ethyl-1-(2-chlor-5-hydroxykarbonylfenyl)-5-cyklopropyl-1H-pyrazol-4-karboxylátu (1,32 g, 3,73 mmol) v thionylchloridu (7,5 ml) se zahřívá k varu pod zpětným chladičem v atmosféře dusíku po dobu 2 hodin. Vzniklý roztok se zahustí za sníženého tlaku. Roztok zbytku v bezvodém methylenchloridu (10 ml) se v atmosféře dusíku smíchá s methylaminem (2 M roztok v THF, 9,33 ml, 18,7 mmol) a potom s katalytickým množstvím 4-dimethylaminopyridinu. Vzniklá směs se míchá po dobu 6 hodin a rozdělí se mezi ethylacetát a HCl (1 M vodná). Organická vrstva se promyje roztokem chloridu sodného, NaHCO₃ (nasycený vodný roztok) a roztokem chloridu sodného, vysuší se MgSO₄, přefiltruje se a zahustí se za sníženého tlaku. Zbytek se čistí rychlou 40MTM chromatografií (75:25 ethylacetát/hexany), čímž se získá 1,00 g (výtěžek 77 %) sloučeniny uvedené v názvu.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8,08 (s, 1H), 7,88 (dd, J=2, 8, 1H), 7,81 (d, J=2, 1H), 7,63 (d, J=9, 1H), 6,40 (bs, 1H), 4,33 (q, J=7, 2H), 3,02 (d, J=4, 3H), 1,89 (m, 1H), 1,40 (t, J=7, 3H), 0,92-0,75 (m, 4H).

APCIMS 348 [M+1]⁺.

23.08.00

Sloučeniny uvedené v názvech příkladů 26B - 26C se připraví postupy analogickými postupu použitého v příkladu 26A.

Příklad 26B

Ethyl-1-(2-chlor-5-dimethylaminokarbonylfenyl)-5-cyklopropyl-1H-pyrazol-4-karboxylát

Výtěžek 45 %

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8,07 (s, 1H), 7,59 (d, $J=6$, 1H), 7,52 (dd, $J=2$, 6, 1H), 7,48 (d, $J=2$, 1H), 4,33 (q, $J=7$, 2H), 3,12 (bs, 3H), 3,05 (bs, 3H), 1,88 (m, 1H), 1,39 (t, $J=7$, 3H), 0,94-0,80 (m, 4H).

APCIMS 362 $[\text{M}+1]^+$.

Příklad 26C

Ethyl-1-(2-chlor-5-aminokarbonylfenyl)-5-cyklopropyl-1H-pyrazol-4-karboxylát

Výtěžek 27 %

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8,17 (s, 1H), 8,10-8,07 (m, 2H), 8,05 (s, 1H), 7,85 (d, $J=9$, 1H), 7,67 (s, 1H), 4,25 (q, $J=7$, 2H), 1,88 (m, 1H), 1,30 (t, $J=7$, 3H), 0,81-0,74 (m, 2H), 0,70-0,63 (m, 2H).

APCIMS 334 $[\text{M}+1]^+$.

Sloučenina uvedená v názvu příkladu 27 se připraví postupem analogickým postupu použitého podle příkladu 13A.

Příklad 27

5-ethyl-1-(benzothiazol-6-yl)-1H-pyrazol-4-karboxylová kyselina

Výtěžek 78 %

23.08.00

APCIMS 272 [M-1]⁻.

¹H NMR (DMSO-d₆) δ 0,96-1,02 (t, 3H), 7,81 (s, 1H).

Sloučeniny uvedené v názvech příkladů 28A - 28RRR se připraví za použití postupu analogického postupu použitého v příkladu 14A.

Příklad 28A

5-cyklopropyl-1-(2,3-dimethoxyfenyl)-1H-pyrazol-4-karboxylová kyselina

Výtěžek 83 %

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 0,68 (d, J=8,4, 4H), 1,83 (m, 1H), 3,54 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 6,94 (d, J=7,6, 1H), 7,19 (m, 2H), 7,87 (s, 1H), 12,26 (s, 1H).

APCIMS 287 [M-1]⁻.

Příklad 28B

3-methyl-1-(2,3-dimethoxyfenyl)-1H-pyrazol-4-karboxylová kyselina

Výtěžek 81 %

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 2,38 (s, 3H), 3,64 (s, 3H), 3,84 (s, 3H), 7,14 (m, 3H), 8,41 (s, 1H), 12,41 (s, 1H).

APCIMS 261 [M-1]⁻.

Příklad 28C

5-cyklopropyl-1-(naftalen-1-yl)-1H-pyrazol-4-karboxylová kyselina

Výtěžek 87 %

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 0,56 (d, J=7,2, 4H), 1,82 (m, 1H), 7,12 (d, J=7,6, 1H), 7,58 (m, 4H), 8,10 (m, 3H), 12,38 (s, 1H).

23.08.00

APCIMS 279 [M+1]⁺.

Příklad 28D

5-cyklopropyl-1-(naftalen-2-yl)-1H-pyrazol-4-karboxylová
kyselina

Výtěžek 91 %

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 0,48 (m, 2H), 0,80 (m, 2H), 2,15
(m, 1H), 7,58 (m, 2H), 7,71 (m, 1H), 8,01 (m, 4H), 8,16 (s,
1H), 12,35 (s, 1H).

APCIMS 277 [M-1]⁻.

Příklad 28E

3-methyl-1-(naftalen-2-yl)-1H-pyrazol-4-karboxylová kyselina

Výtěžek 91 %

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 2,50 (s, 3H), 7,57 (m, 2H), 8,06
(m, 4H), 8,43 (s, 1H), 9,04 (s, 1H).

APCIMS 251 [M-1]⁻.

Příklad 28F

3-methyl-1-(2-bifenyl)-1H-pyrazol-4-karboxylová kyselina

Výtěžek 87 %

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 2,28 (s, 3H), 7,05 (m, 2H), 7,27
(m, 3H), 7,45-7,54 (m, 4H), 7,72 (s, 1H).

APCIMS 277 [M-1]⁻.

Příklad 28G

5-cyklopropyl-1-o-bifenyl)-1H-pyrazol-4-karboxylová kyselina

Výtěžek 75 %

23.08.00

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 0,44 (m, 4H), 1,04 (m, 1H), 6,98 (m, 2H), 7,25 (m, 3H), 7,44-7,62 (m, 4H), 7,85 (s, 1H), 12,14 (s, 1H).

APCIMS 303 [M-1] $^-$.

Příklad 28H

3-ethyl-1-fenyl-1H-pyrazol-4-karboxylová kyselina

Výtěžek 88 %

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1,18 (t, $J=6,3$, 3H), 2,82 (q, $J=7,2$, 2H), 7,28 (t, $J=7,2$, 1H), 7,44 (m, 2H), 7,84 (m, 2H), 8,84 (s, 1H), 12,43 (s, 1H).

APCIMS 215 [M-1] $^-$.

Příklad 28I

5-cyklopropyl-1-(2-nitrofenyl)-1H-pyrazol-4-karboxylová kyselina

Výtěžek 89 %

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 0,58 (m, 2H), 0,77 (m, 2H), 1,94 (m, 1H), 7,79 (m, 1H), 7,91 (m, 2H), 8,13 (d, $J=7,6$, 1H), 12,48 (s, 1H).

APCIMS 273 [M-1] $^-$.

Příklad 28J

5-cyklopropyl-1-(2-pyrrol-1-ylfenyl)-1H-pyrazol-4-karboxylová kyselina

Výtěžek 95 %

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 0,41-0,62 (m, 4H), 1,04 (m, 1H), 6,13 (m, 2H), 6,52 (m, 2H), 7,50-7,71 (m, 4H), 7,98 (s, 1H).

APCIMS 292 [M-1] $^-$.

Příklad 28K

23.08.00

5-cyklopropyl-1-(2-ethylfenyl)-1H-pyrazol-4-karboxylová
kyselina

Výtěžek 73 %

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 0,78 (dd, $J=8,4, 1,6, 2\text{H}$), 0,88 (m, 2H), 1,09 (dt, $J=7,6, 1,2, 3\text{H}$), 1,84 (m, 1H), 2,37 (q, $J=7,6, 2\text{H}$), 7,24 (m, 2H), 7,40 (m, 2H), 8,07 (s, 1H).

APCIMS 255 $[\text{M}-1]^-$.

Příklad 28L

5-cyklopropyl-1-(2-methylfenyl)-1H-pyrazol-4-karboxylová
kyselina

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 0,8-0,89 (m, 4H), 1,87 (m, 1H), 2,09 (s, 3H), 7,2-7,5 (m, 4H), 8,10 (s, 1H).

APCIMS 241 $[\text{M}-1]^-$.

Příklad 28M

5-cyklopropyl-1-(2-chlorfenyl)-1H-pyrazol-4-karboxylová
kyselina

Výtěžek 55 %

APCIMS 261 $[\text{M}+1]^+$

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 0,84 (bs, 4H), 1,95 (m, 1H), 7,41-7,52 (m, 3H), 7,58 (dd, $J=9,4, 2,2, 1\text{H}$), 8,15 (s, 1H).

Příklad 28N

5-cyklopropyl-1-(2-trifluormethoxyfenyl)-1H-pyrazol-4-
-karboxylová kyselina

Výtěžek 100 %

APCIMS 311 $[\text{M}-1]^-$

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 0,56 (d, $J=5,6, 2\text{H}$), 0,71 (dd, $J=8,4, 4,4, 2\text{H}$), 1,78 (m, 1H), 7,5-7,7 (m, 4H), 7,93 (s, 1H), 12,38 (s, 1H).

23.08.00

Příklad 280

5-cyklopropyl-1-(2-fluorfenyl)-1H-pyrazol-4-karboxylová
kyselina

Výtěžek 84 %

APCIMS 245 [M-1]⁻

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 0,56 (m, 2H), 0,72 (m, 2H), 1,85 (m, 1H), 7,35 (m, 1H), 7,45 (m, 1H), 7,58 (m, 2H), 7,92 (s, 1H).

Příklad 28P

3-methyl-1-(2,1,3-benzothiadiazol-4-yl)-1H-pyrazol-4-
-karboxylová kyselina

Výtěžek 79 %

APCIMS 259 [M-1]⁻

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 2,47 (s, 3H), 7,82 (m, 1H), 8,05 (dd, J=8,4, 2,8, 1H), 8,15 (dd, J=7,6, 2,8, 1H), 9,41 (s, 1H), 12,63 (s, 1H).

Příklad 28Q

5-cyklopropyl-1-(indazol-7-yl)-1H-pyrazol-4-karboxylová
kyselina

Výtěžek 78 %

APCIMS 267 [M-1]⁻

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 0,47-0,51 (m, 2H), 0,61-0,66 (m, 2H), 1,96 (m, 1H), 7,20 (t, J=7,6, 1H), 7,45 (d, J=7,6, 1H), 7,87 (d, J=8,0, 1H), 7,99 (s, 1H), 8,19 (s, 1H).

Příklad 28R

3-methyl-1-(indazol-7-yl)-1H-pyrazol-4-karboxylová kyselina

Výtěžek 79 %

APCIMS 241 [M-1]⁻

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 2,51 (s, 3H), 7,17 (t, J=8,0, 1H), 7,73 (d, J=8,0, 1H), 7,81 (d, J=7,6, 1H), 8,22 (s, 1H), 9,03 (bs, 1H).

Příklad 28S

5-ethyl-1-(benzothiazol-2-yl)-1H-pyrazol-4-karboxylová kyselina

Výtěžek 84 %

APCIMS 272 [M-1]⁻

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1,25 (t, J=6,8, 3H), 3,61 (q, J=6,8, 2H), 7,41-7,53 (m, 2H), 7,92 (d, J=8,4, 1H), 8,08 (s, 1H).

Příklad 28T

5-cyklopropyl-1-[2-chlor-4-(methylsulfonyl)fenyl]-1H-pyrazol-4-karboxylová kyselina

Výtěžek 98 %

APCIMS 339 [M-1]⁻

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 0,68-0,70 (m, 2H), 0,76-0,79 (m, 2H), 1,87 (m, 1H), 3,34 (s, 3H), 7,95-8,10 (m, 3H), 8,29 (s, 1H).

Příklad 28U

-- 5-cyklopropyl-1-[2-chlor-4-(methylsulfonylmethylsulfonyl)fenyl]-1H-pyrazol-4-karboxylová kyselina

Výtěžek 78 %

APCIMS 417 [M-1]⁻

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 0,63 (m, 2H), 0,73-0,79 (m, 2H), 1,88 (m, 1H), 3,27 (s, 3H), 7,99-8,16 (m, 3H), 8,30 (s, 1H).

Příklad 28V

23.08.00

5-cyklopropyl-1-[2-chlor-5-(dimethylaminosulfonyl)fenyl]-1H-pyrazol-4-karboxylová kyselina

Výtěžek 82 %

APCIMS 368 [M-1]⁻

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 0,61 (d, J=2,0, 2H), 0,72 (d, J=7,6, 2H), 1,86 (m, 1H), 2,63 (s, 6H), 7,92-8,01 (m, 3H), 12,44 (s, 1H).

Příklad 28W

5-cyklopropyl-1-[2-chlor-5-(aminosulfonyl)fenyl]-1H-pyrazol-4-karboxylová kyselina

Výtěžek 82 %

APCIMS 368 [M-1]⁻

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 0,65 (s, 2H), 0,75 (d, J=8,0, 2H), 1,84 (m, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,92-7,98 (m, 2H), 12,47 (s, 1H).

Příklad 28X

5-cyklopropyl-1-[2-chlor-5-(methylaminosulfonyl)fenyl]-1H-pyrazol-4-karboxylová kyselina

Výtěžek 75 %

APCIMS 354 [M-1]⁻

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 0,62 (s, 2H), 0,73 (d, J=8,0, 2H), 1,86 (m, 1H), 2,43 (d, J=2,8, 3H), 7,67 (d, J=4,8, 1H), 7,92-7,98 (m, 3H), 12,47 (s, 1H).

Příklad 28Y

5-cyklopropyl-1-(2,5-dichlorfenyl)-1H-pyrazol-4-karboxylová kyselina

Výtěžek 97 %

APCIMS 295 [M-1]⁻

23.08.00

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 0,62-0,64 (m, 2H), 0,70-0,74 (m, 2H), 1,82 (m, 1H), 7,65 (dd, $J=8,8, 2,4$, 1H), 7,72 (d, $J=8,4$, 1H), 7,85 (d, $J=2,4$, 1H), 7,93 (s, 1H).

Příklad 28Z

5-cyklopropyl-1-(2,4-dichlorfenyl)-1H-pyrazol-4-karboxylová kyselina

Výtěžek 94 %

APCIMS 295 $[\text{M}-1]^-$

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 0,64-0,65 (m, 2H), 0,71-0,74 (m, 2H), 1,83 (m, 1H), 7,60-7,68 (m, 3H), 7,92 (s, 1H), 12,41 (s, 1H).

Příklad 28AA

5-cyklopropyl-1-(2,3-dichlorfenyl)-1H-pyrazol-4-karboxylová kyselina

Výtěžek 91 %

APCIMS 295 $[\text{M}-1]^-$

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 0,65 (s, 2H), 0,73 (s, 2H), 1,83 (m, 1H), 7,53 (t, $J=8,0$, 1H), 7,63 (dd, $J=8,0, 1,6$, 1H), 7,86 (dd, $J=8,0, 1,2$, 1H), 7,96 (s, 1H), 12,41 (s, 1H).

Příklad 28BB

5-cyklopropyl-1-(2-chlor-5-methylsulfonylphenyl)-1H-pyrazol-4-karboxylová kyselina

Výtěžek 77 %

APCIMS 339 $[\text{M}-1]^-$

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 0,61-0,63 (m, 2H), 0,71 (d, $J=6,8$, 2H), 1,83 (m, 1H), 3,29 (s, 3H), 7,97-8,09 (m, 3H), 8,18 (s, 1H), 12,44 (s, 1H).

23.05.00

Příklad 28CC

5-ethyl-1-(benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-karboxylová
kyselina

Výtěžek 82 %

APCIMS 255 [M-1]⁻

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 0,97 (t, J=7,2, 3H), 2,84 (q, J=7,2, 2H), 7,21 (d, J=8,4, 1H), 7,65-7,69 (m, 2H), 7,88 (s, 1H), 8,33 (s, 1H).

Příklad 28DD

5-cyklopropyl-1-[2-chlor-4-(dimethylaminosulfonyl)fenyl]-1H-
-pyrazol-4-karboxylová kyselina

Výtěžek 92 %

APCIMS 368 [M-1]⁻

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 0,60-0,63 (m, 2H), 0,80-0,82 (m, 2H), 1,80 (m, 1H), 2,68 (s, 6H), 7,70 (s, 1H), 7,78-7,97 (m, 2H), 7,97 (s, 2H).

Příklad 28EE

5-cyklopropyl-1-[2-chlor-4-(methylaminosulfonyl)fenyl]-1H-
-pyrazol-4-karboxylová kyselina

Výtěžek 84 %

APCIMS 354 [M-1]⁻

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 0,63 (d, J=4,8, 2H), 0,73 (d, J=8,4, 2H), 1,84 (m, 1H), 2,47 (s, 3H), 7,76 (t, J=4,6, 1H), 7,88 (s, 1H), 8,00 (d, J=15,2, 1H), 12,42 (s, 1H).

Příklad 28FF

5-cyklopropyl-1-(benzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-karboxylová
kyselina

23.08.00

Výtěžek 59 %

APCIMS 267 [M-1]⁻

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 0,50-0,54 (m, 2H), 0,71-0,76 (m, 2H), 2,05 (m, 1H), 7,33 (dd, J=9,4, 1,8, 1H), 7,66 (d, J=8,4, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 12,25 (s, 1H), 12,69 (bs, 1H).

Příklad 28GG

3-methyl-1-benzyl-1H-pyrazol-4-karboxylová kyselina

Výtěžek 96 %

APCIMS 215 [M-1]⁻

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 2,29 (s, 3H), 5,26 (s, 2H), 7,25-7,38 (m, 5H), 8,27 (s, 1H), 12,18 (bs, 1H).

Příklad 28HH

5-ethyl-1-(3-chlorindazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-karboxylová kyselina

Výtěžek 85 %

APCIMS 289 [M-1]⁻

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 0,97 (t, J=7,2, 3H), 2,83 (q, J=7,2, 2H), 7,48 (dd, J=8,8, 1,6, 1H), 7,69-7,75 (m, 2H), 7,92 (s, 1H), 12,41 (s, 1H), 13,60 (s, 1H).

Příklad 28II

5-ethyl-1-(1-methylbenzimidazol-6-yl)-1H-pyrazol-4-karboxylová kyselina

Výtěžek 76 %

APCIMS 269 [M-1]⁻

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 0,97 (t, J=7,6, 3H), 2,86 (q, J=7,2, 2H), 3,90 (s, 3H), 7,38 (dd, J=8,6, 2,2, 1H), 7,81-7,93 (m, 3H), 8,75 (s, 1H).

23.08.00

Příklad 28JJ

5-ethyl-1-(2-methylbenzimidazol-5-yl)-1H-pyrazol-4-karboxylová
kyselina

Výtěžek 72 %

APCIMS 269 [M-1]⁻

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 0,97 (t, J=7,4, 3H), 2,49 (s, 3H),
2,81 (q, J=7,4, 2H), 7,38 (d, J=8,8, 1H), 7,50-7,55 (m, 2H),
7,88 (s, 1H), 12,36 (s, 1H), 12,61 (bs, 1H).

Příklad 28KK

5-isopropyl-1-(chinolin-5-yl)-1H-pyrazol-4-karboxylová
kyselina

Výtěžek 90 %

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,51 (s, 1H), 8,99 (t, J=1,6,
1H), 8,24 (d, J=8, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,91 (t, J=8, 1H), 7,76
(d, J=7, 1H), 7,58 (dd, J=8, 4, 1H), 7,47 (d, J=8, 1H), 2,93
(kvintet, J=7, 1H), 1,15 (m, 6H).

APCIMS 282 [M+1]⁺.

Příklad 28LL

1-(chinolin-5-yl)-5-n-propyl-1H-pyrazol-4-karboxylová kyselina
Výtěžek 91 %

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,03 (d, J=4, 1H), 8,35 (d, J=8,
1H), 8,25 (s, 1H), 7,86 (t, J=8, 1H), 7,66 (d, J=8, 1H), 7,61
(d, J=7, 1H), 7,47 (dd, J=8, 4, 1H), 2,81 (bs, 2H), 1,45
(sixtuplet, J=8, 2H), 0,75 (t, J=8, 3H).

APCIMS 282 [M+1]⁺.

Příklad 28MM

23.08.00

5-cyklopropyl-1-(2-dimethylaminosulfonylphenyl)-1H-pyrazol-4-
-karboxylová kyselina

Výtěžek 88 %

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,01 (m, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,84 (m, 2H), 7,60 (m, 1H), 2,64 (s, 6H), 1,81 (m, 1H), 0,59-0,77 (m, 4H).

APCIMS 336 $[\text{M}+1]^+$.

Příklad 28NN

5-cyklopropyl-1-(2-methylsulfonylphenyl)-1H-pyrazol-4-
-karboxylová kyselina

Výtěžek 79 %

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,15 (m, 1H), 7,83-7,99 (m, 3H), 7,75 (m, 1H), 3,34 (s, 3H), 1,86 (m, 1H), 0,5-0,9 (m, 4H).

APCIMS 307 $[\text{M}+1]^+$.

Příklad 28OO

5-cyklopropyl-1-(2-methylaminosulfonylphenyl)-1H-pyrazol-4-
-karboxylová kyselina

Výtěžek 70 %

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,02 (m, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,73-7,86 (m, 2H), 7,69 (m, 1H), 6,88 (q, $J=5$, 1H), 2,50 (s, 3H), 1,89 (m, 1H), 0,5-0,9 (m, 4H).

APCIMS 322 $[\text{M}+1]^+$.

Příklad 28PP

5-cyklopropyl-1-(2,1,3-benzothiadiazol-4-yl)-1H-pyrazol-4-
-karboxylová kyselina

Výtěžek 91 %

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,21 (s, 1H), 8,14 (dd, $J=7$, 3, 1H), 7,73 (m, 2H), 2,01 (m, 1H), 0,68 (m, 2H), 0,61 (m, 2H).

23.03.00

APCIMS 287 [M+1]⁺.

Příklad 28QQ

5-methyl-1-(2,4-difluorfenyl)-1H-pyrazol-4-karboxylová
kyselina

Výtěžek 86 %

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,10 (s, 1H), 7,43 (m, 1H), 7,03 (m, 2H), 2,45 (s, 3H).

APCIMS 239 [M+1]⁺.

Příklad 28RR

5-cyklopropyl-1-(2-aminosulfonylphenyl)-1H-pyrazol-4-
-karboxylová kyselina

Výtěžek 93 %

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,34 (s, 1H), 8,03 (m, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,73 (m, 2H), 7,63 (m, 1H), 7,18 (s, 2H), 1,85 (m, 1H), 0,3-0,9 (m, 4H).

APCIMS 308 [M+1]⁺.

Příklad 28SS

5-cyklopropyl-1-(2-methylthiofenyl)-1H-pyrazol-4-karboxylová
kyselina

Výtěžek 97 %

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,27 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,51 (t, J=8, 1H), 7,41 (d, J=8, 1H), 7,34 (d, J=8, 1H), 7,27 (t, J=7, 1H), 2,36 (s, 3H), 1,83 (m, 1H), 0,65 (m, 4H).

APCIMS 275 [M+1]⁺.

Příklad 28TT

5-methyl-1-(6-chinolinyl)-1H-pyrazol-4-karboxylová kyselina

23.08.00

Výtěžek 84,4 %

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 2,62 (s, 3H), 7,66 (dd, 1H), 7,95 (dd, 1H), 8,06 (s, 1H), 8,18-8,24 (m, 2H), 8,51 (d, 1H), 9,01 (t, 1H).

Příklad 28UU

5-cyklopropyl-1-(6-chinolinyl)-1H-pyrazol-4-karboxylová
kyselina

Výtěžek 75,5 %

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 0,49 (m, 2H), 0,86 (m, 2H), 2,2 (m, 1H), 7,64 (dd, 1H), 8,01 (m, 1H), 8,03 (s, 1H), 8,16 (dd, 1H), 8,28 (d, 1H), 8,49 (d, 1H), 9,0 (dd, 1H).

Příklad 28VV

5-cyklopropyl-1-(4-chinolinyl)-1H-pyrazol-4-karboxylová
kyselina

Výtěžek 78,2 %

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 0,56 (m, 2H), 0,64 (m, 2H), 1,91 (m, 1H), 7,49 (dd, 1H), 7,68 (m, 1H), 7,8 (d, 1H), 7,88 (m, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,19 (d, 1H), 9,11 (d, 1H).

Příklad 28WW

5-methyl-1-(6-methoxy-5-chinolinyl)-1H-pyrazol-4-karboxylová
kyselina

Výtěžek 80,1 %

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 2,2 (s, 3H), 3,96 (s, 3H), 7,38 (dd, 1H), 7,52 (m, 1H), 7,92 (d, 1H), 8,08 (s, 1H), 8,3 (d, 1H), 8,86 (dd, 1H).

Příklad 28XX

5-cyklopropyl-1-(6-methoxy-5-chinolinyl)-1H-pyrazol-4-
-karboxylová kyselina

Výtěžek 41,6 %

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 0,45 (m, 2H), 0,65 (m, 2H), 1,72 (m, 1H),
3,91 (s, 3H), 7,33 (d, 1H), 7,47 (m, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,99
(s, 1H), 8,23 (d, 1H), 8,8 (dd, 1H), 12,3 (s, 1H).

Příklad 28YY

5-cyklopropyl-1-(6-methyl-5-chinolinyl)-1H-pyrazol-4-
-karboxylová kyselina

Výtěžek 82,5 %

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 0,52-0,77 (m, 4H), 1,7 (m, 1H), 2,19 (s,
3H), 7,4 (dd, 1H), 7,57 (m, 1H), 7,85 (d, 1H), 8,15 (m, 2H),
8,93 (t, 1H).

Příklad 28ZZ

5-ethyl-1-(2-methyl-6-chinolinyl)-1H-pyrazol-4-karboxylová
kyselina

Výtěžek 30 %

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 1,06 (t, 3H), 2,71 (s, 3H), 2,95 (q, 2H),
7,55 (d, 1H), 7,82 (d, 1H), 8,02-8,13 (m, 3H), 8,38 (d, 1H).

Příklad 28AAA

5-ethyl-1-(6-methyl-5-chinolinyl)-1H-pyrazol-4-karboxylová
kyselina

Výtěžek 81,5 %

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 0,83 (t, 3H), 2,5-2,6 (2q, 2H), 2,15 (s,
3H), 7,33 (q, 1H), 7,54 (q, 1H), 7,86 (dd, 1H), 8,14 (s, 1H),
8,19 (d, 1H), 8,94 (d, 1H).

Příklad 28BBB

23.08.00

5-ethyl-1-(6-chinolinyl)-1H-pyrazol-4-karboxylová kyselina

Výtěžek 71,9 %

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 1,04 (t, 3H), 2,96 (q, 2H), 7,63 (q, 1H), 7,85 (dd, 1H), 8,01 (s, 1H), 8,17 (s+d, 2H), 8,49 (d, 1H), 8,99 (q, 1H).

Příklad 28CCC

1-(2-chinoxaliny)-5-ethyl-1H-pyrazol-4-karboxylová kyselina

Výtěžek 82 %

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,42 (s, 1H), 8,14-8,11 (m, 2H), 8,00 (d, J=8, 1H), 7,91-7,83 (m, 2H), 3,44 (q, J=7, 2H), 1,29 (t, J=7, 3H).

APCIMS 267 [M-1] $^-$.

Příklad 28DDD

1-(2-benzimidazolyl)-5-ethyl-1H-pyrazol-4-karboxylová kyselina

Výtěžek 66 %

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 13,1 (s, 1H), 12,74 (bs, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,63 (d, J=6, 1H), 7,44 (d, J=6, 1H), 7,20 (bs, 2H), 3,52 (q, J=7, 2H), 1,21 (t, J=7, 3H).

