

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

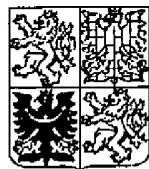
zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(21) Číslo dokumentu:

3006-98

(19)

ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **18. 09. 98**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **22.09.97**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **97/19741635**

(33) Země priority: **DE**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **14. 04. 99**
(Věstník č. 4/99)

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.⁶:

C 07 C	311/18
A 61 K	31/18
A 61 K	31/33
C 12 N	11/00

(71) Přihlášovatel:

HOECHST MARION ROUSSEL
DEUTSCHLAND GMBH, Frankfurt am Main,
DE;

(72) Původce:

Kleemann Heinz-Werner dr., Bischofsheim,
DE;
Schwark Jan-Robert dr., Kelkheim, DE;
Faber Sabine dr., Idstein, DE;
Lang Hans Jochen dr., Hofheim, DE;
Weichert Andreas dr., Agelsbach, DE;
Jansen Hans-Willi dr., Niedernhausen, DE;

(74) Zástupce:

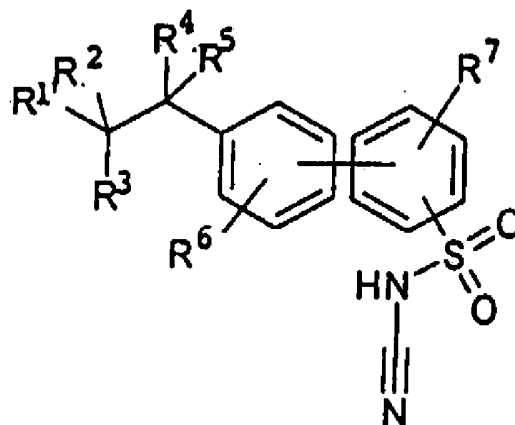
Kubát Jan Ing., Přístavní 24, Praha 7,
17000;

(54) Název přihlášky vynálezu:

**Bifenylsulfonylkyanamidy, způsob jejich
výroby a jejich použití jako léčivo**

(57) Anotace:

Sloučeniny obecného vzorce I, v němž symboly mají významy uvedené v popise, lze připravit reakcí sulfonamidu s uhlíčitánem draselným nebo cesným jako pomocnou bází a s bromkyanem v dipolárním aprotickém, vůči bromkyanu stabilním rozpouštědle. Sloučeniny se hodí jako inhibitory měniče bikarbonát/chlorid závislého sodíku popřípadě symportéru sodík/bikarbonát. Sloučeniny I mají antiarytmické vlastnosti a jsou schopny inhibovat nebo silně omezovat patofyziologické pochody při vzniku ischemických indukovaných poškození zejména srdečních aritmií. Sloučeniny I mají také silně inhibiční účinek na proliferaci buněk.



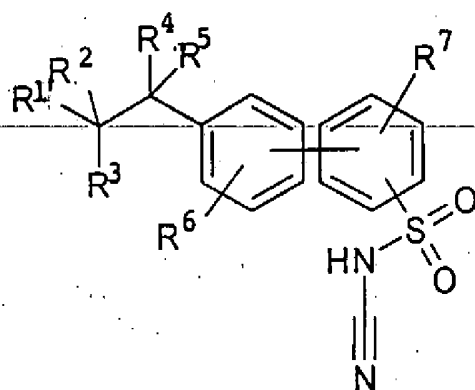
CZ 3006-98 A3

176 396/KB

Bifenylsulfonylkyanamidy, způsob jejich výroby a jejich použití jako léčivo

Podstata vynálezu

Vynález se týká sloučenin obecného vzorce I



(I),

ve kterém znamenají:

R¹ atom vodíku, alkylovou skupinu obsahující 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 nebo 8 atomů uhlíku, 1-naftylovou skupinu, 2-naftylovou skupinu, -C₆H₄-cykloalkylovou skupinu obsahující 3, 4, 5, 6 nebo 7 atomů uhlíku nebo -C₆H₄-fenylovou skupinu, přičemž fenylová část je ne-substituovaná nebo substituovaná 1 až 3 substituenty ze skupiny zahrnující alkylovou skupinu obsahující 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 nebo 8 atomů uhlíku, atom fluoru, atom chloru, atom bromu, atom jodu, CF₃, SO_nR¹¹, OR¹⁷, NR⁸R⁹, -C≡N, -NO₂ nebo CO-R²²,

R¹¹ alkylovou skupinu obsahující 1, 2, 3 nebo 4 atomy uhlíku nebo NR²⁰R²¹,

R²⁰ a R²¹ nezávisle na sobě atom vodíku nebo



alkylovou skupinu obsahující 1, 2,
3 nebo 4 atomy uhlíku,

R¹⁷ atom vodíku nebo alkylovou skupinu obsahující 1,
2, 3 nebo 4 atomy uhlíku,

R⁸ a R⁹ nezávisle na sobě atom vodíku nebo alkylovou
skupinu obsahující 1, 2, 3 nebo 4 atomy uhlíku,

R²² atom vodíku, alkylovou skupinu obsahující 1, 2,
3, 4, 5, 6, 7 nebo 8 atomů uhlíku nebo OR³⁰,

R³⁰ atom vodíku, alkylovou skupinu obsahující
1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 nebo 8 atomů uhlíku,

a nulu, číslo 1 nebo 2,

n nulu, číslo 1 nebo 2,

nebo

R¹ a R³ dohromady s atomem uhlíku, který je nese, cykloalky-
lovou skupinu obsahující 3, 4, 5, 6 nebo 7 atomů uhlíku
nebo fluorenylovou skupinu,

R², R³, R⁴ a R⁵ nezávisle na sobě atom vodíku, atom fluoru,
CF₃, O-R¹⁰, alkylovou skupinu obsahující 1, 2, 3, 4, 5,
6, 7 nebo 8 atomů uhlíku, cykloalkylovou skupinu obsa-
hující 3, 4, 5, 6 nebo 7 atomů uhlíku, -C₆H₅-fenylovou
skupinu, přičemž fenylová část je nesubstituovaná nebo
substituovaná 1 až 3 substituenty ze skupiny zahrnující
atom fluoru, atom chloru, atom bromu, atom jodu, CF₃,
methylovou skupinu, methoxyskupinu, hydroxylovou skupi-
nu nebo NR¹⁸R¹⁹,

R¹⁸ a R¹⁹ nezávisle na sobě atom vodíku nebo alkylovou

skupinu obsahující 1, 2, 3 nebo 4 atomy uhlíku,

g nulu, číslo 1 nebo 2,

R¹⁰ atom vodíku, alkylovou skupinu obsahující 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 nebo 8 atomů uhlíku, fenylovou skupinu, která je nesubstituovaná nebo substituovaná 1 až 3 substituenty ze skupiny zahrnující atom fluoru, atom chloru, atom bromu, atom jodu, CF₃, methylovou skupinu, methoxyskupinu, hydroxylovou skupinu nebo NR¹²R¹³,

R¹² a R¹³ nezávisle na sobě atom vodíku nebo alkylovou skupinu obsahující 1, 2, 3 nebo 4 atomy uhlíku

nebo

R¹⁰ heteroarylovou skupinu obsahující 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 nebo 9 atomů uhlíku, která je nesubstituovaná nebo substituovaná 1 až 3 substituenty ze skupiny zahrnující atom fluoru, atom chloru, atom bromu, atom jodu, CF₃, CH₃, methoxyskupinu, hydroxylovou skupinu nebo NR¹⁴R¹⁵,

R¹⁴ a R¹⁵ nezávisle na sobě atom vodíku nebo alkylovou skupinu obsahující 1, 2, 3 nebo 4 atomy uhlíku,

nebo

R² a R⁴ dohromady druhou vazbu mezi atomy uhlíku, které nesou zbytky R³ a R⁵, přičemž R¹, R³, R⁵ mají shora uvedený význam,

R⁶ a R⁷ nezávisle na sobě atom vodíku, atom fluoru, atom

chloru, atom bromu, atom jodu, CF_3 , $-\text{C}\equiv\text{N}$, $-\text{NO}_2$, $\text{SO}_p-\text{R}^{16}$, $\text{CO}-\text{R}^{23}$ nebo $\text{O}-\text{R}^{24}$,

R^{23} atom vodíku, alkylovou skupinu obsahující 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 nebo 8 atomů uhlíku nebo $\text{O}-\text{R}^{25}$,

R^{25} atom vodíku, alkylovou skupinu obsahující 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 nebo 8 atomů uhlíku,

