

(19)



REPUBLIKA SLOVENIJA

Urad RS za intelektualno lastnino

(10) SI 9500362 A

(12)

PATENT

(21) Številka prijave: 9500362

(22) Datum prijave: 24.11.1995

(51) MPK⁶: C07C 279/22, C07C 277/08,
A61K 31/495, A61K 31/155,
C07D 241/00, C07D 213/00,
C07D 207/00, C07D 215/00

(45) Datum objave: 30.06.1996

(30) Prednost: 24.11.1994 DE 4441880

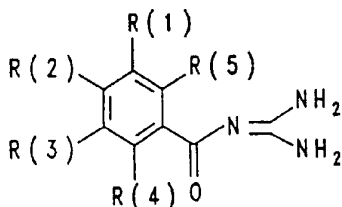
(72) Izumitelj: SCHWARK JAN-ROBERT, Loreleistrasse 63, D-65929 Frankfurt, DE;
KLEEMANN HENZ-WERNER, Mainstrasse 29, D-65474 Bischofsheim, DE;
LANG HANS-JOACHEN, Ruedesheimer Strasse 7, D-65719 Hofheim, DE;
WEICHERT ANDREAS, Leipziger Strasse 21, D-63329 Egelsbach, DE;
SCHOLZ WOLFGANG, Unterortstrasse 30, D-65760 Eschborn, DE;
ALBUS UDO, Am Roemerkastrasse 9, D-61197 Florstadt, DE

(73) Nosilec: Hoechst Aktiengesellschaft, D-65929 Frankfurt am Main, DE

(74) Zastopnik: PATENTNA PISARNA D.O.O., Čopova 14 p.p. 322, 1000 Ljubljana, SI

(54) SUBSTITUIRANI BENZOILGVANIDINI, POSTOPEK ZA NJIHOVO PRIPRAVO, NJIHOVA UPORABA
KOT ZDRAVILO ALI DIAGNOSTIK KOT TUDI ZDRAVILO, KI JIH VSEBUJE

(57) Opisani so benzoilgvanidini s formulo I



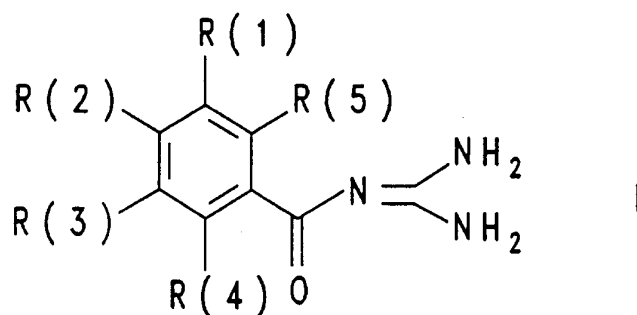
kjer pomenijo R(1) (R(6)-CO ali R(7)R(8)N-CO, z R(2) definiranim kot R(1) ali H, OH, Hal, CN, NO₂, (perfluor)alk(en)il, -(CH₂)R(15), ali R(2)(C₁-C₉)-hetero-aril, ali R(2) SR(18), -OR(18), -NR(18)R(19), -CR(18)R(19)R(20); ali R(2) R(21)-SO_m ali R(22)R(23)N-

SO₂-; ali R(2) R(33)X-; pri čemer je X kisik, S, NR(34), (D=O)A-, NR(34)C=MN^(*)R(35)-; ali R(2) SR(40), -OR(40), -NHR(40), -NR(40)R(41), -CHR(40)R(42), -CR(42)R(43)OH, -C(trojna vez)CR(45), -CR(46)=CR(45) ali -(CR(47)R(48))_u-CO-(CR(49)R(50))_v-R(44); ali R(2) R(55)-NH-SO₂-, ali R(3), R(4) in R(5) so neodvisno drug od drugega definirani kot R(1) ali R(2), pri čemer pa mora biti vsaj eden od substituentov R(2), R(3), R(4) in R(5) OH; kot tudi njihove farmacevtsko prenesljive soli. Spojine s formulo I so zaradi svojih izvrstnih farmakoloških lastnosti uporabne kot zdravila, npr. antiaritmična sredstva, zdravila za srčni infarkt, angino pectoris, za ishemična stanja srca, ishemična stanja perifernega in centralnega živčnega sistema, ishemična stanja perifernih organov in okončin in drugo.

HOECHST AKTIENGESELLSCHAT

Substituirani benzoilgvanidini, postopek za njihovo pripravo,
njihova uporaba kot zdravilo ali diagnostik
kot tudi zdravilo, ki jih vsebuje

Izum se nanaša na benzoilgvanidine s formulo I



kjer pomenijo

R(1) R(6)-CO ali R(7)R(8)N-CO;

R(6) (C₁-C₈)-alkil, (C₁-C₈)-perfluoralkil, (C₃-C₈)-alkenil ali
-C_nH_{2n}-R(9),

n 0, 1, 2, 3 ali 4;

R(9) (C₃-C₈)-cikloalkil, fenil, bifenilil ali naftil,

pri čemer aromati niso substituirani ali so substituirani z
1 do 3 substituenti, izbranimi iz skupine, ki obstoji iz F,
Cl, CF₃, metila, metoksi in NR(10)R(11); R(10) in R(11)

H, (C₁-C₄)-alkil ali (C₁-C₄)-perfluoralkil;

R(7) H, (C₁-C₈)-alkil, (C₁-C₈)-perfluoralkil, (C₃-C₈)-alkenil ali

$-C_nH_{2n}-R(12)$,

n 0, 1, 2, 3 ali 4;

R(12) (C_3-C_8)-cikloalkil, fenil, bifenilil ali naftil,

pri čemer aromati niso substituirani ali so substituirani z

1 do 3 substituenti, izbranimi iz skupine, ki obstoji iz F,

Cl, CF_3 , metila, metoksi in NR(13)R(14); R(13) in R(14)

H, (C_1-C_4)-alkil ali (C_1-C_4)-perfluoralkil;

R(8) H, (C_1-C_4)-alkil ali (C_1-C_4)-perfluoralkil,

ali

R(7) in R(8) skupaj

4 ali 5 metilenskih skupin, od katerih je lahko ena skupina CH_2

nadomeščena s kisikom, S, NH, $N-CH_3$ ali N-benzilom;

R(2) definiran kot R(1) ali H, OH, F, Cl, Br, J, CN, NO_2 , (C_1-C_8)-alkil, (C_1-C_8)-

perfluoralkil, (C_3-C_8)-alkenil ali $-C_nH_{2n}-R(15)$,

n 0, 1, 2, 3 ali 4;

R(15) (C_3-C_8)-cikloalkil, fenil, bifenilil ali naftil,

pri čemer aromati niso substituirani ali so substituirani z

1 do 3 substituenti, izbranimi iz skupine, ki obstoji iz F,

Cl, CF_3 , metila, metoksi in NR(16)R(17);

R(16) in R(17)

H, (C_1-C_4)-alkil ali (C_1-C_4)-perfluoralkil;

ali

R(2) (C_1-C_9)-heteroaril,

ki je povezan preko C ali N in je nesubstituiran ali je substituiran z 1 do 3 sub-

stituenti, izbranimi iz skupine, ki obstoji iz F, Cl, CF_3 , CH_3 , metoksi, hidroksi,

amino, metilamino in dimetilamino;

ali

R(2) SR(18), -OR(18), -NR(18)R(19) ali -CR(18)R(19)R(20);

R(18) $-C_aH_{2a}-(C_1-C_9)$ -heteroaril,

ki je nesubstituiran ali substituiran z 1 do 3 substituenti, izbranimi iz

skupine, ki obstoji iz F, Cl, CF_3 , CH_3 , metoksi, hidroksi, amino,

metilamino in dimetilamino;

a 0, 1 ali 2;

R(19) in R(20)

neodvisno drug od drugega definirana kot R(18) ali vodik, (C_1-C_4)-

alkil ali (C_1-C_4)-perfluoralkil;

ali

R(2) R(21)-SO_m ali R(22)R(23)N-SO₂-;

m 1 ali 2;

R(21) (C₁-C₈)-alkil, (C₁-C₈)-perfluoralkil, (C₃-C₈)-alkenil ali

-C_nH_{2n}-R(24),

n 0, 1, 2, 3 ali 4;

R(24) (C₃-C₈)-cikloalkil, fenil, bifenilil ali naftil,

pri čemer aromati niso substituirani ali so substituirani z

1 do 3 substituenti, izbranimi iz skupine, ki obstoji iz F,

Cl, CF₃, metila, metoksi in NR(27)R(28);

R(27) in R(28)

H, (C₁-C₄)-alkil ali (C₁-C₄)-perfluoralkil;

R(22) H, (C₁-C₈)-alkil, (C₁-C₈)-perfluoralkil, (C₃-C₈)-alkenil ali

-C_nH_{2n}-R(29),

n 0, 1, 2, 3 ali 4;

R(29) (C₃-C₈)-cikloalkil, fenil, bifenilil ali naftil,

pri čemer so aromati nesubstituirani ali so substituirani z

1 do 3 substituenti, izbranimi iz skupine, ki obstoji iz F,

Cl, CF₃, metila, metoksi in NR(30)R(31);

R(30) in R(31)

H, (C₁-C₄)-alkil ali (C₁-C₄)-perfluoralkil;

R(23) vodik, (C₁-C₄)-alkil ali (C₁-C₄)-perfluoralkil;

ali

R(22) in R(23)

skupaj 4 ali 5 metilenskih skupin, od katerih je ena skupina CH₂ lahko nadomeščena s kisikom, S, NH, N-CH₃ ali N-benzilom;

ali

R(2) R(33)X-;

X kisik, S, NR(34), (D=O)A- ali NR(34)C=MN(*)R(35)-;

M kisik ali S;

A kisik ali NR(34);

D C ali SO;

R(33) (C₁-C₈)-alkil, (C₃-C₈)-alkenil, (CH₂)_bC_dF_{2d+1} ali -C_nH_{2n}-R(36),

b 0 ali 1;

d 1, 2, 3, 4, 5, 6 ali 7;

n 0, 1, 2, 3 ali 4;

R(36) (C₃-C₈)-cikloalkil, fenil, bifenilil ali naftil,

pri čemer aromati niso substituirani ali so substituirani z 1 do 3 substituenti, izbranimi iz skupine, ki obstoji iz F, Cl, CF₃, metila, metoksi in NR(37)R(38);

R(37) in R(38)

H, (C₁-C₄)-alkil ali (C₁-C₄)-perfluoralkil;

R(34) vodik, (C₁-C₄)-alkil ali (C₁-C₄)-perfluoralkil;