APCIMS 257 [M+1] $^+$.

Příklad 28EEE

1-(2-fluormethyl-4-chlorfenyl)-5-cyklopropyl-1H-pyrazol-4-karboxylová kyselina

Výtěžek 92 %

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12,43 (bs, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,96-7,93 (m, 2H), 7,76 (d, J=8, 1H), 1,76 (m, 1H), 0,68-0,74 (m, 4H).

APCIMS 331 [M+1] $^+$.

Příklad 28FFF

1-(2-fluor-6-trifluormethylfenyl)-5-cyklopropyl-1H-pyrazol-4-karboxylová kyselina

Výtěžek 55 %

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12,50 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,92-7,82 (m, 3H), 1,68 (m, 1H), 0,79-0,67 (m, 4H).

APCIMS 315 $[\text{M}+1]^+$.

Příklad 28GGG

1-(2-trifluormethyl-4-fluorfenyl)-5-cyklopropyl-1H-pyrazol-4-karboxylová kyselina

Výtěžek 86 %

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7,97-7,93 (m, 2H), 7,91-7,74 (m, 2H), 1,79 (m, 1H), 0,75 (d, $J=9$, 4H).

APCIMS 315 $[\text{M}+1]^+$.

Příklad 28HHH

1-(1-methylbenzimidaz-2-yl)-5-ethyl-1H-pyrazol-4-karboxylová kyselina

Výtěžek 39 %

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,17 (s, 1H), 7,77-7,70 (m, 2H), 7,47-7,32 (m, 2H), 3,72 (s, 3H), 3,04 (q, $J=7$, 2H), 1,13 (t, $J=7$, 3H).

APCIMS 269 $[\text{M}-1]^+$.

Příklad 28III

1-(2-chinolinyl)-5-ethyl-1H-pyrazol-4-karboxylová kyselina

Výtěžek 93 %

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 12,62 (s, 1H), 8,57 (d, $J=7$, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,02-7,94 (m, 3H), 7,81 (t, $J=5$, 1H), 7,64 (t, $J=5$, 1H), 3,47 (q, $J=5$, 2H), 1,30-1,27 (m, 3H).

APCIMS 268 $[\text{M}+1]^+$.

23.08.00

Příklad 28JJJ

1-(2-chlor-5-methylaminokarbonylfenyl)-5-cyklopropyl-1H-pyrazol-4-karboxylová kyselina

Výtěžek 87 %

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,67 (m, 1H), 8,06 (d, $J=2$, 1H), 8,04 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,85 (d, $J=9$, 1H), 2,79 (d, $J=5$, 3H), 1,88 (m, 1H), 0,75-0,66 (m, 4H).

APCIMS 320 $[\text{M}+1]^+$.

Příklad 28KKK

1-(4-benzimidazolyl)-5-cyklopropyl-1H-pyrazol-4-karboxylová kyselina

Výtěžek 83 %

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,24-8,20 (m, 1H), 7,98-7,89 (m, 1H), 7,77-7,64 (m, 1H), 7,33-7,21 (m, 2H), 1,96 (m, 1H), 0,64-0,47 (m, 4H).

Příklad 28LLL

1-(2-chlor-5-jodfenyl)-5-cyklopropyl-1H-pyrazol-4-karboxylová kyselina

Výtěžek 86 %

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,15 (s, 1H), 7,96-7,89 (m, 2H), 7,42 (dd, $J=1,2$, 8, 1H), 1,85 (m, 1H), 0,77-0,67 (m, 4H).

APCIMS 389 $[\text{M}+1]^+$.

Příklad 28MMM

1-(2-chlor-5-aminokarbonylfenyl)-5-cyklopropyl-1H-pyrazol-4-karboxylová kyselina

Výtěžek 31 %

23.08.00

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,17 (s, 1H), 8,09-8,07 (m, 2H), 8,00 (s, 1H), 7,84 (d, $J=9$, 1H), 7,66 (s, 1H), 1,85 (m, 1H), 0,76 (d, $J=8$, 2H), 0,68 (d, $J=5$, 2H).

APCIMS 306 $[\text{M}+1]^+$.

Příklad 28NNN

1-(2-chlor-5-dimethylaminokarbonylfenyl)-5-cyklopropyl-1H-pyrazol-4-karboxylová kyselina

Výtěžek 45 %

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7,98 (s, 1H), 7,79 (d, $J=9$, 1H), 7,72 (d, $J=2$, 1H), 7,63 (dd, $J=2, 8$, 1H), 2,99 (s, 3H), 2,93 (s, 3H), 1,89 (m, 1H), 0,77-0,73 (m, 2H), 0,67-0,65 (m, 2H).

APCIMS 334 $[\text{M}+1]^+$.

Příklad 28000

1-fenyl-4-cyklopropyl-1H-pyrazol-3-karboxylová kyselina

Výtěžek 100 %

APCIMS 229 $[\text{M}+1]^+$

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8,85 (s, 1H), 7,85-7,82 (m, 2H), 7,51-7,45 (m, 2H), 7,32 (t, $J=7$, 1H), 2,57 (m, 1H), 0,99-0,90 (m, 4H).

Příklad 28PPP

1-(1-isochinolyl-5-cyklopropyl-1H-pyrazol-4-karboxylová kyselina

Výtěžek 75 %

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12,45 (s, 1H), 8,49 (d, $J=6$, 1H), 8,11 (d, $J=8$, 1H), 8,38 (d, $J=6$, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,84 (t, $J=8$, 1H), 7,66 (t, $J=8$, 1H), 7,42 (d, $J=9$, 1H), 1,98 (m, 1H), 0,57 (d, $J=6$, 2H), 0,428 (d, $J=3,6$, 2H).

Příklad 28QQQ

5-isopropyl-1-(6-chinolinyl)-1H-pyrazol-4-karboxylová kyselina

Výtěžek 89,8 %

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 1,29 (d, 6H), 3,2 (m, 1H), 7,64 (q, 1H), 7,77 (dd, 1H), 7,99 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,16 (dd, 1H), 8,5 (d, 1H), 8,99 (d, 1H), 12,4 (bs, 1H).

Příklad 28RRR

5-propyl-1-(6-chinolinyl)-1H-pyrazol-4-karboxylová kyselina

Výtěžek 86,4 %

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 0,68 (t, 3H), 1,42 (q, 2H), 2,97 (t, 2H), 7,62 (q, 1H), 7,84 (t, 1H), 8,01 (s, 1H), 8,16 (d, 2H), 8,48 (d, 1H), 8,98 (d, 1H), 12,45 (bs, 1H).

Sloučeniny uvedené v názvech příkladů 29A - 29D se připraví za použití postupů analogických postupu podle příkladu 8A.

Příklad 29A

[5-cyklopropyl-1-(2,4-dichlor-6-[trifluormethyl]fenyl)-1H-pyrazol-4-karbonyl]guanidin hydrochlorid

Výtěžek 14 %

APCIMS 406 $[\text{M}]^+$

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 0,83-0,86 (m, 4H), 1,79 (m, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,44 (bs, 3H), 8,71 (bs, 2H), 11,76 (s, 1H).

Příklad 29B

[5-methoxymethyl-1-(5-chinolinyl)-1H-pyrazol-4-karbonyl]-guanidin dihydrochlorid

Výtěžek 13 %

23.08.00

APCIMS 325 [M+]⁺

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9,12 (bs, 1H), 9,03 (m, 1H), 8,81 (bs, 2H), 8,55 (bs, 2H), 8,36 (m, 1H), 7,06-8,06 (m, 4H), 4,61 (s, 2H), 3,01 (s, 3H).

Příklad 29C

[1-(5-methoxy-2-chlorfenyl)-5-cyklopropyl-1H-pyrazol-4-karbonyl]guanidin hydrochlorid

Výtěžek 17 %

APCIMS 334 [M+1]⁺

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,72 (bs, 2H), 8,67 (s, 1H), 8,43 (bs, 2H), 7,63 (d, J=9, 1H), 7,29 (d, J=3, 1H), 7,21 (dd, J=3, 9, 1H), 3,82 (s, 3H), 1,99 (m, 1H), 0,79 (d, J=9, 2H), 0,63 (d, J=4, 2H).

Příklad 29D

[1-(5-chinolinyl)-5-butyl-1H-pyrazol-4-karbonyl]guanidin dihydrochlorid

Výtěžek 38 %

APCIMS 337 [M+1]⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 0,53 (ts, J=7,0, 3H), 1,01 (t, J=6,8, 2H), 1,26 (s, 2H), 2,75 (s, 2H), 7,72-7,79 (m, 2H), 7,92 (d, J=7,2, 1H), 8,03 (t, J=7,8, 1H), 8,36 (d, J=8,4, 1H), 8,48 (bs, 2H), 8,81 (bs, 2H), 9,00 (s, 1H), 9,12 (s, 1H), 12,169 (s, 1H).

Příklad 30A

[1-(chinolin-5-yl)-5-cyklopropyl-1H-pyrazol-4-karbonyl]guanidin hydrochlorid monohydrát

Roztok guanidin hydrochloridu (3,11 g, 32,6 mmol) v teplém bezvodém ethanolu (8 ml) se v atmosféře dusíku nechá

23.08.00

reagovat najednou s methoxidem sodným (1,76 g, 32,6 mmol). Vzniklá suspence se zahustí za sníženého tlaku. Zbytek se zpracuje bezvodým toluenem (10 ml) a zahustí se k suchu za sníženého tlaku (dvakrát). Snížený tlak se vždy uvolňuje do atmosféry dusíku. Zbytek se zpracuje najednou ethyl-1-(chinolin-5-yl)-5-cyklopropyl-1H-pyrazol-4-karboxylátem (1,00 g, 3,26 mmol) v bezvodém ethanolu (8 ml). Vzniklá směs se zahustí za sníženého tlaku (rotační odpařovák, 80 °C vodní lázeň). Zbytek se zpracuje bezvodým toluenem (10 ml) a vzniklá směs se zahustí za sníženého tlaku (třikrát). Vzniklá pevná látka se rozmělní vodou (85 ml) a přefiltruje se. Pevná látka se vysuší na vzduchu, čímž se získá 0,880 g (výtěžek 76 %) [1-(chinolin-5-yl)-5-cyklopropyl-1H-pyrazol-4-karbonyl]guanidin dihydrátu.

APCIMS 321 [M+1]⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 0,51-0,53 (m, 4H), 1,88-1,95 (m, 1H), 7,52-7,60 (m, 2H), 7,73 (d, J=8, 1H), 7,86 (t, J=9, 1H), 7,94 (s, 1H), 8,16 (d, J=9, 1H), 8,95 (t, J=1,8, 1H).

Suspence [1-(chinolin-5-yl)-5-cyklopropyl-1H-pyrazol-4-karbonyl]guanidin dihydrátu (1,28 g, 3,59 mmol) v tetrahydrofuranu (38,4 ml) se za intenzivního míchání zpracuje koncentrovanou kyselinou chlorovodíkovou (0,30 ml, 3,6 mmol). Během 1 minuty se směs stane homogenní a potom se začíná srážet pevná látka. Vzniklá směs se míchá intenzivně po dobu 1 hodiny a přefiltruje se. Pevná látka se vysuší na vzduchu, čímž se získá 1,11 g (výtěžek 82 %) sloučeniny uvedené v názvu.

APCIMS 321 [M+1]⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 0,42 (m, 2H), 0,59-0,61 (m, 2H), 1,88-1,95 (m, 1H), 7,57 (dd, J=9, 4, 1H), 7,67 (d, J=4, 1H), 7,82 (d, J=7, 1H), 7,90 (t, J=8, 1H), 8,22 (d, J=8, 1H), 8,38 (bs, 2H), 8,69 (bs, 2H), 8,72 (s, 1H), 8,98 (dd, J=4, 1,4, 1H).

23.08.00

Sloučeniny uvedené v názvech příkladů 30B - 30M se připraví postupy analogickými postupu podle příkladu 30A.

Příklad 30B

[1-(isochinolin-5-yl)-5-cyklopropyl-1H-pyrazol-4-karbonyl]-
guanidin hydrochlorid

Výtěžek 14 %

APCIMS 321 [M+1]⁺

¹H NMR (CDCl₃) δ 1,9-2,0 (s, 1H), 8,80 (s, 1H).

Příklad 30C

[1-(chinolin-5-yl)-5-benzyloxymethyl-1H-pyrazol-4-karbonyl]-
guanidin hydrochlorid

Výtěžek 41 %

APCIMS 401 [M+1]⁺

¹H NMR (CDCl₃) δ 4,16 (s, 2H), 8,87 (s, 1H).

Příklad 30D

[1-(benzotriazol-5-yl)-5-ethyl-1H-pyrazol-4-karbonyl]-
guanidin hydrochlorid monohydrát

Výtěžek 49 %

APCIMS 299 [M+1]⁺

¹H NMR (CDCl₃) δ 0,99-1,03 (t, 3H), 8,61 (s, 1H).

Příklad 30E

[1-(indazol-6-yl)-5-ethyl-1H-pyrazol-4-karbonyl]guanidin
hydrochlorid monohydrát

Výtěžek 27 %

APCIMS 298 [M+1]⁺

¹H NMR (CDCl₃) δ 1,01-1,05 (t, 3H), 8,64 (s, 1H).

23.08.00

Příklad 30F

[1-(chinolin-5-yl)-5-cyklobutyl-1H-pyrazol-4-karbonyl]guanidin
hydrochlorid

Výtěžek 24 %

APCIMS 335 [M+1]⁺

¹H NMR (CDCl₃) δ 3,61-3,70 (m, 1H), 8,75 (s, 1H).

Příklad 30G

[1-(6-chlorchinolin-5-yl)-5-cyklopropyl-1H-pyrazol-4-karbo-
nyl]guanidin dihydrochlorid

Výtěžek 8 %

APCIMS 354 [M+1]⁺

¹H NMR (CDCl₃) δ 1,78-1,83 (m, 1H), 8,79 (s, 1H).

Příklad 30H

[1-(indazol-5-yl)-5-ethyl-1H-pyrazol-4-karbonyl]guanidin
hydrochlorid

Výtěžek 39,3 %

APCIMS 298 [M+1]⁺

¹H NMR (CDCl₃) δ 0,99-1,05 (t, 3H), 8,70 (s, 1H).

Příklad 30I

[1-(1,4-benzodioxan-6-yl)-5-ethyl-1H-pyrazol-4-karbonyl]-
guanidin hydrochlorid monohydrát

Výtěžek 27 %

APCIMS 316 [M+1]⁺

¹H NMR (CDCl₃) δ 1,01-1,08 (t, 3H), 8,64 (s, 1H).

Příklad 30J

[1-(chinolin-5-yl)-5-isobutyl-1H-pyrazol-4-karbonyl]guanidin
hydrochlorid

23.08.00

Výtěžek 13,7 %

APCIMS 337 [M+1]⁺

¹H NMR (CDCl₃) δ 1,53-1,60 (m, 1H), 8,97 (s, 1H).

Příklad 30K

[1-(1,3-benzodioxol-5-yl)-5-ethyl-1H-pyrazol-4-karbonyl]-
guanidin hydrochlorid monohydrát

Výtěžek 9,4 %

APCIMS 302 [M+1]⁺

¹H NMR (CDCl₃) δ 0,99-1,02 (t, 3H), 8,63 (s, 1H).

Příklad 30L

[1-(8-bromchinolin-5-yl)-5-cyklopropyl-1H-pyrazol-4-karbonyl]-
guanidin hydrochlorid monohydrát

Výtěžek 23 %

APCIMS 401 [M+2]⁺

¹H NMR (CDCl₃) δ 1,88-1,95 (m, 1H), 8,71 (s, 1H).

Příklad 30M

[1-(6-trifluormethylchinolin-8-yl)-5-cyklopropyl-1H-pyrazol-4-
-karbonyl]guanidin hydrochlorid monohydrát

Výtěžek 18 %

APCIMS 389 [M+1]⁺

¹H NMR (CDCl₃) δ 1,80-1,87 (m, 1H), 8,80 (s, 1H).

Sloučeniny uvedené v názvech příkladů 31A - 31O se
připraví za použití postupu analogického postupu podle
příkladu 6A.

Příklad 31A

23.05.00

[3-methyl-1-(2-bifenyl)-1H-pyrazol-4-karbonyl]guanidin

hydrochlorid

Výtěžek 61 %

APCIMS 320 [M+1]⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 2,29 (s, 3H), 7,05 (m, 2H), 7,26 (m, 3H), 7,54 (m, 4H), 7,64 (s, 1H), 8,35 (bs, 2H), 8,51 (bs, 2H), 8,85 (s, 1H), 9,06 (s, 1H).

Příklad 31B

[5-cyklopropyl-1-(2,1,3-benzothiadiazol-4-yl)-1H-pyrazol-4-karbonyl]guanidin hydrochlorid

Výtěžek 66 %

APCIMS 328 [M+1]⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 0,42 (m, 2H), 0,58 (m, 2H), 1,99 (m, 1H), 7,81 (m, 2H), 8,30 (d, J=8,4, 1H), 8,40 (bs, 2H), 8,69 (s, 1H), 8,70 (bs, 2H), 11,83 (s, 1H).

Příklad 31C

[5-methyl-1-(2,4-difluorfenyl)-1H-pyrazol-4-karbonyl]guanidin hydrochlorid

Výtěžek 77 %

APCIMS 280 [M+1]⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 2,37 (s, 3H), 7,33 (m, 1H), 7,63-7,74 (m, 2H), 8,48 (bs, 2H), 8,74 (bs, 2H), 8,83 (s, 1H), 12,09 (s, 1H).

Příklad 31D

[5-cyklopropyl-1-(2-aminosulfonylphenyl)-1H-pyrazol-4-karbonyl]guanidin hydrochlorid

Výtěžek 25 %

APCIMS 349 [M+1]⁺

23.08.00

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 0,49-0,81 (m, 4H), 1,97 (m, 1H), 7,29 (bs, 2H), 7,66 (d, $J=7,2$, 1H), 7,77 (m, 2H), 8,07 (d, $J=8$, 1H), 8,43 (bs, 2H), 8,68 (s, 1H), 8,71 (bs, 2H), 11,81 (s, 1H).

Příklad 31E

[5-cyklopropyl-1-(2-methylthiofenyl)-1H-pyrazol-4-karbonyl]-
guanidin hydrochlorid

Výtěžek 35 %

APCIMS 316 $[\text{M}+1]^+$

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 0,60 (m, 2H), 0,74 (m, 2H), 1,96 (m, 1H), 7,31-7,98 (m, 4H), 8,40 (bs, 2H), 8,62 (s, 1H), 8,68 (bs, 2H).

Příklad 31F

[1-(2-pyrrol-1-ylfenyl)-5-cyklopropyl-1H-pyrazol-4-karbonyl]-
guanidin hydrochlorid

Výtěžek 12 %

APCIMS 335 $[\text{M}+1]^+$

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 0,32-0,53 (m, 4H), 1,04 (m, 1H), 6,09 (s, 2H), 6,49 (s, 2H), 7,49-7,69 (m, 4H), 9,05 (bs, 5H), 10,80 (s, 1H).

Příklad 31G

[5-methyl-1-(6-chinolinyl)-1H-pyrazol-4-karbonyl]guanidin
hydrochlorid

Výtěžek 92,4 %

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 2,64 (s, 3H), 7,86 (m, 1H), 8,11 (d, 1H), 8,33 (d, 1H), 8,41 (bs+s, 3H), 8,74 (bs, 2H), 8,79 (d, 1H), 8,88 (s, 1H), 9,16 (d, 1H).

23.08.00

Příklad 31H

[5-cyklopropyl-1-(6-chinolinyl)-1H-pyrazol-4-karbonyl]guanidin
hydrochlorid

Výtěžek 98,8 %

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 0,36 (m, 2H), 0,84 (m, 2H), 2,3 (m, 1H),
7,63 (s, 1H), 7,95 (q, 1H), 8,28 (dd, 1H), 8,43 (d, 1H), 8,56
(bs, 2H), 8,79 (bs, 2H), 8,97 (d, 1H), 9,08 (s, 1H), 9,21 (d,
1H).

Příklad 31I

[5-cyklopropyl-1-(4-chinolinyl)-1H-pyrazol-4-karbonyl]guanidin
hydrochlorid

Výtěžek 72,4 %

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 0,41 (m, 2H), 0,65 (m, 2H), 1,99 (m, 1H),
7,52 (d, 1H), 7,69 (m, 1H), 7,89 (m, 2H), 8,21 (d, 1H), 8,46
(bs, 2H), 8,76 (bs, 2H), 8,85 (d, 1H), 9,13 (t, 1H), 12,1 (s,
1H).

Příklad 31J

[5-methyl-1-(6-methoxy-5-chinolinyl)-1H-pyrazol-4-karbonyl]-
guanidin hydrochlorid

Výtěžek 55,9 %

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 2,24 (s, 3H), 3,96 (s, 3H), 7,57-7,67 (m,
2H), 8,0 (dd, 1H), 8,37 (d, 1H), 8,43 (bs, 2H), 8,73 (bs, 2H),
8,88 (s, 1H), 8,94 (d, 1H), 12,0 (s, 1H).

Příklad 31K

[5-cyklopropyl-1-(6-methoxy-5-chinolinyl)-1H-pyrazol-4-
-karbonyl]guanidin hydrochlorid

Výtěžek 24,1 %

23.03.00

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 0,34 (m, 1H), 0,52 (m, 1H), 0,62 (m, 2H), 1,79 (m, 1H), 3,94 (s, 3H), 7,51 (d, 1H), 7,6 (m, 1H), 7,95 (d, 1H), 8,32 (d, 1H), 8,37 (bs, 2H), 8,68 (bs, 2H), 8,71 (s, 1H), 8,89 (d, 1H).

Příklad 31L

[5-cyklopropyl-1-(6-methyl-5-chinolinyl)-1H-pyrazol-4-karbonyl]guanidin hydrochlorid

Výtěžek 70,7 %

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 0,49-0,72 (m, 4H), 1,81 (m, 1H), 2,51 (s, 3H), 7,75 (m, 2H), 7,99 (dd, 1H), 8,33 (d, 1H), 8,51 (bs, 2H), 8,81 (bs, 2H), 8,92 (s, 1H), 9,1 (t, 1H).

Příklad 31M

[5-ethyl-1-(2-methyl-6-chinolinyl)-1H-pyrazol-4-karbonyl]guanidin hydrochlorid

Výtěžek 47,6 %

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 1,11 (t, 3H), 2,89 (s, 3H), 3,0 (q, 2H), 7,86 (d, 1H), 8,06 (d, 1H), 8,34-8,43 (m, 4H), 8,74-8,88 (m, 4H).

Příklad 31N

[5-ethyl-1-(6-methyl-5-chinolinyl)-1H-pyrazol-4-karbonyl]guanidin hydrochlorid

Výtěžek 53,9 %

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 0,84 (t, 3H), 2,16 (s, 3H), 2,59 (2q, 2H), 7,61 (d, 1H), 7,72 (q, 1H), 7,99 (d, 1H), 8,32 (d, 1H), 8,5 (bs, 2H), 8,81 (bs, 2H), 9,07 (s+d, 2H).

Příklad 31O

23.08.00

[5-ethyl-1-(6-chinolinyl)-1H-pyrazol-4-karbonyl]guanidin
hydrochlorid

Výtěžek 63,7 %

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 1,11 (t, 3H), 3,04 (q, 2H), 7,91 (q, 1H),
8,08 (dd, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,42 (d, 1H), 8,5 (bs, 2H), 8,8
(bs, 2H), 8,86 (d, 1H), 8,93 (s, 1H), 9,21 (d, 1H).

Příklad 32A

[5-cyklopropyl-1-(2-trifluormethylfenyl)-1H-pyrazol-4-
-karbonyl]guanidin hydrochlorid monohydrát

Směs 5-cyklopropyl-1-(2-trifluormethylfenyl)-1H-pyrazol-
-4-karboxylové kyseliny (1,00 g, 3,37 mmol) a thionylchloridu
(0,739 ml, 10,1 mmol) se zahřívá k varu pod zpětným chladičem
v atmosféře dusíku po dobu 1 hodiny a potom se zahustí za
sníženého tlaku. Zbytek se zpracuje bezvodým toluenem a směs
se zahustí za sníženého tlaku (dvakrát). Roztok vzniklého
hustého oleje v bezvodém tetrahydrofuranu (2,5 ml) se přidává
po kapkách při teplotě 23 °C k intensivně míchané směsi
guanidin hydrochloridu (1,16 g, 12,0 mmol), hydroxidu sodného
(2 N vodný, 12 ml, 24 mmol) a tetrahydrofuranu (6 ml). Vzniklá
směs se zahřívá k varu pod zpětným chladičem po dobu 1 hodiny,
nechá se vychladnout na teplotu místnosti a extrahuje se
dvakrát ethylacetátem. Spojené organické extrakty se vysuší
bezvodým síranem sodným, přefiltrují se a zahustí se za
sníženého tlaku, čímž se získá 1,1 g světle růžové pevné
látky. Suspense této pevné látky ve vodě (3,2 ml) se zpracuje
koncentrovanou kyselinou chlorovodíkovou (0,273 ml, 3,28 mmol)
a míchá se při teplotě místnosti po dobu 1 hodiny. Vzniklá
suspense se přefiltruje. Pevná látka se suší na vzduchu a
překrystaluje se z vody. Vzniklá krystalická pevná látka se
suší na vzduchu, čímž se získá 0,98 g (výtěžek 74 %) sloučeniny uvedené v názvu.

APCIMS 338 [M+1]⁺

23.08.00

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 0,57 (bs, 2H), 0,72-0,74 (m, 2H), 1,82-1,89 (m, 1H), 7,71 (d, $J=8$, 1H), 7,80 (t, $J=8$, 1H), 7,86 (t, $J=7$, 1H), 7,97 (d, $J=7$, 1H), 8,36 (bs, 2H), 8,60 (s, 1H), 8,62 (bs, 2H).

Sloučeniny uvedené v názvech příkladů 32B - 32CCC se připraví za použití postupů analogických postupům použitým v příkladu 16A a 32A.

Příklad 32B

[1-(2,3-dimethoxyfenyl)-3-methyl-1H-pyrazol-4-karbonyl]-
guanidin hydrochlorid

Výtěžek 82 %

APCIMS 304 $[\text{M}+1]^+$

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 2,43 (s, 3H), 3,73 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 7,16 (m, 3H), 8,39 (bs, 2H), 8,64 (bs, 2H), 9,27 (s, 1H), 12,12 (s, 1H).

Příklad 32C

[1-(naftalen-1-yl)-5-cyklopropyl-1H-pyrazol-4-karbonyl]-
guanidin hydrochlorid

Výtěžek 84 %

APCIMS 320 $[\text{M}+1]^+$

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 0,40-0,70 (m, 4H), 1,90 (m, 1H), 7,13 (d, $J=8$, 1H), 7,60 (m, 3H), 8,06 (d, $J=8$, 1H), 8,13 (d, $J=8$, 1H), 8,39 (bs, 2H), 8,72 (m, 3H).

Příklad 32D

[1-(naftalen-2-yl)-5-cyklopropyl-1H-pyrazol-4-karbonyl]-
guanidin hydrochlorid

Výtěžek 83 %

23.08.00

APCIMS 320 [M+1]⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 0,38 (d, J=4,8, 2H), 0,80 (d, J=8, 2H), 2,24 (m, 1H), 7,57 (m, 2H), 7,72 (d, J=8,4, 1H), 8,03 (m, 3H), 8,18 (s, 1H), 8,38 (bs, 2H), 8,64 (s, 1H), 8,70 (bs, 2H), 11,80 (s, 1H).

Příklad 32E

[1-(naftalen-2-yl)-3-methyl-1H-pyrazol-4-karbonyl]guanidin
hydrochlorid

Výtěžek 83 %

APCIMS 294 [M+1]⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 3,32 (s, 3H), 7,55 (m, 2H), 7,60-8,10 (m, 4H), 8,30 (s, 1H), 8,40 (bs, 2H), 8,52 (bs, 2H), 9,80 (s, 1H), 12,12 (s, 1H).