R^{24} atom vodíku, alkylovou skupinu obsahující 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 nebo 8 atomů uhlíku nebo fenylovou skupinu, která je nesubstituovaná nebo substituovaná 1 až 3 substituenty ze skupiny zahrnující atom fluoru, atom chloru, atom bromu, atom jodu, CF_3 , methylovou skupinu, methoxyskupinu, hydroxylovou skupinu a $\text{NR}^{28}\text{R}^{29}$,

R^{28} a R^{29} atom vodíku nebo alkylovou skupinu obsahující 1, 2, 3 nebo 4 atomy uhlíku,

R^{16} alkylovou skupinu obsahující 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 nebo 8 atomů uhlíku, fenylovou skupinu, která je nesubstituovaná nebo substituovaná 1 až 3 substituenty ze skupiny zahrnující atom fluoru, atom chloru, atom bromu, atom jodu, CF_3 , methylovou skupinu, methoxyskupinu, hydroxylovou skupinu nebo $\text{NR}^{26}\text{R}^{27}$,

R^{26} a R^{27} stejně atom vodíku nebo alkylovou skupinu obsahující 1, 2, 3 nebo 4 atomy uhlíku,

p nulu, číslo 1 nebo 2,

jakož i jejich fyziologicky přijatelných solí.

Výhodné jsou sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém

18.09.95

znamenají:

R^1 atom vodíku, alkylovou skupinu obsahující 1, 2, 3 nebo 4 atomy uhlíku, 1-naftylovou skupinu, 2-náftylovou skupinu, $-C_6H_5$ -cykloalkylovou skupinu obsahující 3, 4, 5, 6 nebo 7 atomů uhlíku nebo $-C_6H_5$ -fenylovou skupinu, přičemž fenylová část je nesubstituovaná nebo substituovaná 1 až 2 substituenty ze skupiny zahrnující alkylovou skupinu obsahující 1, 2, 3 nebo 4 atomy uhlíku, atom fluoru, atom chloru, CF_3 , $SO_n R^{11}$, OR^{17} , $NR^8 R^9$, $-C \equiv N$, $-NO_2$ nebo $CO-R^{22}$,

R^{11} alkylovou skupinu obsahující 1, 2, 3 nebo 4 atomy uhlíku nebo $NR^{20} R^{21}$,

R^{20} a R^{21} nezávisle na sobě atom vodíku, methylovou skupinu nebo ethylovou skupinu,

R^{17} atom vodíku nebo alkylovou skupinu obsahující 1, 2, 3 nebo 4 atomy uhlíku,

R^8 a R^9 nezávisle na sobě atom vodíku, methylovou skupinu nebo ethylovou skupinu,

R^{22} atom vodíku, alkylovou skupinu obsahující 1, 2, 3 nebo 4 atomy uhlíku nebo OR^{30} ,

R^{30} atom vodíku, alkylovou skupinu obsahující 1, 2, 3 nebo 4 atomy uhlíku,

a nulu nebo číslo 1,

n nulu nebo číslo 2,

nebo

R^1 a R^3 dohromady s atomem uhlíku, který je nese, cykloalkylovou skupinu obsahující 3, 4, 5, 6 nebo 7 atomů uhlíku nebo fluorenylovou skupinu,

R^2 a R^4 nezávisle na sobě atom vodíku nebo atom fluoru, nebo

R^2 a R^4 dohromady druhou vazbu mezi atomy uhlíku, které nesou zbytky R^3 a R^5 ,

R^3 a R^5 nezávisle na sobě atom vodíku, atom fluoru, CF_3 , $O-R^{10}$, alkylovou skupinu obsahující 1, 2, 3 nebo 4 atomy uhlíku, cykloalkylovou skupinu obsahující 3, 4, 5, 6 nebo 7 atomů uhlíku, $-C_6H_5$ -fenylovou skupinu, přičemž fenylová část je nesubstituovaná nebo substituovaná 1 až 2 substituenty ze skupiny zahrnující atom fluoru, atom chloru, CF_3 , methylovou skupinu, methoxyskupinu, hydroxylovou skupinu nebo $NR^{18}R^{19}$,

R^{18} a R^{19} nezávisle na sobě stejně atom vodíku, methylovou skupinu nebo ethylovou skupinu

g nulu nebo číslo 1,

R^{10} atom vodíku, alkylovou skupinu obsahující 1, 2, 3 nebo 4 atomy uhlíku, fenylovou skupinu, která je nesubstituovaná nebo substituovaná 1 až 2 substituenty zvolenými ze skupiny zahrnující atom fluoru, atom chloru, CF_3 , methylovou skupinu, methoxyskupinu, hydroxylovou skupinu nebo $NR^{12}R^{13}$,

R^{12} a R^{13} nezávisle na sobě stejně atom vodíku, methylovou skupinu nebo ethylovou skupinu,

nebo

18.09.93

R¹⁰ heteroarylovou skupinu obsahující 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 nebo 9 atomů uhlíku, která je nesubstituovaná nebo substituovaná 1 až 2 substituenty ze skupiny zahrnující atom fluoru, atom chloru, CF₃, methylovou skupinu, methoxyskupinu, hydroxylovou skupinu a NR¹⁴R¹⁵,

R¹⁴ a R¹⁵ nezávisle na sobě atom vodíku, methylovou skupinu nebo ethylovou skupinu

R⁶ a R⁷ nezávisle na sobě atom vodíku, atom fluoru, atom chloru CF₃, -C=N, -SO_p-R¹⁶, CO-R²³ nebo O-R²⁴,

R²³ atom vodíku, alkylovou skupinu obsahující 1, 2, 3 nebo 4 atomy uhlíku nebo O-R²⁵,

R²⁵ atom vodíku, alkylovou skupinu obsahující 1, 2, 3 nebo 4 atomy uhlíku,

R²⁴ atom vodíku, alkylovou skupinu obsahující 1, 2, 3 nebo 4 atomy uhlíku nebo fenylovou skupinu, která je nesubstituovaná nebo substituovaná 1 až 2 substituenty ze skupiny zahrnující atom fluoru, atom chloru, CF₃, methylovou skupinu, methoxyskupinu, hydroxylovou skupinu nebo NR²⁸R²⁹,

R²⁸ a R²⁹ nezávisle na sobě atom vodíku, methylovou skupinu nebo ethylovou skupinu,

R¹⁶ alkylovou skupinu obsahující 1, 2, 3 nebo 4 atomy uhlíku nebo fenylovou skupinu, která je nesubstituovaná nebo substituovaná 1 až 2 substituenty ze skupiny zahrnující atom fluoru, atom chloru, CF₃, methylovou skupinu, methoxyskupinu, hydroxylovou skupinu nebo NR²⁶R²⁷,

R^{26} a R^{27} nezávisle na sobě atom vodíku, methylovou skupinu nebo ethylovou skupinu,

p nulu nebo číslo 2,

jakož i jejich fyziologicky přijatelné soli.

Zvláště výhodné jsou sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém znamenají:

R^1 methylovou skupinu, ethylovou skupinu, 1-naftylovou skupinu, 2-naftylovou skupinu, $-C_6H_5$ -cykloalkylovou skupinu obsahující 3, 4, 5, 6 nebo 7 atomů uhlíku nebo $-C_6H_5$ -fenylovou skupinu, přičemž fenylová část je nesubstituovaná nebo substituovaná 1 až 2 substituenty ze skupiny zahrnující alkylovou skupinu obsahující 1, 2, 3 nebo 4 atomy uhlíku, atom fluoru, atom chloru, CF_3 , SO_2R^{11} , OR^{17} , NR^8R^9 , $-C\equiv N$, nebo $CO-R^{22}$,

R^{11} methylovou skupinu nebo dimethylaminoskupinu,

R^{17} atom vodíku, methylovou skupinu nebo ethylovou skupinu,

R^8 a R^9 nezávisle na sobě atom vodíku, methylovou skupinu nebo ethylovou skupinu,

R^{22} atom vodíku nebo alkylovou skupinu obsahující 1, 2, 3 nebo 4 atomy uhlíku

a nulu nebo číslo 1,

nebo

R^1 a R^3 dohromady s atomem uhlíku, který je nese, cykloalkylovou skupinu obsahující 3, 4, 5, 6 nebo 7 atomů uhlíku

nebo fluorenylovou skupinu,

R^2 a R^4 nezávisle na sobě atom vodíku nebo atom fluoru, nebo

R^2 a R^4 dohromady druhou vazbu mezi atomy uhlíku, které nesou zbytky R^3 a R^5 ,