R(35) definiran kot R(33);

ali

R(33) in R(34)

skupaj 4 ali 5 metilenskih skupin, od katerih je ena skupina CH₂ lahko nadomeščena s kisikom, S, NH, N-CH₃ ali N-benzilom;

pri čemer sta A in N(*) vezana na fenilno jedro benzoilgvanidinskega osnovnega skeleta; ali

R(2) SR(40), -OR(40), -NHR(40), -NR(40)R(41), -CHR(40)R(42),
-CR(42)R(43)OH, -C≡CR(45), -CR(46)=CR(45) ali
-[CR(47)R(48)]_u-CO-[CR(49)R(50)]_v-R(44);

R(40) in R(41)

neodvisno drug od drugega

-(CH₂)_p-(CHOH)_q-(CH₂)_r-(CHOH)_t-R(51)

ali -(CH₂)_p-O-(CH₂-CH₂O)_q-R(51);

R(51) vodik ali metil;

u 1, 2, 3 ali 4;

v 0, 1, 2, 3 ali 4;

p, q in r

neodvisno drug od drugega 0, 1, 2, 3 ali 4;

t 1, 2, 3 ali 4;

R(42) in R(43)

neodvisno drug od drugega vodik ali (C₁-C₆)-alkil;

ali

R(42) in R(43)

skupaj z atomom ogljika, ki ju nosi, (C₃-C₈)-cikloalkil;

R(44) vodik, (C₁-C₆)-alkil, (C₃-C₈)-cikloalkil, -C_eH_{2e}-R(45);

e 0, 1, 2, 3 ali 4;

R(45) fenil,

ki je nesubstituiran ali substituiran z 1 do 3 substituenti, izbranimi iz skupine, ki obstoji iz F, Cl, CF₃, metila, metoksi in NR(52)R(53);

R(52) in R(53)

H ali (C₁-C₄)-alkil;

ali

R(45) (C₁-C₉)-heteroaril,

ki je nesubstituiran ali substituiran kot fenil;

ali

R(45) (C₁-C₆)-alkil,

ki je nesubstituiran ali substituiran z 1 do 3 OH;

R(46), R(47), R(48), R(49) in R(50)

neodvisno drug od drugega vodik ali metil;

ali

R(2) R(55)-NH-SO₂-;

R(55) R(56)R(57)N-(C=Y)-;

Y kisik, S ali N-R(58);

R(56) in R(57)

neodvisno drug od drugega vodik, (C₁-C₈)-alkil, (C₃-C₆)-alkenil ali -C_fH_{2f}-R(59);

f 0, 1, 2, 3 ali 4;

R(59) (C₅-C₇)-cikloalkil, fenil,

ki je nesubstituiran ali je substituiran z 1 do 3 sub -

stituenti, izbranimi iz skupine, ki obstoji iz F, Cl, CF₃,

metoksi in (C₁-C₄)-alkila;

ali

R(56) in R(57)

skupaj 4 ali 5 metilenskih skupin, od katerih je lahko ena skupina CH₂ nadomeščena s kisikom, S, NH, N-CH₃ ali N-benzilom;

R(58) definiran

kot R(56) ali je amidin;

R(3), R(4) in R(5) so neodvisno drug od drugega definirani kot R(1) ali R(2),

pri čemer mora biti vsaj eden od substituentov R(2), R(3), R(4) in R(5) enak OH;

kot tudi na njihove farmacevtsko prenesljive soli.

Prednostne so spojine s formulo I, v katerih pomenijo:

R(1) R(6)-CO ali R(7)R(8)N-CO;

R(6) (C₁-C₈)-alkil, CF₃ (C₃-C₈)-alkenil, -C_nH_{2n}-R(9),

n 0 ali 1;

R(9) (C_3 - C_8)-cikloalkil, fenil,

ki ni substituiran ali je substituiran z 1 do 3 substituenti iz skupine, ki obstoji iz F, Cl, CF_3 , metila, metoksi in NR(10)R(11);

R(10) in R(11)

H ali CH_3 ;

R(7) vodik, (C_1 - C_8)-alkil, CF_3 , (C_3 - C_8)-alkenil ali

$-C_nH_{2n}-R(12)$,

n 0 ali 1;

R(12) (C_3 - C_8)-cikloalkil, fenil,

ki ni substituiran ali je substituiran z 1 do 3 substituenti iz skupine, ki obstoji iz F, Cl, CF_3 , metila, metoksi in NR(13)R(14),

R(13) in R(14)

H ali CH_3 ;

R(8) vodik ali CH_3 ;

R(2) definiran kot R(1) ali H, OH, F, Cl, Br, I, CN, NO_2 , (C_1 - C_8)-alkil, CF_3 , (C_3 - C_8)-alkenil ali $-C_nH_{2n}-R(15)$,

n 0, 1 ali 2;

R(15) (C_3 - C_8)-cikloalkil ali fenil;

ki ni substituiran ali je substituiran z 1 do 3 substituenti iz skupine, ki obstoji iz F, Cl, CF_3 , metila, metoksi in NR(16)R(17);

R(16) in R(17)

vodik ali CH_3 ;

ali

R(2) (C_1 - C_9)-heteroaril,

ki je povezan preko C ali N in je nesubstituiran ali je substituiran z 1 do 3 substituenti iz skupine, ki obstoji iz F, Cl, CF_3 , CH_3 , metoksi, hidroksi, amino, metilamino in dimetilamino;

ali

R(2) SR(18), -OR(18), -NR(18)R(19) ali -CR(18)R(19)R(20);

R(18) $-C_aH_{2a}-(C_1-C_9)$ -heteroaril,

ki je nesubstituiran ali substituiran z 1 do 3 substituenti iz skupine, ki obstoji iz F, Cl, CF_3 , CH_3 , metoksi, hidroksi, amino, metilamino, dimetilamino;

a 0 ali 1;

R(19) in R(20)

neodvisno definirana drug od drugega kot R(18) ali vodik ali CH₃;

ali

R(2) R(21)-SO_m ali R(22)R(23)N-SO₂-;

m 2;

R(21) (C₁-C₈)-alkil, CF₃, (C₃-C₈)-alkenil ali -C_nH_{2n}-R(24),

n 0 ali 1;

R(24) (C₃-C₈)-cikloalkil ali fenil,

ki ni substituiran ali je substituiran z 1 do 3 substituenti,

izbranimi iz skupine, ki obstoji iz F, Cl, CF₃, metila, metoksi in NR(27)R(28);

R(27) in R(28)

vodik ali CH₃;

R(22) vodik, (C₁-C₈)-alkil, CF₃, (C₃-C₈)-alkenil ali -C_nH_{2n}-R(29),

n 0 ali 1,

R(29) (C₃-C₈)-cikloalkil ali fenil,

ki ni substituiran ali je substituiran z 1 do 3 substituenti

iz skupine, ki obstoji iz F, Cl, CF₃, metila, metoksi in NR(30)R(31);

R(30) in R(31)

vodik ali CH₃;

R(23) vodik ali CH₃;

ali

R(22) in R(23)

skupaj 4 ali 5 metilenskih skupin, od katerih je lahko ena skupina CH₂ nadomeščena s kisikom, S, NH, N-CH₃ ali N-benzilom;

ali

R(2) R(33)X-;

X kisik, S, NR(34), (C=O)A- ali NR(34)C=MN^(*)R(35)-;

M kisik;

A kisik ali NR(34);

R(33) (C₁-C₈)-alkil, (C₃-C₈)-alkenil, (CH₂)_bC_dF_{2d+1} ali -C_nH_{2n}-R(36),

b 0 ali 1;

d 1, 2, 3, 4, 5, 6 ali 7;

n 0 ali 1;

R(36) (C₃-C₈)-cikloalkil ali fenil,

ki ni substituiran ali je substituiran z 1 do 3 substituenti, izbranimi iz

skupine, ki obstoji iz F, Cl, CF₃, metila, metoksi in NR(37)R(38);

R(37) in R(38)

vodik ali CH₃;

R(34) vodik ali (C₁-C₄)-alkil;

R(35) definiran kot R(33);

ali

R(33) in R(34)

skupaj 4 ali 5 metilenskih skupin, od katerih je lahko ena skupina CH₂ nadomeščena s kisikom, S, NH, N-CH₃ ali N-benzilom;

pri čemer sta A in N(*) vezana na fenilno jedro benzoilgvanidinskega osnovnega skeleta;

ali

R(2) SR(40), -OR(40), -NHR(40), -NR(40)R(41), -CHR(40)R(42),
-CR(42)R(43)OH, -C≡CR(45), -CR(46)=CR(45) ali
-[CR(47)R(48)]_u-CO-[CR(49)R(50)]_v-R(44);

R(40) in R(41)

neodvisno drug od drugega -(CH₂)_p-(CHOH)_q-(CH₂)_r-(CHOH)_t-
R(51) ali -(CH₂)_p-O-(CH₂-CH₂O)_q-R(51);

R(51) vodik ali metil;

u 1, 2, 3 ali 4;

v 0, 1, 2, 3 ali 4;

p, q in r

neodvisno drug od drugega 0, 1, 2, 3 ali 4;

t 1, 2, 3 ali 4;

R(42) in R(43)

neodvisno drug od drugega vodik ali (C₁-C₆)-alkil ali skupaj z atomom ogljika, ki ju nosi, (C₃-C₈)-cikloalkil;

R(44) (C₁-C₆)-alkil, (C₃-C₈)-cikloalkil ali -C_eH_{2e}-R(45);

e 0, 1, 2, 3 ali 4;

R(45) fenil,

ki je nesubstituiran ali substituiran z 1 do 3 substituenti, izbranimi iz skupine, ki obstoji iz F, Cl, CF₃, metila, metoksi in NR(52)R(53);

R(52) in R(53)

vodik, CH₃;

ali

R(45) (C₁-C₉)-heteroaril,

ki je nesubstituiran ali je substituiran kot fenil,

ali

R(45) (C_1 - C_6)-alkil,

ki je nesubstituiran ali substituiran z 1 do 3 OH;

R(46), R(47), R(48), R(49) in R(50)

neodvisno drug od drugega vodik ali metil;

ali

R(2) R(55)-NH-SO₂-;

R(55) R(56)R(57)N-(C=Y)-;

Y kisik, S ali N-R(58);

R(56) in R(57)

neodvisno drug od drugega vodik, (C_1 - C_8)-alkil, (C_3 - C_6)-alkenil ali
-C_fH_{2f}-R(59);

f 0 ali 1;

R(59) (C_5 - C_7)-cikloalkil ali fenil,

ki je nesubstituiran ali je substituiran z 1 do 3 substituenti, izbranimi iz skupine, ki obstoji iz F, Cl, CF₃, metoksi in (C_1 - C_4)-alkila;

ali

R(56) in R(57)

skupaj 4 ali 5 metilenskih skupin, od katerih je lahko ena skupina CH₂ nadomeščena s kisikom, S, NH, N-CH₃ ali N-benzilom;

R(58) je definiran kot R(56);

R(3), R(4) in R(5) so neodvisno drug od drugega definirani kot R(1) ali R(2),

pri čemer pa mora biti vsaj eden od substituentov R(2), R(3), R(4) in R(5) enak OH;

kot tudi njihove farmacevtsko prenesljive soli.

