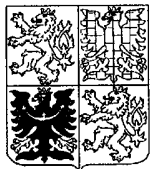


PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

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

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **10.12.1998**
(32) Datum podání prioritní přihlášky: **12.12.1997**
(31) Číslo prioritní přihlášky: **1997/112002**
(33) Země priority: **US**
(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **13.09.2000**
(Věstník č. 9/2000)
(86) PCT číslo: **PCT/EP98/08066**
(87) PCT číslo zveřejnění: **WO99/30695**

(21) Číslo dokumentu:

2000 -2135

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. ⁷:

A 61 K 31/155

A 61 K 31/215

(71) Přihlašovatel:
NOVARTIS AG, Basel, CH;

(72) Původce:
Marshall Paul James, Flanders, NJ, US;
Fujimoto Roger Aki, Morristown, NJ, US;

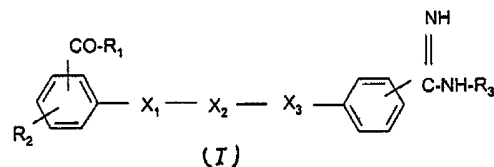
(74) Zástupce:
Kubát Jan Ing., Přístavní 24, Praha 7, 17000;

(54) Název přihlášky vynálezu:

**Substituované amidinové sloučeniny a jejich
použití při léčení chronického obstrukčního
plicního onemocnění**

(57) Anotace:

Použití sloučeniny vzorce I, kde skupina C(=NH)-NHR₃ může být v tautomerní nebo izomerní formě, nebo její farmaceuticky přijatelná sůl, kde: R₁ je aminoskupina, která je mono- nebo disubstituována substituentem vybraným ze skupiny, kterou tvoří alifatická uhlovodíková skupina, arylalifatická uhlovodíková skupina, aromatická skupina a cykloalifatická uhlovodíková skupina, dvouvazná alifatická uhlovodíková skupina nebo jmenovaná skupina přerušena atomem kyslíku; R₂ je vodík, halogen, trifluormethylová skupina, alifatická uhlovodíková skupina, hydroxylová skupina nebo hydroxylová skupina, která je etherifikovaná nebo esterifikovaná; R₃ je vodík nebo acylová skupina, která je odvozena od organické karbonové nebo karboxylové kyseliny, sulfonové kyseliny nebo karbamové kyseliny; X₁ a X₃ jsou nezávisle na sobě atom kyslíku nebo atom síry a X₂ je dvouvazná alifatická uhlovodíková skupina, která může být přerušena aromatickou skupinou; kde fenylové kruhy ve vzorci I mohou být nezávisle na sobě dále substituované; kde aryllová skupina v definicích uvedených výše může být nezávisle dále substituovaná jedním nebo více substituenty; kde cykloalifatická uhlovodíková skupina může být substituovaná alifatickou skupinou; v léčivech pro léčení chronického obstrukčního plicního onemocnění.



Substituované amidinové sloučeniny a jejich použití při léčení chronického obstrukčního plicního onemocnění

Oblast techniky

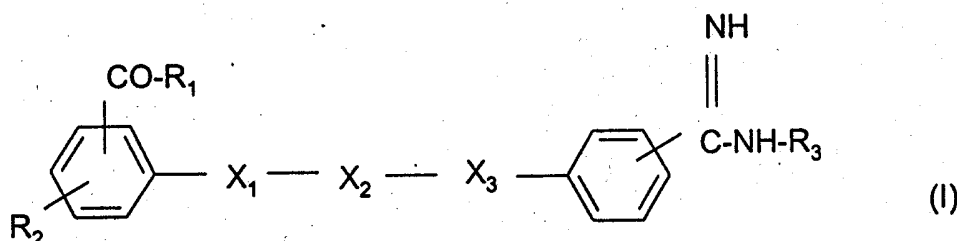
Předkládaný vynález se týká použití organických sloučenin, zejména substituovaných amidinových sloučenin, při léčení chronických obstrukčních dýchacích onemocnění, zejména chronického obstrukčního plicního onemocnění (COPD), včetně rozedmy plic, cystické fibrózy a zejména chronické bronchitidy.

Dosavadní stav techniky

COPD je jedním z hlavních důvodů úmrtí a pracovní neschopnosti v USA a v Evropě a v současné době neexistuje účinné léčení, které by preventivně působilo proti postupu onemocnění. Nejběžnější příčinou je cigaretový kouř, který vede k chronické bronchitidě. Asi u 15 % kuřáků se vyvíjí progresivní omezení proudění vzduchu, které často vede k rozedmě plic.

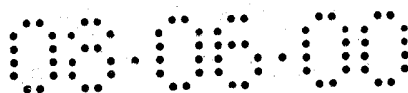
Podstata vynálezu

Předkládaný vynález se v jednom provedení týká použití farmakologicky aktivní sloučeniny vzorce I



kde skupina $\text{C}(=\text{NH})\text{-NHR}_3$ může být v tautomerní nebo izomerní formě nebo její farmaceuticky přijatelné soli, kde:

R_1 je aminoskupina, která je mono- nebo disubstituovaná substituentem vybraným ze skupiny, kterou tvoří alifatická uhlovodíková skupina, arylalifatická uhlovodíková skupina, aromatická



skupina a cykloalifatická uhlovodíková skupina nebo je to aminoskupina, která je disubstituovaná dvouvaznou alifatickou uhlovodíkovou skupinou nebo jmenovanou skupinou přerušenu atomem kyslíku;

R_2 je atom vodíku, atom halogenu, trifluormethylová skupina, alifatická uhlovodíková skupina, hydroxylová skupina nebo hydroxylová skupina, která je etherifikovaná alifatickým, arylalifatickým nebo aromatickým alkoholem nebo alifatickým alkoholem, který je substituovaný karboxylovou skupinou, esterifikovanou karboxylovou skupinou nebo amidovanou karboxylovou skupinou nebo která je esterifikovaná alifatickou nebo arylalifatickou karboxylovou kyselinou;

R_3 je atom vodíku nebo acylová skupina, která je odvozená od organické karbonové kyseliny, organické karboxylové kyseliny, sulfonové kyseliny nebo karbamové kyseliny;

X_1 a X_3 jsou nezávisle na sobě atom kyslíku (-O-) nebo atom síry (-S-); a X_2 je dvouvazná alifatická uhlovodíková skupina, která může být přerušena aromatickou skupinou;

kde fenylové kruhy ve vzorci I mohou být nezávisle na sobě dále substituované jedním nebo více substituenty vybranými ze skupiny, kterou tvoří atom halogenu, trifluormethylová skupina, alifatická uhlovodíková skupina, hydroxylová skupina a hydroxylová skupina, která je etherifikovaná alifatickým alkoholem nebo která je esterifikovaná alifatickou nebo arylalifatickou karboxylovou kyselinou;

kde arylová skupina v definicích uvedených výše může být nezávisle dále substituovaná jedním nebo více substituenty vybranými ze skupiny, kterou tvoří atom halogenu, trifluormethylová skupina, alifatická uhlovodíková skupina, hydroxylová skupina a hydroxylová skupina, která je etherifikovaná alifatickým al-

koholem nebo která je esterifikovaná alifatickou nebo aryl-alifatickou karboxylovou kyselinou;

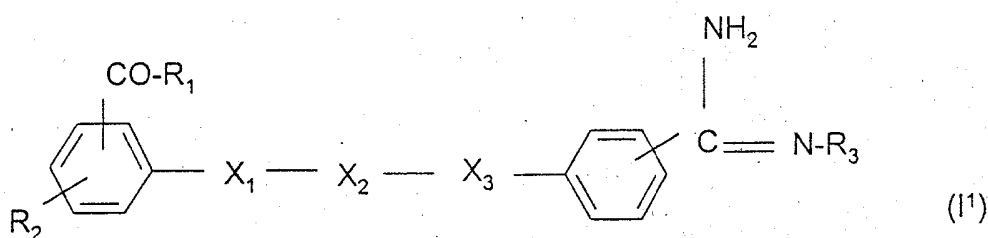
kde cykloalifatická uhlovodíková skupina může být substituovaná alifatickou skupinou;

pro přípravu léčiva pro léčení chronického obstrukčního plicního onemocnění.

V dalším provedení předkládaný vynález poskytuje farmakologicky aktivní sloučeniny vzorce I a jejich farmakologicky aktivní soli pro použití při léčení chronického obstrukčního plicního onemocnění.

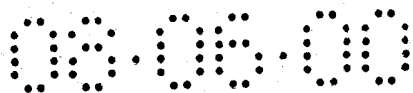
V dalším provedení vynález poskytuje způsob léčení chronického obstrukčního plicního onemocnění, který zahrnuje podávání účinného množství farmakologicky aktivní sloučeniny vzorce I nebo její farmaceuticky přijatelné soli, která je definovaná výše, savcům, kteří takovou léčbu potřebují.

Sloučeniny obecného vzorce I, kde skupina $C(=NH)-NHR_3$ je v tautomerní nebo isomerní formě, má vzorec I¹



kde R_1 , R_2 , R_3 , X_1 , X_2 a X_3 mají význam definovaný výše pro vzorec I.

Protože sloučeniny vzorce I obsahují bazické centrum, mohou tedy tvořit kyselé adiční soli, zejména farmaceuticky přijatelné soli. Tyto soli vznikají například s anorganickými kyselinami, jako jsou minerální kyseliny, například kyselina sírová, kyselina fosforečná nebo halogenovodíkové kyseliny nebo



s organickými karboxylovými kyselinami, jako jsou alkanokarboxylové kyseliny obsahující v alkylové části 1 až 4 atomy uhlíku, které jsou například nesubstituované nebo substituované atomem halogenu, například kyselina octová, jako jsou například nasycené nebo nenasycené dikarboxylové kyseliny, například kyselina šťavelová, kyselina malonová, kyselina jantarová, kyselina maleinová, kyselina fumarová, kyselina ftalová nebo kyselina tereftalová, jako jsou hydroxykarboxylové kyseliny, například kyselina askorbová, kyselina glykolová, kyselina mléčná, kyselina jablečná, kyselina vinná nebo kyselina citrónová, jako jsou aminokyseliny, například kyselina asparagová nebo kyselina glutamová, kyselina benzoová nebo s organickými sulfonovými kyselinami, jako jsou alkansulfonové kyseliny obsahující 1 až 4 atomy uhlíku nebo arylsulfonové kyseliny, které jsou nesubstituované nebo substituované, například atomem halogenu, například methansulfonová kyselina nebo toluensulfonová kyselina. Výhodné soli vznikají s kyselinou chlorovodíkovou, kyselinou methansulfonovou a kyselinou maleinovou, zejména kyselinou maleinovou.

Pokud není uvedeno jinak, obecné definice použité v textu mají následující významy:

Alifatická uhlovodíková skupina je například nižší alkylová skupina, nižší alkenylová skupina a druhotně nižší alkinylová skupina.

Arylalifatická uhlovodíková skupina je například popřípadě substituovaná fenylalkylová skupina obsahující nižší alkylovou skupinu a sekundárně fenylalkenylová skupina obsahující nižší alkenylovou skupinu a fenylalkinylová skupina obsahující nižší alkinylovou skupinu.