R^3 a R^5 nezávisle na sobě atom vodíku, atom fluoru, CF_3 , $O-R^{10}$, alkylovou skupinu obsahující 1, 2, 3 nebo 4 atomy uhlíku nebo $-C_6H_5$ -fenylovou skupinu, která je nesubstituovaná nebo substituovaná 1 až 2 substituenty ze skupiny zahrnující atom fluoru, atom chloru, CF_3 , methylovou skupinu, methoxyskupinu, hydroxylovou skupinu nebo $NR^{18}R^{19}$,

R^{18} a R^{19} nezávisle na sobě atom vodíku, methylovou skupinu nebo ethylovou skupinu

g nulu nebo číslo 1,

R^{10} atom vodíku, alkylovou skupinu obsahující 1, 2, 3 nebo 4 atomy uhlíku, fenylovou skupinu, která je nesubstituovaná nebo substituovaná 1 až 2 substituenty ze skupiny zahrnující atom fluoru, atom chloru, CF_3 , methylovou skupinu, methoxyskupinu, hydroxylovou skupinu nebo $NR^{12}R^{13}$,

R^{12} a R^{13} nezávisle na sobě atom vodíku, methylovou skupinu nebo ethylovou skupinu,

nebo

R^{10} heteroarylovou skupinu obsahující 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 nebo 9 atomů uhlíku, která je nesubstituovaná nebo substituovaná 1 až 2 substituenty ze skupiny zahrnující atom fluoru, atom chloru, CF_3 ,

10.04.95

CH₃, methoxyskupinu, hydroxylovou skupinu a dimethylaminoskupinu,

R⁶ a R⁷ nezávisle na sobě atom vodíku, atom fluoru, atom chloru, CF₃, -C≡N, SO₂-R¹⁶, CO-R²³ nebo O-R²⁴,

R²³ atom vodíku nebo alkylovou skupinu obsahující 1, 2, 3 nebo 4 atomy uhlíku,

R²⁴ atom vodíku, alkylovou skupinu obsahující 1, 2, 3 nebo 4 atomy uhlíku nebo fenylovou skupinu, která je nesubstituovaná nebo substituovaná 1 až 2 substituenty ze skupiny zahrnující atom fluoru, atom chloru, CF₃, methylovou skupinu, methoxyskupinu, hydroxylovou skupinu nebo NR²⁸R²⁹,

R²⁸ a R²⁹ nezávisle na sobě atom vodíku, methylovou skupinu nebo ethylovou skupinu,

R¹⁶ alkylovou skupinu obsahující 1, 2, 3 nebo 4 atomy uhlíku,

jakož i jejich fyziologicky přijatelné soli.

Zejména výhodné jsou sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém znamenají:

R¹ methylovou skupinu, ethylovou skupinu, 1-naftylovou skupinu, 2-naftylovou skupinu, cykloalkylovou skupinu obsahující 3, 4, 5, 6 nebo 7 atomů uhlíku nebo fenylovou skupinu, která je nesubstituovaná nebo substituovaná jedním substituentem ze skupiny zahrnující alkylovou skupinu obsahující 1, 2, 3 nebo 4 atomy uhlíku, atom fluoru, atom chloru, CF₃, SO₂R¹¹, OR¹⁷, NR⁸R⁹ nebo CO-R²²,



R¹¹ methylovou skupinu nebo dimethylaminoskupinu,

R¹⁷ atom vodíku, methylovou skupinu nebo ethylovou skupinu,

R⁸ a R⁹ nezávisle na sobě atom vodíku, methylovou skupinu nebo ethylovou skupinu,

R²² atom vodíku nebo alkylovou skupinu obsahující 1, 2, 3 nebo 4 atomy uhlíku,

nebo

R¹ a R³ dohromady s atomem uhlíku, který je nese, cykloalkylovou skupinu obsahující 3, 4, 5, 6 nebo 7 atomů uhlíku nebo fluorenylovou skupinu,

R² a R⁴ nezávisle na sobě atom vodíku nebo

R² a R⁴ dohromady druhou vazbu mezi atomy uhlíku, které nesou zbytky R³ a R⁵,

R³ a R⁵ nezávisle na sobě atom vodíku, CF₃, OR¹⁰, alkylovou skupinu obsahující 1, 2, 3 nebo 4 atomy uhlíku nebo fenylovou skupinu, která je nesubstituovaná nebo substituovaná jedním substituentem ze skupiny zahrnující atom fluoru, atom chloru, CF₃, methylovou skupinu, methoxy-skupinu, hydroxylovou skupinu nebo NR¹⁸R¹⁹,

R¹⁸ a R¹⁹ nezávisle na sobě atom vodíku, methylovou skupinu nebo ethylovou skupinu

R¹⁰ atom vodíku, alkylovou skupinu obsahující 1, 2, 3 nebo 4 atomy uhlíku nebo fenylovou skupinu, která je nesubstituovaná nebo substituovaná jedním substituentem ze skupiny zahrnující atom flu-

oru, atom chloru, CF_3 , methylovou skupinu, methoxyskupinu, hydroxylovou skupinu nebo $\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$,

R^{12} a R^{13} nezávisle na sobě atom vodíku, methylovou skupinu nebo ethylovou skupinu,

nebo

R^{10} heteroarylovou skupinu obsahující 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 nebo 9 atomů uhlíku, která je nesubstituovaná nebo substituovaná jedním substituentem ze skupiny zahrnující atom fluoru, atom chloru, CF_3 , CH_3 , methoxyskupinu, hydroxylovou skupinu nebo dimethylaminoskupinu,

R^6 a R^7 nezávisle na sobě atom vodíku, atom fluoru, atom chloru, CF_3 , $\text{SO}_2\text{-CH}_3$, CO-R^{23} nebo O-R^{24} ,

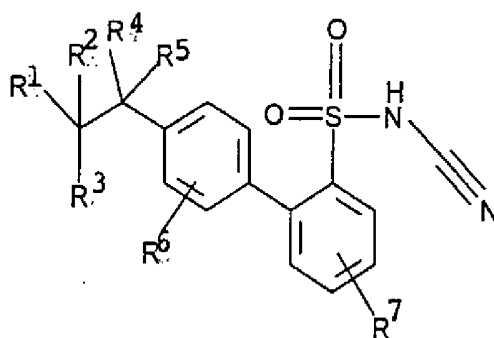
R^{23} atom vodíku nebo alkylovou skupinu obsahující 1, 2, 3 nebo 4 atomy uhlíku,

R^{24} atom vodíku, alkylovou skupinu obsahující 1, 2, 3 nebo 4 atomy uhlíku nebo fenylovou skupinu, která je nesubstituovaná nebo substituovaná 1 substituentem ze skupiny zahrnující atom fluoru, atom chloru, CF_3 , methylovou skupinu, methoxyskupinu, hydroxylovou skupinu a $\text{NR}^{28}\text{R}^{29}$,

R^{28} a R^{29} nezávisle na sobě atom vodíku, methylovou skupinu nebo ethylovou skupinu,

jakož i jejich fyziologicky přijatelné soli.

Výhodné jsou též sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém bifenylový kruh je jako u sloučenin obecného vzorce



spojen a sulfonylkyanamidová skupina je v poloze 2.

Výhodné jsou dále sloučeniny obecného vzorce I, ve kterých R^3 a R^5 znamenají atom vodíku a R^2 a R^4 znamenají rovněž atom vodíku nebo dohromady znamenají vazbu.

Dále jsou výhodné sloučeniny obecného vzorce I, v nichž znamenají R^1 a R^3 dohromady s atomem uhlíku, který je nese, cykloalkylovou skupinu obsahující 3, 4, 5, 6 nebo 7 atomů uhlíku.

Výhodné jsou také sloučeniny obecného vzorce I, ve kterých

R^1 je fenylová skupina, která je s výhodou nesubstituovaná nebo je substituovaná jedním substituentem ze skupiny zahrnující alkylovou skupinu obsahující 1, 2, 3 nebo 4 atomy uhlíku, atom fluoru, atom chloru, CF_3 , SO_2R^{11} , OR^{17} , NR^8R^9 nebo $CO-R^{22}$,

R^{11} znamená methylovou skupinu nebo dimethylaminoskupinu,

R^{17} znamená atom vodíku, methylovou skupinu nebo ethylovou skupinu,

R^8 a R^9 znamenají nezávisle na sobě stejně atom vodíku,

methylovou skupinu nebo ethylovou skupinu,

R²² znamená atom vodíku nebo alkylovou skupinu obsahující 1, 2, 3 nebo 4 atomy uhlíku.