Příklad 32F

[1-(o-bifenyl)-5-cyklopropyl-1H-pyrazol-4-karbonyl]guanidin
hydrochlorid

Výtěžek 72 %

APCIMS 346 [M+1]⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 0,25-0,70 (m, 4H), 1,12 (m, 1H), 7,00 (m, 2H), 7,27 (m, 3H), 7,49-7,87 (m, 4H), 8,30 (bs, 2H), 8,56 (bs, 2H), 8,59 (s, 1H), 11,58 (s, 1H).

Příklad 32G

[1-(5-chinolinyl)-5-isopropyl-1H-pyrazol-4-karbonyl]guanidin
dihydrochlorid

Výtěžek 74 %

APCIMS 323 [M+1]⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1,15 (d, J=6,8, 6H), 3,00 (m, 1H), 7,73 (s, 2H), 7,91 (d, J=7,2, 1H), 8,04 (t, J=8, 1H), 8,38 (d,

23.08.00

J=8,4, 1H), 8,51 (bs, 2H), 8,84 (bs, 2H), 8,96 (s, 1H), 9,12 (m, 1H), 12,01 (s, 1H).

Příklad 32H

[1-(5-chinolinyl)-5-n-propyl-1H-pyrazol-4-karbonyl]guanidin dihydrochlorid

Výtěžek 78 %

APCIMS 323 [M+1]⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 0,61 (t, J=7,4, 6H), 1,33 (m, 2H), 2,73 (m, 2H), 7,69-7,78 (m, 3H), 7,91 (d, J=7,6, 1H), 8,03 (t, J=7,2, 1H), 8,35 (d, J=8, 1H), 8,47 (bs, 2H), 8,81 (bs, 2H), 9,00 (s, 1H), 9,11 (m, 1H), 12,15 (s, 1H).

Příklad 32I

[1-fenyl-3-ethyl-1H-pyrazol-4-karbonyl]guanidin hydrochlorid
Výtěžek 63 %

APCIMS 258 [M+1]⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1,22 (m, 3H), 2,88 (m, 2H), 7,38 (m, 1H), 7,55 (m, 2H), 7,75 (m, 2H), 8,37 (bs, 2H), 8,52 (bs, 2H), 9,71 (s, 1H), 12,10 (s, 1H).

Příklad 32J

[1-(2-nitrofenyl-5-cyklopropyl-1H-pyrazol-4-karbonyl]guanidin hydrochlorid

Výtěžek 76 %

APCIMS 315 [M+1]⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 0,52 (bs, 2H), 0,80 (d, J=8,4, 2H), 2,04 (m, 1H), 7,81 (d, J=7,6, 1H), 7,91 (bs, 2H), 8,16 (d, J=8, 1H), 8,47 (bs, 2H), 8,67 (s, 1H), 8,72 (bs, 2H), 11,91 (s, 1H).

23.08.00

Příklad 32K

[1-(2-[dimethylaminosulfonyl]fenyl)-5-cyklopropyl-1H-pyrazol-4-karbonyl]guanidin hydrochlorid

Výtěžek 72 %

APCIMS 377 [M+1]⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 0,49 (bs, 2H), 0,67 (d, J=6, 2H), 1,87 (m, 1H), 2,62 (s, 6H), 7,61 (d, J=2, 1H), 7,83 (m, 2H), 7,98 (m, 1H), 8,40 (bs, 2H), 8,64 (s, 1H), 8,68 (bs, 2H), 11,81 (bs, 1H).

Příklad 32L

[1-(2-[methansulfonyl]fenyl)-5-cyklopropyl-1H-pyrazol-4-karbonyl]guanidin hydrochlorid

Výtěžek 68 %

APCIMS 348 [M+1]⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 0,40-0,60 (m, 4H), 1,89 (m, 1H), 3,30 (s, 3H), 7,73 (d, J=6,4, 1H), 7,88 (m, 2H), 8,11 (dd, J=8, 1,6, 1H), 8,36 (bs, 2H), 8,64 (bs, 3H), 11,72 (s, 1H).

Příklad 32M

[1-(2-[methylaminosulfonyl]fenyl)-5-cyklopropyl-1H-pyrazol-4-karbonyl]guanidin hydrochlorid

Výtěžek 44%

APCIMS 363 [M+1]⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 0,48-0,76 (m, 4H), 1,93 (m, 1H), 2,4 (s, 3H), 7,01 (s, 1H), 7,65 (m, 1H), 7,79 (m, 2H), 7,98 (m, 1H), 8,31 (bs, 2H), 8,53 (s, 1H), 8,57 (bs, 2H), 11,58 (s, 1H).

Příklad 32N

23.08.00

[1-(2-ethylfenyl)-5-cyklopropyl-1H-pyrazol-4-karbonyl]-
guanidin hydrochlorid

Výtěžek 48 %

APCIMS 298 [M+1]⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 0,61 (d, J=8,8, 2H), 0,71 (d, J=8,4, 2H), 0,98 (t, J=7,4, 3H), 2,26 (d, J=7,2, 2H), 7,33 (m, 2H), 7,46 (m, 2H), 8,35 (bs, 2H), 8,59 (s, 1H), 8,64 (bs, 2H), 11,70 (s, 1H).

Příklad 32O

[1-(2-methylfenyl)-5-cyklopropyl-1H-pyrazol-4-karbonyl]-
guanidin hydrochlorid

Výtěžek 14 %

APCIMS 284 [M+1]⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 0,57 (bs, 2H), 0,70 (d, J=5,6, 2H), 1,96 (s, 4H), 7,20-7,60 (m, 4H), 8,40 (bs, 2H), 8,65 (s, 1H), 8,71 (bs, 2H), 11,81 (s, 1H).

Příklad 32P

[1-(2-chlorfenyl)-5-cyklopropyl-1H-pyrazol-4-karbonyl]-
guanidin hydrochlorid

Výtěžek 74 %

APCIMS 304 [M+1]⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 0,55 (d, J=3,6, 2H), 0,72 (d, J=7,2, 2H), 1,90 (m, 1H), 7,4-7,8 (m, 4H), 8,36 (bs, 2H), 8,61 (s, 1H), 8,63 (bs, 2H), 11,74 (s, 1H).

Příklad 32Q

[1-(2-trifluormethoxyfenyl)-5-cyklopropyl-1H-pyrazol-4-
-karbonyl]guanidin hydrochlorid

Výtěžek 87 %

23.08.00

APCIMS 354 [M+1]⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 0,48 (m, 2H), 0,74 (m, 2H), 1,89 (m, 1H), 7,4-7,8 (m, 4H), 8,36 (bs, 2H), 8,62 (bs, 3H), 11,72 (s, 1H).

Příklad 32R

[1-(2-fluorfenyl)-5-cyklopropyl-1H-pyrazol-4-karbonyl]-
guanidin hydrochlorid

Výtěžek 79 %

APCIMS 287 [M+1]⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 0,49 (d, J=4, 2H), 0,75 (d, J=6,8, 2H), 1,94 (bs, 1H), 7,4-7,6 (m, 4H), 8,34 (bs, 2H), 8,58 (s, 1H), 8,61 (bs, 2H), 11,71 (s, 1H).

Příklad 32S

[1-(2,1,3-benzothiadiazol-4-yl)-3-methyl-1H-pyrazol-4-
-karbonyl]guanidin

Výtěžek 73 %

APCIMS 302 [M+1]⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 2,49 (s, 3H), 7,7-7,81 (m, 1H), 7,98 (dd, J=8,4, 0,8, 1H), 8,13 (dd, J=7,6, 0,6, 1H), 9,36 (s, 1H).

Příklad 32T

[1-(indazol-7-yl)-5-cyklopropyl-1H-pyrazol-4-karbonyl]-
guanidin hydrochlorid

Výtěžek 62 %

APCIMS 310 [M+1]⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 0,44 (dd, J=7,6, 5,2, 2H), 0,67-0,73 (m, 2H), 2,11 (m, 1H), 7,26 (t, J=10, 1H), 7,53 (d,

23.08.00

J=8,8, 1H), 7,94 (d, J=9,6, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,44 (bs, 2H), 8,79 (bs, 3H), 11,88 (s, 1H).

Příklad 32U

[1-(indazol-7-yl)-3-methyl-1H-pyrazol-4-karbonyl]guanidin hydrochlorid

Výtěžek 63 %

APCIMS 284 [M+1]⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 2,53 (s, 3H), 7,23 (t, J=7,8, 1H), 7,57 (d, J=7,6, 1H), 7,78 (d, J=8,0, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,40 (bs, 2H), 8,51 (bs, 3H), 9,76 (s, 1H), 12,15 (bs, 1H).

Příklad 32V

[1-(benzothiazol-2-yl)-5-ethyl-1H-pyrazol-4-karbonyl]-guanidin hydrochlorid

Výtěžek 85 %

APCIMS 315 [M+1]⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1,29 (t, J=7,2, 3H), 3,61 (q, J=7,6, 2H), 7,44-7,56 (m, 2H), 7,96 (d, J=8,4, 1H), 8,12 (d, J=8,0, 1H), 8,43 (bs, 2H), 8,62 (bs, 2H), 8,84 (s, 1H), 12,01 (s, 1H).

Příklad 32W

[1-(2-chlor-4-methylsulfonylphenyl)-5-cyklopropyl-1H-pyrazol-4-karbonyl]guanidin hydrochlorid

Výtěžek 89 %

APCIMS 382 [M+1]⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 0,572 (dd, J=5,6, 2,0, 2H), 0,76 (dd, J=8,8, 2,0, 2H), 1,91 (m, 1H), 3,36 (s, 3H), 7,94 (d, J=8,4, 1H), 8,05 (dd, J=8,4, 2,0, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,36 (bs, 2H), 8,63 (bs, 2H), 8,67 (s, 1H), 11,80 (s, 1H).

23.08.00

Příklad 32X

[1-(2-chlor-4-{methylsulfonylmethylensulfonyl}fenyl)-5-cyklopropyl-1H-pyrazol-4-karbonyl]guanidin hydrochlorid

Výtěžek 72 %

APCIMS 460 [M+1]⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 0,53 (m, 2H), 0,77 (m, 2H), 1,94 (m, 1H), 3,23 (s, 3H), 5,91 (s, 2H), 7,96-8,00 (m, 1H), 8,01-8,12 (m, 1H), 8,30 (bs, 2H), 8,65 (bs, 2H), 8,66 (s, 1H), 11,73, (d, J=5,4, 1H).

Příklad 32Y

[1-(2-chlor-5-{dimethylaminosulfonyl}fenyl)-5-cyklopropyl-1H-pyrazol-4-karbonyl]guanidin hydrochlorid

Výtěžek 85 %

APCIMS 411 [M+1]⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 0,52 (s, 2H), 0,74 (m, 2H), 1,93 (m, 1H), 2,45 (s, 6H), 7,92-8,08 (m, 3H), 8,35 (bs, 2H), 8,64 (bs, 3H), 11,73 (s, 1H).

Příklad 32Z

[1-(2-chlor-5-{aminosulfonyl}fenyl)-5-cyklopropyl-1H-pyrazol-4-karbonyl]guanidin hydrochlorid

Výtěžek 9 %

APCIMS 383 [M+1]⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 0,57 (d, J=8,6, 2H), 0,78 (d, J=8,0, 2H), 1,94 (m, 1H), 7,14 (t, J=51,0, 2H), 7,63 (s, 2H), 7,97 (m, 2H), 8,36 (bs, 2H), 8,62 (bs, 3H), 8,64 (s, 1H), 11,73 (s, 1H).

Příklad 32AA

23.08.00

[1-(2-chlor-5-{methylaminosulfonyl}fenyl)-5-cyklopropyl-1H-pyrazol-4-karbonyl]guanidin hydrochlorid

Výtěžek 61 %

APCIMS 397 [M+1]⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 0,53 (m, 2H), 0,72-0,76 (m, 2H), 1,92 (m, 1H), 2,43 (d, J=5,2, 3H), 7,70 (d, J=5,2, 1H), 7,93-7,99 (m, 3H), 8,35 (bs, 2H), 8,60 (bs, 2H), 8,61 (s, 1H), 11,70 (s, 1H).

Příklad 32BB

[1-(2,5-dichlorfenyl)-5-cyklopropyl-1H-pyrazol-4-karbonyl]guanidin hydrochlorid

Výtěžek 84 %

APCIMS 338 [M+1]⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 0,58 (s, 2H), 0,77 (d, J=7,2, 2H), 1,92 (m, 1H), 7,70-7,77 (m, 2H), 7,90 (d, J=2,4, 1H), 8,37 (bs, 2H), 8,62 (bs, 3H), 11,74 (s, 1H).

Příklad 32CC

[1-(2,4-dichlorfenyl)-5-cyklopropyl-1H-pyrazol-4-karbonyl]guanidin hydrochlorid

Výtěžek 62 %

APCIMS 338 [M+1]⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 0,54-0,56 (m, 2H), 0,73-0,78 (m, 2H), 1,90 (m, 1H), 7,61-7,70 (m, 2H), 7,93 (s, 1H), 8,35 (bs, 2H), 8,60 (bs, 3H), 11,72 (s, 1H).

Příklad 32DD

[1-(2,3-dichlorfenyl)-5-cyklopropyl-1H-pyrazol-4-karbonyl]guanidin hydrochlorid

Výtěžek 44 %

23.08.00

APCIMS 339 [M+1]⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 0,56-0,58 (m, 2H), 0,76 (s, 2H), 1,93 (m, 1H), 7,57 (dt, J=7,6, 2,0, 1H), 7,67 (td, J=8,0, 1,6, 1H), 7,89 (td, J=8,0, 1,6, 1H), 8,42 (bs, 2H), 8,68 (bs, 3H), 11,86 (s, 1H).

Příklad 32EE

[1-(2-chlor-5-methylsulfonylphenyl)-5-cyklopropyl-1H-pyrazol-4-karbonyl]guanidin hydrochlorid

Výtěžek 86 %

APCIMS 382 [M+1]⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 0,57 (s, 2H), 0,77 (d, J=7,2, 2H), 1,94 (m, 1H), 3,36 (s, 3H), 8,04 (d, J=8,4, 1H), 8,12 (d, J=8,4, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,36 (bs, 2H), 8,61 (bs, 2H), 8,64 (s, 1H), 11,86 (s, 1H).

Příklad 32FF

[1-(benzimidazol-5-yl)-5-ethyl-1H-pyrazol-4-karbonyl]guanidin dihydrochlorid

Výtěžek 24 %

APCIMS 298 [M+1]⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1,04 (t, J=7,2, 3H), 2,88 (q, J=7,2, 2H), 7,63 (d, J=8,8, 1H), 8,01 (bs, 2H), 8,47 (bs, 2H), 8,78 (bs, 2H), 8,86 (s, 1H), 9,55 (bs, 1H), 12,09 (s, 1H).

Příklad 32GG

[1-(2-chlor-4-{dimethylaminosulfonyl}phenyl)-5-cyklopropyl-1H-pyrazol-4-karbonyl]guanidin hydrochlorid

Výtěžek 68 %

APCIMS 411 [M+1]⁺

23.08.00

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 0,52 (d, $J=4,4$, 2H), 0,75 (d, $J=8,4$, 2H), 1,93 (bs, 1H), 2,67 (s, 6H), 7,84-8,00 (m, 2H), 8,04 (s, 1H), 8,37 (bs, 2H), 8,68 (bs, 3H), 11,82 (s, 1H).

Příklad 32HH

[1-(2-chlor-4-{methylaminosulfonyl}fenyl)-5-cyklopropyl-1H-pyrazol-4-karbonyl]guanidin hydrochlorid

Výtěžek 26 %

APCIMS 397 $[M+1]^+$

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 0,55-0,58 (m, 2H), 0,75-0,80 (m, 2H), 1,93 (m, 1H), 3,47 (s, 3H), 7,82 (t, $J=4,8$, 1H), 7,88-8,01 (m, 2H), 8,05 (s, 1H), 8,34 (bs, 2H), 8,57 (bs, 2H), 8,06 (s, 1H), 11,66 (s, 1H).

Příklad 32II

[1-(benzimidazol-5-yl)-5-cyklopropyl-1H-pyrazol-4-karbonyl]guanidin dihydrochlorid

Výtěžek 16 %

APCIMS 310 $[M+1]^+$

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 0,37-0,41 (m, 2H), 0,75-0,82 (m, 2H), 2,19 (m, 1H), 7,75 (d, $J=8,8$, 1H), 7,91-7,98 (m, 2H), 8,05 (s, 1H), 8,45 (bs, 2H), 8,70 (s, 1H), 8,76 (bs, 2H), 9,51 (s, 1H), 11,95 (s, 1H).

Příklad 32JJ

[1-benzyl-3-methyl-1H-pyrazol-4-karbonyl]guanidin hydrochlorid

Výtěžek 67 %

APCIMS 258 $[M+1]^+$

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 2,31 (s, 3H), 5,29 (s, 2H), 7,23-7,35 (m, 5H), 8,47 (bs, 2H), 8,53 (bs, 2H), 8,55 (s, 1H), 11,73 (s, 1H).

23.08.00

Příklad 32KK

[1-(3-chlorindazol-5-yl)-5-ethyl-1H-pyrazol-4-karbonyl]-
guanidin hydrochlorid

Výtěžek 66 %

APCIMS 332 [M+1]⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1,03 (d, J=10,4, 3H), 2,84 (d, J=7,6, 2H), 7,49 (d, J=8,4, 1H), 7,72 (d, J=8,8, 1H), 7,79 (s, 1H), 8,41 (bs, 2H), 8,73 (bs, 2H), 8,76 (s, 1H), 11,95 (s, 1H), 13,69 (s, 1H).

Příklad 32LL

[1-(1-methylbenzimidazol-6-yl)-5-ethyl-1H-pyrazol-4-karbonyl]-
guanidin dihydrochlorid

Výtěžek 53 %

APCIMS 312 [M+1]⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1,02 (m, 3H), 2,84 (d, J=7,6, 2H), 4,03 (s, 3H), 7,64 (d, J=8,8, 1H), 8,00 (d, J=8,4, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,47 (bs, 2H), 8,78 (bs, 2H), 8,87 (s, 1H), 9,50 (bs, 1H), 12,12 (s, 1H).

Příklad 32MM

[1-(2-methylbenzimidazol-5-yl)-5-ethyl-1H-pyrazol-4-karbonyl]-
guanidin dihydrochlorid

Výtěžek 38 %

APCIMS 312 [M+1]⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1,05 (bs, 3H), 2,79 (s, 3H), 2,88 (q, J=7,6, 2H), 7,60 (dd, J=8,8, 1,6, 1H), 7,93 (m, 2H), 8,46 (bs, 2H), 8,77 (bs, 2H), 8,85 (s, 1H), 12,09 (s, 1H).

Příklad 32NN

23.03.00

[1-(benzothiazol-6-yl)-5-ethyl-1*H*-pyrazol-4-karbonyl]-
guanidin hydrochlorid monohydrát

Výtěžek 9,5 %

APCIMS 315 [M+1]⁺

¹H NMR (CDCl₃) δ 1,01-1,14 (t, 3H), 8,74 (s, 1H).

Příklad 3200

[1-(2-chinoxaliny)-5-ethyl-1*H*-pyrazol-4-karbonyl]guanidin
dihydrochlorid

Výtěžek 44 %

APCIMS 310 [M+1]⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,93 (s, 1H), 9,44 (s, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,64 (bs, 2H), 8,40 (bs, 2H), 8,16 (d, J=8, 1H), 8,043 (dd, J=2,4, 8, 1H), 7,94-7,87 (m, 2H), 3,43 (q, J=6, 2H), 1,338 (t, J=7, 3H).

Příklad 32PP

[1-(2-methylbenzimidazol-2-yl)-5-ethyl-1*H*-pyrazol-4-karbonyl]-
guanidin dihydrochlorid

Výtěžek 44 %

APCIMS 298 [M+1]⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,15 (s, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,73 (bs, 2H), 8,47 (bs, 2H), 7,56 (dd, J=3, 6, 2H), 7,22 (dd, J=3,2, 6, 2H), 3,53 (q, J=7, 2H), 1,24 (t, J=7, 3H).

Příklad 32QQ

[1-(2-trifluormethyl-4-chlorfenyl)-5-cyklopropyl-1*H*-pyrazol-4-
-karbonyl]guanidin hydrochlorid

Výtěžek 60 %

APCIMS 372 [M+1]⁺

23.08.00

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,68 (bs, 3H), 8,43 (bs, 2H), 8,14 (s, 1H), 8,02 (d, $J=8$, 1H), 7,84 (d, $J=9$, 1H), 1,90 (m, 1H), 0,80 (d, $J=8$, 2H), 0,693 (d, $J=4$, 2H).

Příklad 32RR

[1-(2-fluor-6-trifluormethylfenyl)-5-cyklopropyl-1H-pyrazol-4-karbonyl]guanidin hydrochlorid

Výtěžek 71 %

APCIMS 356 $[\text{M}+1]^+$

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,71-8,44 (m, 5H), 8,00-7,90 (m, 3H), 1,82 (m, 1H), 0,89-0,70 (m, 4H).

Příklad 32SS

[1-(2-trifluormethyl-4-fluorfenyl)-5-cyklopropyl-1H-pyrazol-4-karbonyl]guanidin hydrochlorid

Výtěžek 58 %

APCIMS 356 $[\text{M}+1]^+$

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,67 (bs, 3H), 8,43 (bs, 2H), 7,99 (d, $J=8$, 1H), 7,90-7,78 (m, 2H), 1,89 (m, 1H), 0,81-0,63 (m, 4H).

Příklad 32TT

[1-(1-methylbenzimidaz-2-yl)-5-ethyl-1H-pyrazol-4-karbonyl]guanidin dihydrochlorid

Výtěžek 86 %

APCIMS 312 $[\text{M}+1]^+$

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12,10 (s, 1H), 8,96 (s, 1H), 8,71 (bs, 2H), 8,44 (bs, 2H), 7,69 (dd, $J=8$, 16, 2H), 7,40-7,29 (m, 2H), 3,68 (s, 3H), 3,03 (q, $J=7$, 2H), 1,12 (t, $J=7$, 3H).

Příklad 32UU

23.08.00

[1-(2-chinolinyl)-5-ethyl-1H-pyrazol-4-karbonyl]guanidin
dihydrochlorid

Výtěžek 65 %

APCIMS 309 [M+1]⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,86 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,65 (bs, 2H), 8,61 (d, J=9, 1H), 8,38 (bs, 2H), 8,07 (d, J=8, 1H), 8,01-7,96 (m, 2H), 7,83 (m, 1H), 7,66 (t, J=7, 1H), 3,44 (q, J=7, 2H), 1,31 (t, J=7, 3H).

Příklad 32VV

[1-(2-chlor-5-methylaminokarbonylphenyl)-5-cyklopropyl-1H-pyrazol-4-karbonyl]guanidin hydrochlorid

Výtěžek 57 %

APCIMS 359 [M+1]⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,71 (s, 1H), 8,67 (m, 1H), 8,61 (bs, 3H), 8,36 (bs, 2H), 8,04 (d, J=7, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,84 (d, J=8, 1H), 2,60 (d, J=4, 3H), 1,94 (m, 1H), 0,75 (d, J=7, 2H), 0,57 (m, 2H).

Příklad 32WW

[1-(4-benzimidazolyl)-5-cyklopropyl-1H-pyrazol-4-karbonyl]guanidin dihydrochlorid

Výtěžek 22 %

APCIMS 310 [M+1]⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,19 (bs, 2H), 8,84 (d, J=2, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,45 (bs, 2H), 7,92 (m, 1H), 7,69-7,58 (m, 2H), 2,16 (m, 1H), 0,72 (d, J=9, 2H), 0,44 (d, J=5, 2H).

Příklad 32XX

[1-(2-chlor-5-jodfenyl)-5-cyklopropyl-1H-pyrazol-4-karbonyl]guanidin hydrochlorid

23.08.00

Výtěžek 81 %

APCIMS 430 [M+1]⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,66 (bs, 2H), 8,64 (s, 1H), 8,40 (bs, 2H), 8,18 (d, J=2, 1H), 7,94 (dd, J=2, 8, 1H), 7,45 (d, J=8, 1H), 1,94 (m, 1H), 0,84-0,72 (m, 2H), 0,68-0,58 (m, 2H).

Příklad 32YY

[1-(2-chlor-5-aminokarbonylfenyl)-5-cyklopropyl-1H-pyrazol-4-karbonyl]guanidin hydrochlorid

Výtěžek 45 %

APCIMS 347 [M+1]⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,65 (bs, 2H), 8,62 (s, 1H), 8,37 (bs, 2H), 8,20 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,02 (d, J=8, 1H), 7,87 (d, J=9, 1H), 7,68 (s, 1H), 1,96 (m, 1H), 0,80 (d, J=8, 2H), 0,61 (d, J=3, 2H).

Příklad 32ZZ

[1-(2-chlor-5-dimethylaminokarbonylfenyl)-5-cyklopropyl-1H-pyrazol-4-karbonyl]guanidin hydrochlorid

Výtěžek 49 %

APCIMS 375 [M+1]⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,60 (bs, 3H), 8,38 (bs, 2H), 7,82 (d, J=8, 1H), 7,76 (d, J=2, 1H), 7,66 (m, 1H), 2,99 (s, 3H), 2,93 (s, 3H), 1,96 (m, 1H), 0,79 (d, J=9, 2H), 0,60 (d, J=4, 2H).

Příklad 32AAA

[1-fenyl-4-cyklopropyl-1H-pyrazol-3-karbonyl]guanidin hydrochlorid

Výtěžek 22 %

APCIMS 270 [M+1]⁺

23.08.00

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9,56 (bs, 1H), 8,45 (bs, 4H), 7,74 (d, $J=8$, 2H), 7,56 (t, $J=8$, 2H), 7,40 (t, $J=7$, 1H), 2,62 (m, 1H), 0,99-0,94 (m, 4H).

Příklad 32BBB

[1-(1-isochinolylyl)-5-cyklopropyl-1H-pyrazol-4-karbonyl]-guanidin dihydrochlorid

Výtěžek 69 %

APCIMS 321 $[M+1]^+$

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,99 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,77 (bs, 2H), 8,51 (d, $J=6$, 1H), 8,49 (bs, 2H), 8,13 (d, $J=8$, 1H), 8,10 (d, $J=6$, 1H), 7,85 (dd, $J=7$, 8, 1H), 7,9-7,6 (bs, 1H), 7,69 (dd, $J=7$, 8, 1H), 7,46 (d, $J=8$, 1H), 2,05 (m, 1H), 0,61-0,57 (m, 2H), 0,37-0,33 (m, 2H).

Příklad 32CCC

[1-(2,3-dimethoxyfenyl)-5-cyklopropyl-1H-pyrazol-4-karbonyl]-guanidin hydrochlorid

Výtěžek 38 %

APCIMS 330 $[M+1]^+$

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 0,57 (d, $J=4,8$, 2H), 0,72 (d, $J=8,4$, 2H), 1,91 (m, 1H), 3,57 (s, 3H), 3,86 (s, 3H), 6,97 (d, $J=8$, 1H), 7,22 (m, 2H), 8,34 (bs, 2H), 8,56 (s, 1H), 8,65 (bs, 2H), 11,67 (s, 1H).