Cykloalifatická uhlovodíková skupina je například cykloalkylová skupina a sekundárně cykloalkenylová skupina, která je ne-

substituovaná nebo mono- nebo polysubstituovaná, například di-substituovaná, nižší alkylovou skupinou.

Dvou vazná alifatická uhlovodíková skupina je například nižší alkylenová skupina.

Dvou vazná alifatická skupina přerušená atomem kyslíku je například nižší alkylenová skupina přerušená atomem kyslíku, například ethylen-O-ethylenová skupina.

Dvou vazná alifatická uhlovodíková skupina, která je přerušená aromatickou skupinou je například alkylen-fenylen-alkylenová skupina obsahující nižší alkylenové skupiny.

Alifatický alkohol je například nižší alkanol nebo nižší alkenol a arylalifatický alkohol je například fenylalkanol obsahující nižší alkanolovou skupinu, například benzylalkohol.

Hydroxylová skupina, která je etherifikovaná alifatickým nebo arylalifatickým alkoholem, je například nižší alkoxy skupina nebo nižší alkenyloxyskupina a fenylalkoxy skupina obsahující nižší alkoxy skupinu.

Hydroxylová skupina etherifikovaná alifatickým alkoholem substituovaná karboxylovou skupinou, esterifikovaná karboxylovou skupinou nebo amidovaná karboxylovou skupinou je například nižší alkoxylová skupina substituovaná karboxylovou skupinou, nižší alkoxykarbonylovou skupinou, arylalkoxykarbonylovou skupinou obsahující nižší alkoxylovou skupinu, aminokarbonylovou skupinou nebo mono- nebo di-alkylaminokarbonylovou skupinou obsahující nižší alkylovou skupinu.

Alifatická karboxylová kyselina je například nižší alkanová nebo nižší alkenová kyselina, arylalifatická karboxylová kyselina je například fenylalkanová kyselina obsahující nižší alkylovou skupinu.

Hydroxylová skupina, která je esterifikovaná alifatickou nebo arylalifatickou karboxylovou kyselinou je například nižší alkanoyloxyskupina, nižší alkenoyloxyskupina nebo fenylalkanoyloxyskupina obsahující nižší alkanoylovou skupinu.

Acylová skupina, která je odvozená od organické karboxylové kyseliny je například nižší alkanoylová skupina, fenylalkanoylová skupina obsahující nižší alkanoylovou skupinu nebo nesubstituovaná nebo substituovaná aroylová skupina, jako je benzoylová skupina, naftoylová skupina, indanoylová skupina nebo fluorenoylová skupina nebo heteroaroylová skupina, jako je pyridylkarbonylová skupina, thienylkarbonylová skupina, pyrrolylkarbonylová skupina, furanylkarbonylová skupina a imidazolykarbonylová skupina.

Acylová skupina, která je odvozená od organické uhličitě kyseliny, je například alkoxykarbonylová skupina nebo alkenyloxykarbonylová skupina, která je v každém případě nesubstituovaná nebo substituovaná aromatickou skupinou nebo je to cykloalkoxykarbonylová skupina, která je nesubstituovaná nebo substituovaná nižší alkylovou skupinou.

Acylová skupina, která je odvozená od sulfonové kyseliny, je například alkansulfonylová skupina, arylalkansulfonylová skupina, cykloalkansulfonylová skupina nebo arylsulfonylová skupina.

Acylová skupina, která je odvozená od karbamové kyseliny, je například aminokarbonylová skupina, která je substituovaná alkylovou skupinou, arylalkylovou skupinou nebo arylovou skupinou.

Aromatická skupina je například nesubstituovaná nebo substituovaná, například monosubstituovaná nebo polysubstituovaná, například disubstituovaná nebo sekundárně trisubstituovaná karbocyklická arylová skupina, jako je fenylová skupina, naf-

tylová skupina, indanylová skupina nebo fluorenylová skupina, nebo heterocyklická arylová skupina, jako je pyridylová skupina, thienylová skupina, pyrrolylová skupina, furanylová skupina a imidazolylová skupina.

Arylová skupina je s výhodou monokarbocyklická arylová skupina, výhodně popřípadě substituovaná fenylová skupina, jako je fenylová skupina nebo fenylová skupina substituovaná například nižší alkylovou skupinou, nižší alkoxyskupinou, atomem halogenu nebo trifluormethylovou skupinou.

Fenylové kruhy vzorců I a I¹, a také aromatické skupiny uvedené výše nebo níže, jsou obecně nesubstituované nebo dále substituované, například monosubstituované nebo polysubstituované, například disubstituované nebo sekundárně trisubstituované, zejména například substituenty vybranými ze skupiny, kterou tvoří atom halogenu, trifluormethylová skupina, nižší alkylová skupina, nižší alkenylová skupina, nižší alkinylová skupina, hydroxylová skupina, nižší alkoxyskupina, nižší alkenyloxy skupina, fenylalkoxyskupina obsahující nižší alkoxyskupinu, nižší alkanoyloxyskupina, nižší alkenoyloxyskupina, a fenylalkanyloxyskupina obsahující nižší alkanoylovou skupinu. Fenylové kruhy ve vzorcích I a I¹ nemají další substituenty.

Výhodné polohy v následujících strukturních prvcích na odpovídajícím fenylovém kruhu ve vzorci I jsou: polohy 4 (para) nebo 5 (meta) pro skupinu -CO-R₁, poloha 2 (ortho) nebo 3 (meta) pro skupinu R₂, a poloha 4 (para) pro skupinu -C(=NH)-NHR₃ a jak tautomerní, tak isomerní formy tvoří součást předkládaného vynálezu.

Termín „substituovaná jedním nebo více substituenty“ znamená s výhodou jeden, dva nebo tři takové substituenty, s výhodou jeden nebo dva.

Termín „nižší“ znamená, že odpovídající skupiny a sloučeniny v každém případě obsahují ne více než 7, s výhodou ne více než 4, atomy uhlíku.

Atom halogenu je zejména atom fluoru, atom chloru nebo atom bromu a dále sem patří atom jodu.

Nižší alkylová skupina je zejména alkylová skupina obsahující 1 až 7 atomů uhlíku, například methylová skupina, ethylová skupina, n-propylová skupina, isopropylová skupina, n-butylová skupina, isobutylová skupina, sek-butylová skupina, terc.butylová skupina a dále sem patří odpovídající pentylová skupina, hexylová skupina a heptylová skupina. Alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku je výhodná.

Nižší alkenylová skupina je zejména alkenylová skupina obsahující 3 až 7 atomů uhlíku, například 2-propenylová skupina nebo 1-, 2- nebo 3-butenylová skupina. Alkenylová skupina obsahující 3 až 5 atomů uhlíku je výhodná.

Nižší alkinylová skupina je zejména alkinylová skupina obsahující 3 až 7 atomů uhlíku a je to s výhodou propargylová skupina.

Fenylalkylová skupina obsahující nižší alkylovou skupinu je zejména fenylalkylová skupina obsahující v alkylové části 1 až 4 atomy uhlíku a s výhodou benzylová skupina, 1- a 2-fenethylová skupina, zatímco fenylalkenylová skupina obsahující nižší alkenylovou skupinu a fenylalkinylová skupina obsahující nižší alkinylovou skupinu jsou zejména fenylalkenylová skupina obsahující v alkenylové části 2 až 5 atomů uhlíku a fenylalkinylová skupina obsahující v alkinylové části 2 až 5 atomů uhlíku, zejména 2-fenylvinylová skupina, 3-fenylallylová skupina a 3-fenylpropargylová skupina.

Cykloalkylová skupina je zejména cykloalkylová skupina obsahující 3 až 7 atomů uhlíku, například cyklopropylová skupina,

cyklobutylová skupina, cyklopentylová skupina, cyklohexylová skupina a cykloheptylová skupina. Cyklopentylová skupina a cyklohexylová skupina jsou výhodné.

Cykloalkenylová skupina je zejména cykloalkenylová skupina obsahující 3 až 7 atomů uhlíku a je to s výhodou cyklopent-2-enylová skupina nebo cyklopent-3-enylová skupina nebo cyklohex-2-en-ylová skupina a cyklohex-3-en-ylová skupina.

Nižší alkylenová skupina například v aminoskupině, která je disubstituovaná nižší alkylenovou skupinou, je zejména alkylenová skupina obsahující 2 až 6 atomů uhlíku a je to například butylenová skupina, pentylenová skupina nebo 2,6-hexylenová skupina. Výhodná je alkylenová skupina obsahující 4 až 5 atomů uhlíku, zejména pentylenová skupina.

Nižší alkylenová skupina X_2 je zejména alkylenová skupina obsahující 2 až 8 atomů uhlíku, s výhodou obsahující přímý řetězec, a je to například ethylenová skupina, propylenová skupina, butylenová skupina, pentylenová skupina, hexylenová skupina, heptylenová skupina a také oktylenová skupina. Alkylenová skupina obsahující 4 až 7 atomů uhlíku je výhodná, zejména pentylenová skupina a také butylenová skupina, hexylenová skupina nebo heptylenová skupina.

Nižší alkylenová skupina, která je přerušená fenylovou skupinou (X_2), je zejména alkylfenylenalkylenová skupina obsahující nižší alkylenové skupiny nebo alkylennaftylenalkylenová skupina obsahující nižší alkylenové skupiny, jako je alkylfenylenalkylenová skupina obsahující v každé alkylenové části 2 až 4 atomy uhlíku nebo alkylennaftylenalkylenová skupina obsahující v každé alkylenové části 2 až 4 atomy uhlíku, s výhodou obsahující přímý řetězec, a je to například methylenfenylenmethylenová skupina, 1,2-ethylenfenylen-1,2-ethylenová skupina, jako je 1,2-ethylen-1,4-fenylen-1,2-ethylenová skupina, 1,3-propylenfenylen-1,3-propylenová skupina, jako je 1,3-

propylen-1,4-fenylen-1,3-propylenová skupina nebo butylenfenylenbutylenová skupina, také odpovídající 1,2-ethylen-naftylen-1,2-ethylenová skupina.

Alkylenfenylenalkylenová skupina obsahující v každé alkylenové části 2 až 4 atomy uhlíku nebo alkylennaftylenalkylenová skupina obsahující v každé alkylenové části 2 až 3 atomy uhlíku je výhodná, zejména 1,2-ethylen-1,4-fenylen-1,2-ethylenová skupina.

Nižší alkoxykupina je zejména alkoxykupina obsahující 1 až 7 atomů uhlíku a je to například methoxykupina, ethoxykupina, n-propyloxykupina, isopropyloxykupina, n-butyloxykupina, isobutyloxykupina, sek-butyloxykupina, terc-butyloxykupina a dále sem patří odpovídající pentyloxykupina, hexyloxykupina a heptyloxykupina.

Alkoxykupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku je výhodná.

Nižší alkenyloxykupina je zejména alkenyloxykupina obsahující 1 až 7 atomů uhlíku a je to například allyloxykupina nebo but-2-enyloxykupina nebo but-3-enyloxykupina. Alkenyloxykupina obsahující 3 až 5 atomů uhlíku je výhodná.

Fenylalkoxykupina obsahující nižší alkoxykupinu je zejména fenylalkoxykupina obsahující v alkoxylové části 1 až 4 atomy uhlíku, jako je benzyloxykupina, 1- nebo 2-fenylethoxykupina, nebo 1-, 2- nebo 3-fenylpropyloxykupina.