Výhodné jsou také sloučeniny obecného vzorce I, ve kterých R⁶ a R⁷ znamenají atom vodíku.

Alkylová skupina může mít přímý nebo rozvětvený řetězec.

~~Pod výrazem cykloalkylová skupina se rozumí také alkyl-~~
substituované kruhy.

Příklady pro alkylové skupiny obsahující 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 nebo 8 atomů uhlíku jsou: methylová skupina, ethylová skupina, propylová skupina, butylová skupina, pentylová skupina, hexylová skupina, heptylová skupina, oktylová skupina, isopropylová skupina, isobutylová skupina, isopentylová skupina, neopentylová skupina, isohexylová skupina, 3-methylpentylová skupina, sek.butylová skupina, terc.butylová skupina, terc.pentylová skupina.

Cykloalkylové skupiny jsou zejména cyklopropylová skupina, cyklobutylová skupina, cyklopentylová skupina, cyklohexylová skupina, cykloheptylová skupina, které však také mohou být substituovány například alkylovou skupinou obsahující 1, 2, 3 nebo 4 atomy uhlíku. Jako příklad pro substituované cykloalkylové skupiny je možno jmenovat 4-methylcyklohexylovou skupinu a 2,3-dimethylcyklopentylovou skupinu.

Pod pojmem heteroarylová skupina obsahující 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 nebo 9 atomů uhlíku se rozumí zejména skupiny, které se odvozují od fenylu nebo naftylu, v nichž může být jedna nebo více CH-skupin nahrazeno dusíkem nebo/a nejméně dvě sousední CH-skupiny mohou být nahrazeny (za tvorby pěti-

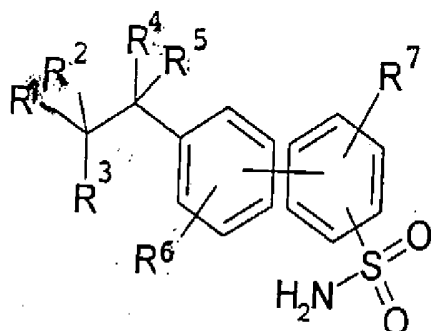
členného aromatického kruhu) sírou, iminoskupinou nebo kyslíkem. Dále mohou být také jeden nebo oba atomy kondenzačního místa bicyklických zbytků (jako u indoliziny) atomy dusíku.

Heteroarylové skupiny jsou zejména furanylová skupina, thienylová skupina, pyrrolylová skupina, imidazolylová skupina, pyrazolylová skupina, triazolylová skupina, tetrazolylová skupina, oxazolylová skupina, isoxazolylová skupina, thiazolylová skupina, isothiazolylová skupina, pyridylová skupina, pyrazinylová skupina, pyrimidinylová skupina, pyridazinylová skupina, indolyl, indazolylová skupina, chinolylová skupina, isochinolylová skupina, ftalazinylová skupina, chinoxalinylová skupina, chinazolinylová skupina, cinnolinylová skupina.

Popřípadě přítomná stereocentra mohou mít jak konfiguraci (R)- tak také konfiguraci (S)-.

Pod pojmem fyziologicky přijatelné soli sloučenin obecného vzorce I se rozumí jak jejich organické tak také anorganické soli tak, jak jsou popsány v Remington's Pharmaceutical Sciences (17.vydání, strana 1418 (1985)). Vzhledem k fyzikální a chemické stabilitě a rozpustnosti jsou pro kyselé skupiny kromě jiného výhodné sodné, draselné, vápenaté a amonné soli, pro báze skupiny jsou kromě jiného výhodné soli kyseliny solné, kyseliny sírové, kyseliny fosforečné nebo karboxylových kyselin nebo sulfonových kyselin jako např. kyseliny octové, kyseliny citronové, kyseliny benzoové, kyseliny maleinové, kyseliny fumarové, kyseliny vinné a kyseliny p-toluensulfonové.

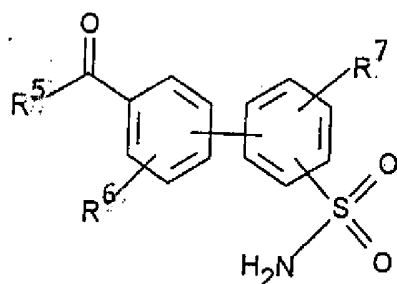
Vynález se také týká způsobu výroby nových sloučenin obecného vzorce I, jakož i jejich fyziologicky přijatelných solí, který spočívá v tom, že se nechají reagovat sloučeniny obecného vzorce II



(II),

ve kterém jednotlivé zbytky mají shora uvedený význam, s bromkyanem. Reakce se provádí účelně v dipolárním aprotickém rozpouštědle, které je vůči bromkyanu stabilní, například v acetonitrilu, DMA, TMU nebo NMP, se silnou pomocnou bází, která je málo nukleofilní, jako například s uhličitanem draselným nebo s uhličitanem cesným. Jako reakční teplota přichází v úvahu teplota mezi 0 °C a teplotou varu použitého rozpouštědla, výhodná je teplota mezi 60 °C a 120 °C.

Sloučeniny obecného vzorce II mohou být vyrobeny Wittigovou reakcí sloučeniny obecného vzorce III



(III),

ve kterém R⁵, R⁶ a R⁷ mají shora uvedený význam a která může být vyrobena například jak popsáno v Liebigs Ann. 1995 1253, s fosforanem, který obsahuje zbytky R¹ nebo/a R² nebo/a R³.

Takové Wittigovy reakce jsou odborníkům známé a jsou například popsány v Org. Synth. 1960, 40, 66, J.Org. Chem. 1963, 28, 1128 jakož i v Org. Synth. Coll. svazek 5 1973, 751.

Sloučeniny obecného vzorce I podle vynálezu se hodí jako inhibitory měniče bikarbonát/chlorid závislého na natriu (NCBE), popřípadě symporteru natrium/bikarbonát.

V EP-A 855 392 byly navrženy jako inhibitory NCBE imidazolové deriváty s bifenylylsulfonylkyanamidovým postranním řetězcem.

Dále se vynález týká použití sloučeniny obecného vzorce I k výrobě léčiva pro léčbu nebo profylaxi nemocí vyvolaných ischemickými stavy,

jakož i použití sloučeniny obecného vzorce I k výrobě léčiva pro léčbu nebo profylaxi infarktu myokardu,

jakož i použití sloučeniny obecného vzorce I k výrobě léčiva pro léčbu nebo profylaxi anginy pectoris,

jakož i použití sloučeniny obecného vzorce I k výrobě léčiva pro léčbu nebo profylaxi ischemické choroby srdeční,

jakož i použití sloučeniny obecného vzorce I k výrobě léčiva pro léčbu nebo profylaxi ischemických stavů periferního a centrálního systému a náhlé příhody mozkové,

jakož i použití sloučeniny obecného vzorce I k výrobě léčiva pro léčbu nebo profylaxi ischemických stavů periferních orgánů a končetin,

jakož i použití sloučeniny obecného vzorce I k výrobě léčiva pro léčbu nebo profylaxi šokových stavů,

jakož i použití sloučeniny obecného vzorce I k výrobě léčiva pro použití při chirurgických výkonech a transplantačních orgánů.

jakož i použití sloučeniny obecného vzorce I k výrobě léčiva pro konzervování a přechovávání transplatátů pro chirurgické výkony,

jakož i použití sloučeniny obecného vzorce I k výrobě léčiva pro léčbu nemocí, při kterých primární nebo sekundární příčinu představuje proliferace buněk, a tím její použití k výrobě antiaterosklerotika, prostředku proti pozdním komplikacím cukrovky, proti rakovinovým onemocněním, fibrotickým onemocněním jako fibróze plic, fibróze jater nebo fibróze ledvin, proti hyperplazii prostaty,

jakož i použití sloučeniny obecného vzorce I k výrobě léčiva pro léčbu poruch dýchání,

jakož i léčiva vyznačujícího se účinným obsahem sloučeniny obecného vzorce I.