Příklad 33A

N-terc.butoxykarbonyl-N'-[5-isopropyl-1-(6-chinolinyl)-1H-pyrazol-4-karbonyl]guanidin

K roztoku 5-isopropyl-1-(6-chinolinyl)-1H-pyrazol-4-karboxylové kyseliny (336,7 mg, 1,2 mmol) v 5 ml dimethylformamidu se přidá N,N-diisopropylethylamin (0,42 ml,

23.08.00

2,39 mmol), benzotriazol-1-yloxy-tris(dimethylamino)fosfonium-hexafluorofosfát (činidlo BOP) (582 mg, 1,32 mmol) a terc.butoxykarbonylguanidin (210 mg, 1,32 mmol). Vzniklý roztok se míchá při teplotě místnosti po dobu 2 hodin, potom se zahřívá na teplotu 60 °C po dobu 2 hodin. Reakční směs se potom ochladí na teplotu místnosti a zahustí se za sníženého tlaku k suchu. Pevný zbytek se rozdělí mezi ethylacetát a vodu. Ethylacetátová vrstva se promyje roztokem chloridu sodného, vysuší se (síranem sodným) a zahustí se za sníženého tlaku k suchu. Pevný zbytek se rozmělní methanolem (1,5 ml), přefiltruje se, promyje se diethyletherem a vysuší se, čímž se získá sloučenina uvedená v názvu ve formě bílé pevné látky (114,3 mg, výtěžek 22,5 %).

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 1,27 (d, 6H), 1,42 (s, 9H), 3,28 (m, 1H), 7,62 (q, 1H), 7,74 (q, 1H), 8,08-8,15 (m, 4H), 8,47 (d, 1H), 8,98 (d, 1H), 9,21 (bs, 1H), 10,9 (bs, 1H).

Sloučenina uvedená v názvu příkladu 33B se získá za použití postupu analogického postupu podle příkladu 33A.

Příklad 33B

N-terc.butoxykarbonyl-N'[5-propyl-1-(6-chinolinyl)-1H-pyrazol-4-karbonyl]guanidin

Výtěžek 58,9 %

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 0,73 (t, 3H), 1,24 (d, 2H), 1,47 (s, 9H), 3,08 (t, 2H), 7,66 (q, 1H), 7,86 (q, 1H), 8,18 (m, 3H), 8,51 (s+d, 2H), 9,01 (t, 1H), 9,39 (bs, 1H), 11,0 (bs, 1H).

Příklad 34A

[5-isopropyl-1-(6-chinolinyl)-1H-pyrazol-4-karbonyl]guanidin
trifluoracetát

23.08.00

Roztok N-terc.butoxykarbonyl-N'-[5-isopropyl-1-(6-chinolinyl)-1H-pyrazol-4-karbonyl]guanidinu (114,3 mg, 0,27 mmol) v 2 ml dichlormethanu obsahující 20 % kyseliny trifluoroctové se míchá při teplotě místnosti přes noc a zpracuje se etherem. Vzniklá sraženina se odfiltruje, čímž se získá sloučenina uvedená v názvu ve formě bílé pevné látky (104,3 mg, výtěžek 70 %).

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 1,29 (d, 6H), 3,23 (m, 1H), 7,68 (q, 1H), 7,8 (dd, 1H), 8,18-8,55 (m, 7H), 9,04 (t, 1H), 11,1 (s, 1H).

Sloučenina uvedená v názvu příkladu 34B se získá postupem analogickým postupu podle příkladu 34A.

Příklad 34B

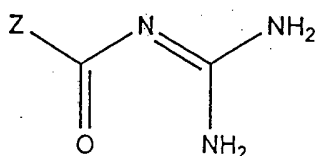
[5-propyl-1-(6-chinolinyl)-1H-pyrazol-4-karbonyl]guanidin
trifluoracetát

Výtěžek 81,2 %

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 0,72 (t, 3H), 1,47 (d, 2H), 2,97 (t, 2H), 7,67 (t, 1H), 7,87 (d, 1H), 8,19-8,37 (m, 7H), 8,53 (d, 1H), 9,03 (s, 1H), 11,1 (s, 1H).

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Sloučenina obecného vzorce I



(I)

její profarmakum, nebo farmaceuticky přijatelná sůl této sloučeniny nebo jejího profarmaka, kde

Z je pětičlenný, diaza, dinenasycený kruh mající dva sousedící atomy dusíku, připojený přes atom uhlíku, přičemž tento kruh je popřípadě mono-, di- nebo tri-substituován až třemi substituenty nezávisle vybranými ze skupiny zahrnující R^1 , R^2 a R^3 , nebo

Z je pětičlenný, triaza, dinenasycený kruh, připojený přes atom uhlíku, přičemž tento kruh je popřípadě mono- nebo di-substituován až dvěma substituenty nezávisle vybranými ze skupiny zahrnující R^4 a R^5 ,

kde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 a R^5 jsou nezávisle na sobě atom vodíku, hydroxyalkylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku, alkylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku, alkylthioskupina s 1 až 4 atomy uhlíku, cykloalkylová skupina se 3 až 4 atomy uhlíku, cykloalkylalkylová skupina se 3 až 7 atomy uhlíku v cykloalkylové části a s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, alkoxyskupina s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxyalkylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxylové i alkylové části, mono-N- nebo di-N,N-alkylkarbamoylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku v každé alkylové části, M nebo M-alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, přičemž kterákoliv předcházející alkylová část s 1 až 4 atomy uhlíku popřípadě obsahuje jeden až devět atomů fluoru, přičemž alkylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku nebo cykloalkylová skupina se 3 až 4 atomy uhlíku je popřípadě

mono- nebo di-substituována nezávisle hydroxyskupinou, alkoxyskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkylthioskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkylsulfinylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkylsulfonylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, mono-N- nebo di-N,N-alkylkarbamoylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v každé alkylové části nebo mono-N- nebo di-N,N-alkylaminosulfonylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v každé alkylové části, a cykloalkylová skupina se 3 až 4 atomy uhlíku obsahuje popřípadě jeden až sedm atomů fluoru,

kde M je částečně nasycený, zcela nasycený nebo zcela nenasycený pětičlenný až osmičlenný kruh, popřípadě obsahující jeden až tři heteroatomy nezávisle vybrané z kyslíku, síry a dusíku, nebo bicyklický kruh sestávající ze dvou kondensovaných částečně nasycených, zcela nasycených nebo zcela nenasycených tříčlenných až šestičlenných kruhů, nezávisle vybraných, popřípadě obsahujících jeden až čtyři heteroatomy nezávisle vybrané z dusíku, síry a kyslíku,

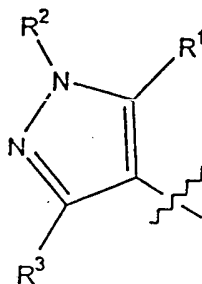
příčemž tento substituent M je popřípadě substituován na jednom kruhu, je-li monocyklický, nebo na jednom nebo obou kruzích, je-li bicyklický, na atomu uhlíku nebo dusíku až třemi substituenty nezávisle vybranými ze skupiny zahrnující R^6 , R^7 a R^8 , kde jeden z R^6 , R^7 a R^8 je popřípadě částečně nasycený, zcela nasycený nebo zcela nenasycený tříčlenný až sedmičlenný kruh, popřípadě obsahující jeden až tři heteroatomy vybrané nezávisle z kyslíku, síry a dusíku, popřípadě substituovaný alkylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku a kromě toho R^6 , R^7 a R^8 jsou popřípadě hydroxyskupina, nitroskupina, atom halogenu, alkoxyskupina s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxykarbonylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxylové části, alkylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku, formylová skupina, alkanoylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku, alkanoyloxyskupina s 1 až 4 atomy uhlíku, alkanoylaminoskupina s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxykarbonylaminoskupina s 1 až 4

atomy uhlíku v alkoxylové části, sulfonamid skupina, alkylsulfonamid skupina s 1 až 4 atomy uhlíku, aminoskupina, mono-N- nebo di-N,N-alkylaminoskupina s 1 až 4 atomy uhlíku v každé alkylové části, karbamoylová skupina, mono-N- nebo di-N,N-alkylkarbamoylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku v každé alkylové části, kyanoskupina, thioskupina, alkylthioskupina s 1 až 4 atomy uhlíku, alkylsulfinylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku, alkylsulfonylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku, mono-N- nebo di-N,N-alkylaminosulfonylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku v každé alkylové části, alkenylová skupina se 2 až 4 atomy uhlíku, alkinylová skupina se 2 až 4 atomy uhlíku nebo cykloalkenylová skupina s 5 až 7 atomy uhlíku,

kde alkoxy skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku, alkylové skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku, alkanoylové skupiny s 1 až 7 atomy uhlíku, alkylthioskupiny s 1 až 4 atomy uhlíku, mono-N- nebo di-N,N-alkylaminoskupiny s 1 až 4 atomy uhlíku v každé alkylové části nebo cykloalkylové skupiny se 3 až 7 atomy uhlíku jakožto substituenty R^6 , R^7 a R^8 jsou popřípadě mono-substituovány nezávisle hydroxyskupinou, alkoxykarbonylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxylové části, cykloalkylovou skupinou se 3 až 7 atomy uhlíku, alkanoylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkanoylaminoskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkanoyloxyskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxykarbonylaminoskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxylové části, sulfonamid skupinou, alkylsulfonamid skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, aminoskupinou, mono-N- nebo di-N,N-alkylaminoskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v každé alkylové části, karbamoylovou skupinou, mono-N- nebo di-N,N-alkylkarbamoylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v každé alkylové části, kyanoskupinou, thioskupinou, nitroskupinou, alkylthioskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkylsulfinylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkylsulfonylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku nebo mono-N-

nebo di-N,N-alkylaminosulfonylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v každé alkylové části nebo popřípadě substituovány jedním až devíti atomy fluoru.

2. Sloučenina podle nároku 1, kde Z je skupina obecného vzorce



R^1 a R^3 jsou nezávisle na sobě atom vodíku, alkylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku, cykloalkylová skupina se 3 až 7 atomy uhlíku, fenyl nebo fenylalkylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, přičemž uvedená alkylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku je popřípadě substituována jedním až devíti atomy fluoru, uvedené skupiny R^1 a R^3 jsou popřípadě mono- nebo di-substituovány nezávisle hydroxyskupinou, alkoxyskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkylthioskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkylsulfinylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku nebo alkylsulfonylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, a R^2 je nesubstituovaná alkylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku nebo cykloalkylová skupina se 3 až 7 atomy uhlíku, nebo R^2 je fenyl, fenylalkylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, pyridyl nebo pyrimidinyl nebo bicyklický kruh sestávající ze dvou kondensovaných pětičlenných a/nebo šestičlenných kruhů nezávisle vybraných, popřípadě obsahujících jeden až čtyři heteroatomy nezávisle vybrané z dusíku, síry a kyslíku, přičemž skupina R^2 je popřípadě mono-, di- nebo tri-substituována nezávisle atomem halogenu, alkylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxyskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, hydroxyskupinou, alkoxykarbonylovou

skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxylové části, mono-N- nebo di-N,N-alkylkarbamoylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v každé alkylové části, mono-N- nebo di-N,N-alkylaminoskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v každé alkylové části, alkylsulfonylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku nebo sulfonamidoskupinou, uvedená alkylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku nebo alkoxy skupina s 1 až 4 atomy uhlíku je popřípadě substituována jedním až devíti atomy fluoru, nebo její farmaceuticky přijatelné soli.

3. Sloučenina podle nároku 2, kde

R¹ je alkylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku nebo cykloalkylová skupina se 3 až 7 atomy uhlíku,

R² je fenyl, popřípadě mono- nebo di-substituovaný, a

R³ je atom vodíku,

nebo její farmaceuticky přijatelné soli.

4. Sloučenina podle nároku 1, kde touto sloučeninou je

[1-(2-chlorfenyl)-5-methyl-1H-pyrazol-4-karbonyl]guanidin,

[5-methyl-1-(2-trifluormethylfenyl)-1H-pyrazol-4-karbonyl]-guanidin,

[5-ethyl-1-fenyl-1H-pyrazol-4-karbonyl]guanidin,

[5-cyklopropyl-1-(2-trifluormethylfenyl)-1H-pyrazol-4-karbonyl]guanidin,

[5-cyklopropyl-1-fenyl-1H-pyrazol-4-karbonyl]guanidin, nebo

[5-cyklopropyl-1-(2,6-dichlorfenyl)-1H-pyrazol-4-karbonyl]-guanidin

nebo její farmaceuticky přijatelné soli.

5. Sloučenina podle nároku 3, kde

R² je 2-chlorfenyl, a

R¹ je methyl,

nebo její farmaceuticky přijatelné soli.

23.08.00

6. Sloučenina podle nároku 3, kde
 R^2 je 2-trifluormethylfenyl, a
 R^1 je methyl,
nebo její farmaceuticky přijatelné soli.

7. Sloučenina podle nároku 3, kde
 R^2 je fenyl, a
 R^1 je ethyl,
nebo její farmaceuticky přijatelné soli.

8. Sloučenina podle nároku 3, kde
 R^2 je 2-trifluormethylfenyl, a
 R^1 je cyklopropyl,
nebo její farmaceuticky přijatelné soli.

9. Sloučenina podle nároku 3, kde
 R^2 je fenyl, a
 R^1 je cyklopropyl,
nebo její farmaceuticky přijatelné soli.

10. Sloučenina podle nároku 3, kde
 R^2 je 2,6-dichlorfenyl, a
 R^1 je cyklopropyl,
nebo její farmaceuticky přijatelné soli.

11. Sloučenina podle nároku 2, kde
 R^1 je alkylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku nebo cykloalkylová skupina se 3 až 7 atomy uhlíku,
 R^2 je naftalenyl, chinoliny, isochinoliny, cinnoliny, ftalaziny, chinoxaliny, chinazoliny, benzopyrany, benzothiofeny, benzodioxany nebo benzodioxoly, přičemž skupina R^2 je popřípadě mono-substituována, a
 R^3 je atom vodíku
nebo její farmaceuticky přijatelné soli.

23.08.00

12. Sloučenina podle nároku 1, kde touto sloučeninou je
[5-methyl-1-(chinolin-6-yl)-1H-pyrazol-4-karbonyl]guanidin,
[5-methyl-1-(naftalen-1-yl)-1H-pyrazol-4-karbonyl]guanidin,
[5-cyklopropyl-1-(chinolin-5-yl)-1H-pyrazol-4-karbonyl]-
guanidin, nebo
[5-cyklopropyl-1-(chinolin-8-yl)-1H-pyrazol-4-karbonyl]-
guanidin
a její farmaceuticky přijatelné soli.

13. Sloučenina podle nároku 11, kde
 R^2 je 1-naftalenyl, a
 R^1 je methyl,
nebo její farmaceuticky přijatelné soli.

14. Sloučenina podle nároku 11, kde
 R^2 je 5-chinolinyl, a
 R^1 je cyklopropyl,
nebo její farmaceuticky přijatelné soli.

15. Sloučenina podle nároku 11, kde
 R^2 je 8-chinolinyl, a
 R^1 je cyklopropyl,
nebo její farmaceuticky přijatelné soli.

16. Sloučenina podle nároku 11, kde
 R^2 je 6-chinolinyl, a
 R^1 je methyl,
nebo její farmaceuticky přijatelné soli.

17. Sloučenina podle nároku 2, kde
 R^2 je atom vodíku,
 R^1 je fenyl, popřípadě mono- nebo di-substituovaný a
 R^3 je alkylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku nebo cykloalkylová
skupina se 3 až 7 atomy uhlíku, nebo

23.08.00

její farmaceuticky přijatelné soli.

18. Sloučenina podle nároku 1, kde touto sloučeninou je
[3-methyl-1-fenyl-1*H*-pyrazol-4-karbonyl]guanidin,
[3-methyl-1-(naftalen-1-yl)-1*H*-pyrazol-4-karbonyl]guanidin,
nebo
[3-methyl-1-(isochinolin-5-yl)-1*H*-pyrazol-4-karbonyl]guanidin
nebo její farmaceuticky přijatelné soli.

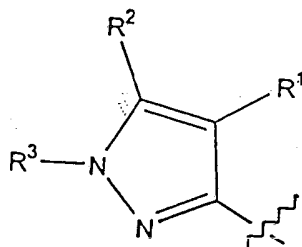
19. Sloučenina podle nároku 17, kde
 R^2 je fenyl a
 R^3 je methyl
nebo její farmaceuticky přijatelné soli.

20. Sloučenina podle nároku 2, kde
 R^1 je atom vodíku,
 R^2 je naftalenyl, chinoliny, isochinoliny, cinnoliny,
ftalaziny, chinoxaliny, chinazoliny, benzopyrany,
benzothiofeny, benzodioxany nebo benzodioxoly, přičemž
skupina R^2 je popřípadě mono-substituována,
 R^3 je alkylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku nebo cykloalkylová
skupina se 3 až 7 atomy uhlíku,
nebo její farmaceuticky přijatelné soli.

21. Sloučenina podle nároku 20, kde
 R^2 je 1-naftalenyl, a
 R^3 je methyl
nebo její farmaceuticky přijatelné soli.

22. Sloučenina podle nároku 20, kde
 R^2 je 5-isochinolyl, a
 R^3 je methyl
nebo její farmaceuticky přijatelné soli.

23. Sloučenina podle nároku 1, kde Z je skupina obecného vzorce



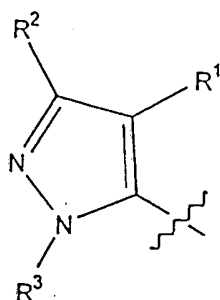
kde R¹ je atom vodíku, alkylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku, cykloalkylová skupina se 3 až 7 atomy uhlíku, fenyl nebo fenylalkylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, přičemž uvedená alkylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku je popřípadě substituována jedním až devíti atomy fluoru, uvedená skupina R¹ je popřípadě mono- nebo di-substituována nezávisle hydroxyskupinou, alkoxyskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkylthioskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkylsulfinylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku nebo alkylsulfonylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, a R² a R³ jsou každá nezávisle nesubstituovaná alkylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku nebo cykloalkylová skupina se 3 až 7 atomy uhlíku, nebo R² a R³ jsou každá nezávisle fenyl, fenylalkylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, pyridyl nebo pyrimidinyl nebo bicyklický kruh sestávající ze dvou kondensovaných pětičlenných a/nebo šestičlenných kruhů nezávisle vybraných, popřípadě obsahujících jeden až čtyři heteroatomy nezávisle vybrané z dusíku, síry a kyslíku, přičemž skupiny R² a R³ jsou popřípadě mono-, di- nebo tri-substituovány nezávisle atomem halogenu, alkylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxyskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, hydroxyskupinou, alkoxykarbonylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxylové části, mono-N- nebo di-N,N-alkylkarbamoylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v každé alkylové části, mono-N- nebo di-N,N-alkylaminoskupinou s

1 až 4 atomy uhlíku v každé alkylové části, alkylsulfonylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku nebo sulfonamidoskupinou, uvedená alkylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku nebo alkoxy skupina s 1 až 4 atomy uhlíku je popřípadě substituována jedním až devíti atomy fluoru, nebo její farmaceuticky přijatelné soli.

24. Sloučenina podle nároku 1, kde touto sloučeninou je [4-methyl-1-fenyl-1H-pyrazol-3-karbonyl]guanidin a její farmaceuticky přijatelná sůl.

25. Sloučenina podle nároku 23, kde R^3 je fenyl, R^1 je methyl, a R^2 je atom vodíku, nebo její farmaceuticky přijatelné soli.

26. Sloučenina podle nároku 1, kde Z je skupina obecného vzorce



kde R^1 a R^3 jsou každá nezávisle atom vodíku, alkylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku, cykloalkylová skupina se 3 až 7 atomy uhlíku, fenyl nebo fenylalkylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, přičemž uvedená alkylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku je popřípadě substituována jedním až devíti atomy fluoru, uvedené skupiny R^1 a R^3 jsou popřípadě mono- nebo di-substituovány nezávisle hydroxyskupinou, alkoxy skupinou s 1

až 4 atomy uhlíku, alkylthioskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkylsulfinylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku nebo alkylsulfonylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, a R^2 je nesubstituovaná alkylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku nebo cykloalkylová skupina se 3 až 7 atomy uhlíku, nebo R^2 je fenyl, fenylalkylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, pyridyl nebo pyrimidinyl nebo bicyklický kruh sestávající ze dvou kondensovaných pětičlenných a/nebo šestičlenných kruhů nezávisle vybraných, popřípadě obsahujících jeden až čtyři heteroatomy nezávisle vybrané z dusíku, síry a kyslíku, přičemž skupina R^2 je popřípadě mono-, di- nebo tri-substituována nezávisle atomem halogenu, alkylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxykupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, hydroxykupinou, alkoxykarbonylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxylové části, mono-N- nebo di-N,N-alkylkarbamoylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v každé alkylové části, mono-N- nebo di-N,N-alkylaminoskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v každé alkylové části, alkylsulfonylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku nebo sulfonamidoskupinou, uvedená alkylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku nebo alkoxykupina s 1 až 4 atomy uhlíku je popřípadě substituována jedním až devíti atomy fluoru, nebo její farmaceuticky přijatelné soli.

27. Sloučenina podle nároku 26, kde

R^1 je alkylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku nebo cykloalkylová skupina se 3 až 7 atomy uhlíku,

R^2 je fenyl, popřípadě mono- nebo di-substituovaný, a

R^3 je atom vodíku

nebo její farmaceuticky přijatelné soli.

28. Sloučenina podle nároku 26, kde

R^1 je alkylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku nebo cykloalkylová skupina se 3 až 7 atomy uhlíku,

23.08.00

R^2 je naftalenyl, chinolinyl, isochinolinyl, cinnolinyl, ftalazinyl, chinoxalinyl, chinazolinyl, benzopyranyl, benzothiofenyl, benzodioxanyl nebo benzodioxolyl, přičemž skupina R^2 je popřípadě mono-substituována, a R^3 je atom vodíku nebo její farmaceuticky přijatelné soli.

29. Sloučenina podle nároku 26, kde R^1 je atom vodíku, R^2 je fenyl, popřípadě mono- nebo di-substituovaný, a R^3 je alkylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku nebo cykloalkylová skupina se 3 až 7 atomy uhlíku, nebo její farmaceuticky přijatelné soli.

30. Sloučenina podle nároku 1, kde touto sloučeninou je [2-methyl-5-fenyl-2H-pyrazol-3-karbonyl]guanidin, nebo [2-methyl-5-(naftalen-1-yl)-2H-pyrazol-3-karbonyl]guanidin nebo její farmaceuticky přijatelné soli.

31. Sloučenina podle nároku 29, kde R^2 je fenyl, a R^3 je methyl nebo její farmaceuticky přijatelné soli.

32. Sloučenina podle nároku 26, kde R^1 je atom vodíku, R^2 je naftalenyl, chinolinyl, isochinolinyl, cinnolinyl, ftalazinyl, chinoxalinyl, chinazolinyl, benzopyranyl, benzothiofenyl, benzodioxanyl nebo benzodioxolyl, přičemž skupina R^2 je popřípadě mono-substituována, a R^3 je alkylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku nebo cykloalkylová skupina se 3 až 7 atomy uhlíku, nebo její farmaceuticky přijatelné soli.

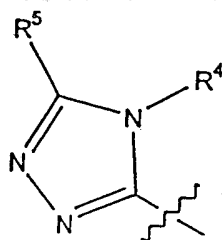
33. Sloučenina podle nároku 32, kde

R^2 je 1-naftalenyl, a

R^3 je methyl

nebo její farmaceuticky přijatelné soli.

34. Sloučenina podle nároku 1, kde Z je skupina obecného vzorce

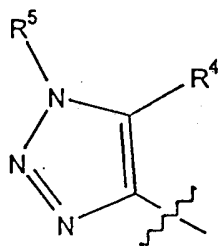


kde R^4 je atom vodíku, alkylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku, cykloalkylová skupina se 3 až 7 atomy uhlíku, fenyl nebo fenylalkylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, přičemž uvedená alkylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku je popřípadě substituována jedním až devíti atomy fluoru, uvedená skupina R^4 je popřípadě mono- nebo di-substituována nezávisle hydroxyskupinou, alkoxyskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkylthioskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkylsulfinylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku nebo alkylsulfonylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, a

R^5 je nesubstituovaná alkylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku nebo cykloalkylová skupina se 3 až 7 atomy uhlíku, nebo R^5 je fenyl, fenylalkylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, pyridyl nebo pyrimidinyl nebo bicyklický kruh sestávající ze dvou kondensovaných pětičlenných a/nebo šestičlenných kruhů nezávisle vybraných, popřípadě obsahujících jeden až čtyři heteroatomy nezávisle vybrané z dusíku, síry a kyslíku, přičemž skupina R^5 je popřípadě mono-, di- nebo tri-substituována nezávisle atomem halogenu,

alkylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxy skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, hydroxy skupinou, alkoxykarbonylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxylové části, mono-N- nebo di-N,N-alkylkarbamoylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v každé alkylové části, mono-N- nebo di-N,N-alkylaminoskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v každé alkylové části, alkylsulfonylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku nebo sulfonamidoskupinou, uvedená alkylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku nebo alkoxy skupina s 1 až 4 atomy uhlíku je popřípadě substituována jedním až devíti atomy fluoru, nebo její farmaceuticky přijatelné soli.

35. Sloučenina podle nároku 1, kde Z je skupina obecného vzorce

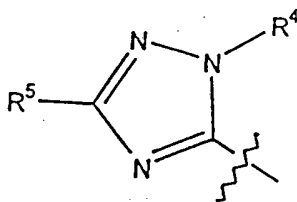


kde R^4 je atom vodíku, alkylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku, cykloalkylová skupina se 3 až 7 atomy uhlíku, fenyl nebo fenylalkylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, přičemž uvedená alkylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku je popřípadě substituována jedním až devíti atomy fluoru, uvedená skupina R^4 je popřípadě mono- nebo di-substituována nezávisle hydroxy skupinou, alkoxy skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkylthioskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkylsulfinylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku nebo alkylsulfonylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, a

R^5 je nesubstituovaná alkylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku nebo cykloalkylová skupina se 3 až 7 atomy uhlíku, nebo R^5 je fenyl, fenylalkylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové

části, pyridyl nebo pyrimidinyl nebo bicyklický kruh sestávající ze dvou kondensovaných pětičlenných a/nebo šestičlenných kruhů nezávisle vybraných, popřípadě obsahujících jeden až čtyři heteroatomy nezávisle vybrané z dusíku, síry a kyslíku, přičemž skupina R^5 je popřípadě mono-, di- nebo tri-substituována nezávisle atomem halogenu, alkylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxyskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, hydroxyskupinou, alkoxykarbonylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxylové části, mono-N- nebo di-N,N-alkylkarbamoylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v každé alkylové části, mono-N- nebo di-N,N-alkylaminoskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v každé alkylové části, alkylsulfonylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku nebo sulfonamidoskupinou, uvedená alkylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku nebo alkoxyskupina s 1 až 4 atomy uhlíku je popřípadě substituována jedním až devíti atomy fluoru, nebo její farmaceuticky přijatelné soli.

36. Sloučenina podle nároku 1, kde Z je skupina obecného vzorce

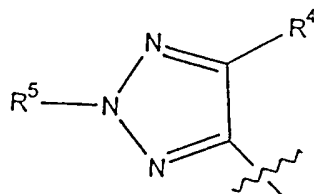


kde R^4 je atom vodíku, alkylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku, cykloalkylová skupina se 3 až 7 atomy uhlíku, fenyl nebo fenylalkylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, přičemž uvedená alkylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku je popřípadě substituována jedním až devíti atomy fluoru, uvedená skupina R^4 je popřípadě mono- nebo di-substituována nezávisle hydroxyskupinou, alkoxyskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku,

alkylthioskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkylsulfinylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku nebo alkylsulfonylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, a

R^5 je nesubstituovaná alkylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku nebo cykloalkylová skupina se 3 až 7 atomy uhlíku, nebo R^5 je fenyl, fenylalkylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, pyridyl nebo pyrimidinyl nebo bicyklický kruh sestávající ze dvou kondensovaných pětičlenných a/nebo šestičlenných kruhů nezávisle vybraných, popřípadě obsahujících jeden až čtyři heteroatomy nezávisle vybrané z dusíku, síry a kyslíku, přičemž skupina R^5 je popřípadě mono-, di- nebo tri-substituována nezávisle atomem halogenu, alkylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxyskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, hydroxyskupinou, alkoxykarbonylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxylové části, mono-N- nebo di-N,N-alkylkarbamoylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v každé alkylové části, mono-N- nebo di-N,N-alkylaminoskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v každé alkylové části, alkylsulfonylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku nebo sulfonamidoskupinou, uvedená alkylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku nebo alkoxykupina s 1 až 4 atomy uhlíku je popřípadě substituována jedním až devíti atomy fluoru, nebo její farmaceuticky přijatelné soli.