Nižší alkanoyloxykupina je zejména alkanoyloxykupina obsahující 2 až 8 atomů uhlíku, zejména alkanoyloxykupina obsahující 2 až 5 atomů uhlíku, jako je acetyloxykupina, propionyloxykupina nebo pivaloyloxykupina.

Nižší alkenoyloxykupina je zejména alkenoyloxykupina obsahující 3 až 8 atomů uhlíku, zejména alkenoyloxykupina obsahující 3 až 5 atomů uhlíku, jako je propenoyloxykupina.

Fenylalkanoyloxyskupina obsahující nižší alkanoylovou skupinu je zejména fenylalkanoyloxyskupina obsahující v alkanoylové části 2 až 8 atomů uhlíku, zejména fenylalkanoyloxyskupina obsahující v alkanoylové části 2 až 5 atomů uhlíku, jako je fenylacetyloxyskupina, fenylpropionloxyskupina nebo fenylpivaloyloxyskupina.

Alkoxykarbonylová skupina je zejména alkoxykarbonylová skupina obsahující 2 až 12 atomů uhlíku a je to například methoxy-, ethoxykarbonylová skupina, propyloxykarbonylová skupina pivaloxykarbonylová skupina nebo oktyloxykarbonylová skupina. Alkoxykarbonylová skupina obsahující 2 až 9 atomů uhlíku je výhodná.

Alkenyloxykarbonylová skupina je zejména alkenyloxykarbonylová skupina obsahující 3 až 12 atomů uhlíku, například allyloxykarbonylová skupina. Výhodná je alkenyloxykarbonylová skupina obsahující 3 až 5 atomů uhlíku.

Cykloalkyloxykarbonylová skupina je zejména cykloalkyloxykarbonylová skupina obsahující 3 až 7 atomů uhlíku, výhodná je cyklopentyloxykarbonylová skupina nebo cyklohexyloxykarbonylová skupina.

Alkansulfonylová skupina je zejména alkansulfonylová skupina obsahující 1 až 7 atomů uhlíku a je to například methansulfonylová skupina, ethansulfonylová skupina, n-propansulfonylová skupina nebo isopropansulfonylová skupina. Alkansulfonylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku je výhodná.

Arylalkansulfonylová skupina je zejména fenylalkansulfonylová skupina obsahující v alkanové části 1 až 7 atomů uhlíku, například benzyl- nebo 1- a 2-fenylethan-sulfonylová skupina. Fenylalkansulfonylová skupina obsahující v alkanové části 1 až 4 atomy uhlíku je výhodná.

Cykloalkansulfonylová skupina je zejména cykloalkansulfonylová skupina obsahující 3 až 7 atomů uhlíku, výhodná je cyklopentansulfonylová skupina nebo cyklohexansulfonylová skupina.

Naftylová skupina je 1-naftylová skupina nebo 2-naftylová skupina.

Indanylová skupina je například 1-, 2-, 3- nebo 4-indanylová skupina.

Fluorenylová skupina je například 1-, 2-, 3-, 4- nebo 5-fluorenylová skupina.

Nižší alkanoylová skupina je zejména alkanoylová skupina obsahující 1 až 7 atomů uhlíku a je to například formylová skupina, acetylová skupina, propionylová skupina, butyrylová skupina, isobutyrylová skupina nebo pivaloylová skupina. Alkanoylová skupina obsahující 2 až 5 atomů uhlíku je výhodná.

Fenylalkanoylová skupina obsahující nižší alkanoylovou skupinu je zejména fenylalkanoylová skupina obsahující v alkanoylové části 2 až 7 atomů uhlíku a je to například fenylacetylová skupina nebo 2- nebo 3-fenylpropionylová skupina. Fenylalkanoylová skupina obsahující v alkanoylové části 2 až 4 atomy uhlíku je výhodná.

Substituovaná aroylová skupina je aroylová skupina, jako je benzoylová skupina, která je substituovaná například nižší alkoxyskupinou, nižší alkylovou skupinou, hydroxylovou skupinou, hydroxymethylovou skupinou nebo acyloxymethylovou skupinou (jako je nižší alkanoyloxymethylová skupina nebo benzoyloxymethylová skupina).

Naftoylová skupina je 1- nebo 2-naftoylová skupina.

Indanoylová skupina je například 1-, 2-, 3- nebo 4-indanoylová skupina.

Fluorenoylová skupina je například 1-, 2-, 3- 4- nebo 5-fluorenoylová skupina.

Esterifikovaná karboxylová skupina je s výhodou nižší alkoxykarbonylová skupina nebo arylalkoxykarbonylová skupina obsahující nižší alkoxylovou skupinu.

Amidovaná karboxylová skupina je s výhodou aminokarbonylová skupina, mono- nebo dialkylaminokarbonylová skupina obsahující nižší alkylové skupiny, (mono-aryl-mono-alkyl)aminokarbonylová skupina obsahující nižší alkylovou skupinu, mono- nebo di-(aryl-alkyl)aminokarbonylová skupina obsahující nižší alkylovou skupinu nebo (mono-aryl-alkyl-mono-alkyl)aminokarbonylová skupina obsahující nižší alkylové skupiny.

Předkládaný vynález se s výhodou týká použití sloučeniny vzorce I a její farmaceuticky přijatelné soli, kde:

R_1 je aminoskupina, která je mono- nebo disubstituovaná substituentem vybraným ze skupiny, kterou tvoří nižší alkylová skupina, nižší alkenylová skupina, nižší alkinylová skupina, fenylalkylová skupina obsahující nižší alkylovou skupinu, fenylalkenylová skupina obsahující nižší alkenylovou skupinu, fenylalkinylová skupina obsahující nižší alkinylovou skupinu, fenyllová skupina, napthylová skupina, indanylová skupina, fluorenylová skupina, cykloalkylová skupina a cykloalkenylová skupina, cykloalkylová skupina a cykloalkenylová skupina, kdy každá tato skupina může být nesubstituovaná nebo mono- nebo polysubstituovaná nižší alkylovou skupinou, nebo je to aminoskupina, která je disubstituovaná nižší alkylenovou skupinou;

R_2 je atom vodíku, atom halogenu, trifluormethylová skupina, nižší alkylová skupina, nižší alkenylová skupina, nižší alkinylová skupina, hydroxylová skupina, nižší alkoxyskupina, nižší alkenyloxyskupina, fenylalkoxyskupina obsahující nižší alkoxyskupinu, fenoxyskupina, nižší alkoxyskupina substituovaná

karboxylovou skupinou, nižší alkoxykarbonylová skupina, amino-karbonylová skupina nebo mono- nebo di- alkylaminokarbonylová skupina obsahující nižší alkylové skupiny, nižší alkanoyloxy-skupina, nižší alkenoyloxyskupina nebo fenylalkanyloxyskupina;

R_3 je atom vodíku, alkoxykarbonylová skupina nebo alkenyloxy-karbonylová skupina, každá tato skupina je nesubstituovaná nebo substituovaná fenylovou skupinou, naftylovou skupinou, indanylovou skupinou nebo fluorenylovou skupinou, nebo je to cykloalkoxykarbonylová skupina, která je nesubstituovaná nebo mono- nebo polysubstituovaná nižší alkylovou skupinou, nebo je to nižší alkanoylová skupina nebo fenylalkanoylová skupina obsahující nižší alkanoylovou skupinu, nebo je to benzoylová skupina, naftoylová skupina, indanoylová skupina nebo fluorenoylová skupina, nebo je to alkansulfonylová skupina obsahující 1 až 7 atomů uhlíku, fenylalkansulfonylová skupina obsahující 1 až 7 atomů uhlíku, cykloalkansulfonylová skupina obsahující 3 až 7 atomů uhlíku, nebo fenylsulfonylová skupina, nebo je to aminokarbonylová skupina, která je substituovaná nižší alkylovou skupinou, fenylalkylovou skupinou obsahující nižší alkylovou skupinu nebo fenylovou skupinou;

X_1 a X_3 jsou nezávisle na sobě atom kyslíku nebo atom síry;

X_2 je nižší alkýlenová skupina, alkýlenfenýlenalkýlenová skupina obsahující nižší alkýlenové skupiny nebo alkýlennaftylen-alkýlenová skupina obsahující nižší alkýlenové skupiny;

kde fenylové kruhy ve vzorcích I mohou být nezávisle na sobě substituované jedním nebo více substituenty vybranými ze skupiny, kterou tvoří atom halogenu, trifluormethylová skupina, nižší alkylová skupina, nižší alkenylová skupina, nižší alkinylová skupina, hydroxylová skupina, nižší alkoxyskupina, nižší alkenyloxyskupina, fenylalkoxyskupina obsahující nižší alkoxyskupinu, nižší alkanoyloxyskupina, nižší alkenoyloxysku-

pina a fenylalkanoyloxyskupina obsahující nižší alkanoylovou skupinu;

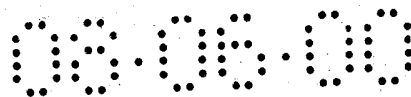
kde aromatické skupiny ve výše uvedených definicích mohou být nezávisle na sobě substituované jedním nebo více substituenty vybranými ze skupiny, kterou tvoří atom halogenu, trifluormethylová skupina, nižší alkylová skupina, nižší alkenylová skupina, nižší alkinylová skupina, hydroxylová skupina, nižší alkoxyskupina, nižší alkenyloxyskupina, fenylalkoxyskupina obsahující nižší alkoxyskupinu, nižší alkanoyloxyskupina, nižší alkenoyloxyskupina a fenylalkanoyloxyskupina obsahující nižší alkanoylovou skupinu.

Předkládaný vynález se zejména týká použití sloučenin vzorce I a jejich farmaceuticky přijatelných solí, kde:

R_1 je aminoskupina, která je mono- nebo disubstituovaná substituentem vybraným ze skupiny, kterou tvoří alkylová skupina obsahující 1 až 7 atomů uhlíku, fenylalkylová skupina obsahující v alkylové části 1 až 7 atomů uhlíku, fenylová skupina a cykloalkylová skupina obsahující 3 až 6 atomů uhlíku, cykloalkylová skupina obsahující 3 až 6 atomů uhlíku může být nesubstituovaná nebo mono- nebo polysubstituovaná alkylovou skupinou obsahující 1 až 7 atomů uhlíku, nebo je to aminoskupina, která je disubstituovaná alkylenovou skupinou obsahující 3 až 6 atomů uhlíku;

R_2 je atom vodíku, hydroxylová skupina, alkoxyskupina obsahující 1 až 7 atomů uhlíku, alkoxyskupina obsahující 1 až 7 atomů uhlíku substituovaná karboxylovou skupinou nebo nižší alkoxykarbonylovou skupinou nebo fenylalkoxyskupina obsahující v alkoxylové části 1 až 4 atomy uhlíku;