Sloučeniny obecného vzorce I podle vynálezu mají velmi dobré antiarytmické vlastnosti, jaké jsou například důležité pro léčbu nemocí, u kterých se vyskytují jevy související s nedostatkem kyslíku. Sloučeniny obecného vzorce I jsou v důsledku svých farmakologických vlastností neobyčejně vhodné jako antiarytmická léčiva s kardioprotektivní komponentou pro profylaxi infarktu a léčbu infarktu, jakož i pro léčbu anginy pectoris, přičemž také preventivně inhibují nebo silně omezují patofyziologické pochody při vzniku ischemicky indukovaných poškození, zejména při vyvolání ischemicky indukovaných srdečních arytmií.

Vzhledem ke svým ochranným účinkům proti patologickým hypoxickým a ischemickým situacím mohou být sloučeniny obecného vzorce I

ného vzorce I podle vynálezu v důsledku inhibice výměnného mechanismu $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$, závislého na buněčném Na^+ (=inhibitory NCBE), popřípadě symporteru natrium/bikarbonát, použity jako léčiva pro léčbu všech akutních nebo chronických, ischemií vyvolaných poškození nebo primárně nebo sekundárně indukovaných nemocí. Chrání akutně nebo chronicky nedostatečně zásobené orgány kyslíkem zmenšením nebo zabráněním ischemicky indukovaným poškozením a jsou proto vhodné jako léčiva například u trombóz, cévních spazmů, aterosklerózy nebo při chirurgických výkonech (například transplantacích ledvin a jater, přičemž tyto sloučeniny mohou být použity jak pro ochranu orgánů v dárce před a během odběru, k ochraně odebraných orgánů například při jejich ošetření nebo/a při jejich přechovávání ve fyziologickém roztoku, tak také při jejich přenosu do organismu příjemce) nebo při chronickém nebo akutním selhání ledvin.

Sloučeniny obecného vzorce I jsou rovněž cenná, protektivně působící léčiva při provádění angioplastických výkonů například na srdci, jakož i na periferních cévách. Vzhledem k jejich protektivnímu působení proti ischemicky indukovaným poškozením jsou tyto sloučeniny také vhodné jako léčiva k léčbě ischemií nervového systému, zejména ZNS, přičemž jsou například vhodné k léčbě náhlé příhody mozkové nebo edému mozku. Kromě toho se sloučeniny obecného vzorce I podle vynálezu hodí také k léčbě různých forem šoku, jako například alergického, kardiogenního, hypovolemického a bakteriálního.

Kromě toho se sloučeniny obecného vzorce I podle vynálezu vyznačují silně inhibičním účinkem na proliferaci buněk, například buněčnou proliferaci fibroblastů a proliferaci buněk hladkého svalstva cév. Proto přicházejí sloučeniny obecného vzorce I v úvahu jako cenná terapeutika pro nemoci, u nichž primární nebo sekundární příčinu představuje proliferace buněk, a mohou být proto použity jako antiaterosklerotika, prostředky proti pozdním komplikacím cukrovky, rakovino-

vým onemocněním, fibrotickým onemocněním jako fibróze plic, fibróze jater nebo fibróze ledvin, hypertrofii a hyperplázií orgánů, zejména při hyperplázii prostaty, popřípadě hypertrofii prostaty.

Bylo zjištěno, že inhibitory měniče $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ závislého na Na^+ (inhibitory NCBE), popřípadě symporteru natrium/bikarbonát mohou stimulovat dýchání zvýšením chemosenzibility chemoreceptorů dýchání. Tyto chemoreceptory jsou ve značné míře zodpovědné za zachování uspořádané dýchací činnosti. Aktivují se v těle hypoxií, snížením pH a vzrůstem CO_2 (hyperkapnie) a vedou k přizpůsobení minutového objemu dechu. Ve spánku je dýchání zejména náchylné k poruchám a ve vysoké míře závislé na aktivitě chemoreceptorů. Zlepšení dechové činnosti stimulací chemoreceptorů substancemi, které inhibují výměnu $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ závislou na Na^+ , vede ke zlepšenému dýchání u následujících klinických stavů a nemocí: porucha dechového centra (např. centrální spánková apnoe, syndrom náhlého úmrtí dítěte, pooperační hypoxie), svalově podmíněné poruchy dýchání, poruchy dýchání po dlouhodobé podpoře dýchání, poruchy dýchání při adaptaci ve vysokých horách, obstrukční a smíšená forma spánkových apnoí, akutní a chronická onemocnění plic s hypoxií a hyperkapnií.

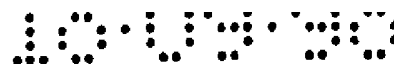
Sloučeniny obecného vzorce I podle vynálezu a jejich fyziologicky přijatelné soli mohou být použity u živočichů, s výhodou u savců, a zejména u lidí jako léčiva jako taková, ve vzájemných směsích nebo ve formě farmaceutických přípravků. Předmětem vynálezu jsou také sloučeniny obecného vzorce I a jejich fyziologicky přijatelné soli pro použití jako léčiva, jejich použití v terapii a profylaxi uvedených klinických obrazů onemocnění a výroba léčiv k tomuto účelu. Dále tvoří předmět vynálezu farmaceutické přípravky, které obsahují jako aktivní složku účinnou dávku nejméně jedné sloučeniny obecného vzorce I nebo/a její fyziologicky přijatelné soli vedle obvyklých farmaceuticky nezávadných nosičů a pomocných

látek. Farmaceutické přípravky obsahují normálně 0,1 až 99 hmotnostních procent, s výhodou 0,5 až 95 hmotnostních procent sloučenin obecného vzorce I nebo/a jejich fyziologicky přijatelných solí. Výroba farmaceutických přípravků může být provedena o sobě známým způsobem. Za tím účelem se sloučeniny obecného vzorce I nebo/a jejich fyziologicky přijatelné soli společně s jedním nebo více pevnými nebo kapalnými galenickými nosiči nebo/a pomocnými látkami a popřípadě v kombinaci s jinými účinnými látkami léčiv přivedou na vhodnou aplikační formu popřípadě dávkovací formu, která pak může být použita v humánní nebo veterinární medicíně.

Léčiva, která obsahují sloučeninu obecného vzorce I nebo/a její fyziologicky přijatelné soli, mohou být přitom aplikována orálně, parenterálně, intravenózně, rektálně nebo inhalací, přičemž výhodná aplikace je závislá od příslušného klinického obrazu onemocnění. Sloučeniny obecného vzorce I mohou být přitom použity samotné nebo společně s galenickými pomocnými látkami a to jak ve veterinární, tak také v humánní medicíně.

Které pomocné látky jsou vhodné pro požadované formy léčiv, je odborníkovi na základě jeho odborných znalostí běžně známe. Vedle rozpouštědel, gelotvorných látek, základů čípků, pomocných látek pro tablety a jiných nosičů účinných látek mohou být použity například antioxidanty, dispergátory, emulgátory, odpěňovací prostředky, chuťová korigencia, konzervační prostředky, prostředky zprostředkující rozpouštění nebo barviva.

Pro orální aplikační formu se aktivní sloučeniny smíchají s přídavnými látkami k tomu vhodnými, jako nosiči, stabilizátory nebo inertními ředidly, a obvyklými metodami se převedou na vhodné aplikační formy jako tablety, draže, tobolky, vodné, alkoholické nebo olejové roztoky. Jako inertní nosiče mohou být použity například arabská guma, oxid hořečnatý,



uhličitan hořečnatý, fosforečnan draselný, mléčný cukr, glukosa nebo škrob, zejména kukuřičný škrob. Přitom může být přípravek jak ve formě suchého tak také vlhkého granulátu. Jako olejové nosiče nebo jako rozpouštědla přicházejí v úvahu například rostlinné nebo živočišné oleje, jako slunečnicový olej nebo rybí tuk.

Pro subkutánní nebo intravenózní aplikaci se aktivní sloučeniny, popřípadě s k tomu obvyklými substancemi jako prostředky zprostředkujícími rozpouštění, emulgátory nebo dalšími pomocnými látkami převedou do roztoku, suspenze nebo emulze. Jako rozpouštědla přicházejí například v úvahu: voda, fyziologický roztok nebo alkoholy, například ethanol, propa-nol, glycerol, vedle toho také roztoky cukru, jako roztoky glukosy nebo mannitolu, nebo také směs různých jmenovaných rozpouštědel.

Jako farmaceutické přípravky pro podávání ve formě aerosolů nebo sprejů jsou vhodné např. roztoky, suspenze nebo emulze účinné látky obecného vzorce I ve farmaceuticky nezávadném rozpouštědle, jako zejména v ethanolu nebo ve vodě nebo ve směsi těchto rozpouštědel.