Zlasti prednostne so spojine s formulo I, v kateri pomenijo:

R(1) R(6)-CO ali R(7)R(8)N-CO;

R(6) (C_1 - C_4)-alkil, CF₃ ali -C_nH_{2n}-R(9),
n 0;

R(9) (C_3 - C_8)-cikloalkil ali fenil,

ki ni substituiran ali je substituiran z 1 do 3 substituenti, izbranimi iz skupine, ki obstoji iz F, Cl, CF₃, metila, metoksi in NR(10)R(11);

R(10) in R(11)

neodvisno drug od drugega vodik ali CH_3 ;

R(7) vodik, $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ -alkil, CF_3 ali

$-\text{C}_n\text{H}_{2n}-\text{R}(12)$,

$n = 0$;

R(12) $(\text{C}_3\text{-C}_8)$ -cikloalkil ali fenil,

ki ni substituiran ali je substituiran z 1 do 3 substituenti, izbranimi iz skupine, ki obstoji iz F, Cl, CF_3 , metila, metoksi in NR(13)R(14),

R(13) in R(14)

vodik ali CH_3 ;

R(8) vodik ali CH_3 ;

R(2) definiran kot R(1) ali H, OH, F, Cl, Br, I, $(\text{C}_1\text{-C}_8)$ -alkil, CF_3 ali $-\text{C}_n\text{H}_{2n}-\text{R}(15)$,

$n = 0, 1$ ali 2 ;

R(15) $(\text{C}_3\text{-C}_8)$ -cikloalkil ali fenil;

ki ni substituiran ali je substituiran z 1 do 3 substituenti, izbranimi iz skupine, ki obstoji iz F, Cl, CF_3 , metila, metoksi in NR(16)R(17);

R(16) in R(17)

vodik ali CH_3 ;

ali

R(2) kinolil, izokinolil, pirolil ali piridil,

ki so povezani preko C ali N in so nesubstituirani ali substituirani z 1 do 3 substituenti, izbranimi iz skupine, ki obstoji iz F, Cl, CF_3 , CH_3 , metoksi, hidroksi, amino, metilamino in dimetilamino;

ali

R(2) SR(18), -OR(18) ali -NR(18)R(19);

R(18) kinolil, izokinolil, pirolil ali piridil,

ki so povezani preko C ali N in so nesubstituirani ali so substituirani z 1 do 3 substituenti, izbranimi iz skupine, ki obstoji iz F, Cl, CF_3 , CH_3 , metoksi, hidroksi, amino, metilamino in dimetilamino;

ali

R(2) R(33)X-;

X kisik, S ali NR(34);

R(33) $(\text{C}_1\text{-C}_8)$ -alkil, $(\text{CH}_2)_b\text{C}_d\text{F}_{2d+1}$ ali $-\text{C}_n\text{H}_{2n}-\text{R}(36)$,

$b = 0$ ali 1 ;

$d = 1, 2, 3, 4, 5, 6$ ali 7 ;

- n 0 ali 1;
 R(36) fenil,
 ki ni substituiran ali je substituiran z 1 do 3 substituenti, izbranimi iz skupine, ki obstoji iz F, Cl, CF₃, metila, metoksi in NR(37)R(38);
 R(37) in R(38)
 vodik ali CH₃;
 R(34) vodik ali (C₁-C₄)-alkil;
 ali
 R(2) -C≡CR(45);
 R(45) fenil,
 ki ni substituiran ali je substituiran z 1 do 3 substituenti, izbranimi iz skupine, ki obstoji iz F, Cl, CF₃, metila, metoksi in NR(52)R(53);
 R(52) in R(53)
 vodik ali CH₃;
 R(3) definiran kot R(1) ali H, OH, F, Cl, Br, I, (C₁-C₈)-alkil, CF₃ ali -C_nH_{2n}-R(15),
 n 0, 1 ali 2;
 R(15) (C₃-C₈)-cikloalkil ali fenil,
 ki je nesubstituiran ali je substituiran z 1 do 3 substituenti iz skupine, ki obstoji iz F, Cl, CF₃, metila, metoksi in NR(16)R(17);
 R(16) in R(17)
 H ali CH₃;
 ali
 R(3) kinolil, izokinolil, pirolil ali piridil,
 ki so povezani preko C ali N in so nesubstituirani ali so substituirani z 1 do 3 substituenti iz skupine, ki obstoji iz F, Cl, CF₃, CH₃, metoksi, hidroksi, amino, metilamino in dimetilamino;
 ali
 R(3) R(21)-SO_m ali R(22)R(23)N-SO₂-;
 m 2;
 R(21) (C₁-C₄)-alkil ali CF₃;
 R(22) vodik, (C₁C₄)-alkil, CF₃ ali C_nH_{2n}-R(29);
 n 0 ali 1;
 R(29) fenil,
 ki ni substituiran ali je substituiran z 1 do 3 substituenti, izbranimi iz skupine, ki obstoji iz F, Cl, CF₃, metila, metoksi in NR(30)R(31);

R(30) in R(31)

vodik ali CH₃;

R(23) vodik ali CH₃;

ali

R(3) -C≡CR(45);

R(45) fenil,

ki ni substituiran ali je substituiran z 1 do 3 substituenti,
izbranimi iz skupine, ki obstoji iz F, Cl, CF₃, metila, metoksi in
NR(52)R(53);

R(52) in R(53)

vodik ali CH₃;

R(4) in R(5)

neodvisno drug od drugega vodik, OH ali NHR(60);

R(60) (C₁-C₄)-alkil;

pri čemer pa mora biti vsaj eden od substituentov R(2), R(3), R(4) in R(5) OH,

kot tudi njihove farmacevtsko prenesljive soli.

Prav posebno prednostne so spojine s formulo I, v kateri pomenijo:

R(1) R(6)-CO;

R(6) (C₁-C₄)-alkil ali CF₃;

R(2) definiran kot R(1) ali H, OH, F, Cl, Br, I, (C₁-C₈)-alkil ali CF₃;

ali

R(2) -SR(18) ali -OR(18);

R(18) piridil,

ki je povezan preko C ali N in je nesubstituiran ali je substituiran z 1 do
3 substituenti, izbranimi iz skupine, ki obstoji iz F, Cl, CF₃, CH₃,
metoksi, hidroksi, amino, metilamino in dimetilamino;

ali

R(2) R(33)X-;

X kisik ali S;

R(33) (C₁-C₈)-alkil ali -C_nH_{2n}-R(36);

n 0 ali 1;

R(36) fenil,

ki ni substituiran ali je substituiran z 1 do 3 substituenti,
izbranimi iz skupine, ki obstoji iz F, Cl, CF₃, metila, metoksi in

NR(37)R(38);

R(37) in R(38)

vodik ali CH₃;

R(3) H, OH, F, Cl, Br, I, (C₁-C₈)-alkil, CF₃ ali -C_nH_{2n}-R(15);

n 0, 1 ali 2;

R(15) fenil,

ki ni substituiran ali je substituiran z 1 do 3 substituenti, izbranimi iz skupine, ki obstoji iz F, Cl, CF₃, metila, metoksi in NR(16)R(17);

R(16) in NR(17)

vodik ali CH₃;

ali

R(3) R(21)-SO_m;

m 2;

R(21) (C₁-C₄)-alkil ali CF₃;

R(4) in R(5)

neodvisno drug od drugega vodik, OH ali NHR(60);

R(60) (C₁-C₄)-alkil;

pri čemer pa mora biti vsaj eden od substituentov R(2), R(3), R(4) in R(5) enak OH,

kot tudi njihove farmacevtsko prenesljive soli.

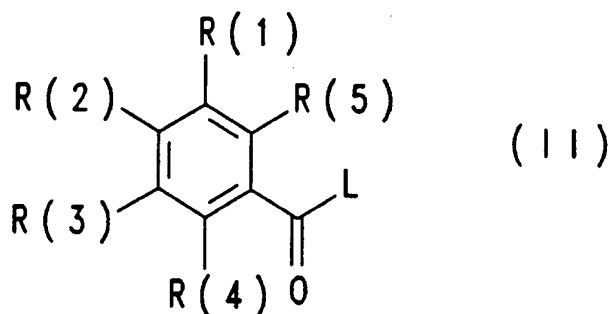
S (C₁-C₉)-heteroarilom so mišljeni zlasti ostanki, ki se izvedejo iz fenila ali naftila, v katerih je ena ali več skupin CH nadomeščenih z N in/ali v katerih sta vsaj dve sosednji skupini CH (ob tvorbi petčlenskega aromatskega obroča) nadomeščeni z S, NH ali O. Nadalje sta lahko tudi eden ali oba atoma kondenzacijskega mesta bicikličnih ostankov (kot v indolizinilu) N-atoma.

Kot heteroaril veljajo zlasti furanil, tienil, pirolil, imidazolil, pirazolil, triazolil, tetrazolil, oksazolil, izoksazolil, tiazolil, izotiazolil, piridil, pirazinil, pirimidinil, piridazinil, indolil, indazolil, kinolil, izokinolil, ftalazinil, kinoksalinil, kinazolinil, cinolinil.

Če vsebuje eden od substituentov R(1) do R(60) enega ali več centrov asimetrije, so lahko ti tako S kot tudi R konfigurirani. Spojine se lahko tako nahajajo kot optični izomeri, kot diastereomeri, kot racemati ali kot njihove zmesi.

Označeni alkilni ostanki so lahko tako ravni kot tudi razvejeni.

Izum se nadalje nanaša na postopek za pripravo spojine I, označen s tem, da spojino s formulo II



presnovimo z gvanidinom, kjer imajo R(1) do R(5) navedeni pomen in stoji L za lahko nukleofilno nadomestljivo odhodno skupino.