R_3 je atom vodíku, alkoxykarbonylová skupina obsahující v alkoxylové části 1 až 12 atomů uhlíku, alkanoylová skupina obsahující 2 až 5 atomů uhlíku, fenylalkanoylová skupina obsa-



jící v alkanoylové části 2 až 5 atomů uhlíku, benzoylová skupina, která je nesubstituovaná nebo substituovaná atomem halogenu, trifluormethylovou skupinou, alkylovou skupinou obsahující 1 až 7 atomů uhlíku, nebo alkoxyskupinou obsahující 1 až 7 atomů uhlíku, cykloalkylkarbonylová skupina obsahující 3 až 6 atomů uhlíku, která je nesubstituovaná nebo substituovaná alkylovou skupinou obsahující 1 až 7 atomů uhlíku, nebo je to benzoylová skupina, naftoylová skupina, indanoylová skupina nebo fluorenoylová skupina, nebo je to alkansulfonylová skupina obsahující 1 až 7 atomů uhlíku, fenylalkansulfonylová skupina obsahující v alkanové části 1 až 7 atomů uhlíku, cykloalkansulfonylová skupina obsahující 3 až 7 atomů uhlíku, nebo fenylsulfonylová skupina, nebo je to aminokarbonylová skupina, která je substituovaná alkylovou skupinou obsahující 1 až 7 atomů uhlíku, fenylalkylovou skupinou obsahující v alkylové části 1 až 7 atomů uhlíku nebo fenylovou skupinou;

X_1 a X_3 jsou každá skupina -O-, nebo nebo dále nezávisle na sobě skupina -O- nebo skupina -S-;

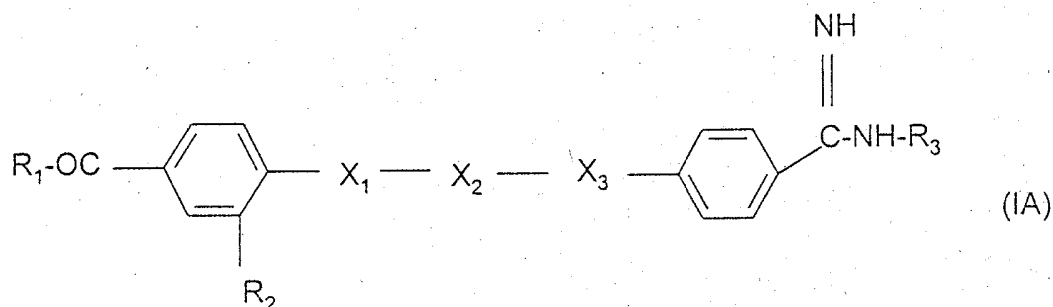
X_2 je alkylenová skupina obsahující 2 až 7 atomů uhlíku nebo alkylenfenylenalkylenová skupina obsahující v každé alkylenové části 2 až 4 atomy uhlíku;

kde fenylové kruhy ve vzorci I mohou být nesubstituované nebo dále nezávisle na sobě substituované jedním nebo více substituenty vybranými ze skupiny, kterou tvoří atom halogenu, trifluormethylová skupina, alkylová skupina obsahující 1 až 7 atomů uhlíku a alkoxyskupina obsahující 1 až 7 atomů uhlíku;

kde fenylová skupina ve výše uvedených substituentech je nesubstituovaná nebo dále nezávisle substituovaná jedním nebo více substituenty vybranými ze skupiny, kterou tvoří atom halogenu, trifluormethylová skupina, alkylová skupina obsahující 1 až 7 atomů uhlíku a alkoxyskupina obsahující 1 až 7 atomů uhlíku.

Předkládaný vynález se zejména týká použití sloučenin vzorce I a jejich farmaceuticky přijatelných solí, kde skupina $-\text{CO}-\text{R}_1$ je umístěna v poloze 4 (para) nebo 3 nebo 5 (meta) odpovídajícího fenylového kruhu vzhledem ke skupině $-\text{X}_1-$; skupina R_2- je umístěna v poloze 2 (ortho) nebo 3 (meta) odpovídajícího fenylového kruhu vzhledem ke skupině $-\text{X}_1-$; a skupina $-\text{C}(=\text{NH})-\text{NHR}_3$ je umístěna v poloze 4 (para) odpovídajícího fenylového kruhu vzhledem ke skupině $-\text{X}_3-$.

Předkládaný vynález se zejména týká použití sloučenin vzorce IA



kde skupina $\text{C}(=\text{NH})-\text{NHR}_3$ může být v tautomerní nebo isomerní formě a jejich farmaceuticky přijatelných solí, kde:

R_1 je dialkylaminoskupina obsahující v každé alkylové části 1 až 4 atomy uhlíku, jako je diethylaminoskupina nebo diisopropylaminoskupina,

alkyl(fenyl)aminoskupina obsahující v alkylové části 1 až 4 atomy uhlíku, jako je fenylisopropylaminoskupina,

alkyl(fenylalkyl)aminoskupina obsahující v každé alkylové části 1 až 4 atomy uhlíku, jako je methylbenzylaminoskupina, dicykloalkylaminoskupina obsahující 3 až 6 atomů uhlíku, jako je dicyklohexylaminoskupina, která je nesubstituovaná nebo substituovaná alkylovou skupinou obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, nebo 1-piperidinoskupina substituovaná alkylovou skupinou ob-

sahující 1 až 4 atomy uhlíku, jako je 2-methyl-1-piperidinskupina;

R_2 je atom vodíku, alkoxyskupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku jako je methoxyskupina nebo alkoxyskupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, která je substituovaná karboxylovou skupinou, nižší alkoxykarbonylovou skupinou, aminokarbonylovou skupinou nebo mono- nebo dialkylaminokarbonylovou skupinou obsahující nižší alkylové skupiny;

R_3 je atom vodíku, alkoxykarbonylová skupina obsahující v každé alkoxylové části 1 až 12 atomů uhlíku, jako je methoxykarbonylová skupina nebo oktyloxykarbonylová skupina, fenylalkoxykarbonylová skupina obsahující v alkoxylové části 1 až 4 atomy uhlíku, jako je benzyloxykarbonylová skupina, alkanoylová skupina obsahující 2 až 5 atomů uhlíku, jako je acetylová skupina, benzoylová skupina, která je nesubstituovaná nebo substituovaná atomem halogenu, trifluormethylovou skupinou, alkylovou skupinou obsahující 1 až 4 atomy uhlíku nebo alkoxyskupinou obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, jako je 3,4-dimethoxybenzoylová skupina, cykloalkylkarbonylová skupina obsahující v cykloalkylové části 3 až 6 atomů uhlíku, která je nesubstituovaná nebo substituovaná alkylovou skupinou obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, jako je 2-isopropyl-5-methyl-cyklohexylkarbonylová skupina;

X_1 a X_3 jsou skupina -O-;

X_2 je alkylenová skupina obsahující 4 až 7 atomů uhlíku, jako je pentylenová skupina;

kde fenylové kruhy ve vzorci IA mohou být nesubstituované nebo dále nezávisle na sobě substituované jedním nebo více substituenty vybranými ze skupiny, kterou tvoří atom halogenu, trifluormethylová skupina, alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku a alkoxyskupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku.

Předkládaný vynález se týká zejména použití sloučenin obecného vzorce IA a jejich farmaceuticky přijatelných solí, kde:

R_1 je dialkylaminoskupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, jako je diethylaminoskupina nebo diisopropylaminoskupina,

alkyl(fenyl)aminoskupina obsahující v alkylové části 1 až 4 atomy uhlíku, jako je fenylisopropylaminoskupina,

alkyl(fenylalkyl)aminoskupina obsahující v každé alkylové části 1 až 4 atomy uhlíku, jako je methylenbenzylaminoskupina,

dicykloalkylaminoskupina obsahující 3 až 6 atomů uhlíku, jako je dicyklohexylaminoskupina, která je nesubstituovaná nebo substituovaná alkylovou skupinou obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, nebo 1-piperidinoskupina substituovaná alkylovou skupinou obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, jako je 2-methyl-1-piperidinoskupina;

R_2 je atom vodíku, alkoxy skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, jako je methoxy skupina nebo alkoxy skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, která je substituovaná karboxylovou skupinou, nižší alkoxykarbonylová skupina, aminokarbonylová skupina nebo mono- nebo dialkylaminokarbonylová skupina obsahující v každé alkylové části 1 až 4 atomy uhlíku;

R_3 je alkansulfonylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, jako je methansulfonylová skupina, ethansulfonylová skupina nebo isopropansulfonylová skupina,

fenylalkansulfonylová skupina obsahující v alkanové části 1 až 4 atomy uhlíku, jako je benzylsulfonylová skupina, cykloalkansulfonylová skupina obsahující 4 až 7 atomů uhlíku, jako je cyklohexansulfonylová skupina, nebo fenylsulfonylová skupina, nebo je to aminokarbonylová skupina, která je substituovaná alkylovou skupinou obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, fenyl-

alkylovou skupinou obsahující v alkylové části 1 až 4 atomy uhlíku nebo fenylovou skupinou;

X_1 a X_3 jsou skupina -O-;

X_2 je alkylenová skupina obsahující 4 až 7 atomů uhlíku, jako je pentylenová skupina.

Vynález se zvláště týká použití sloučenin vzorce IA a jejich farmaceuticky přijatelných solí, kde:

R_1 je dialkylaminoskupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, jako je diethylaminoskupina nebo diisopropylaminoskupina,

alkyl(fenyl)aminoskupina obsahující v alkylové části 1 až 4 atomy uhlíku, jako je fenylisopropylaminoskupina,

alkyl(fenylalkyl)aminoskupina obsahující v každé alkylové části 1 až 4 atomy uhlíku, jako je methylbenzylaminoskupina,

dicykloalkylaminoskupina obsahující 3 až 6 atomů uhlíku, jako je dicyklohexylaminoskupina, která je nesubstituovaná nebo substituovaná alkylovou skupinou obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, nebo 1-piperidinoskupina substituovaná alkylovou skupinou obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, jako je 2-methyl-1-piperidinoskupina;

R_2 je atom vodíku, alkoxyskupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, jako je methoxyskupina nebo alkoxyskupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku substituovaná alkoxykarbonylovou skupinou obsahující v alkoxylové části 1 až 4 atomy uhlíku, jako je ethoxykarbonylmethylová skupina, nebo aminokarbonylovou skupinou;

R_3 je atom vodíku; nebo R_3 je nižší alkanoylová skupina, jako je acetylová skupina;

X_1 a X_3 jsou skupina -O-;

X_2 je alkylenová skupina obsahující 4 až 7 atomů uhlíku, jako je pentylenová skupina.

Vynález se dále týká zejména použití sloučenin obecného vzorce IA a jejich farmaceuticky přijatelným solí, kde:

R_1 je dialkylaminoskupina obsahující v každé alkylové části 1 až 4 atomy uhlíku, jako je di-isopropylaminoskupina;

R_2 je atom vodíku, alkoxy skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, jako je methoxy skupina nebo alkoxy skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku substituovaná alkoxykarbonylovou skupinou obsahující 1 až 4 atomy uhlíku nebo aminokarbonylovou skupinou

R_3 je alkoxykarbonylová skupina obsahující v alkoxylové části 1 až 12 atomů uhlíku, jako je methoxykarbonylová skupina nebo oktyloxykarbonylová skupina, fenylalkoxykarbonylová skupina obsahující v alkoxylové části 1 až 4 atomy uhlíku, jako je benzyloxykarbonylová skupina, alkanoylová skupina obsahující 2 až 5 atomů uhlíku, jako je acetylová skupina, benzoylová skupina, která je nesubstituovaná nebo substituovaná atomem halogenu, trifluormethylovou skupinou, alkylovou skupinou obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, nebo alkoxy skupinou obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, jako je 3,4-dimethoxybenzoylová skupina, cykloalkylkarbonylová skupina obsahující v cykloalkylové části 3 až 6 atomů uhlíku, která je nesubstituovaná nebo substituovaná alkylovou skupinou obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, jako je 2-isopropyl-5-methylcyklohexykarbonylová skupina;

X_1 a X_3 jsou skupina -O-;

X_2 je alkylenová skupina obsahující 4 až 7 atomů uhlíku, zejména pentylenová skupina.