Přípravek může popřípadě obsahovat také ještě jiné farmaceutické pomocné látky jako tenzidy, emulgátory a stabilizátory jakož i hnací plyn. Takový přípravek obsahuje účinnou látku obvykle v koncentraci asi 0,1 až 10, zejména asi 0,3 až 3 % hmotnostní.

Dávkování účinné látky sloučeniny obecného vzorce I, která má být podávána, a četnost podávání závisí od účinnosti a délky účinku použitých sloučenin, kromě toho též od druhu a závažnosti nemoci, která má být léčena, jakož i od pohlaví, hmotnosti a individuální reakce savce, který má být léčen.

CONFIDENTIAL

V průměru činí denní dávka sloučeniny obecného vzorce I u pacienta o hmotnosti asi 75 kg nejméně 0,001 mg/kg, s výhodou 0,01 mg/kg, až maximálně 10 mg/kg, s výhodou 1 mg/kg tělesné hmotnosti. U akutního propuknutí nemoci, například bezprostředně po rozvoji infarktu myokardu, může být zapotřebí ještě i vyšší a především častější dávkování, například až 4 jednotlivé dávky za den. Zejména při intravenózní aplikaci, např. u pacienta s infarktem na jednotce intenzivní péče může být zapotřebí až 200 mg za den.

Sloučeniny obecného vzorce I nebo/a jejich fyziologicky přijatelné soli mohou být použity k dosažení výhodného terapeutického účinku také společně s jinými farmakologicky účinnými sloučeninami k léčbě nebo profylaxi shora uvedených klinických obrazů onemocnění, zejména k léčbě onemocnění srdce a oběhu krevního. Výhodná je kombinace s inhibitory měniče natrium/vodík (NHE) nebo/a s aktivními substancemi z jiných tříd kardiovaskulárně účinných látek.

Vynález se týká dále zcela obecně kombinace a) inhibitorů NCBE nebo/a jejich fyziologicky přijatelných solí s inhibitory NHE nebo/a s jejich fyziologicky přijatelnými solemi, b) inhibitorů NCBE nebo/a jejich fyziologicky přijatelných solí s aktivními substancemi z jiných tříd kardiovaskulárně účinných látek nebo/a s jejich fyziologicky přijatelnými solemi, jakož i c) inhibitorů NCBE nebo/a jejich fyziologicky přijatelných solí s aktivními substancemi z jiných tříd kardiovaskulárně účinných látek nebo/a s jejich fyziologicky přijatelnými solemi. Výhodné jsou takové kombinace, v nichž jsou použity inhibitory NCBE obecného vzorce I nebo/a jejich fyziologicky přijatelné soli.

U známých a jako inhibitory NHE identifikovaných účinných látek se jedná o deriváty guanidinu, s výhodou o acylguanidiny, mimo jiné jaké jsou popsány v Edward J. Cragoe, Jr., "DIURETICS, Chemistry, Pharmacology and Medicine", J. WILLEY

15.09.95

a synové (1983), 303 až 341 nebo o inhibitory NHE uvedené v DE19737224.4.

Vhodné inhibitory NHE jsou například také benzoylguanidiny, jaké jsou popsány v US 5292755, US 5373024, US 5364868, US 5591754, US 5516805, US 5559153, US 5571842, US 5641792, US 5631293, EP-A 577024, EP-A 602522, EP-A 602523, EP-A 603650, EP-A 604852, EP-A 612723, EP-A 627413, EP-A 628543, EP-A 640593, EP-A 640588, EP-A 702001, EP-A 713864, EP-A 723956, EP-A 754680, EP-A 765868, EP-A 774459, EP-A 794171, DE 19624178.2, DE 19713427.0, ortho-substituované benzoylguanidiny, jaké jsou popsány v EP-A 556673, EP-A 791577, EP-A 794172, DE 19624178.2, ortho-aminosubstituované benzoylguanidiny, jaké jsou popsány v EP-A 690048, isochinoliny, jaké jsou popsány v EP-A 590455, benzokondenzované 5-kruhové heterocykly, jaké jsou popsány v EP-A 639573, diacylsubstituované guanidiny jaké jsou popsány v EP-A 640587, acylguanidiny, jaké jsou popsány v US 5547953, fenylsubstituované guanidiny alkyl- popřípadě alkenylkarboxylové kyseliny nesoucí perfluoralkylové skupiny, jaké jsou popsány v US 5567734, EP-A 688766, heteroaroylguanidiny, jaké jsou popsány v EP-A 676395, bicyklické heteroaroylguanidiny, jaké jsou popsány v EP-A 682017, indenoylguanidiny, jaké jsou popsány v EP-A 738712, benzyloxykarbonylguanidiny, jaké jsou popsány v EP-A 748795, fenylsubstituované guanidiny alkenylkarboxylové kyseliny, které nesou fluorfenylové skupiny, jaké jsou popsány v EP-A 744397, substituované guanidiny skořicové kyseliny, jaké jsou popsány v EP-A 755919, sulfonimidamidy, jaké jsou popsány v EP-A 771788, diguanidy benzoldikarboxylové kyseliny, jaké jsou popsány v EP-A 774458, EP-A 774457, diguanidiny diarylkarboxylové kyseliny, jaké jsou popsány v EP-A 787717, substituované guanidiny thiofenylalkenylkarboxylové kyseliny, jaké jsou popsány v EP-A 790245, bis-orthosubstituované benzoylguanidiny, jaké jsou popsány v DE 19621319.3, substituované 1- nebo 2-naftylguanidiny, jaké jsou popsány v DE 19621482.3 a DE 19621483.1, indanlylidinacetylguanidiny, jaké

15.09.98

jsou popsány v EP 96112275.1, fenylsubstituované guanidiny alkenylkarboxylové kyseliny, jaké jsou popsány v DE 19633966.9, aminopiperidylbenzoylguanidiny, jaké jsou popsány v EP 667341, heterocykloxybenzylguanidiny, jaké jsou popsány v EP-A 694537, orthosubstituované benzoylguanidiny, jaké jsou popsány v EP704431, orthosubstituované alkylbenzylguanidiny, jaké jsou popsány v EP-A 699660, orthosubstituované heterocyklylbenzoylguanidiny, jaké jsou popsány v EP-A 699666, orthosubstituované 5-methylsulfonylbenzoylguanidiny, jaké jsou popsány v EP-A 708088, orthosubstituované 5-alkylsulfonylbenzoylguanidiny s 4-aminosubstituentem, jaké jsou popsány v EP-A 723963, orthosubstituované 5-alkylsulfonylbenzoylguanidiny s 4-merkaptosubstituenty, jaké jsou popsány v EP-A 743301, 4-sulfonyl- nebo 4-sulfinylbenzylguanidiny, jaké jsou popsány v EP-A 58644, alkenylbenzoylguanidiny, jaké jsou popsány v EP-A 760365, benzoylguanidiny s připojenými cyklickými sulfony, jaké jsou popsány v DE 19548708, benzoyl-, polycyklické aroyl- a heteroaroylguanidiny, jaké jsou popsány ve WO 9426709, 3-aryl/heteroaroylbenzoylguanidiny, jaké jsou popsány ve WO 9604241, 3-fenylbenzoylguanidiny s bazickým amidem v poloze 5, jaké jsou popsány ve WO 9725310, 3-dihalogenthienyl- nebo 3-dihalogenfenylbenzoylguanidiny s bazickým substituentem v poloze 5, jaké jsou popsány ve WO 9727183, 3-methylsulfonylbenzoylguanidiny s určitými aminosubstituenty v poloze 4, jaké jsou popsány ve WO 9512584, deriváty amiloridu, jaké jsou popsány ve WO 9512592, 3-methylsulfonylbenzoylguanidiny s určitými aminosubstituenty v poloze 4, jaké jsou popsány ve WO 9726253, indoloylguanidiny, jaké jsou popsány v EP-A 622356 a EP-A 708091, indoloylguanidiny s připojeným dodatečným kruhovým systémem, jaké jsou popsány v EP 787728, deriváty methylguanidinu, jaké jsou popsány ve WO 9504052, 1,4-benzoxazincylguanidiny, jaké jsou popsány v EP-A 719766, 5-brom-2-naftoylguanidiny, jaké jsou popsány v JP 8225513, chinolin-4-karbonylguanidiny s fenylovým zbytkem v poloze 2, jaké jsou popsány v EP-A 726254, cinnamoylguanidiny, jaké jsou popsány v JP 09059245, propenoyl-

guanidiny s naftalenovým substituentem, jaké jsou popsány v JP 9067332, propenoylguanidiny s indolovými substituenty, jaké jsou popsány v JP 9067340, nebo heteroarylsubstituované akroylguanidiny, jaké jsou popsány ve WO 9711055, jakož i jejich fyziologicky přijatelné soli.