Aktivirane kislinske derivate s formulo II, kjer L pomeni alkoksi, prednostno metoksi skupino, fenoksi skupino, feniltio, metiltio, 2-piridiltio skupino, dušikov heterocikel, prednostno 1-imidazolil, dobimo s pridom na znan način iz osnovnih kloridov karboksilne kisline (formula II, L = Cl), ki jih po svoji strani spet na znan način dobimo iz osnovnih karboksilnih kislin (formula II, L = OH), npr. s tionilkloridom.

Poleg kloridov karboksilne kisline s formulo II (L = Cl) se dajo tudi nadaljnji aktivirani kislinski derivati s formulo II na znan način pripraviti direktno iz osnovnih derivatov benzojske kisline (formula II, L = OH), kot npr. metilestri s formulo II z L = OCH₃ z obdelavo s plinastim HCl v metanolu, imidazolidi s formulo II z obdelavo s karbonildiimidazolom (L = 1-imidazolil, Staab, Angew.Chem. Int. Ed. Engl. 1,351-367 (1962)), mešani anhidridi II s Cl-COOC₂H₅ ali s tozilkloridom v prisotnosti trietilamina v inertnem topilu, kot tudi aktiviranja benzojskih kislin z dicikloheksilkarbodiimidom (DCC) ali z O-[(ciano(etoksikarbonil)-metilen)amino]-1,1,3,3-tetrametiluronijevim tetrafluoroboratom ("TOTU") [Proceedings of the 21. European Peptide Symposium, Peptides 1990, Editors E. Giralt and D. Andreu, Escom, leiden, 1991]. Vrsta primernih metod za pripravo aktiviranih derivatov karboksilne kisline s formulo II je navedena ob citiranju literaturnih virov v J. March,

Advanced Organic Chemistry, Third Edition (John Wiley & Sons, 1985), str. 350.

Aktiviran derivat karboksilne kisline s formulo II presnovimo z gvanidinom na znan način v protičnem ali neprotičnem polarnem, vendar inertnem organskem topilu. Pri tem so se pri presnovi metilestrov benzojske kisline (II, L = OMe) z gvanidinom obnesli metanol, izopropanol ali THF med 20°C in vreliščem teh topil. Pri večini presnov spojin II z gvanidinom brez soli delamo s pridom v aprotičnih inertnih topilih, kot THF, dimetoksietanu, dioksanu. Kot topilo pa lahko služi tudi voda ob uporabi baze, kot npr. NaOH, pri presnovi II z gvanidinom.

Kadar L pomeni Cl, delamo s pridom ob dodatku sredstva za vezanje kisline, npr. v obliki prebitnega gvanidina za vezanje halogenovodikove kisline.

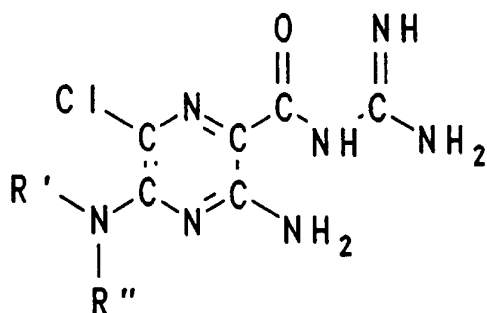
Del osnovnih derivatov benzojske kisline s formulo II je znan in opisan v literaturi. Neznane spojine s formulo II lahko pripravimo po metodah, znanih iz literature. Dobljene benzojske kisline po eni od zgoraj opisanih variant postopka presnovimo v spojine I v smislu izuma.

Uvedba nekaterih substituentov v lego 3, 4 in 5 uspe z literaturno znanimi metodami s paladijem posredovanih cross-couplings aril halogenidov oz. ariltriflatov z npr. organostanani, organoboronskimi kisljinami ali organoborani ali organobakrovimi oz. -cinkovimi spojinami.

Benzoilgvanidini I so na splošno šibke baze in lahko vežejo kislino ob tvorbi soli. Kot kislinske adicijske soli pridejo v poštev soli vseh farmakološko prenesljivih kislin, npr. halogenidi, zlasti hidrokloridi, laktati, sulfati, citrati, tartrati, acetati, fosfati, metilsulfonati, p-toluensulfonati.

Spojine I so substituirani acilgvanidini.

Najbolj prominenten zastopnik acilgvanidinov je pirazinski derivat amilorid, ki se uporablja v terapiji kot diuretik, ki prihrani kalij. Številne druge spojine amiloridnega tipa so opisane v literaturi, kot npr. dimetilamilorid ali etilizopropilamilorid.



amilorid: $R', R'' = H$

dimetilamilorid: $R', R'' = CH_3$

etilizopropilamilorid: $R' = C_2H_5, R'' = CH(CH_3)_2$

Poleg tega so znane preiskave, ki kažejo na antiaritmичne lastnosti amilorida (Circulation 79, 1257 - 63 (1989)). Široka uporaba kot antiaritmik pa je ovirana s tem, da je ta učinek le šibko izražen in nastopa ob spremljavi učinka znižanja krvnega tlaka in saluretičnega učinka, ti stranski učinki pa so nezaželeni pri zdravljenju motenj srčnega ritma.

Indikacije antiaritmичnih lastnosti amilorida smo dobili tudi pri poskusih na izoliranih živalskih srcih [Eur. Heart J. 9 (suppl. 1): 167 (1988) (book of abstracts)]. Tako so npr. na srcih podgan ugotovili, da so lahko umetno sproženo trepetanje prekatov popolnoma preprečili z amiloridom. Še močnejši kot amilorid je bil v tem modelu zgoraj omenjeni derivat amilorida etilizopropilamilorid.

V US patentnem spisu 5 091 394 (HOE 89/F 288) so opisani benzoilgvanidini, ki nosijo v ostanku R(1) ustreznem položaju atom vodika. V nemški patentni prijavi P 42 04 575.4 (HOE 92/F 034) so predlagali benzoilgvanidine, pri katerih pa substituenti nimajo po predloženem izumu zahtevanih pomenov.

V US patentu 3 780 027 so za zaščito predlagali acilgvanidine, ki so strukturno podobni spojinam s formulo I in so izvedeni iz tržno dostopnih pentljastih diuretikov, kot je bumetanid. Ustrezno so za te spojine poročali, da imajo močno salidiuretično učinkovitost.

Zato je bilo presenetljivo, da nimajo spojine v smislu izuma nezaželenih in škodljivih

salidiuretičnih lastnosti, ampak imajo zelo dobre antiaritmичne lastnosti, kot so pomembne pri zdravljenju bolezni, ki nastopajo npr. pri pojavih pomanjkanja kisika. Spojine so zaradi svojih farmakoloških lastnosti izvrstno primerne kot antiaritmичna zdravila s kardioprotektivno komponento za profilakso infarkta in za zdravljenje infarkta kot tudi za zdravljenje angine pectoris, pri čemer tudi preventivno inhibirajo ali močno zmanjšajo patofiziološke procese pri nastanku ishemično induciranih poškodb, zlasti pri sproženju ishemično induciranih srčnih aritmij. Zaradi njihovih zaščitnih učinkov proti patološkim hipoksičnim in ishemičnim situacijam lahko spojine s formulo I v smislu izuma zaradi inhibicije celičnega Na^+/H^+ -izmenjalnega mehanizma uporabimo kot zdravila za zdravljenje vseh akutnih ali kroničnih, z ishemijo povzročenih poškodb ali s tem primarno ali sekundarno induciranih bolezni. To se nanaša na njihovo uporabo kot zdravila za operativne posege, npr. pri transplantacijah organov, pri čemer lahko spojine uporabimo tako za zaščito organov v dajalcu pred in med odvzemom, za zaščito odvzetih organov npr. pri obdelavi z ali njihovem skladiščenju v fizioloških kopelnih tekočinah kot tudi pri prevedbi v organizem prejemnika. Spojine so prav tako dragocena, zaščitno učinkujoča zdravila pri izvedbi angioplastičnih operativnih posegov, npr. na srcu kot tudi na perifernih žilah. Ustrezno svojemu protektivnemu učinku proti ishemično induciranim poškodbam so spojine primerne tudi kot zdravila za zdravljenje ishemij živčnega sistema, zlasti centralnega živčnega sistema, pri čemer so primerne npr. za zdravljenje kapi ali možganskega edema. Poleg tega so spojine s formulo I v smislu izuma prav tako primerne za zdravljenje oblik šoka, kot npr. alergičnega, kardiogenega, hipovolemičnega in bakterijskega šoka.

Poleg tega se spojine s formulo I v smislu izuma odlikujejo z močnim inhibirnim učinkom na proliferacije celic, npr. fibroblastno celično proliferacijo in proliferacijo celic gladkih žilnih mišic. Zato pridejo spojine s formulo I v poštev kot dragoceni terapevtiki za bolezni, pri katerih predstavlja celična proliferacija primaren ali sekundaren vzrok, in jih zato lahko uporabimo kot antiaterosklerotike, sredstva proti diabetičnim kasnim komplikacijam, rakavim obolenjem, fibrotičnim obolenjem, kot so pljučna fibroza, jetrna fibroza ali ledvična fibroza, organskim hipertrofijam in hiperplazijam, zlasti pri hiperplaziji prostate oz. hipertrofiji prostate.

Spojine v smislu izuma so učinkoviti inhibitorji celičnega antiporterja natrija-protonov (Na^+/H^+ -izmenjevalec), ki je pri številnih obolenjih (esencialna hipertenzija, ateroskleroza, diabetes itd.) povišan tudi v takih celicah, ki so zlahka dostopne za merjenje, kot npr. v eritrocitih, trombocitih ali levkocitih. Spojine v smislu izuma

so zato primerne kot izvrstna in enostavna znanstvena orodja, npr. pri svoji uporabi kot diagnostiki za določanje in razlikovanje med različnimi oblikami hipertoničnosti, pa tudi ateroskleroze, diabetesa, proliferativnih obolenj itd. Poleg tega so spojine s formulo I primerne za preventivno terapijo za preprečevanje geneze visokega krvnega tlaka, npr. esencialne hipertoničnosti.

V primerjavi z znanimi spojinami imajo spojine v smislu izuma znatno izboljšano vodotopnost. Zato so bistveno bolj primerne za i.v. aplikacije.

Zdravila, ki vsebujejo spojino I, lahko pri tem apliciramo oralno, parenteralno, intravensko, rektalno ali z inhalacijo, pri čemer je prednostna aplikacija odvisna od vsakokratne pojavne slike obolenja. Spojine I lahko pri tem uporabimo same ali skupaj z galenskimi pomožnimi snovmi, in sicer tako v veterini kot tudi v humani medicini.