Předkládaný vynález se dále týká zejména použití sloučenin obecného vzorce IA a jejich farmaceuticky přijatelných solí, kde:

R_1 je dialkylaminoskupina obsahující v každé alkylové části 1 až 4 atomy uhlíku, jako je diethylaminoskupina nebo di-isopropylaminoskupina;

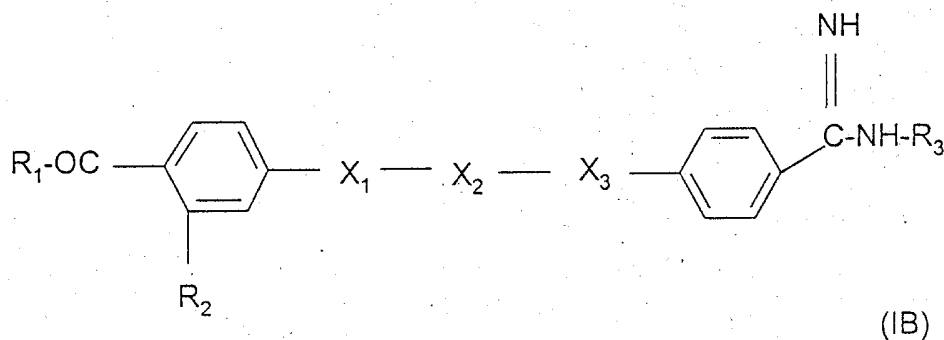
R_2 je atom vodíku, alkoxykupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, jako je methoxykupina nebo alkoxykupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku substituovaná alkoxykarbonylovou skupinou obsahující v alkoxylové části 1 až 4 atomy uhlíku, jako je ethoxykarbonylová skupina nebo aminokarbonylovou skupinou,

R_3 je atom vodíku nebo alkanoylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, jako je acetylová skupina;

X_1 a X_3 jsou skupina -O-;

X_2 je alkylenová skupina obsahující 4 až 7 atomů uhlíku, zejména pentylenová skupina.

Předkládaný vynález se zvláště týká použití sloučenin obecného vzorce IB



kde skupina $C(=NH)-NHR_3$ může být v tautomerní nebo isomerní formě, a jejich farmaceuticky přijatelných solí, kde:

R_1 je dialkylaminoskupina obsahující v každé alkylové části 1 až 4 atomy uhlíku, jako je diethylaminoskupina nebo diisopropylaminoskupina,

alkyl(fenyl)aminoskupina obsahující v alkylové části 1 až 4 atomy uhlíku, jako je fenylisopropylaminoskupina,

alkyl(fenylalkyl)aminoskupina obsahující v každé alkylové části 1 až 4 atomy uhlíku, jako je methylbenzylaminoskupina, dicykloalkylaminoskupina obsahující v každé cykloalkylové části 3 až 6 atomů uhlíku, jako je dicyklohexylaminoskupina, která je nesubstituovaná nebo substituovaná alkylovou skupinou obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, nebo 1-piperidinoskupina substituovaná alkylovou skupinou obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, jako je 2-methyl-1-piperidinoskupina;

R_2 je hydroxylová skupina nebo alkoxy skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, která je substituovaná karboxylovou skupinou, nižší alkoxykarbonylovou skupinou, aminokarbonylovou skupinou nebo mono- nebo dialkylaminokarbonylovou skupinou obsahující nižší alkylové skupiny;

R_3 je atom vodíku, alkoxykarbonylová skupina obsahující v alkoxylové části 1 až 12 atomů uhlíku, jako je methoxykarbonylová skupina nebo oktyloxykarbonylová skupina, fenylalkoxykarbonylová skupina obsahující v alkoxylové části 1 až 4 atomy uhlíku, jako je benzyloxykarbonylová skupina, alkanoylová skupina obsahující 2 až 5 atomů uhlíku, jako je acetylová skupina, benzoylová skupina, která je nesubstituovaná nebo substituovaná atomem halogenu, trifluormethylovou skupinou, alkylovou skupinou obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, nebo alkoxy skupinou obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, jako je 3,4-dimethoxybenzoylová skupina, cykloalkylkarbonylová skupina obsahující v cykloalkylové části 3 až 6 atomů uhlíku, která je nesubstituovaná nebo substituovaná alkylovou skupinou obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, jako je 2-isopropyl-5-methylcyklohexylkarbonylová skupina;

X_1 a X_3 jsou skupina -O-;

X_2 je alkylenová skupina obsahující 4 až 7 atomů uhlíku, jako je pentylenová skupina;

kde fenylové kruhy ve vzorci IB mohou být nesubstituované nebo dále nezávisle na sobě substituované jedním nebo více substituenty vybranými ze skupiny, kterou tvoří atom halogenu, trifluormethylová skupina, alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku a alkoxy skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku.

Předkládaný vynález se zejména týká použití sloučenin vzorce IB a jejich farmaceuticky přijatelných solí, kde:

R_1 je dialkylaminoskupina obsahující v každé alkylové části 1 až 4 atomy uhlíku, jako je diethylaminoskupina nebo di-isopropylaminoskupina,

alkyl(fenyl)aminoskupina obsahující v alkylové části 1 až 4 atomy uhlíku, jako je fenylisopropylaminoskupina,

alkyl(fenylalkyl)aminoskupina obsahující v každé alkylové části 1 až 4 atomy uhlíku, jako je methylbenzylaminoskupina,

dicykloalkylaminoskupina obsahující v každé cykloalkylové části 3 až 6 atomů uhlíku, jako je di-cyklohexylaminoskupina, která je nesubstituovaná nebo substituovaná alkylovou skupinou obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, nebo 1-piperidinoskupina substituovaná alkylovou skupinou obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, jako je 2-methyl-1-piperidinoskupina;

R_2 je hydroxylová skupina nebo alkoxy skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, která je substituovaná karboxylovou skupinou, nižší alkoxykarbonylovou skupinou, aminokarbonylovou skupinou nebo mono- nebo di-alkylaminokarbonylovou skupinou obsahující nižší alkylové skupiny;

R_3 je alkansulfonylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, jako je methansulfonylová skupina, ethansulfonylová skupina nebo isopropansulfonylová skupina, fenylalkansulfonylová skupina obsahující v alkanové části 1 až 4 atomy uhlíku, jako je benzylsulfonylová skupina, cykloalkansulfonylová skupina obsa-

hující 3 až 7 atomů uhlíku, jako je cyklohexansulfonylová skupina, nebo fenylsulfonylová skupina, nebo je to aminokarbonylová skupina, která je substituovaná alkylovou skupinou obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, fenylalkylovou skupinou obsahující v alkylové části 1 až 4 atomy uhlíku nebo fenylovou skupinou;

X_1 a X_3 jsou skupina -O-;

X_2 je alkylenová skupina obsahující 4 až 7 atomů uhlíku, jako je pentylenová skupina.

Předkládaný vynález se týká zejména použití sloučenin obecného vzorce IB a jejich farmaceuticky přijatelných solí, kde:

R_1 je dialkylaminoskupina obsahující v každé alkylové části 1 až 4 atomy uhlíku, jako je diethylaminoskupina nebo di-isopropylaminoskupina,

alkyl(fenyl)aminoskupina obsahující v alkylové části 1 až 4 atomy uhlíku, jako je fenylisopropylaminoskupina,

alkyl(fenylalkyl)aminoskupina obsahující v každé alkylové části 1 až 4 atomy uhlíku, jako je methylbenzylaminoskupina,

dicykloalkylaminoskupina obsahující v každé cykloalkylové části 3 až 6 atomů uhlíku, jako je dicyklohexylaminoskupina, která je nesubstituovaná nebo substituovaná alkylovou skupinou obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, nebo 1-piperidinoskupina substituovaná alkylovou skupinou obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, jako je 2-methyl-1-piperidinoskupina;

R_2 je hydroxylová skupina nebo alkoxykupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, která je substituovaná alkoxykarbonylovou skupinou obsahující v alkoxylové části 1 až 4 atomy uhlíku, jako je ethoxykarbonylmethoxyskupina nebo aminokarbonylovou skupinou, jako je karbamoylmethoxyskupina;

R_3 je atom vodíku; nebo R_3 je alkanoylová skupina obsahující 2 až 5 atomů uhlíku, jako je acetylová skupina;

X_1 a X_3 jsou skupina -O-;

X_2 je alkylenová skupina obsahující 4 až 7 atomů uhlíku, jako je pentylenová skupina.

Předkládaný vynález se dále zejména týká použití sloučenin obecného vzorce IB a jejich farmaceuticky přijatelných solí, kde:

R_1 je dialkylaminoskupina obsahující v každé alkylové části 1 až 4 atomy uhlíku, jako je diethylaminoskupina nebo di-isopropylaminoskupina;

R_2 je hydroxylová skupina nebo alkoxykarbonylmethoxyskupina obsahující v alkoxylové části 1 až 4 atomy uhlíku, jako je ethoxykarbonylmethoxyskupina, nebo aminokarbonylmethoxyskupina;

R_3 je atom vodíku nebo alkanoylová skupina obsahující 2 až 5 atomů uhlíku, jako je acetylová skupina;

X_1 a X_3 jsou skupina -O-;

X_2 je alkylenová skupina obsahující 4 až 7 atomů uhlíku, zejména pentylenová skupina.

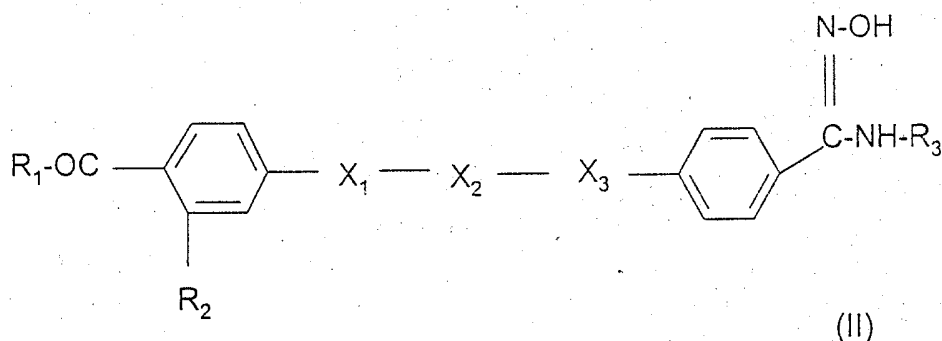
Specifickými zvláště výhodnými sloučeninami jsou ty, které jsou popsány v WO 94/11341, EP 0518819, US 5451700 a US 5488160, zejména v příkladech uvedených v těchto publikacích.