Výhodné inhibitory NHE jsou v uvedených publikacích vyzdvíženy jako výhodné sloučeniny. Zcela zvláště výhodné jsou sloučeniny kariporid (HOE642), HOE 694, EMD 96785, FR 168888, FR 183998, SM-20550, KBR-9032, jakož i jejich fyziologicky přijatelné soli. Nejvýhodnější je kariporid nebo jiná fyziologicky přijatelná sůl N-(4-isopropyl-3-methansulfonyl-benzoyl)guanidinu.

Jako příklady tříd kardiovaskulárně účinných látek, které se dají terapeuticky výhodně kombinovat s inhibitory NCBE nebo mohou být dodatečně kombinovány s kombinacemi inhibitorů NCBE a inhibitory NHE, lze uvést blokátory beta-receptorů, antagonisty kalcia, inhibitory angiotenzin-konvertujícího enzymu, blokátory receptoru angiotenzinu, klíčková diuretika, thiaziddiuretika, diuretika šetřící kalium, antagonisty aldosteronu, které se například používají ke snížení krevního tlaku, jakož i kardioglykosidy nebo jiné prostředky zesilující kontraktilitu při léčbě srdeční insuficience a vrozených srdečních vad, jakož i antiarytmika třídy I až IV, nitráty, otevírače K_{ATP}, blokátory K_{ATP}, inhibitory natriového kanálu aktivovatelného veratridinem atd.

Tak jsou například vhodné betablokátory propanolol, atenolol, metoprolol, antagonisté kalcia hydrochlorid diltiazemu, hydrochlorid verapamilu, nifedipin, inhibitory ACE kaptopril, enalapril, ramipril, trandolapril, quinapril, spirapril, s výhodou ramipril nebo trandolapril, antagonisté II-receptoru angiotenzinu losartan, valsartan, telmisartan, eprosartan, tasosartan, kandesartan, irbesartan, klíčková diuretika-furosemid, piretanid, torasemid, thiazidová diuretika

hydrochlorthiazid, metolazon, indapamid, diuretika šetřící kalium amilorid, triamteren, spironolakton, srdeční glykosidy digoxin, digitoxin, strofantin, antiarytmika amiodaron, sotalol, bretylium, flěkainid, nitrát glyceroltrinitrátu, otevírač K^+ (ATP) kromakalim, lemakalim, nokorandil, pinacidil, minoxidil, inhibitory Na^+ -kanálu aktivovatelného veratridinem.

Jako příklad takového zvláště výhodného kombinačního partnera pro inhibitory NCBE je možno uvést blokátory ne-inaktivujícího natriového kanálu (veratridinem aktivovatelný natriový kanál). Kombinace inhibitoru NCBE s blokátorem ne-inaktivujícího natriového kanálu (veratridinem aktivovatelný natriový kanál) se hodí k profylaxi infarktu a reinfarktu a k léčbě infarktu, jakož i k léčbě anginy pectoris a inhibici ischemicky indukovaných srdečních arytmií, tachykardie a vzniku a trvání fibrilace komor, přičemž kombinace inhibitoru NCBE s blokátorem ne-inaktivujícího natriového kanálu též preventivně inhibují nebo silně omezují patofyziologické pochody při vzniku ischemicky indukovaných škod. Pro jejich silnější ochrání účinky proti patologickým hypoxickým a ischemickým situacím mohou být kombinace inhibitorů NCBE s blokátorem ne-inaktivujícího natriového kanálu podle vynálezu v důsledku zesílené inhibice přívodu Na^+ do buňky použity k léčbě akutních nebo chronických, ischemií vyvolaných poškození nebo tím primárně nebo sekundárně indukovaných nemocí. To se týká jejich použití jako léčiva pro chirurgické výkony, např. při transplantacích orgánů, přičemž kombinace inhibitoru NCBE s blokátorem ne-inaktivujícího natriového kanálu mohou být použity jak pro ochranu orgánů v dárci před a během odběru, k ochraně odebraných orgánů například také při jejich přechovávání ve fyziologických roztocích, tak také při jejich přenesení do organismu příjemce. Kombinace inhibitoru NCBE s blokátorem ne-inaktivujícího natriového kanálu jsou rovněž cenná protektivně působící léčiva pro použití při provádění angioplastických výkonů například na srdci jakož i na periferi-

ferních cévách. Vzhledem k jejich protektivnímu působení proti ischemicky indukovaným poškozením jsou kombinace inhibitoru NCBE s blokátorem ne-inaktivujícího natriového kanálu vhodné také jako léčiva pro léčbu ischemií nervového systému, zejména centrálního nervového systému, přičemž jsou vhodné pro léčbu náhlé příhody mozkové nebo edému mozku. Kromě toho se kombinace inhibitoru NCBE s blokátorem ne-inaktivujícího natriového kanálu podle vynálezu hodí též pro léčbu šokových forem, jako například alergického, kardiogenního, hypovolemického a bakteriálního šoku.

Kromě použití jako fixní kombinace se vynález týká též současného, odděleného nebo časově odstupňovaného použití inhibitorů NCBE s inhibitory NHE nebo/a dodatečné aktivní substance z jiné třídy kardiovaskulárně účinných látek pro léčbu shora uvedených nemocí.

Vynález se týká dále farmaceutického přípravku obsahujícího a) inhibitor NCBE a inhibitor NHE nebo/a jejich fyziologicky přijatelné soli nebo b) inhibitor NCBE a dodatečně aktivní substanci z jiné třídy kardiovaskulárně účinných látek nebo/a jejich fyziologicky přijatelné soli nebo c) inhibitor NCBE, inhibitor NHE a dodatečně aktivní substanci z jiné třídy kardiovaskulárně účinných látek nebo/a jejich fyziologicky přijatelné soli.

Výhodné jsou farmaceutické přípravky, které obsahují sloučeninu obecného vzorce I nebo/a její fyziologicky přijatelnou sůl jako inhibitor NCBE.

Kombinačním použitím může být účinek jednoho kombinacího partnera potencován příslušným jiným partnerem, tj. účinek nebo/a trvání účinku kombinace nebo přípravku podle vynálezu je silnější popřípadě trvalejší než účinek nebo/a doba trvání účinku příslušné jednotlivé komponenty (synergický účinek). To vede při kombinovaném použití ke zmenšení dávky

příslušného partnera kombinace ve srovnání s jednotlivým použitím. Kombinace a přípravky podle vynálezu mají tedy tu výhodu, že mohou být množství účinných látek, které mají být aplikovány, významně sníženy a nežádoucí vedlejší účinky eliminovány, popřípadě silně redukovány.

Vynález se týká dále obchodního balení obsahujícího jako farmaceutickou účinnou látku a) inhibitor NCBE a inhibitor NHE nebo/a jejich fyziologicky přijatelné soli nebo b) inhibitor NCBE a dodatečně aktivní substanci z jiné třídy kardiovaskulárně účinných látek nebo/a jejich fyziologicky přijatelné soli nebo c) inhibitor NCBE, inhibitor NHE a dodatečně aktivní substanci z jiné třídy kardiovaskulárně účinných látek nebo/a jejich fyziologicky přijatelné soli vždy společně s instrukcemi pro použití těchto účinných látek v kombinaci pro současné, oddělené nebo časově odstupňované použití při léčbě nebo profylaxi shora uvedených klinických obrazů onemocnění, zejména při léčení kardiovaskulárních onemocnění.

Výhodná jsou obchodní balení, která obsahují sloučeniny obecného vzorce I jako inhibitory NCBE.

Farmaceutické přípravky mohou být například vyrobeny tím, že se buď intenzivně míchají jednotlivé komponenty ve formě prášku nebo se jednotlivé komponenty rozpustí ve vhodných rozpouštědlech jako například v nízkém alkoholu a poté se rozpouštědlo odstraní.

Hmotnostní poměr inhibitoru NCBE k inhibitoru NHE nebo kardiovaskulárně aktivní substanci v kombinacích a přípravcích podle vynálezu činí účelně 1 : 0,01 až 1 : 100, s výhodou 1 : 0,1 až 1 : 10.