37. Sloučenina podle nároku 1, kde Z je skupina obecného vzorce



kde R^4 je atom vodíku, alkylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku, cykloalkylová skupina se 3 až 7 atomy uhlíku, fenyl nebo fenylalkylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, přičemž uvedená alkylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku je popřípadě substituována jedním až devíti atomy fluoru, uvedená skupina R^4 je popřípadě mono- nebo di-substituována nezávisle hydroxyskupinou, alkoxykupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkylthioskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkylsulfonylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku nebo alkylsulfonylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, a

R^5 je nesubstituovaná alkylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku nebo cykloalkylová skupina se 3 až 7 atomy uhlíku, nebo R^5 je fenyl, fenylalkylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, pyridyl nebo pyrimidinyl nebo bicyklický kruh sestávající ze dvou kondensovaných pětičlenných a/nebo šestičlenných kruhů nezávisle vybraných, popřípadě obsahujících jeden až čtyři heteroatomy nezávisle vybrané z dusíku, síry a kyslíku, přičemž skupina R^5 je popřípadě mono-, di- nebo tri-substituována nezávisle atomem halogenu, alkylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxykupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, hydroxyskupinou, alkoxykarbonylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxylové části, mono-N- nebo di-N,N-alkylkarbamoylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v každé alkylové části, mono-N- nebo di-N,N-alkylaminoskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v každé alkylové části, alkylsulfonylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku nebo sulfonamidoskupinou, uvedená alkylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku nebo alkoxykupina s 1 až 4 atomy uhlíku je popřípadě substituována jedním až devíti atomy fluoru, nebo její farmaceuticky přijatelné soli.

38. Sloučenina podle nároku 37, kde

R^4 je alkylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku nebo cykloalkylová skupina se 3 až 7 atomy uhlíku, a

23.08.00

R⁵ je fenyl, popřípadě mono- nebo di-substituovaný,
nebo její farmaceuticky přijatelné soli.

39. Sloučenina podle nároku 1, kde touto sloučeninou je
[5-methyl-2-fenyl-2H-1,2,3-triazol-4-karbonyl]guanidin,
[5-methyl-2-(3-methoxyfenyl)-2H-1,2,3-triazol-4-karbonyl]-
guanidin, nebo
[2-(3-bromfenyl)-5-methyl-2H-1,2,3-triazol-4-karbonyl]guanidin
nebo její farmaceuticky přijatelné soli.

40. Sloučenina podle nároku 38, kde
R⁵ je fenyl, a
R⁴ je methyl,
nebo její farmaceuticky přijatelné soli.

41. Sloučenina podle nároku 38, kde
R⁵ je 3-methoxyfenyl, a
R⁴ je methyl,
nebo její farmaceuticky přijatelné soli.

42. Sloučenina podle nároku 38, kde
R⁵ je 3-bromfenyl, a
R⁴ je methyl,
nebo její farmaceuticky přijatelné soli.

43. Sloučenina podle nároku 37, kde
R⁴ je alkylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku nebo cykloalkylová
skupina se 3 až 7 atomy uhlíku, a
R⁵ je naftalenyl, chinoliny, isochinoliny, cinnoliny,
ftalaziny, chinoxaliny, chinazoliny, benzopyrany,
benzothiofeny, benzodioxany nebo benzodioxoly, přičemž
skupina R⁵ je popřípadě mono-substituována.

44. Sloučenina podle nároku 1, kde touto sloučeninou je

[2-(naftalen-1-yl)-5-methyl-2H-1,2,3-triazol-4-karbonyl]-
guanidin,
[2-(isochinolin-5-yl)-5-methyl-2H-1,2,3-triazol-4-karbonyl]-
guanidin,
[5-methyl-2-(chinolin-5-yl)-2H-1,2,3-triazol-4-karbonyl]-
guanidin
nebo její farmaceuticky přijatelné soli.

45. Sloučenina podle nároku 43, kde
R⁵ je 1-naftalenyl, a
R⁴ je methyl,
nebo její farmaceuticky přijatelné soli.

46. Sloučenina podle nároku 43, kde
R⁵ je 5-isochinolinyl, a
R⁴ je methyl,
nebo její farmaceuticky přijatelné soli.

47. Sloučenina podle nároku 43, kde
R⁵ je 5-chinolinyl, a
R⁴ je methyl,
nebo její farmaceuticky přijatelné soli.

48. Způsob snižování poškození tkáně vzniklého z
ischemie, v y z n a č u j í c í s e t í m , že se
savcům, kteří potřebují toto ošetření, podává terapeuticky
účinné množství sloučeniny obecného vzorce I nebo jejího
profarmaka nebo farmaceuticky přijatelné soli této sloučeniny
nebo jejího profarmaka.

49. Způsob podle nároku 48, v y z n a č u j í c í s e
t í m , že tkání je tkáň srdeční, mozková, jaterní, ledvinová,
plicní, střevní, tkáň kosterních svalů, tkáň slezinná,

pankreatická, nervová, míšní, sítnicová, cévní nebo
intestinální.

50. Způsob podle nároku 48, v y z n a č u j í c í s e
t í m , že množství sloučeniny obecného vzorce I je asi 0,01
mg/kg/den až asi 50 mg/kg/den.

51. Způsob podle nároku 50, v y z n a č u j í c í s e
t í m , že savci jsou ženy a muži.

52. Způsob podle nároku 51, v y z n a č u j í c í s e
t í m , že tkání je tkáň srdeční.

53. Způsob podle nároku 51, v y z n a č u j í c í s e
t í m , že tkání je tkáň mozková.

54. Způsob podle nároku 51, v y z n a č u j í c í s e
t í m , že tkání je tkáň jaterní.

55. Způsob podle nároku 51, v y z n a č u j í c í s e
t í m , že tkání je tkáň ledvinová.

56. Způsob podle nároku 51, v y z n a č u j í c í s e
t í m , že tkání je tkáň plicní.

57. Způsob podle nároku 51, v y z n a č u j í c í s e
t í m , že tkání je tkáň střevní.

58. Způsob podle nároku 51, v y z n a č u j í c í s e
t í m , že tkání je tkáň kosterních svalů.

59. Způsob podle nároku 51, v y z n a č u j í c í s e
t í m , že tkání je tkáň slezinná.

60. Způsob podle nároku 51, v y z n a č u j í c í s e t í m , že tkání je tkáň pankreatická.

61. Způsob podle nároku 51, v y z n a č u j í c í s e t í m , že tkání je tkáň sítnicová.

62. Způsob podle nároku 51, v y z n a č u j í c í s e t í m , že se sloučenina podává profylakticky.

63. Způsob podle nároku 51, v y z n a č u j í c í s e t í m , že se sloučenina podává před operací.

64. Způsob podle nároku 51, v y z n a č u j í c í s e t í m , že se sloučenina podává před operací srdce.

65. Způsob podle nároku 51, v y z n a č u j í c í s e t í m , že se sloučenina podává během operace.

66. Způsob podle nároku 51, v y z n a č u j í c í s e t í m , že se sloučenina podává během operace srdce.

67. Způsob podle nároku 51, v y z n a č u j í c í s e t í m , že se sloučenina podává během 24 hodin po operaci.

68. Způsob podle nároku 51, v y z n a č u j í c í s e t í m , že se sloučenina podává během 24 hodin po operaci srdce.

69. Způsob podle nároku 51, v y z n a č u j í c í s e t í m , že poškození tkáně vzniklé z ischemie je ischemické poškození a je způsobené během transplantace orgánů.

70. Způsob podle nároku 51, v y z n a č u j í c í s e t í m , že se sloučenina podává k prevenci perioperačního ischemického poškození myokardu.

71. Farmaceutický prostředek, v y z n a č u j í c í s e t í m , že obsahuje terapeuticky účinné množství sloučeniny obecného vzorce I nebo jejího profarmaka nebo farmaceuticky přijatelné soli této sloučeniny nebo jejího profarmaka a farmaceuticky přijatelný nosič.

72. Farmaceutický prostředek pro snižování poškození tkáně vzniklého z ischemie, v y z n a č u j í c í s e t í m , že obsahuje terapeuticky účinné množství sloučeniny podle nároku 1 nebo jejího profarmaka nebo farmaceuticky přijatelné soli této sloučeniny nebo jejího profarmaka a farmaceuticky přijatelný nosič.

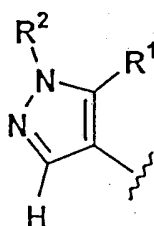
73. Sloučenina, kterou je
5-methyl-2-(5-chinolinyl)-2H-1,2,3-triazol-4-karboxylová
kyselina,
5-methyl-2-(5-isochinolinyl)-2H-1,2,3-triazol-4-karboxylová
kyselina,
2-(1-naftalenyl)-5-methyl-2H-1,2,3-triazol-4-karboxylová
kyselina,
ethyl-5-cyklopropyl-1-(2-trifluormethylfenyl)-1H-pyrazol-4-
-karboxylát,
ethyl-5-methyl-1-(6-chinolinyl)-1H-pyrazol-4-karboxylát,
ethyl-5-methyl-1-naftalenyl-1H-pyrazol-4-karboxylát,
ethyl-5-cyklopropyl-1-(chinolin-8-yl)-1H-pyrazol-4-karboxylát,
ethyl-5-cyklopropyl-1-(chinolin-5-yl)-1H-pyrazol-4-karboxylát,
methyl-5-ethyl-1-(chinolin-5-yl)-1H-pyrazol-4-karboxylát,
n-butyl-1-(isochinolin-5-yl)-3-methyl-1H-pyrazol-4-karboxylát,
5-methyl-1-(6-chinolinyl)-1H-pyrazol-4-karboxylová kyselina,
5-methyl-1-naftalenyl-1H-pyrazol-4-karboxylová kyselina,

5-cyklopropyl-1-(chinolin-8-yl)-1H-pyrazol-4-karboxylová kyselina,
 5-cyklopropyl-1-(2-trifluormethylfenyl)-1H-pyrazol-4-karboxylová kyselina,
 5-ethyl-1-(chinolin-5-yl)-1H-pyrazol-4-karboxylová kyselina,
 5-cyklopropyl-1-(chinolin-5-yl)-1H-pyrazol-4-karboxylová kyselina nebo
 1-(isochinolin-5-yl)-3-methyl-1H-pyrazol-4-karboxylová kyselina
 nebo farmaceuticky přijatelné soli této sloučeniny.

74. Způsob podle nároku 51, v y z n a č u j í c í s e t í m , že se sloučenina podává před, během nebo po operaci.

75. Způsob podle nároku 51, v y z n a č u j í c í s e t í m , že se sloučenina podává před, během nebo po operaci srdce.

76. Sloučenina podle nároku 1, kde Z je skupina obecného vzorce



kde R^1 je cykloalkylová skupina se 3 až 7 atomy uhlíku, fenyl nebo fenylalkylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, přičemž tato cykloalkylová skupina se 3 až 7 atomy uhlíku je popřípadě substituována jedním až třemi atomy fluoru, skupina R^1 je popřípadě mono- nebo di-substituována nezávisle alkoxy skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkylthioskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkylsulfinylovou

skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku nebo alkylsulfonylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, a

R^2 je alkylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku, cykloalkylová skupina se 3 až 4 atomy uhlíku, M nebo M-alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, přičemž kterákoliv z předešlých alkylových částí s 1 až 4 atomy uhlíku popřípadě obsahuje jeden až devět atomů fluoru, tato alkylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku nebo cykloalkylová skupina se 3 až 4 atomy uhlíku je popřípadě mono- nebo di-substituována nezávisle hydroxyskupinou, alkoxykupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkylthioskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkylsulfinylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkylsulfonylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, mono-N- nebo di-N,N-alkylkarbamoylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v každé alkylové části nebo mono-N- nebo di-N,N-alkylaminosulfonylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v každé alkylové části, a uvedená cykloalkylová skupina se 3 až 4 atomy uhlíku popřípadě obsahuje jeden až sedm atomů fluoru, kde M je částečně nasycený, zcela nasycený nebo zcela nenasycený pětičlenný až osmičlenný kruh, popřípadě obsahující jeden až tři heteroatomy nezávisle vybrané z kyslíku, síry a dusíku, nebo bicyklický kruh sestávající ze dvou kondensovaných částečně nasycených, zcela nasycených nebo zcela nenasycených tříčlenných až šestičlenných kruhů, nezávisle vybraných, popřípadě obsahujících jeden až čtyři heteroatomy nezávisle vybrané z dusíku, síry a kyslíku,

přičemž tento substituent M je popřípadě substituován na jednom kruhu, je-li monocyklický, nebo na jednom nebo obou kruzích, je-li bicyklický, na atomu uhlíku nebo dusíku až třemi substituenty nezávisle vybranými ze skupiny zahrnující R^6 , R^7 a R^8 , kde jeden z R^6 , R^7 a R^8 je popřípadě částečně nasycený, zcela nasycený nebo zcela nenasycený tříčlenný až sedmičlenný kruh, popřípadě obsahující jeden až tři heteroatomy vybrané nezávisle z kyslíku, síry a dusíku,

popřípadě substituovaný alkylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku a kromě toho R^6 , R^7 a R^8 jsou popřípadě hydroxyskupina, nitroskupina, atom halogenu, alkoxykupina s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxykarbonylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxylové části, alkylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku, formylová skupina, alkanoylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku, alkanoyloxyskupina s 1 až 4 atomy uhlíku, alkanoylaminoskupina s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxykarbonylaminoskupina s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxylové části, sulfonamid skupina, alkylsulfonamid skupina s 1 až 4 atomy uhlíku, aminoskupina, mono-N- nebo di-N,N-alkylaminoskupina s 1 až 4 atomy uhlíku v každé alkylové části, karbamoylová skupina, mono-N- nebo di-N,N-alkylkarbamoylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku v každé alkylové části, kyanoskupina, thioskupina, alkylthioskupina s 1 až 4 atomy uhlíku, alkylsulfinylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku, alkylsulfonylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku, mono-N- nebo di-N,N-alkylaminosulfonylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku v každé alkylové části, alkenylová skupina se 2 až 4 atomy uhlíku, alkinylová skupina se 2 až 4 atomy uhlíku nebo cykloalkenylová skupina s 5 až 7 atomy uhlíku,

kde alkoxykupiny s 1 až 4 atomy uhlíku, alkylové skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku, alkanoylové skupiny s 1 až 7 atomy uhlíku, alkylthioskupiny s 1 až 4 atomy uhlíku, mono-N- nebo di-N,N-alkylaminoskupiny s 1 až 4 atomy uhlíku v každé alkylové části nebo cykloalkylové skupiny se 3 až 7 atomy uhlíku jakožto substituenty R^6 , R^7 a R^8 jsou popřípadě mono-substituovány nezávisle hydroxyskupinou, alkoxykarbonylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxylové části, cykloalkylovou skupinou se 3 až 7 atomy uhlíku, alkanoylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkanoylaminoskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkanoyloxykupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxykarbonylaminoskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxylové části, sulfonamid skupinou, alkylsulfonamid skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, aminoskupinou,

mono-N- nebo di-N,N-alkylaminoskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v každé alkylové části, karbamoylovou skupinou, mono-N- nebo di-N,N-alkylkarbamoylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v každé alkylové části, kyanoskupinou, thioskupinou, nitroskupinou, alkylthioskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkylsulfinylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkylsulfonylovou s 1 až 4 atomy uhlíku nebo mono-N- nebo di-N,N-alkylaminosulfonylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v každé alkylové části nebo popřípadě substituovány jedním až devíti atomy fluoru nebo její farmaceuticky přijatelné soli.

77. Sloučenina podle nároku 1, kde touto sloučeninou je [1-(naftalen-1-yl)-5-cyklopropyl-1H-pyrazol-4-karbonyl]-guanidin nebo jeho farmaceuticky přijatelné soli.

78. Sloučenina podle nároku 76, kde R^1 je cyklopropyl, a R^2 je 1-naftalenyl nebo její farmaceuticky přijatelné soli.

79. Sloučenina podle nároku 76, kde R^1 je cykloalkylová skupina se 3 až 7 atomy uhlíku, a R^2 je pětičlenný až šestičlenný monocyklický aromatický kruh, popřípadě obsahující jeden až dva heteroatomy vybrané nezávisle z kyslíku, síry a dusíku, uvedený kruh R^2 je popřípadě mono-substituován na atomu uhlíku nebo dusíku zcela nasyceným nebo zcela nenasyceným pětičlenným až šestičlenným kruhem, popřípadě obsahujícím jeden až dva heteroatomy nezávisle vybrané z kyslíku, síry a dusíku, přičemž tento kruh je popřípadě mono-substituován alkylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku,

uvedený kruh R^2 je také popřípadě mono- nebo di-substituován
 nezávisle na atomu uhlíku nebo dusíku hydroxyskupinou, atomem
 halogenu, alkoxy skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku,
 alkoxykarbonylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxylové
 části, alkylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkanoylovou
 skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkanoyloxyskupinou s 1 až 4
 atomy uhlíku, alkanoylaminoskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku,
 alkoxykarbonylaminoskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxylové
 části, sulfonamid skupinou, alkylsulfonamid skupinou s 1 až 4
 atomy uhlíku, aminoskupinou, mono-N- nebo
 di-N,N-alkylaminoskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v každé
 alkylové části, karbamoylovou skupinou, mono-N- nebo
 di-N,N-alkylkarbamoylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v
 každé alkylové části, kyanoskupinou, alkylthioskupinou s 1 až
 4 atomy uhlíku, alkylsulfinylovou skupinou s 1 až 4 atomy
 uhlíku, alkylsulfonylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku nebo
 mono-N- nebo di-N,N-alkylaminosulfonylovou skupinou s 1 až 4
 atomy uhlíku v každé alkylové části,
 kde uvedené alkoxy skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku, alkylové
 skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku, alkanoylové skupiny s 1 až 7
 atomy uhlíku, alkylthioskupiny s 1 až 4 atomy uhlíku, mono-N-
 nebo di-N,N-alkylaminoskupiny s 1 až 4 atomy uhlíku v každé
 alkylové části jsou popřípadě mono-substituovány
 hydroxyskupinou, alkoxykarbonylovou skupinou s 1 až 4 atomy
 uhlíku v alkoxylové části, alkanoylovou skupinou s 1 až 4
 atomy uhlíku, alkanoylaminoskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku,
 alkanoyloxyskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku,
 alkoxykarbonylaminoskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxylové
 části, sulfonamid skupinou, alkylsulfonamid skupinou s 1 až 4
 atomy uhlíku, aminoskupinou, mono-N- nebo
 di-N,N-alkylaminoskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v každé
 alkylové části, karbamoylovou skupinou, mono-N- nebo
 di-N,N-alkylkarbamoylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v
 každé alkylové části, alkylthioskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku,

alkylsulfinylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkylsulfonylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku nebo mono-N- nebo di-N,N-alkylaminosulfonylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v každé alkylové části nebo jsou popřípadě substituovány jedním až devíti atomy fluoru, nebo její farmaceuticky přijatelné soli.

80. Sloučenina podle nároku 79, kde

R¹ je cyklopropyl, a

R² je fenyl, popřípadě mono- nebo di-substituovaný nezávisle hydroxyskupinou, atomem halogenu, alkoxyskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxykarbonylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxylové části, alkylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkanoylaminoskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxykarbonylaminoskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxylové části, sulfonamidoskupinou, alkylsulfonamidoskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, mono-N- nebo di-N,N-alkylaminoskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v každé alkylové části, karbamoylovou skupinou, mono-N- nebo di-N,N-alkylkarbamoylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v každé alkylové části, alkylsulfonylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku nebo mono-N- nebo di-N,N-alkylaminosulfonylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v každé alkylové části,

kde uvedené alkoxyskupiny s 1 až 4 atomy uhlíku, alkylové skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku, mono-N- nebo di-N,N-alkylaminoskupiny s 1 až 4 atomy uhlíku v každé alkylové části jsou popřípadě mono-substituovány hydroxyskupinou, alkanoylaminoskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkylsulfonamidoskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, aminoskupinou, mono-N- nebo di-N,N-alkylaminoskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v každé alkylové části, mono-N- nebo di-N,N-alkylkarbamoylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v každé alkylové části, alkylsulfonylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku nebo mono-N- nebo di-N,N-alkylaminosulfonylovou skupinou s 1 až 4 atomy

uhlíku v každé alkylové části nebo jsou popřípadě substituovány jedním až pěti atomy fluoru, nebo její farmaceuticky přijatelné soli.

81. Sloučenina podle nároku 1, kde touto sloučeninou je [5-cyklopropyl-1-(2-trifluormethylfenyl)-1H-pyrazol-4-karbonyl]guanidin, [5-cyklopropyl-1-fenyl-1H-pyrazol-4-karbonyl]guanidin, [5-cyklopropyl-1-(2,6-dichlorfenyl)-1H-pyrazol-4-karbonyl]guanidin nebo její farmaceuticky přijatelné soli.

82. Sloučenina podle nároku 1, kde touto sloučeninou je [1-(2-chlor-4-methylsulfonylfenyl)-5-cyklopropyl-1H-pyrazol-4-karbonyl]guanidin, [1-(2-chlorfenyl)-5-cyklopropyl-1H-pyrazol-4-karbonyl]guanidin, [1-(2-trifluormethyl-4-fluorfenyl)-5-cyklopropyl-1H-pyrazol-4-karbonyl]guanidin, [1-(2-bromfenyl)-5-cyklopropyl-1H-pyrazol-4-karbonyl]guanidin, [1-(2-fluorfenyl)-5-cyklopropyl-1H-pyrazol-4-karbonyl]guanidin, [1-(2-chlor-5-methoxyfenyl)-5-cyklopropyl-1H-pyrazol-4-karbonyl]guanidin, [1-(2-chlor-4-methylaminosulfonylfenyl)-5-cyklopropyl-1H-pyrazol-4-karbonyl]guanidin, [1-(2,5-dichlorfenyl)-5-cyklopropyl-1H-pyrazol-4-karbonyl]guanidin, [1-(2,3-dichlorfenyl)-5-cyklopropyl-1H-pyrazol-4-karbonyl]guanidin, [1-(2-chlor-5-aminokarbonylfenyl)-5-cyklopropyl-1H-pyrazol-4-karbonyl]guanidin, [1-(2-chlor-5-aminosulfonylfenyl)-5-cyklopropyl-1H-pyrazol-4-karbonyl]guanidin,

23.08.00

[1-(2-fluor-6-trifluormethylfenyl-5-cyklopropyl-1H-pyrazol-4-
-karbonyl]guanidin,
[1-(2-chlor-5-methylsulfonylfenyl)-5-cyklopropyl-1H-pyrazol-4-
-karbonyl]guanidin,
[1-(2-chlor-5-dimethylaminosulfonylfenyl)-5-cyklopropyl-1H-
-pyrazol-4-karbonyl]guanidin,
[1-(2-trifluormethyl-4-chlorfenyl)-5-cyklopropyl-1H-pyrazol-4-
-karbonyl]guanidin,
nebo její farmaceuticky přijatelné soli.

83. Sloučenina podle nároku 80, kde
 R^2 je 2-chlor-4-methylsulfonylfenyl,
nebo její farmaceuticky přijatelné soli.

84. Sloučenina podle nároku 80, kde
 R^2 je 2-chlor-fenyl,
nebo její farmaceuticky přijatelné soli.

85. Sloučenina podle nároku 80, kde
 R^2 je 2-trifluormethyl-4-fluorfenyl,
nebo její farmaceuticky přijatelné soli.

86. Sloučenina podle nároku 80, kde
 R^2 je 2-bromfenyl,
nebo její farmaceuticky přijatelné soli.

87. Sloučenina podle nároku 80, kde
 R^2 je 2-fluorfenyl,
nebo její farmaceuticky přijatelné soli.

88. Sloučenina podle nároku 80, kde
 R^2 je 2-chlor-5-methoxyfenyl,
nebo její farmaceuticky přijatelné soli.

23.08.00

89. Sloučenina podle nároku 80, kde R^2 je 2-chlor-4-methylaminosulfonylphenyl, nebo její farmaceuticky přijatelné soli.

90. Sloučenina podle nároku 80, kde R^2 je 2,5-dichlorphenyl, nebo její farmaceuticky přijatelné soli.

91. Sloučenina podle nároku 80, kde R^2 je 2,3-dichlorphenyl, nebo její farmaceuticky přijatelné soli.

92. Sloučenina podle nároku 80, kde R^2 je 2-chlor-5-aminokarbonylphenyl, nebo její farmaceuticky přijatelné soli.

93. Sloučenina podle nároku 80, kde R^2 je 2-chlor-5-aminosulfonylphenyl, nebo její farmaceuticky přijatelné soli.

94. Sloučenina podle nároku 80, kde R^2 je 2-fluor-6-trifluormethylphenyl, nebo její farmaceuticky přijatelné soli.

95. Sloučenina podle nároku 80, kde R^2 je 2-chlor-5-methylsulfonylphenyl, nebo její farmaceuticky přijatelné soli.

96. Sloučenina podle nároku 80, kde R^2 je 2-chlor-5-dimethylaminosulfonylphenyl, nebo její farmaceuticky přijatelné soli.

97. Sloučenina podle nároku 80, kde R^2 je 2-trifluormethyl-4-chlorphenyl,

nebo její farmaceuticky přijatelné soli.

98. Sloučenina podle nároku 76, kde

R^2 je pětičlenný až šestičlenný nearomatický heterocyklický kruh obsahující jeden až dva heteroatomy nezávisle vybrané z dusíku, síry a kyslíku nebo R^2 je nesubstituovaná alkylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku, nesubstituovaná cykloalkylová skupina se 3 až 7 atomy uhlíku nebo fenylalkylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, kde fenylalkylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části je popřípadě mono- nebo di-substituována nezávisle hydroxyskupinou, atomem halogenu, alkoxyskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxykarbonylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxylové části, alkylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkanoylaminoskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxykarbonylaminoskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxylové části, sulfonamidoskupinou, alkylsulfonamidoskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, mono-N- nebo di-N,N-alkylaminoskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v každé alkylové části, karbamoylovou skupinou, mono-N- nebo di-N,N-alkylkarbamoylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v každé alkylové části, alkylsulfonylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku nebo mono-N- nebo di-N,N-alkylaminosulfonylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v každé alkylové části, kde uvedené alkoxyskupiny s 1 až 4 atomy uhlíku, alkylové skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku, mono-N- nebo di-N,N-alkylaminoskupiny s 1 až 4 atomy uhlíku v každé alkylové části jsou popřípadě mono-substituovány hydroxyskupinou, alkanoylaminoskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkylsulfonamidoskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, aminoskupinou, mono-N- nebo di-N,N-alkylaminoskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v každé alkylové části, mono-N- nebo di-N,N-alkylkarbamoylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v každé alkylové části, alkylsulfonylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku nebo mono-N- nebo di-N,N-alkylaminosulfonylovou skupinou s 1 až 4 atomy

uhlíku v každé alkylové části nebo jsou popřípadě substituovány jedním až pěti atomy fluoru, nebo její farmaceuticky přijatelné soli.