Předkládaný vynález se týká zejména použití sloučeniny obecného vzorce IA a jejích farmaceuticky přijatelných solí, kde R_1 je diisopropylaminoskupina, R_2 je methoxyskupina, R_3 je atom vodíku, X_1 a X_3 jsou skupina -O- a X_2 je pentylenová skupina a sloučeniny vzorce IB a jejích farmaceuticky přijatelných solí, kde R_1 je diisopropylaminoskupina, R_2 je hydroxylová skupina,

R_3 je atom vodíku, X_1 a X_3 jsou skupina -O- a X_2 je pentylenová skupina, zejména maleátových solí jmenovaných sloučenin.

Sloučeniny obecného vzorce I a jejich soli, kde R_2 je hydroxylová skupina etherifikovaná alifatickým alkoholem, který je substituovaný karboxylovou skupinou, esterifikovanou karboxylovou skupinou nebo amidovanou karboxylovou skupinou a způsob jejich přípravy jsou popsány v mezinárodní patentové přihlášce WO 94/11341. Další sloučeniny obecného vzorce I a jejich soli a způsob jejich přípravy jsou popsány v EP 0518819, US 5451700 a US 5488160.

Sloučeniny obecného vzorce IB se mohou také připravit pomocí katalytické hydrogenace sloučeniny vzorce II



kde R_1 , R_2 , R_3 , X_1 , X_2 a X_3 jsou definovány pro vzorec IB, kdy se redukuje vyznačená hydroxyiminoskupina na iminoskupinu, například za použití palladia na aktivním uhlí jako katalyzátoru, ve směsi ethanolu a kyseliny octové. Při tomto postupu se sloučenina vzorce IB izoluje ve formě acetátu, který se v případě potřeby může za použití známých postupů převést na jinou sůl, jako je maleát, nebo na volnou sloučeninu.

Sloučeniny obecného vzorce II se mohou připravit podle postupu popsaného v US patentu číslo 5 455274.

Maleát (2-butendioát) sloučeniny vzorce IB, kde R_1 je diisopropylaminoskupina, R_2 je hydroxylová skupina, R_3 je atom vodíku, X_1 a X_3 jsou skupina -O- a X_2 je pentylenová skupina je nový jako takový. Tato sůl, (Z)-2-butendioát 4-[5-[4-(aminomethyl)fenoxy]pentoxy]-2-hydroxy-N,N-bis(1-methylethyl)-benzamidu, se může připravit tak, jak je popsáno v níže v příkladech.

Sloučeniny obecného vzorce I se mohou připravit ve formě možných izomerů nebo jejich směsí, například jako v podstatě čisté geometrické (cis nebo trans) izomery, optické izomery (antipody), racemáty nebo jejich směsi.

Jakákoli získaná směs se může rozdělit na základě fyzikálně chemických rozdílů složek na čisté geometrické nebo optické izomery, diastereoizomery, racemáty, například pomocí chromatografie a/nebo frakční krystalizace.

Jakékoli získané racemáty konečných produktů nebo meziproduktů se mohou pomocí známých postupů rozštěpit na optické antipody, například pomocí rozdělení jejich diastereoizomerních solí, získaných s opticky aktivními kyselinami nebo bázemi a uvolněním opticky aktivní kyselé nebo bazické sloučeniny. Racemické amidiny (kde R_3 je atom vodíku) se mohou takto rozštěpit na optické antipody například pomocí frakční krystalizace solí vzniklé s opticky aktivní kyselinou.

Vzhledem k tomu, že existuje úzký vztah mezi volnými sloučeninami a sloučeninami ve formě solí, znamená jakákoli zmínka o sloučenině uvedená v této souvislosti také odpovídající sůl, pod podmínkou, že je to za daných okolností možné nebo vhodné.

Sloučeniny včetně jejich solí se mohou také použít ve formě hydrátů nebo mohou obsahovat jiná rozpouštědla použitá pro jejich krystalizaci.



Sloučeniny obecného vzorce I a jejich soli se mohou podávat enterálně, například orálně nebo rektálně, plicní cestou, například inhalačně, přes pokožku a parenterálně savcům, včetně člověka, v účinném množství samotné nebo v kombinaci s jedním nebo více farmaceuticky přijatelnými nosiči.

Aktivní sloučenina se může podávat v kompozici obsahující například 0,1 až 95 %, například 1 až 80 %, 10 až 80 % nebo s výhodou 20 až 60 %, aktivní sloučeniny. Příklady farmaceutických kompozic pro enterální nebo parenterální podávání jsou jednotné dávkovací formy, jako jsou potažené tablety, tablety, tobolky nebo čípky a také ampule. Tyto kompozice se připravují způsoby, které jsou odborníkům pracujícím v této oblasti známe, například za použití běžného mísení, granulace, potahování, rozpouštění nebo sušení za zmrazení. Farmaceutické kompozice pro orální podávání se mohou tedy získat pomocí smísení aktivní sloučeniny s pevnými přísadami, čímž se získá směs, která se popřípadě granuluje a směs nebo granule se, pokud je to nutné nebo vhodné, zpracují po přidání vhodných přísad do tablet nebo jader potažených tablet.

Vhodnými kompozicemi pro enterální nebo parenterální podávání jsou tablety a želatinové tobolky obsahující aktivní složku společně s a) ředidly, například laktózou, dextrózou, sacharózou, mannitolem, sorbitolem, celulózou a/nebo glycinem; b) lubrikanty, například oxidem křemičitým, mastkem, kyselinou stearovou, její hořečnatou nebo vápenatou solí a/nebo polyethylenglykolem; pro tablety také s c) pojivy, například křemičitanem hlinitohořečnatým, škrobovou pastou, želatinou, tragakantem, methylcelulózou, sodnou solí karboxymethylcelulózy nebo polyvinylpyrrolidonem; pokud je to vhodné s d) činiidly usnadňujícími rozpad, například škroby, agarem, kyselinou alginovou nebo její sodnou solí nebo šumivými směsmi; a/nebo s e) absorbenty, barvivy, příchutěmi a sladidly. Injektovatelnými suspenzemi jsou s výhodou vodné isotonické



roztoky nebo suspenze a čípky se s výhodou připraví z mastných emulzí nebo suspenzí. Jmenované prostředky se mohou sterilizovat a/nebo mohou obsahovat přísady, jako jsou konzervační látky, stabilizační látky, zvlhčující nebo emulgační činidla, látky podporující rozpouštění, soli pro regulaci osmotického tlaku a/nebo pufry. Jádra potažených tablet se opatřují vhodnými, popřípadě enterickými, povlaky, mimo jiné za použití koncentrovaných roztoků cukrů, které popřípadě obsahují arabskou gumu, mastek, polyvinylpyrrolidon, polyethylenglykol a/nebo oxid titaničitý, roztoků laků v organických rozpouštědlech nebo směsích rozpouštědel vhodných pro přípravu enterických povlaků, roztoků vhodných celulózových produktů, jako je ftalát acetylcelulózy nebo ftalát hydroxypropylmethylcelulózy. K tabletám nebo povlakům tablet se mohou přidat barviva nebo pigmenty, čímž se například umožní identifikace nebo označení různých dávek aktivní sloučeniny. Prostředky mohou dále také obsahovat jiné terapeuticky cenné látky. Jmenované prostředky se připraví pomocí běžných směšovacích, granulačních nebo potahovacích postupů a obsahují 0,1 až 75 %, s výhodou 1 až 50 %, aktivní složky.

Léčivo, tj. farmaceutický prostředek, vhodný pro plicní podávání, může obsahovat sloučeninu vzorce I nebo její farmaceuticky přijatelnou sůl, jak je definováno výše, popřípadě ve směsi s farmaceuticky přijatelným nosičem, kdy je tato sloučenina nebo směs ve formě vhodné pro inhalování. Léčivo může být například ve formě aerosolu, který se může připravit podle známých postupů, nebo ve formě jemně rozetřených částic obsahujících například aktivní složku ve formě jemně rozetřených částic s nosičem, jako je jemně rozetřená laktóza. Tato léčiva se mohou podávat pomocí inhalačního zařízení vhodného pro inhalovatelné formy, jako jsou například zařízení, která jsou odborníkům pracujícím v této oblasti známá.

Aerosolový prostředek vhodný pro použití při způsobu podle předkládaného vynálezu může obsahovat sloučeninu vzorce I nebo její farmaceuticky přijatelnou sůl v roztoku nebo disperzi v hnacím médiu, které může být vybráno z hnacích médií, která jsou odborníkům v této oblasti známá, jako jsou fluorované uhlovodíky. Koncentrace aktivní složky v hnacím médiu může být až 5 % hmotnostních, například 0,1 až 5 %, 0,1 až 3 %, 0,1 až 2 %, 0,2 až 2 %, 0,5 až 2 % nebo 1 až 2 % hmotnostní.

Inhalovatelné léčivo ve formě jemně rozetřených částic může obsahovat sloučeninu obecného vzorce I nebo její farmaceuticky přijatelnou sůl samotnou nebo společně s jemně rozetřeným pevným nosičem, jako je glukóza, laktóza, mannitol, sorbitol, ribóza, mannóza, arabinóza, sacharóza, galaktóza, fruktóza nebo xylóza. V takovém léčivu má sloučenina vzorce I nebo její sůl vhodně střední velikost částic až 10 mikronů, s výhodou až 5 mikronů, zejména až 3 mikrony. Vhodně nejméně 70 %, s výhodou nejméně 80 %, částic přítomných v takovém léčivu ve formě částic má střední velikost částic až 10 mikronů, s výhodou až 5 mikronů, zejména až 3 mikrony.

Podle skutečností, které byly uvedeny výše, předkládaný vynález také poskytuje farmaceutickou kompozici obsahující jako aktivní složku sloučeninu vzorce I nebo její farmaceutický přijatelnou sůl, která je definovaná výše, pro použití při léčení chronického obstrukčního plicního onemocnění.

Ve spojení s jinou aktivní složkou se může sloučenina vzorce I nebo její farmaceuticky přijatelná sůl podávat buď současně, před nebo po jiné aktivní složce, buď odděleně stejnou nebo různou cestou podávání nebo společně ve stejném farmaceutickém prostředku.

Dávkování podávané aktivní sloučeniny je závislé na druhu teplokrevného živočicha (savce), tělesné hmotnosti, věku a individuálním stavu a na formě podávání. Jednotná dávka pro orální

podávání savci o hmotnosti asi 70 kg může obsahovat například 1 až 1000 mg/kg aktivní složky na den.

Účinek sloučenin obecného vzorce I nebo jejich farmaceuticky přijatelných solí při léčení chronického obstrukčního plicního onemocnění se může testovat na myším modelu plicní neutrofilie vyvolané lipopolysacharidem prostřednictvím intranasálního nakapání. Bakteriální lipopolysacharid (LPS) je makromolekulární buněčný povrchový antigen bakterie, který, pokud se aplikuje *in vivo*, vyvolá síť zánětlivých odezev. Hlavní charakteristiky tohoto modelu zánětu plic vyvolaného LPS, aktivace makrofágu, produkce nádorového nekrozního faktoru - α (TNF- α) a neutrofilní infiltrace a aktivace, jsou rysy chronického obstrukčního plicního onemocnění. Tento model způsobuje plicní zánět jako akutní poškození, které probíhá 2 až 4 hodiny v lumenu dýchacích cest, kdy se všechny parametry zánětu mohou hodnotit pomocí bronchoalveolárního výplachu (BAL).