Katere pomožne snovi so primerne za želeno formulacijo zdravila, je strokovnjaku poznano na osnovi njegovega strokovnega znanja. Poleg topil, tvorcev gelov, supozitориjskih osnov, pomožnih snovi za tablete in drugih nosilcev za učinkovite snovi lahko uporabimo npr. antioksidante, dispergirna sredstva, emulgatorje, odstranjevalce pene, sredstva za korigiranje okusa, konzervirna sredstva, posredovalce raztapljanja ali barvila.

Za oralno obliko uporabe pomešamo aktivne spojine z za to primernimi dodatki, kot nosilci, stabilizatorji ali inertnimi razredčili, in z običajnimi metodami spravimo v primerne dajalne oblike, kot tablete, dražeje, vtične kapsule, vodne, alkoholne ali oljnate raztopine. Kot inertne nosilce lahko uporabimo npr. arabski gumi, magnezijo, magnezijev karbonat, kalijev fosfat, mlečni sladkor, glukozo ali škrob, zlasti koruzni škrob. Pri tem lahko izvedemo pripravo tako kot suhi kot tudi vlažni granulat. Kot oljnati nosilci ali kot topila pridejo v poštev npr. rastlinska ali živalska olja, kot sončnično olje ali ribje olje.

Za subkutano ali intravensko aplikacijo spravimo aktivne spojine, po želji z za to običajnimi snovmi, kot posredovalci raztapljanja, emulgatorji ali nadaljnjimi pomožnimi snovmi, v raztopino, suspenzijo ali emulzijo. Kot topila pridejo npr. v poštev: voda, fiziološka raztopina kuhinjske soli ali alkoholi, npr. etanol, propanol, glicerol, poleg tega tudi sladkorne raztopine, kot raztopine glukoze ali manita ali tudi zmes iz različnih navedenih topil. Kot farmacevtska formulacija za dajanje v obliki

aerosolov ali sprejev so primerne npr. raztopine, suspenzije ali emulzije učinkovite snovi s formulo I v farmacevtsko neoporečnem topilu, kot zlasti etanolu ali vodi, ali zmesi takih topil.

Formulacija lahko po potrebi vsebuje tudi še druge farmacevtske pomožne snovi, kot tenzide, emulgatorje in stabilizatorje, kot tudi poganjalni plin. Tak pripravek vsebuje učinkovito snov običajno v koncentraciji od okoli 0,1 do 10, zlasti od okoli 0,3 do 3 mas.%.

Doziranje učinkovite snovi s formulo I, ki jo je treba dajati, in pogostnost dajanja sta odvisni od jakosti učinka in trajanja učinka uporabljenih spojin; poleg tega tudi od vrste in jakosti bolezni, ki jo je treba zdraviti, kot tudi od spola, starosti, teže in individualne odzivnosti sesalca, ki ga je treba zdraviti.

Povprečno znaša dnevna doza spojine s formulo I pri pacientu s težo okoli 75 kg vsaj 0,001 mg/kg, prednostno 0,01 mg/kg, do največ 10 mg/kg, prednostno 1 mg/kg telesne teže. Pri akutnih izbruhih bolezni, npr. neposredno po srčnem infarktu, so lahko potrebna tudi še višja in predvsem pogostejša doziranja, npr. do 4 posamezne doze dnevno. Zlasti pri i.v. uporabi, npr. pri pacientu z infarktom na intenzivni negi, je lahko potrebno do 200 mg dnevno.

Seznam okrajšav:

MeOH	metanol
DMF	N,N-dimetilformamid
EI	elektronski trk (electron impact)
DCI	desorpcijska kemična ionizacija (Desorption-Chemical Ionisation)
EE	etilacetat (EtOAc)
HEP	n-heptan
ES	elektronski sprej
FAB	bombardiranje s hitrimi atomi (Fast Atom Bombardment)
CH ₂ Cl ₂	diklormetan
THF	tetrahidrofuran
(dppf)	1,1-bis(difenilfosfino)ferocen
AIBN	azabisizobutironitril

Eksperimentalni del

Splošen predpis za pripravo benzoil-gvanidinov (I)

Varianta A: iz benzojskih kislin (II, L = OH)

1,0 ekvivalenta derivata benzojske kisline s formulo II raztopimo oz. suspendiramo v brezvodnem THF in nato dodamo 1,1 ekvivalent karbonildiimidazola. Po mešanju preko 2 ur pri sobni temperaturi vnesemo v reakcijsko raztopino 5,0 ekvivalentov gvanidina. Po mešanju preko noči oddestiliramo THF pod zmanjšanim tlakom (v rotacijskem uparjalniku), dodamo vodo, naravnamo z 2N HCl na pH 6 do 7 in odfiltriramo ustrezni benzoilgvanidin (formula I). Tako dobljene benzoilgvanidine lahko z obdelavo z vodno, metanolno ali etrsko solno kislino ali drugimi farmakološko prenesljivimi kisljinami prevedemo v ustrezne soli.

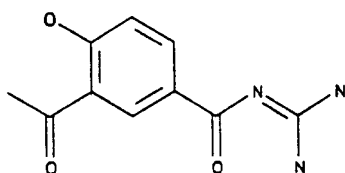
Splošen predpis za pripravo benzoil-gvanidinov (I)

Varianta B: iz alkilestrov benzojske kisline (II, L = O-alkil)

1,0 ekvivalenta alkilestra benzojske kisline s formulo II kot tudi 5,0 ekvivalentov gvanidina (prosta baza) raztopimo v izopropanolu ali suspendiramo v THF in kuhamo do popolne presnove (tenkoslojna kontrola) ob refluxu (tipični reakcijski čas 2 do 5 ur). Topilo oddestiliramo pod zmanjšanim tlakom (rotacijski uparjalnik), prevzamemo v 300 ml EE in 3 x izperemo z raztopino NaHCO_3 . Sušimo preko Na_2SO_4 , topilo oddestiliramo v vakuumu in kromatografiramo na kremeničnem gelu s primernim eluirnim sredstvom, npr. EE/MeOH 5 : 1. (Tvorba soli prim. varianta A)

Primer 1

3-acetil-4-hidroksi-benzoilgvanidin



1 a)

4-acetoksi-benzojsko kislino prevedemo s Friesovim premikom s 3 ekv. AlCl_3 pri

140°C v 3-acetil-4-hidroksi-benzojsko kislino.

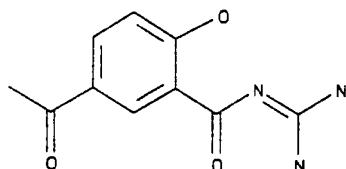
1 b)

1,0 ekv. 3-acetil-4-hidroksi-benzojske kisline presnovimo po varianti A z 1,1 ekv. karbonilimidazola in 5 ekv. gvanidina.

Brezbarvni kristali, tal. 218.221°C.

Primer 2:

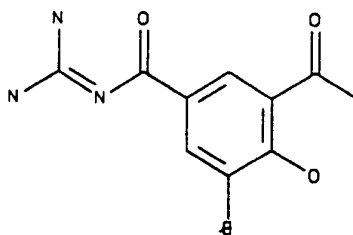
3-acetil-6-hidroksi-benzoilgvanidin-hidroklorid



1,0 ekv. 3-acetil-6-hidroksi-benzojske kisline presnovimo po varianti A z 1,1 ekv. karbonildiimidazola in 5 ekv. gvanidina in izoliramo kot hidroklorid.

Brezbarvni kristali, tal. 170-180°C.

Primer 3: 3-acetil-5-bromo-4-hidroksi-benzoilgvanidin-hidroklorid



3 a)

Metilester 3-acetil-4-hidroksibenzojske kisline presnovimo v klorbenzenu z 1,1 ekv. N-bromosukcinimida in s sledjo AIBN v metilester 3-acetil-5-bromo-4-hidroksibenzojske kisline.

Brezbarvni kristali, tal. 106-108°C.

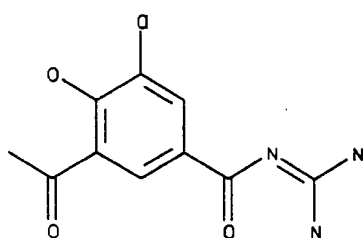
3 b)

Ester iz 3 a) prevedemo po varianti B v gvanidid in izoliramo kot hidroklorid.

Kristali, tal. 230°C ob razpadu.

Primer 4:

3-acetil-5-kloro-4-hidroksi-benzoilgvanidin-hidroklorid



4 a)

1 ekv. 4-acetoksi-3-kloro-benzojske kisline pomešamo s 3 ekv. AlCl_3 in segrevamo 1 h pri 140°C. Z obdelavo z 2N HCl dobimo 3-acetil-5-kloro-4-hidroksi benzojsko kislino. Rumeni kristali, tal. 226-234°C.

4 b)

Benzojsko kislino iz 4 a) prevedemo po varianti A v gvanidid in izoliramo kot hidroklorid.

Rumenkasti kristali, tal. 198-203°C.

Farmakološki podatki

Inhibicija Na^+/H^+ -izmenjevalca kunčjih eritrocitov

Beli novozelandski kunci (Ivanovas) so dobivali standardno dieto z 2% holesterina šest tednov, da smo aktivirali Na^+/H^+ -izmenjavo in tako lahko plamensko fotometrično določili Na^+ -influks v eritrocite preko Na^+/H^+ -izmenjave. Kri smo vzeli iz ušesnih arterij in s 25 IE kalija-heparina naredili nestrdljivo. Del vsakega vzorca smo uporabili za dvojno določitev hematokrita s centrifugiranjem. Alikvoti vsakokrat

100 μ l so služili za merjenje izhodne vsebnosti Na^+ eritrocitov.

Da bi določili amiloridno senzibilen natrijev influks, smo inkubirali 100 μ l vsakega krvnega vzorca v vsakokrat 5 ml hiperosmolarnega medija soli-saharoze (mmol/l: 140 NaCl, 3 KCl, 150 saharoze, 0,1 ouabaina, 20 tris-hidroksimetilaminometana) pri pH 7,4 in 37°C. Eritrocite smo nato 3-krat izprali z ledeno mrzlo raztopino MgCl_2 -ouabaina (mmol/l: 112 MgCl_2 , 0,1 ouabaina) in hemolizirali v 2,0 ml destilirane vode. Intracelularno vsebnost natrija smo določili plamensko fotometrično.

Na^+ -neto influks smo preračunali iz razlike med natrijevimi izhodnimi vrednostmi in natrijevo vsebnostjo eritrocitov po inkubaciji. Natrijev influks, ki lahko zavira amilorid, smo dobili iz razlike natrijeve vsebnosti eritrocitov po inkubaciji z in brez amilorida 3×10^{-4} mol/l. Na ta način smo postopali tudi pri spojinah v smislu izuma.