99. Sloučenina podle nároku 76, kde R^2 je bicyklický kruh sestávající ze dvou kondensovaných pětičlenných a/nebo šestičlenných částečně nasycených, zcela nasycených nebo zcela nenasycených kruhů nezávisle vybraných, obsahujících jeden až čtyři heteroatomy nezávisle vybrané z dusíku, síry a kyslíku, přičemž tento substituent R^2 je popřípadě substituován na atomu uhlíku nebo dusíku až třemi substituenty nezávisle vybranými z R^6 , R^7 a R^8 , kde jeden z R^6 , R^7 a R^8 je popřípadě částečně nasycený, zcela nasycený nebo zcela nenasycený tříčlenný až sedmičlenný kruh, popřípadě obsahující jeden až tři heteroatomy vybrané nezávisle z kyslíku, síry a dusíku, popřípadě substituovaný alkylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku a kromě toho R^6 , R^7 a R^8 jsou popřípadě hydroxyskupina, nitroskupina, atom halogenu, alkoxyskupina s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxykarbonylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxylové části, alkylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku, formylová skupina, alkanoylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku, alkanoyloxyskupina s 1 až 4 atomy uhlíku, alkanoylaminoskupina s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxykarbonylaminoskupina s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxylové části, sulfonamidoskupina, alkylsulfonamidoskupina s 1 až 4 atomy uhlíku, aminoskupina, mono-N- nebo di-N,N-alkylaminoskupina s 1 až 4 atomy uhlíku v každé alkylové části, karbamoylová skupina, mono-N- nebo di-N,N-alkylkarbamoylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku v každé alkylové části, kyanoskupina, thioskupina, alkylthioskupina s 1 až 4 atomy uhlíku, alkylsulfinylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku, alkylsulfonylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku, mono-N- nebo di-N,N-alkylaminosulfonylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku v každé alkylové části, alkenylová skupina se 2

až 4 atomy uhlíku, alkynylová skupina se 2 až 4 atomy uhlíku nebo cykloalkenylová skupina s 5 až 7 atomy uhlíku,

kde alkoxy skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku, alkylové skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku, alkanoylové skupiny s 1 až 7 atomy uhlíku, alkylthioskupiny s 1 až 4 atomy uhlíku, mono-N- nebo di-N,N-alkylaminoskupiny s 1 až 4 atomy uhlíku v každé alkylové části nebo cykloalkylové skupiny se 3 až 7 atomy uhlíku jakožto substituenty R^6 , R^7 a R^8 jsou popřípadě mono-substituovány nezávisle hydroxyskupinou, alkoxykarbonylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxylové části, cykloalkylovou skupinou se 3 až 7 atomy uhlíku, alkanoylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkanoylaminoskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkanoyloxy skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxykarbonylaminoskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxylové části, sulfonamidoskupinou, alkylsulfonamidoskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, aminoskupinou, mono-N- nebo di-N,N-alkylaminoskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v každé alkylové části, karbamoylovou skupinou, mono-N- nebo di-N,N-alkylkarbamoylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v každé alkylové části, kyanoskupinou, thioskupinou, nitroskupinou, alkylthioskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkylsulfinylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkylsulfonylovou s 1 až 4 atomy uhlíku nebo mono-N- nebo di-N,N-alkylaminosulfonylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v každé alkylové části nebo popřípadě substituovány jedním až devíti atomy fluoru nebo její farmaceuticky přijatelné soli.

100. Sloučenina podle nároku 99, kde R^1 je cykloalkylová skupina se 3 až 7 atomy uhlíku, a R^2 je bicyklický kruh sestávající ze dvou kondensovaných pětičlenných a/nebo šestičlenných částečně nasycených, zcela nasycených nebo zcela nenasyčených kruhů nezávisle vybraných,

obsahujících jeden až tři heteroatomy vybrané nezávisle z dusíku, síry a kyslíku,

uvedený bicyklický kruh R^2 je popřípadě mono-substituován na atomu uhlíku nebo dusíku zcela nasyceným nebo zcela nenasyčeným pětičlenným až šestičlenným kruhem, popřípadě obsahujícím jeden až dva heteroatomy vybrané nezávisle z kyslíku, síry a dusíku, přičemž tento kruh je popřípadě mono-substituován alkylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku,

uvedený bicyklický kruh R^2 je také popřípadě mono- nebo di-substituován nezávisle na atomu uhlíku nebo dusíku hydroxyskupinou, atomem halogenu, alkoxyskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxykarbonylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxylové části, alkylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkanoylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkanoyloxyskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkanoylaminoskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxykarbonylaminoskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxylové části, sulfonamidoskupinou, alkylsulfonamidoskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, aminoskupinou, mono-N- nebo di-N,N-alkylaminoskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v každé alkylové části, karbamoylovou skupinou, mono-N- nebo di-N,N-alkylkarbamoylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v každé alkylové části, kyanoskupinou, alkylthioskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkylsulfinylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkylsulfonylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku nebo mono-N- nebo di-N,N-alkylaminosulfonylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v každé alkylové části,

kde uvedené alkoxyskupiny s 1 až 4 atomy uhlíku, alkylové skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku, alkanoylové skupiny s 1 až 7 atomy uhlíku, alkylthioskupiny s 1 až 4 atomy uhlíku, mono-N- nebo di-N,N-alkylaminoskupiny s 1 až 4 atomy uhlíku v každé alkylové části jsou popřípadě mono-substituovány hydroxyskupinou, alkoxykarbonylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxylové části, alkanoylovou skupinou s 1 až 4

atomy uhlíku, alkanoylamínoskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkanoyloxyskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxykarbonylamínoskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxylové části, sulfonamidoskupinou, alkylsulfonamidoskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, aminoskupinou, mono-N- nebo di-N,N-alkylaminoskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v každé alkylové části, karbamoylovou skupinou, mono-N- nebo di-N,N-alkylkarbamoylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v každé alkylové části, alkylthioskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkylsulfinylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkylsulfonylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku nebo mono-N- nebo di-N,N-alkylaminosulfonylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v každé alkylové části nebo jsou popřípadě substituovány jedním až devíti atomy fluoru, nebo její farmaceuticky přijatelné soli.

101. Sloučenina podle nároku 100, kde

R^1 je cyklopropyl, a

R^2 je chinazolinový, ftalazinylový, chinolinylový, isochinolinylový, cinnolinylový, benzodioxanylový, chinoxalinylový, benzopyranylový, benzothiofenylový, benzodioxolylový, benzimidazolylový, indazolylový, indolylový, benzotriazolylový, benzoxazolylový, benzisoxazolylový, benzothiazolylový, benzisothiazolylový, benzoxadiazolylový nebo benzothiadiazolylový kruh,

kde bicyklický kruh R^2 je popřípadě mono- nebo di-substituován nezávisle na atomu uhlíku nebo dusíku hydroxyskupinou, atomem halogenu, alkoxyskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxykarbonylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxylové části, alkylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkanoylamínoskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxykarbonylamínoskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxylové části, sulfonamidoskupinou, alkylsulfonamidoskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, mono-N- nebo di-N,N-alkylaminoskupinou s 1 až 4

23.08.00

atomy uhlíku v každé alkylové části, karbamoylovou skupinou, mono-N- nebo di-N,N-alkylkarbamoylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v každé alkylové části, alkylsulfonylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku nebo mono-N- nebo di-N,N-alkylaminosulfonylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v každé alkylové části,

kde uvedené alkoxy skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku, alkylové skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku, mono-N- nebo di-N,N-alkylaminoskupiny s 1 až 4 atomy uhlíku v každé alkylové části jsou popřípadě mono-substituovány hydroxyskupinou, alkanoylaminoskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkylsulfonamidoskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, aminoskupinou, mono-N- nebo di-N,N-alkylaminoskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v každé alkylové části, mono-N- nebo di-N,N-alkylkarbamoylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v každé alkylové části, alkylsulfonylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku nebo mono-N- nebo di-N,N-alkylaminosulfonylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v každé alkylové části nebo jsou popřípadě substituovány jedním až pěti atomy fluoru, nebo její farmaceuticky přijatelné soli.

102. Sloučenina podle nároku 101, kde

R^2 je chinolinylový, isochinolinylový, indazolylový nebo benzimidazolylový kruh,

kde bicyklický kruh R^2 je popřípadě mono- nebo di-substituován nezávisle hydroxyskupinou, atomem halogenu, alkoxy skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxykarbonylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxylové části, alkylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkanoylaminoskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxykarbonylaminoskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxylové části, sulfonamidoskupinou, alkylsulfonamidoskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, mono-N- nebo di-N,N-alkylaminoskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v každé alkylové části, karbamoylovou skupinou, mono-N- nebo di-N,N-alkylkarbamoylovou skupinou s 1 až 4 atomy

uhlíku v každé alkylové části, alkylsulfonylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku nebo mono-N- nebo di-N,N-alkylaminosulfonylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v každé alkylové části,

kde uvedené alkoxy skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku nebo alkylové skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku jsou popřípadě mono-substituovány hydroxy skupinou, alkanoylaminoskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkylsulfonamid skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, aminoskupinou, mono-N- nebo di-N,N-alkylaminoskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v každé alkylové části, mono-N- nebo di-N,N-alkylkarbamoylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v každé alkylové části, alkylsulfonylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku nebo mono-N- nebo di-N,N-alkylaminosulfonylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v každé alkylové části nebo jsou popřípadě substituovány jedním až pěti atomy fluoru, nebo její farmaceuticky přijatelné soli.

103. Sloučenina podle nároku 1, kde touto sloučeninou je [5-cyklopropyl-1-(chinolin-5-yl)-1H-pyrazol-4-karbonyl]-guanidin, nebo [5-cyklopropyl-1-(chinolin-8-yl)-1H-pyrazol-4-karbonyl]-guanidin, nebo její farmaceuticky přijatelné soli.

104. Sloučenina podle nároku 1, kde touto sloučeninou je [1-(8-bromchinolin-5-yl)-5-cyklopropyl-1H-pyrazol-4-karbonyl]-guanidin, [1-(6-chlorchinolin-5-yl)-5-cyklopropyl-1H-pyrazol-4-karbonyl]guanidin, [1-(indazol-7-yl)-5-cyklopropyl-1H-pyrazol-4-karbonyl]-guanidin, [1-(benzimidazol-5-yl)-5-cyklopropyl-1H-pyrazol-4-karbonyl]-guanidin,

23.08.00

[1-(1-isochinolyl)-5-cyklopropyl-1H-pyrazol-4-karbonyl]-
guanidin,
[5-cyklopropyl-1-(4-chinoliny)-1H-pyrazol-4-karbonyl]-
guanidin,
nebo její farmaceuticky přijatelné soli.

105. Sloučenina podle nároku 102, kde
 R^2 je 8-bromchinolin-5-yl,
nebo její farmaceuticky přijatelné soli.

106. Sloučenina podle nároku 102, kde
 R^2 je 6-chlorchinolin-5-yl,
nebo její farmaceuticky přijatelné soli.

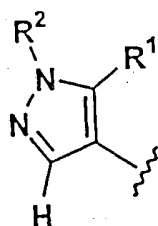
107. Sloučenina podle nároku 102, kde
 R^2 je indazol-7-yl,
nebo její farmaceuticky přijatelné soli.

108. Sloučenina podle nároku 102, kde
 R^2 je benzimidazol-5-yl,
nebo její farmaceuticky přijatelné soli.

109. Sloučenina podle nároku 102, kde
 R^2 je 1-isochinolyl,
nebo její farmaceuticky přijatelné soli.

110. Sloučenina podle nároku 102, kde
 R^2 je 4-chinoliny,
nebo její farmaceuticky přijatelné soli.

111. Sloučenina podle nároku 1, kde Z je skupina obecného
vzorce



kde R^1 je alkylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku, cykloalkylová skupina se 3 až 7 atomy uhlíku, fenyl nebo fenylalkylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, přičemž tato alkylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku je popřípadě substituována jedním až devíti atomy fluoru, uvedený substituent R^1 je popřípadě mono- nebo di-substituován nezávisle alkoxy skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkylthioskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkylsulfinylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku nebo alkylsulfonylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, a

R^2 je pětičlenný až šestičlenný nearomatický heterocyklický kruh obsahující jeden až dva heteroatomy nezávisle vybrané z dusíku, síry a kyslíku nebo R^2 je nesubstituovaná alkylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku nebo nesubstituovaná cykloalkylová skupina se 3 až 7 atomy uhlíku, nebo R^2 je fenylalkylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části nebo bicyklický kruh sestávající ze dvou kondensovaných pětičlenných a/nebo šestičlenných částečně nasycených, zcela nasycených nebo zcela nenasyčených kruhů nezávisle vybraných obsahujících jeden až čtyři heteroatomy nezávisle vybrané z dusíku, síry a kyslíku, přičemž tyto substituenty R^2 jsou popřípadě substituovány na atomu uhlíku nebo dusíku až třemi substituenty nezávisle vybranými ze skupiny zahrnující R^6 , R^7 a R^8 , kde jeden z R^6 , R^7 a R^8 je popřípadě částečně nasycený, zcela nasycený nebo zcela nenasyčený tříčlenný až sedmičlenný kruh, popřípadě obsahující jeden až tři heteroatomy vybrané nezávisle z kyslíku, síry a dusíku, popřípadě substituovaný

alkylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku a kromě toho R^6 , R^7 a R^8 jsou popřípadě hydroxyskupina, nitroskupina, atom halogenu, alkoxykupina s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxykarbonylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxylové části, alkylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku, formylová skupina, alkanoylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku, alkanoyloxyskupina s 1 až 4 atomy uhlíku, alkanoylaminoskupina s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxykarbonylaminoskupina s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxylové části, sulfonamidoskupina, alkylsulfonamidoskupina s 1 až 4 atomy uhlíku, aminoskupina, mono-N- nebo di-N,N-alkylaminoskupina s 1 až 4 atomy uhlíku v každé alkylové části, karbamoylová skupina, mono-N- nebo di-N,N-alkylkarbamoylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku v každé alkylové části, kyanoskupina, thioskupina, alkylthioskupina s 1 až 4 atomy uhlíku, alkylsulfinylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku, alkylsulfonylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku, mono-N- nebo di-N,N-alkylaminosulfonylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku v každé alkylové části, alkenylová skupina se 2 až 4 atomy uhlíku, alkinylová skupina se 2 až 4 atomy uhlíku nebo cykloalkenylová skupina s 5 až 7 atomy uhlíku, kde uvedené alkoxykupiny s 1 až 4 atomy uhlíku, alkylové skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku, alkanoylové skupiny s 1 až 7 atomy uhlíku, alkylthioskupiny s 1 až 4 atomy uhlíku, mono-N- nebo di-N,N-alkylaminoskupiny s 1 až 4 atomy uhlíku v každé alkylové části nebo cykloalkylové skupiny se 3 až 7 atomy uhlíku jakožto substituenty R^6 , R^7 a R^8 jsou popřípadě mono-substituovány nezávisle hydroxyskupinou, alkoxykarbonylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxylové části, cykloalkylovou skupinou se 3 až 7 atomy uhlíku, alkanoylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkanoylaminoskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkanoyloxyskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxykarbonylaminoskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxylové části, sulfonamidoskupinou, alkylsulfonamidoskupinou s 1 až 4

atomy uhlíku, aminoskupinou, mono-N- nebo di-N,N-alkylaminoskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v každé alkylové části, karbamoylovou skupinou, mono-N- nebo di-N,N-alkylkarbamoylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v každé alkylové části, kyanoskupinou, thioskupinou, nitroskupinou, alkylthioskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkylsulfinylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkylsulfonylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku nebo mono-N- nebo di-N,N-alkylaminosulfonylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v každé alkylové části nebo jsou popřípadě substituovány jedním až devíti atomy fluoru, nebo její farmaceuticky přijatelné soli.

112. Sloučenina podle nároku 111, kde R^1 je alkylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku, a R^2 je bicyklický kruh sestávající ze dvou kondensovaných pětičlenných a/nebo šestičlenných částečně nasycených, zcela nasycených nebo zcela nenasyčených kruhů nezávisle vybraných, obsahujících jeden až tři heteroatomy nezávisle vybrané z dusíku, síry a kyslíku, tento bicyklický kruh R^2 je popřípadě mono-substituován na atomu uhlíku nebo dusíku zcela nasyceným nebo zcela nenasyčeným pětičlenným až šestičlenným kruhem, popřípadě obsahujícím jeden až dva heteroatomy nezávisle vybrané z kyslíku, síry a dusíku, přičemž tento kruh je popřípadě mono-substituován alkylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, uvedený bicyklický kruh R^2 je také popřípadě mono- nebo di-substituován nezávisle na atomu uhlíku nebo dusíku hydroxyskupinou, atomem halogenu, alkoxyskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxykarbonylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxylové části, alkylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkanoylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkanoyloxyskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkanoylaminoskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku,

alkoxykarbonylaminoskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxylové části, sulfonamidoskupinou, alkylsulfonamidoskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, aminoskupinou, mono-N- nebo di-N,N-alkylaminoskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v každé alkylové části, karbamoylovou skupinou, mono-N- nebo di-N,N-alkylkarbamoylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v každé alkylové části, kyanoskupinou, alkylthioskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkylsulfinylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkylsulfonylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku nebo mono-N- nebo di-N,N-alkylaminosulfonylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v každé alkylové části, kde uvedené alkoxy skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku, alkylové skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku, alkanoylové skupiny s 1 až 7 atomy uhlíku, alkylthioskupiny s 1 až 4 atomy uhlíku, mono-N- nebo di-N,N-alkylaminoskupiny s 1 až 4 atomy uhlíku v každé alkylové části jsou popřípadě mono-substituovány hydroxyskupinou, alkoxykarbonylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxylové části, alkanoylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkanoylaminoskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkanoyloxyskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxykarbonylaminoskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxylové části, sulfonamidoskupinou, alkylsulfonamidoskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, aminoskupinou, mono-N- nebo di-N,N-alkylaminoskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v každé alkylové části, karbamoylovou skupinou, mono-N- nebo di-N,N-alkylkarbamoylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v každé alkylové části, alkylthioskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkylsulfinylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkylsulfonylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku nebo mono-N- nebo di-N,N-alkylaminosulfonylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v každé alkylové části nebo jsou popřípadě substituovány jedním až devíti atomy fluoru, nebo její farmaceuticky přijatelné soli.

113. Sloučenina podle nároku 112, kde

R^2 je chinazolinový, ftalazinový, chinolinový, isochinolinový, cinnolinový, benzodioxanový, chinoxalinový, benzopyranový, benzothiofenový, benzodioxolový, benzimidazolový, indazolový, indolový, benzotriazolový, benzoxazolový, benzisoxazolový, benzothiazolový, benzisothiazolový, benzoxadiazolový nebo benzothiadiazolový kruh,

kde bicyklický kruh R^2 je popřípadě mono- nebo di-substituován nezávisle hydroxyskupinou, atomem halogenu, alkoxyskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxykarbonylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxylové části, alkylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkanoylaminoskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxykarbonylaminoskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxylové části, sulfonamidoskupinou, alkylsulfonamidoskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, mono-N- nebo di-N,N-alkylaminoskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v každé alkylové části, karbamoylovou skupinou, mono-N- nebo di-N,N-alkylkarbamoylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v každé alkylové části, alkylsulfonylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku nebo mono-N- nebo di-N,N-alkylaminosulfonylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v každé alkylové části,

kde uvedené alkoxyskupiny s 1 až 4 atomy uhlíku, alkylové skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku, mono-N- nebo di-N,N-alkylaminoskupiny s 1 až 4 atomy uhlíku v každé alkylové části jsou popřípadě mono-substituovány hydroxyskupinou, alkanoylaminoskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkylsulfonamidoskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, aminoskupinou, mono-N- nebo di-N,N-alkylaminoskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v každé alkylové části, mono-N- nebo di-N,N-alkylkarbamoylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v každé alkylové části, alkylsulfonylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku nebo mono-N- nebo di-N,N-alkylaminosulfonylovou skupinou s 1 až 4 atomy

uhlíku v každé alkylové části nebo jsou popřípadě substituovány jedním až pěti atomy fluoru, nebo její farmaceuticky přijatelné soli.

114. Sloučenina podle nároku 1, kde touto sloučeninou je
[1-(indazol-6-yl)-5-ethyl-1H-pyrazol-4-karbonyl]guanidin,
[1-(indazol-5-yl)-5-ethyl-1H-pyrazol-4-karbonyl]guanidin,
[1-benzimidazol-5-yl)-5-ethyl-1H-pyrazol-4-karbonyl]guanidin,
[1-(1-methylbenzimidazol-6-yl)-5-ethyl-1H-pyrazol-4-karbonyl]-
guanidin,
[1-(5-chinolinyl)-5-n-propyl-1H-pyrazol-4-karbonyl]guanidin,
[1-(5-chinolinyl)-5-isopropyl-1H-pyrazol-4-karbonyl]guanidin,
[5-ethyl-1-(6-chinolinyl)-1H-pyrazol-4-karbonyl]guanidin,
[1-(2-methylbenzimidazol-5-yl)-5-ethyl-1H-pyrazol-4-karbonyl]-
guanidin,
[1-(1,4-benzodioxan-6-yl)-5-ethyl-1H-pyrazol-4-karbonyl]-
guanidin,
[1-(benzotriazol-5-yl)-5-ethyl-1H-pyrazol-4-karbonyl]guanidin,
[1-(3-chlorindazol-5-yl)-5-ethyl-1H-pyrazol-4-karbonyl]-
guanidin,
[1-(5-chinolinyl)-5-butyl-1H-pyrazol-4-karbonyl]guanidin,
[5-propyl-1-(6-chinolinyl)-1H-pyrazol-4-karbonyl]guanidin,
[5-isopropyl-1-(6-chinolinyl)-1H-pyrazol-4-karbonyl]guanidin,
nebo její farmaceuticky přijatelné soli.

115. Sloučenina podle nároku 113, kde
 R^1 je ethyl, a
 R^2 je indazol-6-yl,
nebo její farmaceuticky přijatelné soli.

116. Sloučenina podle nároku 113, kde
 R^1 je ethyl, a
 R^2 je indazol-5-yl,
nebo její farmaceuticky přijatelné soli.

117. Sloučenina podle nároku 113, kde
R¹ je ethyl, a
R² je benzimidazol-5-yl,
nebo její farmaceuticky přijatelné soli.

118. Sloučenina podle nároku 113, kde
R¹ je ethyl, a
R² je 1-methylbenzimidazol-6-yl,
nebo její farmaceuticky přijatelné soli.

119. Sloučenina podle nároku 113, kde
R¹ je n-propyl, a
R² je 5-chinolinyl,
nebo její farmaceuticky přijatelné soli.

120. Sloučenina podle nároku 113, kde
R¹ je isopropyl, a
R² je 5-chinolinyl,
nebo její farmaceuticky přijatelné soli.

121. Sloučenina podle nároku 113, kde
R¹ je ethyl, a
R² je 6-chinolinyl,
nebo její farmaceuticky přijatelné soli.

122. Sloučenina podle nároku 113, kde
R¹ je ethyl, a
R² je 2-methylbenzimidazol-5-yl,
nebo její farmaceuticky přijatelné soli.

123. Sloučenina podle nároku 113, kde
R¹ je ethyl, a
R² je 1,4-benzodioxan-6-yl,
nebo její farmaceuticky přijatelné soli.

124. Sloučenina podle nároku 113, kde
 R^1 je ethyl, a
 R^2 je benzotriazol-5-yl,
 nebo její farmaceuticky přijatelné soli.

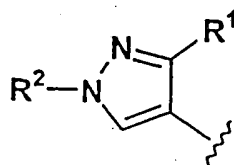
125. Sloučenina podle nároku 113, kde
 R^1 je ethyl, a
 R^2 je 3-chlorindazol-5-yl,
 nebo její farmaceuticky přijatelné soli.

126. Sloučenina podle nároku 113, kde
 R^1 je butyl, a
 R^2 je 5-chinolinyl,
 nebo její farmaceuticky přijatelné soli.

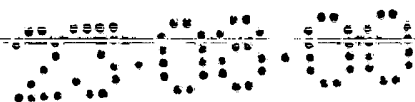
127. Sloučenina podle nároku 113, kde
 R^1 je n-propyl, a
 R^2 je 6-chinolinyl,
 nebo její farmaceuticky přijatelné soli.

128. Sloučenina podle nároku 113, kde
 R^1 je isopropyl, a
 R^2 je 6-chinolinyl,
 nebo její farmaceuticky přijatelné soli.

129. Sloučenina podle nároku 1, kde Z je skupina obecného vzorce

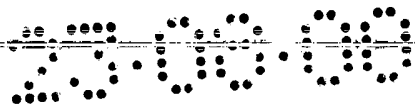


kde R^1 je alkylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku, cykloalkylová skupina se 3 až 7 atomy uhlíku, fenyl nebo fenylalkylová



skupina s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, přičemž tato alkylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku je popřípadě substituována jedním až devíti atomy fluoru, uvedený substituent R^1 je popřípadě mono- nebo di-substituován nezávisle alkoxykupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkylthioskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkylsulfinylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku nebo alkylsulfonylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, a

R^2 je pětičlenný až šestičlenný nearomatický heterocyklický kruh obsahující jeden až dva heteroatomy nezávisle vybrané z dusíku, síry a kyslíku nebo R^2 je nesubstituovaná alkylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku nebo nesubstituovaná cykloalkylová skupina se 3 až 7 atomy uhlíku, nebo R^2 je fenylalkylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části nebo bicyklický kruh sestávající ze dvou kondensovaných pětičlenných a/nebo šestičlenných částečně nasycených, zcela nasycených nebo zcela nenasycených kruhů nezávisle vybraných obsahujících jeden až čtyři heteroatomy nezávisle vybrané z dusíku, síry a kyslíku, přičemž tyto substituenty R^2 jsou popřípadě substituovány na atomu uhlíku nebo dusíku až třemi substituenty nezávisle vybranými ze skupiny zahrnující R^6 , R^7 a R^8 , kde jeden z R^6 , R^7 a R^8 je popřípadě částečně nasycený, zcela nasycený nebo zcela nenasycený tříčlenný až sedmičlenný kruh, popřípadě obsahující jeden až tři heteroatomy vybrané nezávisle z kyslíku, síry a dusíku, popřípadě substituovaný alkylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku a kromě toho R^6 , R^7 a R^8 jsou popřípadě hydroxyskupina, nitroskupina, atom halogenu, alkoxykupina s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxykarbonylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxylové části, alkylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku, formylová skupina, alkanoylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku, alkanoyloxyskupina s 1 až 4 atomy uhlíku, alkanoylaminoskupina s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxykarbonylaminoskupina s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxylové části, sulfonamidoskupina, alkylsulfonamidoskupina s 1 až 4



atomy uhlíku, aminoskupina, mono-N- nebo
 di-N,N-alkylaminoskupina s 1 až 4 atomy uhlíku v každé
 alkylové části, karbamoylová skupina, mono-N- nebo
 di-N,N-alkylkarbamoylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku v každé
 alkylové části, kyanoskupina, thioskupina, alkylthioskupina s
 1 až 4 atomy uhlíku, alkylsulfinylová skupina s 1 až 4 atomy
 uhlíku, alkylsulfonylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku, mono-N-
 nebo di-N,N-alkylaminosulfonylová skupina s 1 až 4 atomy
 uhlíku v každé alkylové části, alkenylová skupina se 2 až 4
 atomy uhlíku, alkinylová skupina se 2 až 4 atomy uhlíku nebo
 cykloalkenylová skupina s 5 až 7 atomy uhlíku,
 kde uvedené alkoxykupiny s 1 až 4 atomy uhlíku, alkylové
 skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku, alkanoylové skupiny s 1 až 7
 atomy uhlíku, alkylthioskupiny s 1 až 4 atomy uhlíku, mono-N-
 nebo di-N,N-alkylaminoskupiny s 1 až 4 atomy uhlíku v každé
 alkylové části nebo cykloalkylové skupiny se 3 až 7 atomy
 uhlíku jakožto substituenty R^6 , R^7 a R^8 jsou popřípadě
 mono-substituovány nezávisle hydroxyskupinou,
 alkoxykarbonylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxylové
 části, cykloalkylovou skupinou se 3 až 7 atomy uhlíku,
 alkanoylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku,
 alkanoylaminoskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku,
 alkanoyloxyskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku,
 alkoxykarbonylaminoskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxylové
 části, sulfonamidoskupinou, alkylsulfonamidoskupinou s 1 až 4
 atomy uhlíku, aminoskupinou, mono-N- nebo
 di-N,N-alkylaminoskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v každé
 alkylové části, karbamoylovou skupinou, mono-N- nebo
 di-N,N-alkylkarbamoylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v
 každé alkylové části, kyanoskupinou, thioskupinou,
 nitroskupinou, alkylthioskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku,
 alkylsulfinylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku,
 alkylsulfonylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku nebo mono-N-
 nebo di-N,N-alkylaminosulfonylovou skupinou s 1 až 4 atomy



uhlíku v každé alkylové části nebo jsou popřípadě substituovány jedním až devíti atomy fluoru, nebo její farmaceuticky přijatelné soli.