Testovaná sloučenina se rozpustí v dimethylsulfoxidu (DMSO) a ke získanému roztoku se přidá sterilní fosfátem pufrovaný solný roztok (PBS) (50 μ l). Konečná koncentrace DMSO je 2 %. Samice myši Balb/C (20 až 25 g) se za anestézie směsí halotan/kyslík/oxid dusný intranasálně ošetří PBS DMSO roztokem obsahujícím testovanou sloučeninu ve vhodné dávce (0,1 až 30 mg/kg) nebo samotným ředidlem a po 30 minutách se podá 0,3 mg/kg LPS (*Salmonella Tyfosa*, Sigma). Zvířata se umístí do plastových klecí v klimatizované místnosti při teplotě 24 °C. Voda a krmivo je přístupné podle libosti. Tři hodiny po intranasálním podání LPS se pomocí pentobarbitonu sodného (60 mg/kg, *i.p.*) zvířata usmrtí, otevře se břišní dutina a zvířata se nechají vykrvácet pomocí odnětí hlavních krevních cév.

Průdušnice se kanyluje a provede se bronchoalveolární výplach (BAL) pomocí čtyřnásobného injektování PBS do plic prostřednictvím průdušnice. Kapalina se potom okamžitě odebere a

suspenze buněk se skladuje v ledu. Měří se celkový počet buněk a připraví se cytospinový prostředek (Shandon Scientific Ltd, Cheshire, UK). Buňky se barví pomocí Dif-Quick (Baxter Dade AG, Dudingen, Switzerland) a diferenciální počítání 200 buněk se provádí za použití standardního morfologického kritéria. Kapaliny získané z výplachu se odstřeďují při 1200 otáčkách za minutu 10 minut, supernatant se rozdělí na alikvotní díly a skladuje se při -80 °C.

BAL myeloperoxidázová (MPO) aktivita se měří na čerstvém BAL supernatantu za použití kolorimetrického testu na 96jamkové destičce. 50 µl vzorky (dvojnásobné provedení) se míchají se 100 µl substrátového pufru 5 minut při teplotě místnosti (fosforečnan sodný 50 mM, pH 6,0, obsahující 0,5 % hexadecyltrimethylamoniumbromidu, 0,167 nM dihydrochloridu o-dianisidin a 0,4 mM peroxidu vodíku). Reakce se ukončí přidáním 100 µl 5% azidu sodného v destilované vodě a při 450 nm se odečte optická hustota (OD). Výsledky jsou vyjádřeny jako U/ml za použití standardní křivky založené na lidské leukocytmyeloperoxidáze (Sigma).

Inhibiční účinek testované sloučeniny na zánět plic se prokáže snížením počtu neutrofilu a/nebo snížením aktivity MPO dosažené po podání sloučeniny ve srovnání s aktivitou získanou po podání samotného ředidla.

Při modifikaci postupu uvedeného výše se testovaná sloučenina (nebo samotné ředidlo pro účely porovnání) intranasálně podává podruhé ve stejné dávce 6 hodin po podání LPS a usmrcení se provede 18 hodin po druhém podání. Další modifikace výše uvedeného postupu, kterou lze použít, je popsána v Goncalves de Moraes a kol., 1996 British Journal of Pharmacology, 117, 1792-1796.

Příklad provedení vynálezu

100,76 g 4-[5-[4-(amino(hydroxyimino)methyl)fenoxy]pentoxy]-2-hydroxy-N,N-bis(1-methylethyl)benzamidu připraveného podle postupu popsaného v US patentu číslo 5455274, 370 ml kyseliny octové a 800 ml ethanolu se slabě třepe a zahřívá na 50 až 52 °C a získá se světle žlutý roztok. Přidá se 13,2 g 10% palladia na uhlí a směs se hydrogenuje při tlaku 414 kPa při teplotě 52 až 54 °C 24 hodin. Horká reakční směs se filtruje přes křemelinu a filtrační koláč se dvakrát promyje směsí 2:1 ethanol/kyselina octová. Rozpouštědla se potom odpaří ve vakuu při teplotě 75 °C. Ke zbytku se přidá 200 ml toluenu a rozpouštědla se odpaří ve vakuu. Tento postup se zopakuje dvakrát, čímž se odstraní stopy kyseliny octové a ethanolu. Ke zbytku se přidá 10 g aktivního uhlí a 50 ml 2-propanolu a směs se zahřívá na 75 °C. Suspenze se filtruje za horka a dvakrát se promyje 50 ml 2-propanolu. Monoacetát 4-[5-[4-(aminoimino-methyl)fenoxy]pentoxy]-2-hydroxy-N,N-bis(1-methylethyl)benzamidů se krystalizuje z 2-propanolu a získá se produkt o teplotě tání 197-199 °C.

CHN vypočteno pro $C_{27}H_{38}N_3O_6$

Vypočteno: %C: 64,78 %H: 7,65 %N: 8,40

Nalezeno: %C: 64,80 %H: 8,10 %N: 8,13

75,24 g Monoacetátu 4-[5-[4-(aminoiminomethyl)fenoxy]pentoxy]-2-hydroxy-N,N-bis(1-methylethyl)benzamidů se suspenduje v 550 ml bezvodého ethanolu a směs se míchá v dusíkové atmosféře a zahřívá se na 75 °C. Roztok 34,82 g kyseliny maleinové v 75 ml vody se zahřeje na 75 °C a rychle se přidá ke směsi. Přidá se 7 g aktivního uhlí a černá suspenze se zahřívá na 80 °C a filtruje se přes vrstvu křemeliny. Filtrační koláč se promyje směsí ethanolu a vody (85 ml/15 ml) a přes noc se nechá ochladnout na teplotu místnosti. Reakční směs se chladí na

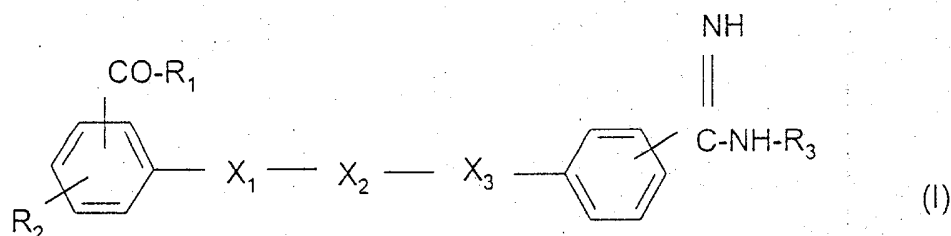
08.08.00

teplotu 3 až 5 °C po dobu 2 hodin a (Z)-2-butendioát 4-[5-[4-(aminoiminomethyl)fenoxy]pentoxy]-2-hydroxy-N,N-bis(1-methyl-ethyl)benzamidu (1:1) se odfiltruje ve formě bílých krystalů o teplotě tání 212 °C.

CHN vypočteno pro $C_{29}H_{39}N_3O_8$

Vypočteno:	%C: 62,46	%H: 7,05	%N: 7,54
Nalezeno:	%C: 62,20	%H: 6,92	%N: 7,38

1. Použití farmakologicky aktivní sloučeniny obecného vzorce I



kde skupina $C(=NH)-NHR_3$ může být v tautomerní nebo izomerní formě nebo její farmaceuticky přijatelné soli, kde:

R_1 je aminoskupina, která je mono- nebo disubstituovaná substituentem vybraným ze skupiny, kterou tvoří alifatická uhlovodíková skupina, arylalifatická uhlovodíková skupina, aromatická skupina a cykloalifatická uhlovodíková skupina nebo je to aminoskupina, která je disubstituovaná dvouvaznou alifatickou uhlovodíkovou skupinou nebo jmenovanou skupinou přerušenu atomem kyslíku;

R_2 je atom vodíku, atom halogenu, trifluormethylová skupina, alifatická uhlovodíková skupina, hydroxylová skupina nebo hydroxylová skupina, která je etherifikovaná alifatickým, arylalifatickým nebo aromatickým alkoholem nebo alifatickým alkoholem, který je substituovaný karboxylovou skupinou, esterifikovanou karboxylovou skupinou nebo amidovanou karboxylovou skupinou nebo která je esterifikovaná alifatickou nebo arylalifatickou karboxylovou kyselinou;

R_3 je atom vodíku nebo acylová skupina, která je odvozená od organické karbonové kyseliny, organické karboxylové kyseliny, sulfonové kyseliny nebo karbamové kyseliny;

X_1 a X_3 jsou nezávisle na sobě atom kyslíku (-O-) nebo atom síry (-S-); a X_2 je dvouvazná alifatická uhlovodíková skupina, která může být přerušena aromatickou skupinou;

kde fenylové kruhy ve vzorci I mohou být nezávisle na sobě dále substituované jedním nebo více substituenty vybranými ze skupiny, kterou tvoří atom halogenu, trifluormethylová skupina, alifatická uhlovodíková skupina, hydroxylová skupina a hydroxylová skupina, která je etherifikovaná alifatickým alkoholem nebo která je esterifikovaná alifatickou nebo arylalifatickou karboxylovou kyselinou;

kde arylová skupina v definicích uvedených výše může být nezávisle dále substituovaná jedním nebo více substituenty vybranými ze skupiny, kterou tvoří atom halogenu, trifluormethylová skupina, alifatická uhlovodíková skupina, hydroxylová skupina a hydroxylová skupina, která je etherifikovaná alifatickým alkoholem nebo která je esterifikovaná alifatickou nebo arylalifatickou karboxylovou kyselinou;

kde cykloalifatická uhlovodíková skupina může být substituovaná alifatickou skupinou;

pro přípravu léčiva pro léčení chronického obstrukčního plicního onemocnění.

2. Použití podle nároku 1, kde:

R_1 je aminoskupina, která je mono- nebo disubstituovaná substituentem vybraným ze skupiny, kterou tvoří alkylová skupina obsahující 1 až 7 atomů uhlíku, fenylalkylová skupina obsahující v alkylové části 1 až 7 atomů uhlíku, fenylová skupina a cykloalkylová skupina obsahující 3 až 6 atomů uhlíku, cykloalkylová skupina obsahující 3 až 6 atomů uhlíku, která může být nesubstituovaná nebo mono- nebo polysubstituovaná alkylóvou skupinou obsahující 1 až 7 atomů uhlíku, nebo je to amino-

skupina, která je disubstituovaná alkylenovou skupinou obsahující 3 až 6 atomů uhlíku;

R_2 je atom vodíku, hydroxylová skupina, alkoxy skupina obsahující 1 až 7 atomů uhlíku, alkoxy skupina obsahující 1 až 7 atomů uhlíku substituovaná karboxylovou skupinou nebo nižší alkoxykarbonylovou skupinou nebo fenylalkoxy skupina obsahující v alkoxylové části 1 až 4 atomy uhlíku;