Rezultati

Inhibicija Na^+/H^+ -izmenjevalca:

Primer	IC_{50} $\mu\text{mol/l}$
1	$2,0 \times 10^{-6}$
2	10×10^{-6}
3	$>10 \times 10^{-6}$
4	$2-3 \times 10^{-6}$

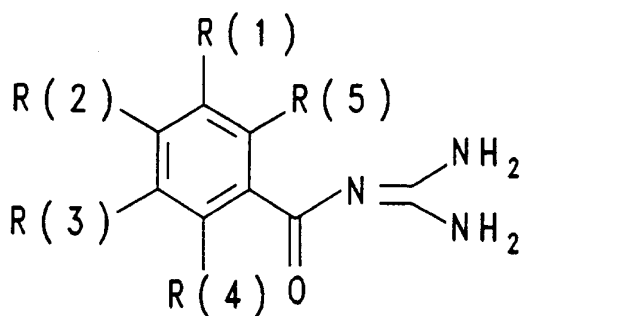
Za

Hoechst Aktiengesellschaft:

PATENTNA PISARNA
LJUBLJANA

PATENTNI ZAHTEVKI

1. Benzoilgvanidin s formulo I



kjer pomenijo

R(1) R(6)-CO ali R(7)R(8)N-CO;

R(6) (C₁-C₈)-alkil, (C₁-C₈)-perfluoralkil, (C₃-C₈)-alkenil ali
-C_nH_{2n}-R(9),

n 0, 1, 2, 3 ali 4;

R(9) (C₃-C₈)-cikloalkil, fenil, bifenilil ali naftil,

pri čemer aromati niso substituirani ali so substituirani z

1 do 3 substituenti, izbranimi iz skupine, ki obstoji iz F,

Cl, CF₃, metila, metoksi in NR(10)R(11); R(10) in R(11)

H, (C₁-C₄)-alkil ali (C₁-C₄)-perfluoralkil;

R(7) H, (C₁-C₈)-alkil, (C₁-C₈)-perfluoralkil, (C₃-C₈)-alkenil ali
-C_nH_{2n}-R(12),

n 0, 1, 2, 3 ali 4;

R(12) (C₃-C₈)-cikloalkil, fenil, bifenilil ali naftil,

pri čemer aromati niso substituirani ali so substituirani z

1 do 3 substituenti, izbranimi iz skupine, ki obstoji iz F,

Cl, CF₃, metila, metoksi in NR(13)R(14); R(13) in R(14)

H, (C₁-C₄)-alkil ali (C₁-C₄)-perfluoralkil;

R(8) H, (C₁-C₄)-alkil ali (C₁-C₄)-perfluoralkil,

ali

R(7) in R(8) skupaj

4 ali 5 metilenskih skupin, od katerih je lahko ena skupina CH_2 nadomeščena s kisikom, S, NH, N- CH_3 ali N-benzilom;

R(2) definiran kot R(1) ali H, OH, F, Cl, Br, J, CN, NO_2 , $(\text{C}_1\text{-C}_8)$ -alkil, $(\text{C}_1\text{-C}_8)$ -perfluoralkil, $(\text{C}_3\text{-C}_8)$ -alkenil ali $-\text{C}_n\text{H}_{2n}-\text{R}(15)$,

n 0, 1, 2, 3 ali 4;

R(15) $(\text{C}_3\text{-C}_8)$ -cikloalkil, fenil, bifenilil ali naftil,

pri čemer aromati niso substituirani ali so substituirani z 1 do 3 substituenti, izbranimi iz skupine, ki obstoji iz F, Cl, CF_3 , metila, metoksi in NR(16)R(17);

R(16) in R(17)

H, $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ -alkil ali $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ -perfluoralkil;

ali

R(2) $(\text{C}_1\text{-C}_9)$ -heteroaril,

ki je povezan preko C ali N in je nesubstituiran ali je substituiran z 1 do 3 substituenti, izbranimi iz skupine, ki obstoji iz F, Cl, CF_3 , CH_3 , metoksi, hidroksi, amino, metilamino in dimetilamino;

ali

R(2) SR(18), -OR(18), -NR(18)R(19) ali -CR(18)R(19)R(20);

R(18) $-\text{C}_a\text{H}_{2a}-(\text{C}_1\text{-C}_9)$ -heteroaril,

ki je nesubstituiran ali substituiran z 1 do 3 substituenti, izbranimi iz skupine, ki obstoji iz F, Cl, CF_3 , CH_3 , metoksi, hidroksi, amino, metilamino in dimetilamino;

a 0, 1 ali 2;

R(19) in R(20)

neodvisno drug od drugega definirana kot R(18) ali vodik, $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ -alkil ali $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ -perfluoralkil;

ali

R(2) R(21)- SO_m ali R(22)R(23)N- SO_2 ;

m 1 ali 2;

R(21) $(\text{C}_1\text{-C}_8)$ -alkil, $(\text{C}_1\text{-C}_8)$ -perfluoralkil, $(\text{C}_3\text{-C}_8)$ -alkenil ali

$-\text{C}_n\text{H}_{2n}-\text{R}(24)$,

n 0, 1, 2, 3 ali 4;

R(24) $(\text{C}_3\text{-C}_8)$ -cikloalkil, fenil, bifenilil ali naftil,

pri čemer aromati niso substituirani ali so substituirani z 1 do 3 substituenti, izbranimi iz skupine, ki obstoji iz F, Cl, CF_3 , metila, metoksi in NR(27)R(28);

R(27) in R(28)

- H, (C₁-C₄)-alkil ali (C₁-C₄)-perfluoralkil;
- R(22) H, (C₁-C₈)-alkil, (C₁-C₈)-perfluoralkil, (C₃-C₈)-alkenil ali -C_nH_{2n}-R(29),
 n 0, 1, 2, 3 ali 4;
- R(29) (C₃-C₈)-cikloalkil, fenil, bifenilil ali naftil,
 pri čemer so aromati nesubstituirani ali so substituirani z 1 do 3 substituenti, izbranimi iz skupine, ki obstoji iz F, Cl, CF₃, metila, metoksi in NR(30)R(31);
 R(30) in R(31)
 H, (C₁-C₄)-alkil ali (C₁-C₄)-perfluoralkil;
- R(23) vodik, (C₁-C₄)-alkil ali (C₁-C₄)-perfluoralkil;
 ali
 R(22) in R(23)
 skupaj 4 ali 5 metilenskih skupin, od katerih je ena skupina CH₂ lahko nadomeščena s kisikom, S, NH, N-CH₃ ali N-benzilom;
 ali
- R(2) R(33)X-;
- X kisik, S, NR(34), (D=O)A- ali NR(34)C=MN^(*)R(35)-;
- M kisik ali S;
- A kisik ali NR(34);
- D C ali SO;
- R(33) (C₁-C₈)-alkil, (C₃-C₈)-alkenil, (CH₂)_bC_dF_{2d+1} ali -C_nH_{2n}-R(36),
 b 0 ali 1;
 d 1, 2, 3, 4, 5, 6 ali 7;
 n 0, 1, 2, 3 ali 4;
- R(36) (C₃-C₈)-cikloalkil, fenil, bifenilil ali naftil,
 pri čemer aromati niso substituirani ali so substituirani z 1 do 3 substituenti, izbranimi iz skupine, ki obstoji iz F, Cl, CF₃, metila, ämetoksi in NR(37)R(38);
 R(37) in R(38)
 H, (C₁-C₄)-alkil ali (C₁-C₄)-perfluoralkil;
- R(34) vodik, (C₁-C₄)-alkil ali (C₁-C₄)-perfluoralkil;
 R(35) definiran kot R(33);
 ali
 R(33) in R(34)
 skupaj 4 ali 5 metilenskih skupin, od katerih je ena skupina CH₂ lahko

nadomeščena s kisikom, S, NH, N-CH₃ ali N-benzilom;
pri čemer sta A in N^(*) vezana na fenilno jedro benzoilgvanidinskega osnovnega skeleta; ali

R(2) SR(40), -OR(40), -NHR(40), -NR(40)R(41), -CHR(40)R(42),
-CR(42)R(43)OH, -C≡CR(45), -CR(46)=CR(45) ali
-[CR(47)R(48)]_u-CO-[CR(49)R(50)]_v-R(44);

R(40) in R(41)

neodvisno drug od drugega

-(CH₂)_p-(CHOH)_q-(CH₂)_r-(CHOH)_t-R(51)

ali -(CH₂)_p-O-(CH₂-CH₂O)_q-R(51);

R(51) vodik ali metil;

u 1, 2, 3 ali 4;

v 0, 1, 2, 3 ali 4;

p, q in r

neodvisno drug od drugega 0, 1, 2, 3 ali 4;

t 1, 2, 3 ali 4;

R(42) in R(43)

neodvisno drug od drugega vodik ali (C₁-C₆)-alkil;

ali

R(42) in R(43)

skupaj z atomom ogljika, ki ju nosi, (C₃-C₈)-cikloalkil;

R(44) vodik, (C₁-C₆)-alkil, (C₃-C₈)-cikloalkil, -C_eH_{2e}-R(45);

e 0, 1, 2, 3 ali 4;

R(45) fenil,

ki je nesubstituiran ali substituiran z 1 do 3 substituenti,
izbranimi iz skupine, ki obstoji iz F, Cl, CF₃, metila, metoksi in
NR(52)R(53);

R(52) in R(53)

H ali (C₁-C₄)-alkil;

ali

R(45) (C₁-C₉)-heteroaril,

ki je nesubstituiran ali substituiran kot fenil;

ali

R(45) (C₁-C₆)-alkil,

ki je nesubstituiran ali substituiran z 1 do 3 OH;

R(46), R(47), R(48), R(49) in R(50)

neodvisno drug od drugega vodik ali metil;

ali

R(2) R(55)-NH-SO₂-;

R(55) R(56)R(57)N-(C=Y)-;

Y kisik, S ali N-R(58);

R(56) in R(57)

neodvisno drug od drugega vodik, (C₁-C₈)-alkil, (C₃-C₆)-alkenil ali -C_fH_{2f}-R(59);

f 0, 1, 2, 3 ali 4;

R(59) (C₅-C₇)-cikloalkil, fenil,

ki je nesubstituiran ali je substituiran z 1 do 3 sub -

stituenti, izbranimi iz skupine, ki obstoji iz F, Cl, CF₃, metoksi in (C₁-C₄)-alkila;

ali

R(56) in R(57)

skupaj 4 ali 5 metilenskih skupin, od katerih je lahko ena skupina CH₂ nadomeščena s kisikom, S, NH, N-CH₃ ali N-benzilom;

R(58) definiran

kot R(56) ali je amidin;

R(3), R(4) in R(5) so neodvisno drug od drugega definirani kot R(1) ali R(2),

pri čemer mora biti vsaj eden od substituentov R(2), R(3), R(4) in R(5) enak OH; kot tudi njegove farmacevtsko prenesljive soli.