130. Sloučenina podle nároku 129, kde R^1 je alkylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku, a R^2 je bicyklický kruh sestávající ze dvou kondensovaných pětičlenných a/nebo šestičlenných částečně nasycených, zcela nasycených nebo zcela nenasyčených kruhů nezávisle vybraných, obsahujících jeden až tři heteroatomy nezávisle vybrané z dusíku, síry a kyslíku, tento bicyklický kruh R^2 je popřípadě mono-substituován na atomu uhlíku nebo dusíku zcela nasyceným nebo zcela nenasyčeným pětičlenným až šestičlenným kruhem, popřípadě obsahujícím jeden až dva heteroatomy nezávisle vybrané z kyslíku, síry a dusíku, přičemž tento kruh je popřípadě mono-substituován alkylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, uvedený bicyklický kruh R^2 je také popřípadě mono- nebo di-substituován nezávisle na atomu uhlíku nebo dusíku hydroxyskupinou, atomem halogenu, alkoxyskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxykarbonylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxylové části, alkylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkanoylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkanoyloxyskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkanoylaminoskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxykarbonylaminoskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxylové části, sulfonamid skupinou, alkylsulfonamid skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, aminoskupinou, mono-N- nebo di-N,N-alkylaminoskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v každé alkylové části, karbamoylovou skupinou, mono-N- nebo di-N,N-alkylkarbamoylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v každé alkylové části, kyanoskupinou, alkylthioskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkylsulfinylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkylsulfonylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku nebo



mono-N- nebo di-N,N-alkylaminosulfonylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v každé alkylové části, kde uvedené alkoxy skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku, alkylové skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku, alkanoylové skupiny s 1 až 7 atomy uhlíku, alkylthioskupiny s 1 až 4 atomy uhlíku, mono-N- nebo di-N,N-alkylaminoskupiny s 1 až 4 atomy uhlíku v každé alkylové části jsou popřípadě mono-substituovány hydroxyskupinou, alkoxykarbonylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxylové části, alkanoylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkanoylaminoskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkanoyloxyskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxykarbonylaminoskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxylové části, sulfonamidoskupinou, alkylsulfonamidoskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, aminoskupinou, mono-N- nebo di-N,N-alkylaminoskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v každé alkylové části, karbamoylovou skupinou, mono-N- nebo di-N,N-alkylkarbamoylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v každé alkylové části, alkylthioskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkylsulfinylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkylsulfonylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku nebo mono-N- nebo di-N,N-alkylaminosulfonylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v každé alkylové části nebo jsou popřípadě substituovány jedním až devíti atomy fluoru, nebo její farmaceuticky přijatelné soli.

131. Sloučenina podle nároku 130, kde

R^2 je chinazolinový, ftalazinylový, chinolinylový, isochinolinylový, cinnolinylový, benzodioxanylový, chinoxalinylový, benzopyranylový, benzothiofenylový, benzodioxolylový, benzimidazolylový, indazolylový, indolylový, benzotriazolylový, benzoxazolylový, benzisoxazolylový, benzothiazolylový, benzisothiazolylový, benzoxadiazolylový nebo benzothiadiazolylový kruh,



kde bicyklický kruh R^2 je popřípadě mono- nebo di-substituován nezávisle hydroxyskupinou, atomem halogenu, alkoxy skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxykarbonylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxylové části, alkylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkanoylaminoskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxykarbonylaminoskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxylové části, sulfonamid skupinou, alkylsulfonamid skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, mono-N- nebo di-N,N-alkylaminoskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v každé alkylové části, karbamoylovou skupinou, mono-N- nebo di-N,N-alkylkarbamoylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v každé alkylové části, alkylsulfonylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku nebo mono-N- nebo di-N,N-alkylaminosulfonylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v každé alkylové části,

kde uvedené alkoxy skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku, alkylové skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku, mono-N- nebo di-N,N-alkylaminoskupiny s 1 až 4 atomy uhlíku v každé alkylové části jsou popřípadě mono-substituovány hydroxyskupinou, alkanoylaminoskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkylsulfonamid skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, aminoskupinou, mono-N- nebo di-N,N-alkylaminoskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v každé alkylové části, mono-N- nebo di-N,N-alkylkarbamoylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v každé alkylové části, alkylsulfonylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku nebo mono-N- nebo di-N,N-alkylaminosulfonylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v každé alkylové části nebo jsou popřípadě substituovány jedním až pěti atomy fluoru, nebo její farmaceuticky přijatelné soli.

132. Sloučenina podle nároku 1, kde touto sloučeninou je
 [1-(indazol-7-yl)-3-methyl-1H-pyrazol-4-karbonyl]guanidin,
 [1-(2,1,3-benzothiadiazol-4-yl)-3-methyl-1H-pyrazol-4-karbo-
 nyl]guanidin,
 [3-methyl-1-(chinolin-5-yl)-1H-pyrazol-4-karbonyl]guanidin,

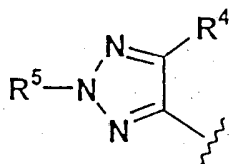
nebo její farmaceuticky přijatelné soli.

133. Sloučenina podle nároku 131, kde
 R^1 je methyl, a
 R^2 je indazol-7-yl,
 nebo její farmaceuticky přijatelné soli.

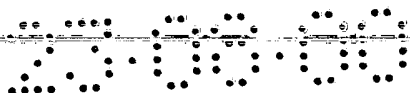
134. Sloučenina podle nároku 131, kde
 R^1 je methyl, a
 R^2 je 2,1,3-benzothiadiazol-4-yl,
 nebo její farmaceuticky přijatelné soli.

135. Sloučenina podle nároku 131, kde
 R^1 je methyl, a
 R^2 je chinolin-5-yl,
 nebo její farmaceuticky přijatelné soli.

136. Sloučenina podle nároku 1, kde Z je skupina obecného vzorce



kde R^4 je alkylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku, cykloalkylová skupina se 3 až 7 atomy uhlíku, fenyl nebo fenylalkylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, přičemž tato alkylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku je popřípadě substituována jedním až devíti atomy fluoru, uvedený substituent R^4 je popřípadě mono- nebo di-substituován nezávisle alkoxy skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkylthio skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkylsulfinylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku nebo alkylsulfonylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, a



R^5 je pětičlenný až šestičlenný nearomatický heterocyklický kruh obsahující jeden až dva heteroatomy nezávisle vybrané z dusíku, síry a kyslíku nebo R^5 je nesubstituovaná alkylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku nebo nesubstituovaná cykloalkylová skupina se 3 až 7 atomy uhlíku, nebo R^5 je fenylalkylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části nebo bicyklický kruh sestávající ze dvou kondensovaných pětičlenných a/nebo šestičlenných částečně nasycených, zcela nasycených nebo zcela nenasyčených kruhů nezávisle vybraných obsahujících jeden až čtyři heteroatomy nezávisle vybrané z dusíku, síry a kyslíku, přičemž tyto substituenty R^5 jsou popřípadě substituovány na atomu uhlíku nebo dusíku až třemi substituenty nezávisle vybranými ze skupiny zahrnující R^6 , R^7 a R^8 , kde jeden z R^6 , R^7 a R^8 je popřípadě částečně nasycený, zcela nasycený nebo zcela nenasyčený tříčlenný až sedmičlenný kruh, popřípadě obsahující jeden až tři heteroatomy vybrané nezávisle z kyslíku, síry a dusíku, popřípadě substituovaný alkylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku a kromě toho R^6 , R^7 a R^8 jsou popřípadě hydroxyskupina, nitroskupina, atom halogenu, alkoxy skupina s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxykarbonylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxylové části, alkylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku, formylová skupina, alkanoylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku, alkanoyloxyskupina s 1 až 4 atomy uhlíku, alkanoylaminoskupina s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxykarbonylaminoskupina s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxylové části, sulfonamidoskupina, alkylsulfonamidoskupina s 1 až 4 atomy uhlíku, aminoskupina, mono-N- nebo di-N,N-alkylaminoskupina s 1 až 4 atomy uhlíku v každé alkylové části, karbamoylová skupina, mono-N- nebo di-N,N-alkylkarbamoylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku v každé alkylové části, kyanoskupina, thioskupina, alkylthioskupina s 1 až 4 atomy uhlíku, alkylsulfinylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku, alkylsulfonylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku, mono-N nebo di-N,N-alkylaminosulfonylová skupina s 1 až 4 atomy



uhlíku v každé alkylové části, alkenylová skupina se 2 až 4 atomy uhlíku, alkinylová skupina se 2 až 4 atomy uhlíku nebo cykloalkenylová skupina s 5 až 7 atomy uhlíku, kde uvedené alkoxykupiny s 1 až 4 atomy uhlíku, alkylové skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku, alkanoylové skupiny s 1 až 7 atomy uhlíku, alkylthioskupiny s 1 až 4 atomy uhlíku, mono-N- nebo di-N,N-alkylaminoskupiny s 1 až 4 atomy uhlíku v každé alkylové části nebo cykloalkylové skupiny se 3 až 7 atomy uhlíku jakožto substituenty R^6 , R^7 a R^8 jsou popřípadě mono-substituovány nezávisle hydroxyskupinou, alkoxykarbonylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxylové části, cykloalkylovou skupinou se 3 až 7 atomy uhlíku, alkanoylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkanoylaminoskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkanoyloxyskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxykarbonylaminoskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxylové části, sulfonamidoskupinou, alkylsulfonamidoskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, aminoskupinou, mono-N- nebo di-N,N-alkylaminoskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v každé alkylové části, karbamoylovou skupinou, mono-N- nebo di-N,N-alkylkarbamoylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v každé alkylové části, kyanoskupinou, thioskupinou, nitroskupinou, alkylthioskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkylsulfinylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkylsulfonylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku nebo mono-N- nebo di-N,N-alkylaminosulfonylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v každé alkylové části nebo jsou popřípadě substituovány jedním až devíti atomy fluoru, nebo její farmaceuticky přijatelné soli.

137. Sloučenina podle nároku 136, kde R^4 je alkylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku, a R^5 je bicyklický kruh sestávající ze dvou kondensovaných pětičlenných a/nebo šestičlenných částečně nasycených, zcela



nasycených nebo zcela nenasycených kruhů nezávisle vybraných
 obsahujících jeden až tři heteroatomy vybrané nezávisle z
 dusíku, síry a kyslíku,
 přičemž tento bicyklický kruh R^5 je popřípadě
 mono-substituován na atomu uhlíku zcela nasyceným nebo zcela
 nenasyceným pětičlenným až šestičlenným kruhem popřípadě
 obsahujícím jeden až dva heteroatomy nezávisle vybrané z
 kyslíku, síry a dusíku, přičemž tento kruh je popřípadě
 mono-substituován alkylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku,
 tento bicyklický kruh R^5 je také popřípadě mono- nebo
 di-substituován nezávisle na atomu uhlíku nebo dusíku
 hydroxyskupinou, atomem halogenu, alkoxyskupinou s 1 až 4
 atomy uhlíku, alkoxykarbonylovou skupinou s 1 až 4 atomy
 uhlíku v alkoxylové části, alkylovou skupinou s 1 až 4 atomy
 uhlíku, alkanoylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku,
 alkanoyloxyskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku,
 alkanoylaminoskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku,
 alkoxykarbonylaminoskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxylové
 části, sulfonamidoskupinou, alkylsulfonamidoskupinou s 1 až 4
 atomy uhlíku, aminoskupinou, mono-N- nebo
 di-N,N-alkylaminoskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v každé
 alkylové části, karbamoylovou skupinou, mono-N- nebo
 di-N,N-alkylkarbamoylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v
 každé alkylové části, kyanoskupinou, alkylthioskupinou s 1 až
 4 atomy uhlíku, alkylsulfinylovou skupinou s 1 až 4 atomy
 uhlíku, alkylsulfonylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku nebo
 mono-N- nebo di-N,N-alkylaminosulfonylovou skupinou s 1 až 4
 atomy uhlíku v každé alkylové části,
 kde uvedené alkoxyskupiny s 1 až 4 atomy uhlíku, alkylové
 skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku, alkanoylové skupiny s 1 až 7
 atomy uhlíku, alkylthioskupiny s 1 až 4 atomy uhlíku, mono-N-
 nebo di-N,N-alkylaminoskupiny s 1 až 4 atomy uhlíku v každé
 alkylové části jsou popřípadě mono-substituovány
 hydroxyskupinou, alkoxykarbonylovou skupinou s 1 až 4 atomy



uhlíku v alkoxylové části, alkanoylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkanoylaminoskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkanoyloxyskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxykarbonylaminoskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxylové části, sulfonamidoskupinou, alkylsulfonamidoskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, aminoskupinou, mono-N- nebo di-N,N-alkylaminoskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v každé alkylové části, karbamoylovou skupinou, mono-N- nebo di-N,N-alkylkarbamoylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v každé alkylové části, alkylthioskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkylsulfinylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkylsulfonylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku nebo mono-N- nebo di-N,N-alkylaminosulfonylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v každé alkylové části nebo jsou popřípadě substituovány jedním až devíti atomy fluoru, nebo její farmaceuticky přijatelné soli.

138. Sloučenina podle nároku 137, kde

R^5 je chinazolinový, ftalazinylový, chinolinylový, isochinolinylový, cinnolinylový, benzodioxanylový, chinoxalinylový, benzopyranylový, benzothiofenylový, benzodioxolylový, benzimidazolylový, indazolylový, indolylový, benzotriazolylový, benzoxazolylový, benzisoxazolylový, benzothiazolylový, benzisothiazolylový, benzoxadiazolylový nebo benzothiadiazolylový kruh, kde bicyklický kruh R^5 je popřípadě mono- nebo di-substituován nezávisle hydroxyskupinou, atomem halogenu, alkoxyskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxykarbonylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxylové části, alkylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkanoylaminoskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxykarbonylaminoskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxylové části, sulfonamidoskupinou, alkylsulfonamidoskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, mono-N- nebo di-N,N-alkylaminoskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v každé alkylové části, karbamoylovou skupinou,

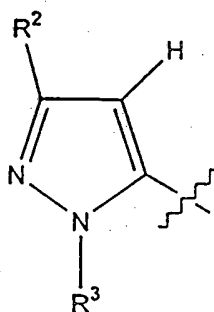


mono-N- nebo di-N,N-alkylkarbamoylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v každé alkylové části, alkylsulfonylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku nebo mono-N- nebo di-N,N-alkylaminosulfonylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v každé alkylové části,

kde uvedené alkoxy skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku, alkylové skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku, mono-N- nebo di-N,N-alkylaminoskupiny s 1 až 4 atomy uhlíku v každé alkylové části jsou popřípadě mono-substituovány hydroxyskupinou, alkanoylaminoskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkylsulfonamid skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, aminoskupinou, mono-N- nebo di-N,N-alkylaminoskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v každé alkylové části, mono-N- nebo di-N,N-alkylkarbamoylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v každé alkylové části, alkylsulfonylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku nebo mono-N- nebo di-N,N-alkylaminosulfonylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v každé alkylové části nebo jsou popřípadě substituovány jedním až pěti atomy fluoru, nebo její farmaceuticky přijatelné soli.

139. Způsob prevence ischemického poškození myokardu, v y z n a č u j í c í s e t í m , že se lidem potřebujícím toto ošetření stále orálně podává terapeuticky účinné množství sloučeniny, profarmaka této sloučeniny podle nároku 1 nebo farmaceuticky přijatelné soli této sloučeniny nebo tohoto profarmaka.

140. Sloučenina podle nároku 1, kde Z je skupina obecného vzorce



kde R^2 je alkylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku, cykloalkylová skupina se 3 až 7 atomy uhlíku, M nebo M-alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, přičemž kterákoliv z předešlých alkylových částí s 1 až 4 atomy uhlíku popřípadě obsahuje jeden až devět atomů fluoru, tato alkylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku nebo cykloalkylová skupina se 3 až 4 atomy uhlíku je popřípadě mono- nebo di-substituována nezávisle hydroxyskupinou, alkoxyskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkylthioskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkylsulfinylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkylsulfonylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, mono-N- nebo di-N,N-alkylkarbamoylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v každé alkylové části nebo mono-N- nebo di-N,N-alkylaminosulfonylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v každé alkylové části, a uvedená cykloalkylová skupina se 3 až 4 atomy uhlíku popřípadě obsahuje jeden až sedm atomů fluoru, kde M je částečně nasycený, zcela nasycený nebo zcela nenasycený pětičlenný až osmičlenný kruh, popřípadě obsahující jeden až tři heteroatomy nezávisle vybrané z kyslíku, síry a dusíku, nebo bicyklický kruh sestávající ze dvou kondensovaných částečně nasycených, zcela nasycených nebo zcela nenasycených tříčlenných až šestičlenných kruhů, nezávisle vybraných, popřípadě obsahujících jeden až čtyři heteroatomy nezávisle vybrané z dusíku, síry a kyslíku,

přičemž tento substituent M je popřípadě substituován na jednom kruhu, je-li monocyklický, nebo na jednom nebo obou

kruzích, je-li bicyklický, na atomu uhlíku nebo dusíku až třemi substituenty nezávisle vybranými ze skupiny zahrnující R^6 , R^7 a R^8 , kde jeden z R^6 , R^7 a R^8 je popřípadě částečně nasycený, zcela nasycený nebo zcela nenasycený tříčlenný až sedmičlenný kruh, popřípadě obsahující jeden až tři heteroatomy vybrané nezávisle z kyslíku, síry a dusíku, popřípadě substituovaný alkylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku a kromě toho R^6 , R^7 a R^8 jsou popřípadě hydroxyskupina, nitroskupina, atom halogenu, alkoxyskupina s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxykarbonylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxylové části, alkylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku, formylová skupina, alkanoylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku, alkanoyloxyskupina s 1 až 4 atomy uhlíku, alkanoylaminoskupina s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxykarbonylaminoskupina s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxylové části, sulfonamidoskupina, alkylsulfonamidoskupina s 1 až 4 atomy uhlíku, aminoskupina, mono-N- nebo di-N,N-alkylaminoskupina s 1 až 4 atomy uhlíku v každé alkylové části, karbamoylová skupina, mono-N- nebo di-N,N-alkylkarbamoylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku v každé alkylové části, kyanoskupina, thioskupina, alkylthioskupina s 1 až 4 atomy uhlíku, alkylsulfinylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku, alkylsulfonylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku, mono-N- nebo di-N,N-alkylaminosulfonylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku v každé alkylové části, alkenylová skupina se 2 až 4 atomy uhlíku, alkinylová skupina se 2 až 4 atomy uhlíku nebo cykloalkenylová skupina s 5 až 7 atomy uhlíku,

kde uvedené alkoxyskupiny s 1 až 4 atomy uhlíku, alkylové skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku, alkanoylové skupiny s 1 až 7 atomy uhlíku, alkylthioskupiny s 1 až 4 atomy uhlíku, mono-N- nebo di-N,N-alkylaminoskupiny s 1 až 4 atomy uhlíku v každé alkylové části nebo cykloalkylové skupiny se 3 až 7 atomy uhlíku jakožto substituenty R^6 , R^7 a R^8 jsou popřípadě mono-substituovány nezávisle hydroxyskupinou, alkoxykarbonylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxylové

části, cykloalkylovou skupinou se 3 až 7 atomy uhlíku, alkanoylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkanoylaminoskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkanoyloxyskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxykarbonylaminoskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxylové části, sulfonamid skupinou, alkylsulfonamid skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, aminoskupinou, mono-N- nebo di-N,N-alkylaminoskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v každé alkylové části, karbamoylovou skupinou, mono-N- nebo di-N,N-alkylkarbamoylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v každé alkylové části, kyanoskupinou, thioskupinou, nitroskupinou, alkylthioskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkylsulfinylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkylsulfonylovou s 1 až 4 atomy uhlíku nebo mono-N- nebo di-N,N-alkylaminosulfonylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v každé alkylové části nebo jsou popřípadě substituovány jedním až devíti atomy fluoru, R^3 je alkylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku, cykloalkylová skupina se 3 až 7 atomy uhlíku, fenyl nebo fenylalkylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, přičemž tato alkylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku je popřípadě substituována jedním až devíti atomy fluoru, uvedený substituent R^3 je popřípadě mono- nebo di-substituován nezávisle alkoxyskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkylthioskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkylsulfinylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkylsulfonylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku nebo alkylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, nebo její farmaceuticky přijatelné soli.

141. Sloučenina podle nároku 140, kde R^3 je alkylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku, R^2 je fenyl, přičemž tento fenyl je popřípadě mono-substituován na atomu uhlíku zcela nasyceným nebo zcela nenasyceným

23.08.00

pětičlenným až šestičlenným kruhem, popřípadě obsahujícím jeden až dva heteroatomy nezávisle vybrané z kyslíku, síry a dusíku, přičemž tento kruh je popřípadě mono-substituován alkylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, uvedený kruh R^2 je také popřípadě mono- nebo di-substituován nezávisle na atomu uhlíku hydroxyskupinou, atomem halogenu, alkoxykupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxykarbonylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxylové části, alkylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkanoylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkanoyloxyskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkanoylaminoskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxykarbonylaminoskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxylové části, sulfonamidokupinou, alkylsulfonamidokupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, aminoskupinou, mono-N- nebo di-N,N-alkylaminoskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v každé alkylové části, karbamoylovou skupinou, mono-N- nebo di-N,N-alkylkarbamoylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v každé alkylové části, kyanoskupinou, alkylthioskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkylsulfinylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkylsulfonylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku nebo mono-N- nebo di-N,N-alkylaminosulfonylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v každé alkylové části, kde uvedené alkoxykupiny s 1 až 4 atomy uhlíku, alkylové skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku, alkanoylové skupiny s 1 až 7 atomy uhlíku, alkylthioskupiny s 1 až 4 atomy uhlíku, mono-N- nebo di-N,N-alkylaminoskupiny s 1 až 4 atomy uhlíku v každé alkylové části jsou popřípadě mono-substituovány hydroxyskupinou, alkoxykarbonylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxylové části, alkanoylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkanoylaminoskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkanoyloxyskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxykarbonylaminoskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxylové části, sulfonamidokupinou, alkylsulfonamidokupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, aminoskupinou, mono-N- nebo

23.08.00

di-N,N-alkylaminoskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v každé alkylové části, karbamoylovou skupinou, mono-N- nebo di-N,N-alkylkarbamoylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v každé alkylové části, alkylthioskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkylsulfinylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkylsulfonylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku nebo mono-N- nebo di-N,N-alkylaminosulfonylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v každé alkylové části nebo jsou popřípadě substituovány jedním až devíti atomy fluoru, nebo její farmaceuticky přijatelné soli.

142. Sloučenina podle nároku 140, kde R^3 je alkylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku, R^2 je bicyklický kruh sestávající ze dvou kondensovaných pětičlenných a/nebo šestičlenných částečně nasycených, zcela nasycených nebo zcela nenasycených kruhů nezávisle vybraných, přičemž tento bicyklický kruh R^2 je popřípadě mono-substituován na atomu uhlíku zcela nasyceným nebo zcela nenasyceným pětičlenným až šestičlenným kruhem, popřípadě obsahujícím jeden až dva heteroatomy nezávisle vybrané z kyslíku, síry a dusíku, přičemž tento kruh je popřípadě mono-substituován alkylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, uvedený bicyklický kruh R^2 je také popřípadě mono- nebo di-substituován nezávisle na atomu uhlíku hydroxyskupinou, atomem halogenu, alkoxyskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxykarbonylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxylové části, alkylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkanoylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkanoyloxyskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkanoylaminoskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxykarbonylaminoskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxylové části, sulfonamidoskupinou, alkylsulfonamidoskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, aminoskupinou, mono-N- nebo di-N,N-alkylaminoskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v každé alkylové části, karbamoylovou skupinou, mono-N- nebo

di-N,N-alkylkarbamoylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v každé alkylové části, kyanoskupinou, alkylthioskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkylsulfinylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkylsulfonylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku nebo mono-N- nebo di-N,N-alkylaminosulfonylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v každé alkylové části, kde uvedené alkoxy skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku, alkylové skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku, alkanoylové skupiny s 1 až 7 atomy uhlíku, alkylthioskupiny s 1 až 4 atomy uhlíku, mono-N- nebo di-N,N-alkylaminoskupiny s 1 až 4 atomy uhlíku v každé alkylové části jsou popřípadě mono-substituovány hydroxyskupinou, alkoxykarbonylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxylové části, alkanoylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkanoylaminoskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkanoyloxyskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxykarbonylaminoskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxylové části, sulfonamid skupinou, alkylsulfonamid skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, aminoskupinou, mono-N- nebo di-N,N-alkylaminoskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v každé alkylové části, karbamoylovou skupinou, mono-N- nebo di-N,N-alkylkarbamoylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v každé alkylové části, alkylthioskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkylsulfinylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkylsulfonylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku nebo mono-N- nebo di-N,N-alkylaminosulfonylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v každé alkylové části nebo jsou popřípadě substituovány jedním až devíti atomy fluoru, nebo její farmaceuticky přijatelné soli.