R_3 je atom vodíku, alkoxykarbonylová skupina obsahující v alkoxylové části 1 až 12 atomů uhlíku, alkanoylová skupina obsahující 2 až 5 atomů uhlíku, fenylalkanoylová skupina obsahující v alkanoylové části 2 až 5 atomů uhlíku, benzoylová skupina, která je nesubstituovaná nebo substituovaná atomem halogenu, trifluormethylovou skupinou, alkylovou skupinou obsahující 1 až 7 atomů uhlíku nebo alkoxy skupinou obsahující 1 až 7 atomů uhlíku, cykloalkylkarbonylová skupina obsahující 3 až 6 atomů uhlíku, která je nesubstituovaná nebo substituovaná alkylovou skupinou obsahující 1 až 7 atomů uhlíku, nebo je to benzoylová skupina, naftoylová skupina, indanoylová skupina nebo fluorenylová skupina, nebo je to alkansulfonylová skupina obsahující 1 až 7 atomů uhlíku, fenylalkansulfonylová skupina obsahující v alkanové části 1 až 7 atomů uhlíku, cykloalkansulfonylová skupina obsahující 3 až 7 atomů uhlíku, nebo fenylsulfonylová skupina, nebo je to aminokarbonylová skupina, která je substituovaná alkylovou skupinou obsahující 1 až 7 atomů uhlíku, fenylalkylovou skupinou obsahující v alkylové části 1 až 7 atomů uhlíku nebo fenylovou skupinou;

X_1 a X_3 jsou každá skupina -O-, nebo dále nezávisle na sobě skupina -O- nebo skupina -S-;

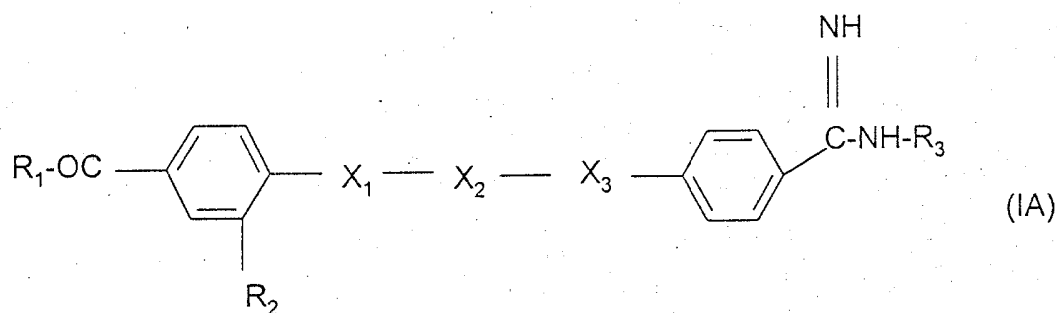
X_2 je alkylenová skupina obsahující 2 až 7 atomů uhlíku nebo alkylenfenylenalkylenová skupina obsahující v každé alkylenové části 2 až 4 atomy uhlíku;

kde fenylové kruhy ve vzorci I mohou být nesubstituované nebo dále nezávisle na sobě substituované jedním nebo více substituenty vybranými ze skupiny, kterou tvoří atom halogenu, trifluormethylová skupina, alkylová skupina obsahující 1 až 7 atomů uhlíku a alkoxyskupina obsahující 1 až 7 atomů uhlíku;

kde fenylová skupina ve výše uvedených definicích je nesubstituovaná nebo dále nezávisle substituovaná jedním nebo více substituenty vybranými ze skupiny, kterou tvoří atom halogenu, trifluormethylová skupina, alkylová skupina obsahující 1 až 7 atomů uhlíku a alkoxyskupina obsahující 1 až 7 atomů uhlíku.

3. Použití podle nároku 1 nebo 2, kde skupina $-\text{CO}-\text{R}_1$ je umístěna v poloze 4 (para) nebo 3 nebo 5 (meta) odpovídajícího fenylového kruhu vzhledem ke skupině $-\text{X}_1-$; skupina R_2- je umístěna v poloze 2 (ortho) nebo 3 (meta) odpovídajícího fenylového kruhu vzhledem ke skupině $-\text{X}_1-$; a skupina $-\text{C}(=\text{NH})-\text{NHR}_3$ je umístěna v poloze 4 (para) odpovídajícího fenylového kruhu vzhledem ke skupině $-\text{X}_3-$.

4. Použití podle nároku 1, kde sloučenina vzorce I má vzorec IA



kde skupina $\text{C}(=\text{NH})-\text{NHR}_3$ může být v tautomerní nebo isomerní formě a kde:

R_1 je dialkylaminoskupina obsahující v každé alkylové části 1 až 4 atomy uhlíku, alkyl(fenyl)aminoskupina obsahující v alkylové části 1 až 4 atomy uhlíku, alkyl(fenylalkyl)aminoskupina

obsahující v každé alkylové části 1 až 4 atomy uhlíku, dicykloalkylaminoskupina obsahující v každé cykloalkylové části 3 až 6 atomů uhlíku, která je nesubstituovaná nebo substituovaná alkylovou skupinou obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, nebo 1-piperidinoskupina substituovaná alkylovou skupinou obsahující 1 až 4 atomy uhlíku;

R_2 je atom vodíku, alkoxyskupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku nebo alkoxyskupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, která je substituovaná karboxylovou skupinou, nižší alkoxykarbonylovou skupinou, aminokarbonylovou skupinou nebo mono- nebo dialkylaminokarbonylovou skupinou obsahující nižší alkylové skupiny;

R_3 je atom vodíku, alkoxykarbonylová skupina obsahující v alkoxylové části 1 až 12 atomů uhlíku, fenylalkoxykarbonylová skupina obsahující v alkoxylové části 1 až 4 atomy uhlíku, alkanoylová skupina obsahující 2 až 5 atomů uhlíku, benzoylová skupina, která je nesubstituovaná nebo substituovaná atomem halogenu, trifluormethylovou skupinou, alkylovou skupinou obsahující 1 až 4 atomy uhlíku nebo alkoxyskupinou obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, cykloalkylkarbonylová skupina obsahující v cykloalkylové části 3 až 6 atomů uhlíku, která je nesubstituovaná nebo substituovaná alkylovou skupinou obsahující 1 až 4 atomy uhlíku;

X_1 a X_3 jsou skupina -O-;

X_2 je alkylenová skupina obsahující 4 až 7 atomů uhlíku;

kde fenylové kruhy ve vzorci IA mohou být nesubstituované nebo dále nezávisle na sobě substituované jedním nebo více substituenty vybranými ze skupiny, kterou tvoří atom halogenu, trifluormethylová skupina, alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku a alkoxyskupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku.

5. Použití podle nároku 4, kde

R_1 je dialkylaminoskupina obsahující v každé alkylové části 1 až 4 atomy uhlíku;

R_2 je atom vodíku, alkoxyskupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku nebo alkoxyskupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku substituovaná alkoxykarbonylovou skupinou obsahující 1 až 4 atomy uhlíku nebo aminokarbonylovou skupinou;

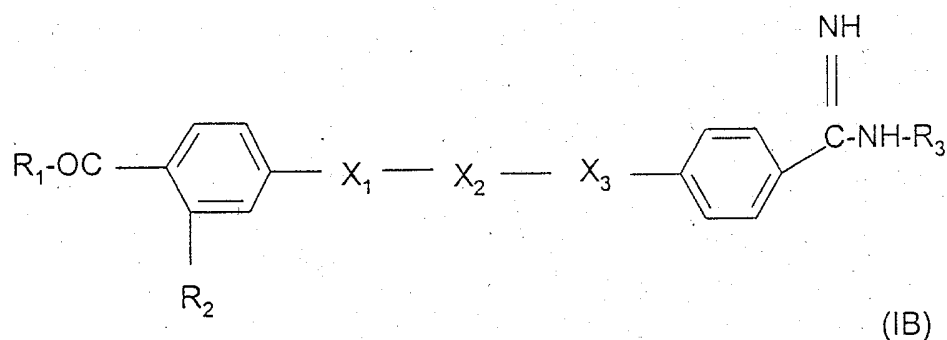
R_3 je atom vodíku nebo alkanoylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku;

X_1 a X_3 jsou skupina -O-; a

X_2 je alkylenová skupina obsahující 4 až 7 atomů uhlíku.

6. Použití podle nároku 4, kde R_1 je diisopropylaminoskupina, R_2 je methoxyskupina, R_3 je atom vodíku, X_1 a X_3 jsou skupina -O- a X_2 je pentylenová skupina.

7. Použití podle nároku 1, kde sloučenina vzorce I má vzorec IB



kde skupina $C(=NH)-NHR_3$ může být v tautomerní nebo isomerní formě a kde:

R_1 je dialkylaminoskupina obsahující v každé alkylové části 1 až 4 atomy uhlíku, alkyl(fenyl)aminoskupina obsahující v alkylové části 1 až 4 atomy uhlíku, alkyl(fenylalkyl)aminoskupina obsahující v každé alkylové části 1 až 4 atomy uhlíku, di-

cykloalkylaminoskupina obsahující v každé cykloalkylové části 3 až 6 atomů uhlíku, která je nesubstituovaná nebo substituovaná alkylovou skupinou obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, nebo 1-piperidinoskupina substituovaná alkylovou skupinou obsahující 1 až 4 atomy uhlíku;

R_2 je hydroxylová skupina nebo alkoxyskupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, která je substituovaná karboxylovou skupinou, nižší alkoxykarbonylovou skupinou, aminokarbonylovou skupinou nebo mono- nebo di-alkylaminokarbonylovou skupinou obsahující nižší alkylové skupiny;

R_3 je atom vodíku, alkoxykarbonylová skupina obsahující v alkoxylové části 1 až 12 atomů uhlíku, fenylalkoxykarbonylová skupina obsahující v alkoxylové části 1 až 4 atomy uhlíku, alkanoylová skupina obsahující 2 až 5 atomů uhlíku, benzoylová skupina, která je nesubstituovaná nebo substituovaná atomem halogenu, trifluormethylovou skupinou, alkylovou skupinou obsahující 1 až 4 atomy uhlíku nebo alkoxyskupinou obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, cykloalkylkarbonylová skupina obsahující v cykloalkylové části 3 až 6 atomů uhlíku, která je nesubstituovaná nebo substituovaná alkylovou skupinou obsahující 1 až 4 atomy uhlíku;

X_1 a X_3 jsou skupina $-O-$; a

X_2 je alkylenová skupina obsahující 4 až 7 atomů uhlíku;

kde fenylové kruhy ve vzorci IB mohou být nesubstituované nebo dále nezávisle na sobě substituované jedním nebo více substituenty vybranými ze skupiny, kterou tvoří atom halogenu, trifluormethylová skupina, alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku a alkoxyskupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku.

8. Použití podle nároku 7, kde R_1 je diisopropylaminoskupina, R_2 je hydroxylová skupina, R_3 je atom vodíku, X_1 a X_3 jsou skupina $-O-$ a X_2 je pentylenová skupina.

9. Použití podle kteréhokoli z nároků 1 až 8, kde onemocněním je chronická bronchitida.

10. Farmaceutická kompozice, v y z n a č u j í c í s e t í m , že obsahuje jako aktivní složku sloučeninu vzorce I podle kteréhokoli z nároků 1 až 8 nebo její farmaceuticky přijatelnou sůl pro použití při léčení chronického obstrukčního plicního onemocnění.

11. Léčivo vhodné pro plicní podávání, v y z n a č u j í c í s e t í m , že obsahuje sloučeninu vzorce I podle kteréhokoli z nároků 1 až 8 nebo její farmaceuticky přijatelnou sůl, popřípadě ve směsi s farmaceuticky přijatelným nosičem, kdy sloučenina nebo směs je v inhalovatelné formě.

12. Sloučenina vzorce IB podle nároku 8 ve formě maleátu.