2. Spojina s formulo I po zahtevku 1, označena s tem, da v njej pomenijo

R(1) R(6)-CO ali R(7)R(8)N-CO;

R(6) (C₁-C₈)-alkil, CF₃ (C₃-C₈)-alkenil, -C_nH_{2n}-R(9),

n 0 ali 1;

R(9) (C₃-C₈)-cikloalkil, fenil,

ki ni substituiran ali je substituiran z 1 do 3 substituenti

iz skupine, ki obstoji iz F, Cl, CF₃, metila, metoksi

in NR(10)R(11);

R(10) in R(11)

H ali CH₃;

R(7) vodik, (C₁-C₈)-alkil, CF₃, (C₃-C₈)-alkenil ali

-C_nH_{2n}-R(12),

n 0 ali 1;

R(12) (C₃-C₈)-cikloalkil, fenil,

ki ni substituiran ali je substituiran z 1 do 3 substituenti
iz skupine, ki obstoji iz F, Cl, CF₃, metila,
metoksi in NR(13)R(14),

R(13) in R(14)

H ali CH₃;

R(8) vodik ali CH₃;

R(2) definiran kot R(1) ali H, OH, F, Cl, Br, I, CN, NO₂, (C₁-C₈)-alkil, CF₃, (C₃-
C₈)-alkenil ali -C_nH_{2n}-R(15),

n 0, 1 ali 2;

R(15) (C₃-C₈)-cikloalkil ali fenil;

ki ni substituiran ali je substituiran z 1 do 3 substituenti
iz skupine, ki obstoji iz F, Cl, CF₃, metila,
metoksi in NR(16)R(17);

R(16) in R(17)

vodik ali CH₃;

ali

R(2) (C₁-C₉)-heteroaril,

ki je povezan preko C ali N in je nesubstituiran ali je substituiran z 1 do 3 substituenti iz skupine, ki obstoji iz F, Cl, CF₃, CH₃, metoksi, hidroksi, amino, metilamino in dimetilamino;

ali

R(2) SR(18), -OR(18), -NR(18)R(19) ali -CR(18)R(19)R(20);

R(18) -C_aH_{2a}-(C₁-C₉)-heteroaril,

ki je nesubstituiran ali substituiran z 1 do 3 substituenti iz skupine, ki obstoji iz F, Cl, CF₃, CH₃, metoksi, hidroksi, amino, metilamino, dimetilamino;

a 0 ali 1;

R(19) in R(20)

neodvisno definirana drug od drugega kot R(18) ali vodik ali CH₃;

ali

R(2) R(21)-SO_m ali R(22)R(23)N-SO₂-;

m 2;

R(21) (C₁-C₈)-alkil, CF₃, (C₃-C₈)-alkenil ali -C_nH_{2n}-R(24),

n 0 ali 1;

R(24) (C₃-C₈)-cikloalkil ali fenil,

ki ni substituiran ali je substituiran z 1 do 3 substituenti,
izbranimi iz skupine, ki obstoji iz F, Cl, CF₃, metila, metoksi in NR(27)R(28);

R(27) in R(28)

vodik ali CH_3 ;

R(22) vodik, $(\text{C}_1\text{-C}_8)$ -alkil, CF_3 , $(\text{C}_3\text{-C}_8)$ -alkenil ali $-\text{C}_n\text{H}_{2n}-\text{R}(29)$,
 n 0 ali 1,

R(29) $(\text{C}_3\text{-C}_8)$ -cikloalkil ali fenil,

ki ni substituiran ali je substituiran z 1 do 3 substituenti
 iz skupine, ki obstoji iz F, Cl, CF_3 , metila, metoksi in NR(30)R(31);

R(30) in R(31)

vodik ali CH_3 ;

R(23) vodik ali CH_3 ;

ali

R(22) in R(23)

skupaj 4 ali 5 metilenskih skupin, od katerih je lahko ena skupina CH_2
 nadomeščena s kisikom, S, NH, N- CH_3 ali N-benzilom;

ali

R(2) R(33)X-;

X kisik, S, NR(34), $(\text{C}=\text{O})\text{A-}$ ali $\text{NR}(34)\text{C}=\text{MN}^{(*)}\text{R}(35)-$;

M kisik;

A kisik ali NR(34);

R(33) $(\text{C}_1\text{-C}_8)$ -alkil, $(\text{C}_3\text{-C}_8)$ -alkenil, $(\text{CH}_2)_b\text{C}_d\text{F}_{2d+1}$ ali
 $-\text{C}_n\text{H}_{2n}-\text{R}(36)$,

b 0 ali 1;

d 1, 2, 3, 4, 5, 6 ali 7;

n 0 ali 1;

R(36) $(\text{C}_3\text{-C}_8)$ -cikloalkil ali fenil,

ki ni substituiran ali je substituiran z 1 do 3 substituenti, izbranimi iz
 skupine, ki obstoji iz F, Cl, CF_3 , metila, metoksi in NR(37)R(38);

R(37) in R(38)

vodik ali CH_3 ;

R(34) vodik ali $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ -alkil;

R(35) definiran kot R(33);

ali

R(33) in R(34)

skupaj 4 ali 5 metilenskih skupin, od katerih je lahko ena skupina CH_2
 nadomeščena s kisikom, S, NH, N- CH_3 ali N-benzilom;

pri čemer sta A in $\text{N}^{(*)}$ vezana na fenilno jedro benzoilgvanidinskega osnovnega
 skeleta;

ali

R(2) SR(40), -OR(40), -NHR(40), -NR(40)R(41), -CHR(40)R(42),
-CR(42)R(43)OH, -C≡CR(45), -CR(46)=CR(45) ali
-[CR(47)R(48)]_u-CO-[CR(49)R(50)]_v-R(44);

R(40) in R(41)

neodvisno drug od drugega -(CH₂)_p-(CHOH)_q-(CH₂)_r-(CHOH)_t-
R(51) ali -(CH₂)_p-O-(CH₂-CH₂O)_q-R(51);

R(51) vodik ali metil;

u 1, 2, 3 ali 4;

v 0, 1, 2, 3 ali 4;

p, q in r

neodvisno drug od drugega 0, 1, 2, 3 ali 4;

t 1, 2, 3 ali 4;

R(42) in R(43)

neodvisno drug od drugega vodik ali (C₁-C₆)-alkil ali skupaj z
atomom ogljika, ki ju nosi, (C₃-C₈)-cikloalkil;

R(44) (C₁-C₆)-alkil, (C₃-C₈)-cikloalkil ali -C_eH_{2e}-R(45);

e 0, 1, 2, 3 ali 4;

R(45) fenil,

ki je nesubstituiran ali substituiran z 1 do 3 substituenti, izbranimi iz
skupine, ki obstoji iz F, Cl, CF₃, metila, metoksi in
NR(52)R(53);

R(52) in R(53)

vodik, CH₃;

ali

R(45) (C₁-C₉)-heteroaril,

ki je nesubstituiran ali je substituiran kot fenil,

ali

R(45) (C₁-C₆)-alkil,

ki je nesubstituiran ali substituiran z 1 do 3 OH;

R(46), R(47), R(48), R(49) in R(50)

neodvisno drug od drugega vodik ali metil;

ali

R(2) R(55)-NH-SO₂-;

R(55) R(56)R(57)N-(C=Y)-;

Y kisik, S ali N-R(58);

R(56) in R(57)

neodvisno drug od drugega vodik, (C₁-C₈)-alkil, (C₃-C₆)-alkenil ali
-C_fH_{2f}-R(59);

f 0 ali 1;

R(59) (C₅-C₇)-cikloalkil ali fenil,

ki je nesubstituiran ali je substituiran z 1 do 3 substituenti, izbranimi iz skupine, ki obstoji iz F, Cl, CF₃, metoksi in (C₁-C₄)-alkila;

ali

R(56) in R(57)

skupaj 4 ali 5 metilenskih skupin, od katerih je lahko ena skupina CH₂ nadomeščena s kisikom, S, NH, N-CH₃ ali N-benzilom;

R(58) je definiran kot R(56);

R(3), R(4) in R(5) so neodvisno drug od drugega definirani kot R(1) ali R(2).

3. Spojina s formulo I po zahtevku 1, označena s tem, da v njej pomenijo

R(1) R(6)-CO ali R(7)R(8)N-CO;

R(6) (C₁-C₄)-alkil, CF₃ ali -C_nH_{2n}-R(9),

n 0;

R(9) (C₃-C₈)-cikloalkil ali fenil,

ki ni substituiran ali je substituiran z 1 do 3 substituenti, izbranimi iz skupine, ki obstoji iz F, Cl, CF₃, metila, metoksi in NR(10)R(11);

R(10) in R(11)

neodvisno drug od drugega vodik ali CH₃;

R(7) vodik, (C₁-C₄)-alkil, CF₃ ali

-C_nH_{2n}-R(12),

n 0;

R(12) (C₃-C₈)-cikloalkil ali fenil,

ki ni substituiran ali je substituiran z 1 do 3 substituenti, izbranimi iz skupine, ki obstoji iz F, Cl, CF₃, metila, metoksi in NR(13)R(14),

R(13) in R(14)

vodik ali CH₃;

R(8) vodik ali CH₃;

R(2) definiran kot R(1) ali H, OH, F, Cl, Br, I, (C₁-C₈)-alkil, CF₃ ali -C_nH_{2n}-R(15),

n 0, 1 ali 2;

R(15) (C₃-C₈)-cikloalkil ali fenil;

ki ni substituiran ali je substituiran z 1 do 3 substituenti,
izbranimi iz skupine, ki obstoji iz F, Cl, CF₃,
metila, metoksi in NR(16)R(17);

R(16) in R(17)
vodik ali CH₃;

ali

R(2) kinolil, izokinolil, pirolil ali piridil,

ki so povezani preko C ali N in so nesubstituirani ali substituirani z 1
do 3 substituenti, izbranimi iz skupine, ki obstoji iz F, Cl, CF₃, CH₃,
metoksi, hidroksi, amino, metilamino in dimetilamino;

ali

R(2) SR(18), -OR(18) ali -NR(18)R(19);