143. Sloučenina podle nároku 140, kde R^3 je alkylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku, R^2 je pětičlenný až šestičlenný monocyklický aromatický kruh obsahující jeden až dva heteroatomy nezávisle vybrané z kyslíku, síry a dusíku,

uvedený kruh R^2 je popřípadě mono-substituován na atomu uhlíku zcela nasyceným nebo zcela nenasyceným pětičlenným až šestičlenným kruhem, popřípadě obsahujícím jeden až dva heteroatomy nezávisle vybrané z kyslíku, síry a dusíku, přičemž tento kruh je popřípadě mono-substituován alkylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku,

uvedený kruh R^2 je také popřípadě mono- nebo di-substituován nezávisle na atomu uhlíku nebo dusíku hydroxyskupinou, atomem halogenu, alkoxyskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxykarbonylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxylové části, alkylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkanoylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkanoyloxyskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkanoylaminoskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxykarbonylaminoskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxylové části, sulfonamid skupinou, alkylsulfonamid skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, aminoskupinou, mono-N- nebo di-N,N-alkylaminoskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v každé alkylové části, karbamoylovou skupinou, mono-N- nebo di-N,N-alkylkarbamoylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v každé alkylové části, kyanoskupinou, alkylthioskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkylsulfinylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkylsulfonylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku nebo mono-N- nebo di-N,N-alkylaminosulfonylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v každé alkylové části,

kde uvedené alkoxyskupiny s 1 až 4 atomy uhlíku, alkylové skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku, alkanoylové skupiny s 1 až 7 atomy uhlíku, alkylthioskupiny s 1 až 4 atomy uhlíku, mono-N- nebo di-N,N-alkylaminoskupiny s 1 až 4 atomy uhlíku v každé alkylové části jsou popřípadě mono-substituovány hydroxyskupinou, alkoxykarbonylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxylové části, alkanoylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkanoylaminoskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkanoyloxyskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxykarbonylaminoskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxylové

části, sulfonamidoskupinou, alkylsulfonamidoskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, aminoskupinou, mono-N- nebo di-N,N-alkylaminoskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v každé alkylové části, karbamoylovou skupinou, mono-N- nebo di-N,N-alkylkarbamoylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v každé alkylové části, alkylthioskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkylsulfinylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkylsulfonylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku nebo mono-N- nebo di-N,N-alkylaminosulfonylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v každé alkylové části nebo jsou popřípadě substituovány jedním až devíti atomy fluoru, nebo její farmaceuticky přijatelné soli.

144. Sloučenina podle nároku 140, kde

R^3 je alkylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku,

R^2 je bicyklický kruh sestávající ze dvou kondensovaných pětičlenných a/nebo šestičlenných částečně nasycených, zcela nasycených nebo zcela nenasyčených kruhů nezávisle vybraných, obsahujících jeden až tři heteroatomy nezávisle vybrané z dusíku, síry a kyslíku,

příčemž tento bicyklický kruh R^2 je popřípadě mono-substituován na atomu uhlíku nebo dusíku zcela nasyceným nebo zcela nenasyčeným pětičlenným až šestičlenným kruhem, popřípadě obsahujícím jeden až dva heteroatomy nezávisle vybrané z kyslíku, síry a dusíku, příčemž tento kruh je popřípadě mono-substituován alkylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku,

uvedený bicyklický kruh R^2 je také popřípadě mono- nebo di-substituován nezávisle na atomu uhlíku nebo dusíku hydroxyskupinou, atomem halogenu, alkoxyskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxykarbonylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxylové části, alkylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkanoylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkanoyloxyskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku,

alkanoylamínoskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxykarbonylamínoskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxylové části, sulfonamidoskupinou, alkylsulfonamidoskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, aminoskupinou, mono-N- nebo di-N,N-alkylaminoskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v každé alkylové části, karbamoylovou skupinou, mono-N- nebo di-N,N-alkylkarbamoylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v každé alkylové části, kyanoskupinou, alkylthioskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkylsulfinylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkylsulfonylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku nebo mono-N- nebo di-N,N-alkylaminosulfonylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v každé alkylové části, kde uvedené alkoxyskupiny s 1 až 4 atomy uhlíku, alkylové skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku, alkanoylové skupiny s 1 až 7 atomy uhlíku, alkylthioskupiny s 1 až 4 atomy uhlíku, mono-N- nebo di-N,N-alkylaminoskupiny s 1 až 4 atomy uhlíku v každé alkylové části jsou popřípadě mono-substituovány hydroxyskupinou, alkoxykarbonylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxylové části, alkanoylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkanoylamínoskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkanoyloxyskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxykarbonylamínoskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxylové části, sulfonamidoskupinou, alkylsulfonamidoskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, aminoskupinou, mono-N- nebo di-N,N-alkylaminoskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v každé alkylové části, karbamoylovou skupinou, mono-N- nebo di-N,N-alkylkarbamoylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v každé alkylové části, alkylthioskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkylsulfinylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkylsulfonylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku nebo mono-N- nebo di-N,N-alkylaminosulfonylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v každé alkylové části nebo jsou popřípadě substituovány jedním až devíti atomy fluoru, nebo její farmaceuticky přijatelné soli.

145. Sloučenina vybraná ze skupiny esterů, kterými jsou 5-cyklopropyl-1-(2-trifluormethylfenyl)-1H-pyrazol-4-karboxylát,

5-methyl-1-(6-chinolinyl)-1H-pyrazol-4-karboxylát,

5-methyl-1-naftalenyl-1H-pyrazol-4-karboxylát,

5-cyklopropyl-1-(chinolin-8-yl)-1H-pyrazol-4-karboxylát,

5-cyklopropyl-1-(chinolin-5-yl)-1H-pyrazol-4-karboxylát,

5-ethyl-1-(chinolin-5-yl)-1H-pyrazol-4-karboxylát, nebo

1-(isochinolin-5-yl)-3-methyl-1H-pyrazol-4-karboxylát,

kde uvedenými estery jsou benzylová skupina, alkylová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku nebo cykloalkylová skupina se 4 až 8 atomy uhlíku, přičemž uvedená cykloalkylová skupina se 4 až 8 atomy uhlíku je popřípadě mono-substituována alkylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku,

nebo farmaceuticky přijatelná sůl tohoto esteru.

146. Sloučenina vybraná ze skupiny zahrnující

5-methyl-2-(5-chinolinyl)-2H-1,2,3-triazol-4-karboxylovou kyselinu,

5-methyl-2-(5-isochinolinyl)-2H-1,2,3-triazol-4-karboxylovou kyselinu,

2-(1-naftalenyl)-5-methyl-2H-1,2,3-triazol-4-karboxylovou kyselinu,

5-methyl-1-(6-chinolinyl)-1H-pyrazol-4-karboxylovou kyselinu,

5-methyl-1-naftalenyl-1H-pyrazol-4-karboxylovou kyselinu,

5-cyklopropyl-1-(chinolin-8-yl)-1H-pyrazol-4-karboxylovou kyselinu,

5-cyklopropyl-1-(2-trifluormethylfenyl)-1H-pyrazol-4-karboxylovou kyselinu,

5-ethyl-1-(chinolin-5-yl)-1H-pyrazol-4-karboxylovou kyselinu,

5-cyklopropyl-1-(chinolin-5-yl)-1H-pyrazol-4-karboxylovou kyselinu

a

1-(isochinolin-5-yl)-3-methyl-1H-pyrazol-4-karboxylovou

kyselinu, nebo jejich chloridy nebo farmaceuticky přijatelné soli těchto sloučenin nebo chloridů těchto kyselin.

147. Farmaceutický kombinovaný prostředek,
v y z n a č u j í c í s e t í m , že obsahuje
terapeuticky účinné množství prostředku obsahujícího
první sloučeninu, kterou je sloučenina podle nároku 1, její
profarmakum nebo farmaceuticky přijatelná sůl této sloučeniny
nebo tohoto profarmaka,
druhou sloučeninu, kterou je inhibitor aldoseduktasy, a
farmaceutický nosič, pojídlo nebo ředidlo.

148. Farmaceutický prostředek podle nároku 147,
v y z n a č u j í c í s e t í m , že inhibitorem
aldoseduktasy je 3,4-dihydro-4-oxo-3-[[5-trifluormethyl)-
-2-benzothiazolyl]methyl]ester 1-ftalazinové kyseliny nebo
farmaceuticky přijatelná sůl této sloučeniny.

149. Farmaceutický kombinovaný prostředek,
v y z n a č u j í c í s e t í m , že obsahuje
terapeuticky účinné množství prostředku obsahujícího
první sloučeninu, kterou je sloučenina podle nároku 76, její
profarmakum nebo farmaceuticky přijatelná sůl této sloučeniny
nebo tohoto profarmaka,
druhou sloučeninu, kterou je inhibitor aldoseduktasy, a
farmaceutický nosič, pomocnou látku nebo ředidlo.

150. Způsob snižování poškození tkáně vzniklé při
ischemii, v y z n a č u j í c í s e t í m , že se
savicům, kteří potřebují toto ošetření, podává
množství první sloučeniny, kterou je sloučenina podle nároku
1, její profarmakum nebo farmaceuticky přijatelná sůl této
sloučeniny nebo tohoto profarmaka,
množství druhé sloučeniny, kterou je inhibitor aldoseduktasy,

při kterém množství první a druhé sloučeniny působí terapeutický účinek.

151. Způsob snižování poškození tkáně vzniklé při ischemii podle nároku 150, v y z n a č u j í c í s e t í m , že inhibitorem aldosreduktasy je 3,4-dihydro-4-oxo-3-[[5-trifluormethyl)-2-benzothiazolyl]methyl]ester 1-ftalazinooctové kyseliny nebo farmaceuticky přijatelná sůl této sloučeniny.

152. Způsob snižování poškození tkáně vzniklé při ischemii, v y z n a č u j í c í s e t í m , že se savcům, kteří potřebují toto ošetření, podává množství první sloučeniny, kterou je sloučenina podle nároku 76, její profarmakum nebo farmaceuticky přijatelná sůl této sloučeniny nebo tohoto profarmaka, množství druhé sloučeniny, kterou je inhibitor aldosreduktasy, při kterém množství první a druhé sloučeniny působí terapeutický účinek.

153. Souprava, v y z n a č u j í c í s e t í m , že obsahuje

- a. první sloučeninu, kterou je sloučenina podle nároku 1, její profarmakum nebo farmaceuticky přijatelná sůl této sloučeniny nebo jejího profarmaka a farmaceuticky přijatelný nosič, pojídlo nebo ředidlo v první dávkové formě,
- b. druhou sloučeninu, kterou je inhibitor aldosreduktasy a farmaceuticky přijatelný nosič, pojídlo nebo ředidlo v druhé dávkové formě, a
- c. pomůcku pro obsah první a druhé dávkové formy, ve které množství první a druhé sloučeniny působí terapeutický účinek.

154. Souprava podle nároku 153, v y z n a č u j í c í s e t í m , že inhibitorem aldosreduktasy je 3,4-dihydro-

23.08.00

-4-oxo-3-[[5-trifluormethyl)-2-benzothiazolyl]methyl]ester
1-ftalazinotové kyseliny nebo farmaceuticky přijatelná sůl
této sloučeniny.

155. Souprava, v y z n a č u j í c í s e t í m ,
že obsahuje

- a. první sloučeninu, kterou je sloučenina podle nároku 76,
její profarmakum nebo farmaceuticky přijatelná sůl této
sloučeniny nebo jejího profarmaka a farmaceuticky přijatelný
nosič, pojídlo nebo ředidlo v první dávkové formě,
- b. druhou sloučeninu, kterou je inhibitor aldosreduktasy a
farmaceuticky přijatelný nosič, pojídlo nebo ředidlo v druhé
dávkové formě, a
- c. pomůcku pro obsah první a druhé dávkové formy, ve které
množství první a druhé sloučeniny působí terapeutický účinek.

156. Farmaceutický kombinovaný prostředek,
v y z n a č u j í c í s e t í m , že obsahuje
terapeuticky účinné množství prostředku obsahujícího
první sloučeninu, kterou je sloučenina podle nároku 1, její
profarmakum nebo farmaceuticky přijatelná sůl této sloučeniny
nebo tohoto profarmaka,
druhou sloučeninu, kterou je inhibitor glykogenfosforylasy, a
farmaceutický nosič, pojídlo nebo ředidlo.

157. Farmaceutický prostředek podle nároku 156,
v y z n a č u j í c í s e t í m , že inhibitorem
glykogenfosforylasy je
[(1S)-benzyl-(2R)-hydroxy-3-((3S)-hydroxy-pyrrolidin-1-yl)-3-
-oxo-propyl]-amid 5-chlor-1H-indol-2-karboxylové kyseliny,
[(1S)-benzyl-3-((3S,4S)-dihydroxy-pyrrolidin-1-yl)-(2R)-
-hydroxy-3-oxo-propyl]-amid 5-chlor-1H-indol-2-karboxylové
kyseliny,

[(1S) - ((R) -hydroxy-dimethyl-karbamoyl-methyl) -2-fenyl-ethyl] -
 amid 5-chlor-1H-indol-2-karboxylové kyseliny,
 [(1S) - (R) -hydroxy-methoxy-methyl-karbamoyl) -methyl) -2-fenyl-
 -ethyl]amid 5-chlor-1H-indol-2-karboxylové kyseliny,
 [(1S) - ((R) -hydroxy-[(2-hydroxy-ethyl) -methyl-karbamoyl] -
 -methyl) -2-fenylethyl] -amid 5-chlor-1H-indol-2-karboxylové
 kyseliny,
 [(1S) -benzyl-2-(3-hydroxyimino-pyrrolidin-1-yl) -2-oxo-ethyl] -
 -amid 5-chlor-1H-indol-2-karboxylové kyseliny,
 [2-(cis-3,4-dihydroxy-pyrrolidin-1-yl) -2-oxo-ethyl] -amid
 5-chlor-1H-indol-2-karboxylové kyseliny,
 [(1S) -benzyl-3-((cis) -dihydroxy-pyrrolidin-1-yl) - (2R) -hydroxy-
 -3-oxopropyl] -amid 5-chlor-1H-indol-2-karboxylové kyseliny,
 [2-((3S,4S) -dihydroxy-pyrrolidin-1-yl) -2-oxo-ethyl] -amid
 5-chlor-1H-indol-2-karboxylové kyseliny,
 [(1S) -benzyl-2-(cis-3,4-dihydroxy-pyrrolidin-1-yl) -2-oxo-
 -ethyl] -amid 5-chlor-1H-indol-2-karboxylové kyseliny,
 [2-(1,1-dioxo-thiazolidin-3-yl) -2-oxo-ethyl] -amid 5-chlor-1H-
 -indol-2-karboxylové kyseliny,
 [(1S) - (4-fluor-benzyl) -2-(4-hydroxy-piperidin-1-yl) -2-oxo-
 -ethyl] -amid 5-chlor-1H-indol-2-karboxylové kyseliny,
 [(1S) -benzyl-2-((3RS) -hydroxy-piperidin-1-yl) -2-oxo-ethyl] -
 -amid 5-chlor-1H-indol-2-karboxylové kyseliny,
 [2-oxo-2-((1RS) -oxo-thiazolidin-3-yl) -ethyl] -amid 5-chlor-
 -1H-indol-2-karboxylové kyseliny,
 [(1S) -benzyl-2-(3-hydroxy-azetidin-1-yl) -2-oxo-ethyl] -amid
 5-chlor-1H-indol-2-karboxylové kyseliny
 nebo jejich farmaceuticky přijatelná sůl.

158. Farmaceutický kombinovaný prostředek,
 v y z n a č u j í c í s e t í m , že obsahuje
 terapeuticky účinné množství prostředku obsahujícího
 první sloučeninu, kterou je sloučenina podle nároku 76, její

profarmakum nebo farmaceuticky přijatelná sůl této sloučeniny nebo tohoto profarmaka,
druhou sloučeninu, kterou je inhibitor glykogenfosforylasy, a farmaceutický nosič, pojídlo nebo ředidlo.

159. Způsob snižování poškození tkáně vzniklé při ischemii, v y z n a č u j í c í s e t í m , že se savcům, kteří potřebují toto ošetření, podává množství první sloučeniny, kterou je sloučenina podle nároku 1, její profarmakum nebo farmaceuticky přijatelná sůl této sloučeniny nebo tohoto profarmaka, množství druhé sloučeniny, kterou je inhibitor glykogenfosforylasy, při kterém množství první a druhé sloučeniny působí terapeutický účinek.

160. Způsob snižování poškození tkáně vzniklé při ischemii podle nároku 159, v y z n a č u j í c í s e t í m , že inhibitorem glykogenfosforylasy je [(1S)-benzyl-(2R)-hydroxy-3-((3S)-hydroxy-pyrrolidin-1-yl)-3-oxo-propyl]-amid 5-chlor-1H-indol-2-karboxylové kyseliny, [(1S)-benzyl-3-((3S,4S)-dihydroxy-pyrrolidin-1-yl)-(2R)-hydroxy-3-oxo-propyl]-amid 5-chlor-1H-indol-2-karboxylové kyseliny, [(1S)-((R)-hydroxy-dimethyl-karbamoyl-methyl)-2-fenyl-ethyl]-amid 5-chlor-1H-indol-2-karboxylové kyseliny, [(1S)-(R)-hydroxy-methoxy-methyl-karbamoyl)-methyl)-2-fenyl-ethyl]amid 5-chlor-1H-indol-2-karboxylové kyseliny, [(1S)-((R)-hydroxy-[(2-hydroxy-ethyl)-methyl-karbamoyl]-methyl)-2-fenylethyl]-amid 5-chlor-1H-indol-2-karboxylové kyseliny, [(1S)-benzyl-2-(3-hydroxyimino-pyrrolidin-1-yl)-2-oxo-ethyl]-amid 5-chlor-1H-indol-2-karboxylové kyseliny,

[2-(cis-3,4-dihydroxy-pyrrolidin-1-yl)-2-oxo-ethyl]-amid
 5-chlor-1H-indol-2-karboxylové kyseliny,
 [(1S)-benzyl-3-((cis)-dihydroxy-pyrrolidin-1-yl)-(2R)-hydroxy-
 -3-oxopropyl]-amid 5-chlor-1H-indol-2-karboxylové kyseliny,
 [2-((3S,4S)-dihydroxy-pyrrolidin-1-yl)-2-oxo-ethyl]-amid
 5-chlor-1H-indol-2-karboxylové kyseliny,
 [(1S)-benzyl-2-(cis-3,4-dihydroxy-pyrrolidin-1-yl)-2-oxo-
 -ethyl]-amid 5-chlor-1H-indol-2-karboxylové kyseliny,
 [2-(1,1-dioxo-thiazolidin-3-yl)-2-oxo-ethyl]-amid 5-chlor-1H-
 -indol-2-karboxylové kyseliny,
 [(1S)-(4-fluor-benzyl)-2-(4-hydroxy-piperidin-1-yl)-2-oxo-
 -ethyl]-amid 5-chlor-1H-indol-2-karboxylové kyseliny,
 [(1S)-benzyl-2-((3RS)-hydroxy-piperidin-1-yl)-2-oxo-ethyl]-
 -amid 5-chlor-1H-indol-2-karboxylové kyseliny,
 [2-oxo-2-((1RS)-oxo-thiazolidin-3-yl)-ethyl]-amid 5-chlor-
 -1H-indol-2-karboxylové kyseliny,
 [(1S)-benzyl-2-(3-hydroxy-azetidin-1-yl)-2-oxo-ethyl]-amid
 5-chlor-1H-indol-2-karboxylové kyseliny
 nebo jejich farmaceuticky přijatelná sůl.

161. Způsob snižování poškození tkáně vzniklé při
 ischemii, v y z n a č u j í c í s e t í m , že se
 savcům, kteří potřebují toto ošetření, podává
 množství první sloučeniny, kterou je sloučenina podle nároku
 76, její profarmakum nebo farmaceuticky přijatelná sůl této
 sloučeniny nebo tohoto profarmaka,
 množství - druhé sloučeniny, kterou je inhibitor
 glykogenfosforylasy,
 při kterém množství první a druhé sloučeniny působí
 terapeutický účinek.

162. Souprava, v y z n a č u j í c í s e t í m ,
 že obsahuje

- a. první sloučeninu, kterou je sloučenina podle nároku 1, její profarmakum nebo farmaceuticky přijatelná sůl této sloučeniny nebo jejího profarmaka a farmaceuticky přijatelný nosič, pojídlo nebo ředidlo v první dávkové formě,
- b. druhou sloučeninu, kterou je inhibitor glykogenfosforylasy a farmaceuticky přijatelný nosič, pojídlo nebo ředidlo v druhé dávkové formě, a
- c. pomůcku pro obsah první a druhé dávkové formy, ve které množství první a druhé sloučeniny působí terapeutický účinek.

163. Souprava podle nároku 162, v y z n a č u j í c í s e t í m , že inhibitorem glykogenfosforylasy je

[(1S)-benzyl-(2R)-hydroxy-3-((3S)-hydroxy-pyrrolidin-1-yl)-3-oxo-propyl]-amid 5-chlor-1H-indol-2-karboxylové kyseliny,

[(1S)-benzyl-3-((3S,4S)-dihydroxy-pyrrolidin-1-yl)-(2R)-hydroxy-3-oxo-propyl]-amid 5-chlor-1H-indol-2-karboxylové kyseliny,

[(1S)-((R)-hydroxy-dimethyl-karbamoyl-methyl)-2-fenyl-ethyl]-amid 5-chlor-1H-indol-2-karboxylové kyseliny,

[(1S)-(R)-hydroxy-methoxy-methyl-karbamoyl)-methyl)-2-fenyl-ethyl]amid 5-chlor-1H-indol-2-karboxylové kyseliny,

[(1S)-((R)-hydroxy-[(2-hydroxy-ethyl)-methyl-karbamoyl]-methyl)-2-fenylethyl]-amid 5-chlor-1H-indol-2-karboxylové kyseliny,

[(1S)-benzyl-2-(3-hydroxyimino-pyrrolidin-1-yl)-2-oxo-ethyl]-amid 5-chlor-1H-indol-2-karboxylové kyseliny,

[2-(cis-3,4-dihydroxy-pyrrolidin-1-yl)-2-oxo-ethyl]-amid 5-chlor-1H-indol-2-karboxylové kyseliny,

[(1S)-benzyl-3-((cis)-dihydroxy-pyrrolidin-1-yl)-(2R)-hydroxy-3-oxopropyl]-amid 5-chlor-1H-indol-2-karboxylové kyseliny,

[2-((3S,4S)-dihydroxy-pyrrolidin-1-yl)-2-oxo-ethyl]-amid 5-chlor-1H-indol-2-karboxylové kyseliny,

[(1S)-benzyl-2-(cis-3,4-dihydroxy-pyrrolidin-1-yl)-2-oxo-ethyl]-amid 5-chlor-1H-indol-2-karboxylové kyseliny,

23.08.00

[2-(1,1-dioxo-thiazolidin-3-yl)-2-oxo-ethyl]-amid 5-chlor-1H-indol-2-karboxylové kyseliny,
 [(1S)-(4-fluor-benzyl)-2-(4-hydroxy-piperidin-1-yl)-2-oxo-ethyl]-amid 5-chlor-1H-indol-2-karboxylové kyseliny,
 [(1S)-benzyl-2-((3RS)-hydroxy-piperidin-1-yl)-2-oxo-ethyl]-amid 5-chlor-1H-indol-2-karboxylové kyseliny,
 [2-oxo-2-((1RS)-oxo-thiazolidin-3-yl)-ethyl]-amid 5-chlor-1H-indol-2-karboxylové kyseliny,
 [(1S)-benzyl-2-(3-hydroxy-azetidin-1-yl)-2-oxo-ethyl]-amid 5-chlor-1H-indol-2-karboxylové kyseliny
 nebo jejich farmaceuticky přijatelná sůl.

164. Souprava, v y z n a č u j í c í s e t í m ,
 že obsahuje

- a. první sloučeninu, kterou je sloučenina podle nároku 76, její profarmakum nebo farmaceuticky přijatelná sůl této sloučeniny nebo jejího profarmaka a farmaceuticky přijatelný nosič, pojídlo nebo ředidlo v první dávkové formě,
- b. druhou sloučeninu, kterou je inhibitor glykogenfosforylasy a farmaceuticky přijatelný nosič, pojídlo nebo ředidlo v druhé dávkové formě, a
- c. pomůcku pro obsah první a druhé dávkové formy, ve které množství první a druhé sloučeniny působí terapeutický účinek.

165. Farmaceutický kombinovaný prostředek,
 v y z n a č u j í c í s e t í m , že obsahuje
 terapeuticky účinné množství prostředku obsahujícího
 první sloučeninu, kterou je sloučenina podle nároku 1, její profarmakum nebo farmaceuticky přijatelná sůl této sloučeniny nebo tohoto profarmaka,
 druhou sloučeninu, kterou je kardiovaskulární látka, a
 farmaceutický nosič, pojídlo nebo ředidlo.

166. Farmaceutický prostředek podle nároku 165,

23.08.00

v y z n a č u j í c í s e t í m , že kardiovaskulární látkou je β -blokátor, blokátor kalciových kanálků, otevírač draselných kanálků, adenosin, agonisty adenosinu, inhibitor ACE, nitrát, diuretikum, glykosid, thrombolytická látka, inhibitor destiček, aspirin, dipyridamol, chlorid draselný, clonidine, prazosin nebo agonist adenosin A_3 receptoru.

167. Farmaceutický kombinovaný prostředek, v y z n a č u j í c í s e t í m , že obsahuje terapeuticky účinné množství prostředku obsahujícího první sloučeninu, kterou je sloučenina podle nároku 76, její profarmakum nebo farmaceuticky přijatelná sůl této sloučeniny nebo tohoto profarmaka, druhou sloučeninu, kterou je kardiovaskulární látka, a farmaceutický nosič, pojídlo nebo ředidlo.

168. Způsob snižování poškození tkáně vzniklé při ischemii, v y z n a č u j í c í s e t í m , že se savcům, kteří potřebují toto ošetření, podává množství první sloučeniny, kterou je sloučenina podle nároku 1, její profarmakum nebo farmaceuticky přijatelná sůl této sloučeniny nebo tohoto profarmaka, množství druhé sloučeniny, kterou je kardiovaskulární látka, při kterém množství první a druhé sloučeniny působí terapeutický účinek.

169. Způsob snižování poškození tkáně vzniklé při ischemii podle nároku 168, v y z n a č u j í c í s e t í m , že kardiovaskulární látkou je β -blokátor, otevírač draselných kanálků, adenosin, agonisty adenosinu, blokátor kalciových kanálků, inhibitor ACE, nitrát, diuretikum, glykosid, thrombolytická látka, inhibitor destiček, aspirin, dipyridamol, chlorid draselný, clonidine, prazosin nebo agonist adenosin A_3 receptoru.

170. Způsob snižování poškození tkáně vzniklé při ischemii, v y z n a č u j í c í s e t í m , že se savcům, kteří potřebují toto ošetření, podává množství první sloučeniny, kterou je sloučenina podle nároku 76, její profarmakum nebo farmaceuticky přijatelná sůl této sloučeniny nebo tohoto profarmaka, množství druhé sloučeniny, kterou je kardiovaskulární látka, při kterém množství první a druhé sloučeniny působí terapeutický účinek.

171. Souprava, v y z n a č u j í c í s e t í m , že obsahuje

- a. první sloučeninu, kterou je sloučenina podle nároku 1, její profarmakum nebo farmaceuticky přijatelná sůl této sloučeniny nebo jejího profarmaka a farmaceuticky přijatelný nosič, pojidlo nebo ředidlo v první dávkové formě,
- b. druhou sloučeninu, kterou je kardiovaskulární látka a farmaceuticky přijatelný nosič, pojidlo nebo ředidlo v druhé dávkové formě, a
- c. pomůcku pro obsah první a druhé dávkové formy, ve které množství první a druhé sloučeniny působí terapeutický účinek.

172. Souprava podle nároku 171, v y z n a č u j í c í s e t í m , že kardiovaskulární látkou je β -blokátor, blokátor kalciových kanálků, inhibitor ACE, nitrát, diuretikum, glykosid, thrombolytická látka, inhibitor destiček, aspirin, dipyridamol, chlorid draselný, clonidin, prazosin nebo agonist adenosin A_2 receptoru.

173. Souprava, v y z n a č u j í c í s e t í m , že obsahuje

- a. první sloučeninu, kterou je sloučenina podle nároku 76, její profarmakum nebo farmaceuticky přijatelná sůl této

23.08.00

sloučeniny nebo jejího profarmaka a farmaceuticky přijatelný nosič, pojídlo nebo ředidlo v první dávkové formě,

b. druhou sloučeninu, kterou je kardiovaskulární látka a farmaceuticky přijatelný nosič, pojídlo nebo ředidlo v druhé dávkové formě, a

c. pomůcku pro obsah první a druhé dávkové formy, ve které množství první a druhé sloučeniny působí terapeutický účinek.