R(18) kinolil, izokinolil, pirolil ali piridil,

ki so povezani preko C ali N in so nesubstituirani ali so substituirani z
1 do 3 substituenti, izbranimi iz skupine, ki obstoji iz F, Cl, CF₃, CH₃,
metoksi, hidroksi, amino, metilamino in dimetilamino;

ali

R(2) R(33)X-;

X kisik, S ali NR(34);

R(33) (C₁-C₈)-alkil, (CH₂)_bC_dF_{2d+1} ali -C_nH_{2n}-R(36),

b 0 ali 1;

d 1, 2, 3, 4, 5, 6 ali 7;

n 0 ali 1;

R(36) fenil,

ki ni substituiran ali je substituiran z 1 do 3 substituenti, izbranimi iz
skupine, ki obstoji iz F, Cl, CF₃, metila, metoksi in NR(37)R(38);

R(37) in R(38)

vodik ali CH₃;

R(34) vodik ali (C₁-C₄)-alkil;

ali

R(2) -C≡CR(45);

R(45) fenil,

ki ni substituiran ali je substituiran z 1 do 3 substituenti, izbranimi iz
skupine, ki obstoji iz F, Cl, CF₃, metila, metoksi in NR(52)R(53);

R(52) in R(53)

vodik ali CH₃;

R(3) definiran kot R(1) ali H, OH, F, Cl, Br, I, (C₁-C₈)-alkil, CF₃ ali -C_nH_{2n}-R(15),

n 0, 1 ali 2;

R(15) (C₃-C₈)-cikloalkil ali fenil,

ki je nesubstituiran ali je substituiran z 1 do 3 substituenti iz skupine, ki obstoji iz F, Cl, CF₃, metila, metoksi in NR(16)R(17);

R(16) in R(17)

H ali CH₃;

ali

R(3) kinolil, izokinolil, pirolil ali piridil,

ki so povezani preko C ali N in so nesubstituirani ali so substituirani z 1 do 3 substituenti iz skupine, ki obstoji iz F, Cl, CF₃, CH₃, metoksi, hidroksi, amino, metilamino in dimetilamino;

ali

R(3) R(21)-SO_m ali R(22)R(23)N-SO₂-;

m 2;

R(21) (C₁-C₄)-alkil ali CF₃;

R(22) vodik, (C₁C₄)-alkil, CF₃ ali C_nH_{2n}-R(29);

n 0 ali 1;

R(29) fenil,

ki ni substituiran ali je substituiran z 1 do 3 substituenti, izbranimi iz skupine, ki obstoji iz F, Cl, CF₃, metila, metoksi in NR(30)R(31);

R(30) in R(31)

vodik ali CH₃;

R(23) vodik ali CH₃;

ali

R(3) -C≡CR(45);

R(45) fenil,

ki ni substituiran ali je substituiran z 1 do 3 substituenti, izbranimi iz skupine, ki obstoji iz F, Cl, CF₃, metila, metoksi in NR(52)R(53);

R(52) in R(53)

vodik ali CH₃;

R(4) in R(5)

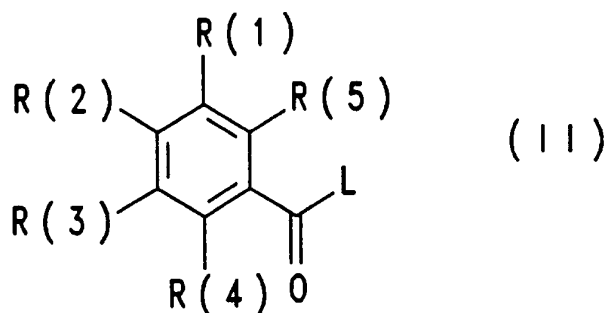
neodvisno drug od drugega vodik, OH ali NHR(60);

R(60) (C₁-C₄)-alkil.

4. Spojina s formulo I po zahtevku 1, označena s tem, da v njej pomenijo
- R(1) R(6)-CO;
 R(6) (C₁-C₄)-alkil ali CF₃;
- R(2) definiran kot R(1) ali H, OH, F, Cl, Br, I, (C₁-C₈)-alkil ali CF₃;
 ali
 R(2) -SR(18) ali -OR(18);
 R(18) piridil,
 ki je povezan preko C ali N in je nesubstituiran ali je substituiran z 1 do 3 substituenti, izbranimi iz skupine, ki obstoji iz F, Cl, CF₃, CH₃, metoksi, hidroksi, amino, metilamino in dimetilamino;
- ali
- R(2) R(33)X-:
 X kisik ali S;
 R(33) (C₁-C₈)-alkil ali -C_nH_{2n}-R(36);
 n 0 ali 1;
 R(36) fenil,
 ki ni substituiran ali je substituiran z 1 do 3 substituenti, izbranimi iz skupine, ki obstoji iz F, Cl, CF₃, metila, metoksi in NR(37)R(38);
 R(37) in R(38)
 vodik ali CH₃;
- R(3) H, OH, F, Cl, Br, I, (C₁-C₈)-alkil, CF₃ ali -C_nH_{2n}-R(15);
 n 0, 1 ali 2;
 R(15) fenil,
 ki ni substituiran ali je substituiran z 1 do 3 substituenti, izbranimi iz skupine, ki obstoji iz F, Cl, CF₃, metila, metoksi in NR(16)R(17);
 R(16) in NR(17)
 vodik ali CH₃;
- ali
- R(3) R(21)-SO_m;
 m 2;
 R(21) (C₁-C₄)-alkil ali CF₃;
- R(4) in R(5)
 neodvisno drug od drugega vodik, OH ali NHR(60);
 R(60) (C₁-C₄)-alkil.
5. Spojine s formulo I po zahtevku 1, označene s tem, da so v njej največ dva od

substituentov R(2), R(3), R(4) in R(5) skupina OH.

6. Postopek za pripravo spojine I po zahtevku 1, označen s tem, da spojino s formulo II



presnovimo z gvanidinom, kjer imajo R(1) do R(5) v zahtevku 1 navedeni pomen in stoji L za lahko nukleofilno nadomestljivo odhodno skupino.

7. Uporaba spojine I po zahtevku 1 za pripravo zdravila za zdravljenje aritmij.
8. Uporaba spojine I po zahtevku 1 za pripravo zdravila za zdravljenje ali profilakso srčnega infarkta.
9. Uporaba spojine I po zahtevku 1 za pripravo zdravila za zdravljenje profilakso angine pectoris.
10. Uporaba spojine I po zahtevku 1 za pripravo zdravila za zdravljenje ali profilakso ishemičnih stanj srca.
11. Uporaba spojine I po zahtevku 1 za pripravo zdravila za zdravljenje ali profilakso ishemičnih stanj perifernega in centralnega živčnega sistema in kapi.
12. Uporaba spojine I po zahtevku 1 za pripravo zdravila za zdravljenje ali profilakso ishemičnih stanj perifernih organov in okončin.
13. Uporaba spojine I po zahtevku 1 za pripravo zdravila za zdravljenje stanj šoka.

14. Uporaba spojine I po zahtevku 1 za pripravo zdravila za uporabo pri kirurških operacijah in transplantacijah organov.
15. Uporaba spojine I po zahtevku 1 za pripravo zdravila za konzerviranje in skladiščenje transplantatov za kirurške ukrepe.
16. Uporaba spojine I po zahtevku 1 za pripravo zdravila za zdravljenje bolezni, pri katerih predstavlja celična proliferacija primaren ali sekundaren vzrok, in torej za njihovo uporabo kot antiaterosklerotiki, sredstva proti diabetičnim kasnim komplikacijam, rakavim obolenjem, fibrotičnim obolenjem, kot so pljučna fibroza, jetrna fibroza ali ledvična fibroza, hiperplaziji prostate.
17. Uporaba spojine I po zahtevku 1 za pripravo znanstvenega orodja za inhibicijo Na^+/H^+ -izmenjevalca, za diagnozo hipertoničnosti in proliferativnih obolenj.
18. Zdravilo, označeno s tem, da vsebuje učinkovito količino spojine I po zahtevku 1.

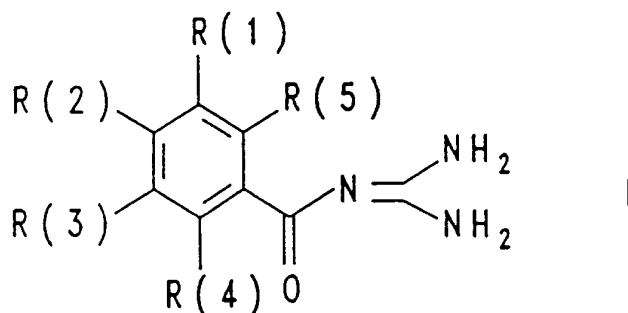
25039-x-95-mn

Za
Hoechst Aktiengesellschaft:
PATENTNA PISARNA


POVZETEK

Substituirani benzoilgvandini, postopek za njihovo pripravo,
njihova uporaba kot zdravilo ali diagnostik
kot tudi zdravilo, ki jih vsebuje

Opisani so benzoilgvandini s formulo I



kjer pomenijo

R(1) R(6)-CO ali R(7)R(8)N-CO, z

R(2) definiranim kot R(1) ali H, OH, Hal, CN, NO₂, (perfluor)alk(en)il,-
(CH₂)R(15), ali

R(2) (C₁-C₉)-heteroaril, ali

R(2) SR(18), -OR(18), -NR(18)R(19), -CR(18)R(19)R(20);

ali

R(2) R(21)-SO_m ali R(22)R(23)N-SO₂;

ali

R(2) R(33)X-; pri čemer je

X kisik, S, NR(34), (D=O)A-, NR(34)C=MN(*)R(35)-;

ali

R(2) SR(40), -OR(40), -NHR(40), -NR(40)R(41), -CHR(40)R(42),

-CR(42)R(43)OH, -C≡CR(45), -CR(46)=CR(45) ali

-[CR(47)R(48)]_u-CO-[CR(49)R(50)]_v-R(44);

ali R(2) R(55)-NH-SO₂-,

ali

R(3), R(4) in R(5) so neodvisno drug od drugega definirani kot R(1) ali R(2),

pri čemer pa mora biti vsaj eden od substituentov R(2), R(3), R(4) in R(5) OH;

kot tudi njihove farmacevtsko prenesljive soli.

Spojine s formulo I so zaradi svojih izvrstnih farmakoloških lastnosti uporabne kot zdravila, npr. antiaritmčna sredstva, zdravila za srčni infarkt, angino pectoris, za ishemična stanja srca, ishemična stanja perifernega in centralnega živčnega sistema, ishemična stanja perifernih organov in okončin in drugo.