Kombinace a přípravky podle vynálezu obsahují celkem s výhodou 0,5 až 99,5 hmotnostních %, zejména 4 až 99 hmot-

10.09.95

nostních % těchto účinných látek.

Při použití podle vynálezu u savců, s výhodou u člověka se dávky různých komponent účinných látek pohybují v rozmezí od 0,001 do 100 mg/kg/den.

Seznam zkratek

BCECF	2',7'-bis(2-karboxyethyl)-5,6-karboxyfluorescein
Bn	benzyl
DCl	desorpční chemická ionizace
DIP	diisopropylether
DMA	dimethylacetamid
DME	dimethoxyethan
DMF	N,N-dimethylformamid
EDTA	ethylendiamintetraoctová kyselina
EE	ethylacetát (EtOAc)
El	ionizace nárazem elektronu
eq	ekvivalent
ES	ionizace elektrostatickým rozprašováním
ESneg	negativní ionizace elektrostatickým rozprašováním
Et	ethyl
EtOH	ethanol
FAB	bombardování rychlými atomy
HEP	n-heptan
HEPES	N-(2-hydeoxyethyl)piperazin-N'-2-ethansulfonová kyselina
HOAc	kyselina octová
KOtBu	terc.butylát draselný
IR	infračervené spektrum
Me	methyl
MeOH	methanol
MS	hmotnostní spektrum
MTB	methyl-terc.butylether
NCBE	měníč chlorid/bikarbonát závislý na natriu
NHE	měníč natrium/vodík

10.09.95

NMP	N-methylpyrrolidon
RT	teplota místnosti
THF	tetrahydrofuran
TMU	N,N,N',N'-tetramethylmočovina
Tol	toluen
ZNS	centrální nervový systém

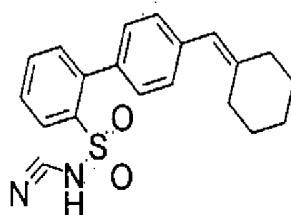
Příklady provedení vynálezu

Obečný předpis pro výrobu sulfonylkyanamidů ze sulfonamidů

Sulfonamidový výchozí materiál se rozpustí v 10 ml/mmol bezvodého acetonitrilu, přikapou se 3 molekvivalenty uhličitanu draselného, jakož i jeden molekvivalent 5N roztoku BrCN v acetonitrilu a až do úplného dokončení reakce se zahřívá pod zpětným chladičem (typický reakční čas 10 minut až 6 hodin). Reakční směs se pak po ochlazení na teplotu místnosti bez dalšího zpracování chromatografuje na silikagelu.

Příklad 1

4'-cyklohexylidenmethylbifenyl-2-sulfonylkyanamid



a) 4'-formylbifenyl-2-sulfonamid

5,0 g dimethylaminomethylenamidu 4'-formylbifenyl-2-sulfonové kyseliny (Liebigs Ann. 1995, 1253) se rozpustilo v 50 ml EtOH, přidalo se 50 ml nasyceného vodného roztoku HCl

15.09.95

a zahřívalo se k varu 2 hodiny pod zpětným chladičem. Pak se reakční roztok ochladil na teplotu místnosti, přidalo se 500 ml vody, míchalo se 2 hodiny a produkt se odsál. Překrystaloval se z MTB a získalo se 2,8 g bílých krystalů o teplotě tání 165 °C (za rozkladu).

$R_f(\text{MTB}) = 0,57$ $\text{MS}(\text{DCI}) : 262 (\text{M}+1)^+$

b) 4'-cyklohexylidenmethylbifenyl-2-sulfonamid

5,5 g cyklohexyltrifenylfosfoniumbromidu a 2,6 g KOtBu se míchalo 4 hodiny při teplotě místnosti v 200 ml bezvodého THF. Přidalo se 3,0 g 4'-formylbifenyl-2-sulfonamidu a míchaly se 18 hodin při teplotě místnosti. Pak se zředilo s 200 ml EE, vodným roztokem HCl se upravilo pH na hodnotu 6 až 7 a 2 krát se promylo vždy 100 ml nasyceného vodného roztoku NaCl. Sušilo se nad síranem sodným a rozpouštědlo se odstranilo ve vakuu. Chromatografií na silikagelu s DIP se získalo 1,5 g bezbarvého oleje.

$R_f(\text{DIP}) = 0,36$ $\text{MS}(\text{DCI}) : 328 (\text{M}+1)^+$

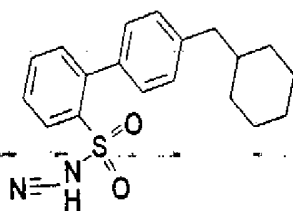
c) 4'-cyklohexylidenmethylbifenyl-2-sulfonylkyanamid

267 mg 4'-cyklohexylidenmethylbifenyl-2-sulfonamidu se transformovalo na sloučeninu uvedenou v nadpisu. Získá se 80 mg světležlutého oleje.

$R_f(\text{EE/MeOH } 10:1) = 0,17$

Příklad 2

4'-cyklohexylmethylbifenyl-2-sulfonylamid



15.09.90

a) 4'-cyklohexylmethylbifenyl-2-sulfonamid

1,45 g 4'-cyklohexylidenmethylbifenyl-2-sulfonamidu se rozpustilo v 50 ml MeOH a smíchalo se s 200 mg Pd/C (10%). Hydrogenovalo se 2 hodiny pod vodíkem při teplotě místnosti za normálního tlaku, načež se katalyzátor odsál a rozpouštědlo se odstranilo ve vakuu. Získalo se 1,4 g bezbarvého oleje.
 $R_f(\text{DIP}) = 0,45$ $\text{MS}(\text{DCI}) : 330 (M+1)^+$

b) 4'-cyklohexylmethylbifenyl-2-sulfonylkyanamid

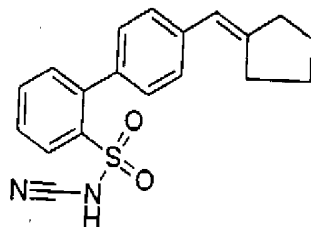
1,4 g 4'-cyklohexylmethylbifenyl-2-sulfonamidu se nechalo reagovat 2 hodiny podle obecného předpisu pro výrobu sulfonylkyanamidů ze sulfonamidů a získalo se 1,2 g bezbarvé pěny.

$R_f(\text{EE/MeOH } 10:1) = 0,31$ $\text{IR}(-\text{C}\equiv\text{N}) : 2183,1 \text{ cm}^{-1}$

Sloučeniny uvedené v nadpisu příkladů 3 a 4 byly syntetizovány analogicky s příklady 1 a 2.

Příklad 3

4'-cyklopentylidenmethylbifenyl-2-sulfonylkyanamid

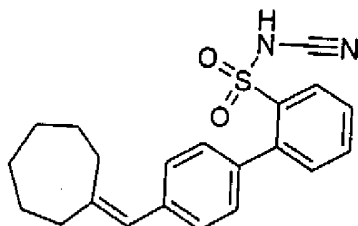


Reagováno 1,5 hodiny, bezbarvé krystaly, teplota tání 115 až 120 °C za rozkladu $R_f(\text{EE/MeOH } 10:1) = 0,18$ $\text{IR}(-\text{C}\equiv\text{N}) : 2180 \text{ cm}^{-1}$ $\text{MS}(\text{ESneg}) : 337 (M-1)$

18.09.98

Příklad 4

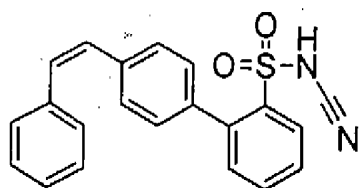
4'-cykloheptylidenmethylbifenyl-2-sulfonylkyanamid



Reagováno 1,5 hodiny, $R_f(\text{EE/MeOH } 10:1) = 0,17$ IR
 ($-\text{C}\equiv\text{N}$) : $2180,8 \text{ cm}^{-1}$ MS(ESneg) : 365(M-1)-
 teplota tání draselné soli 168 až 171 °C za rozkladu

Příklad 5

cis-4'-styrylbifenyl-2-sulfonylkyanamid



a) 4'-styrylbifenyl-2-sulfonamid

9 g benzyltrifenylfosfoniumchloridu a 2,6 g KOtBu se
 míchalo v 80 ml bezvodého THF 4 hodiny při teplotě místnosti.
 Pak se přidalo 3,0 g 4'-formylbifenyl-2-sulfonamidu a míchalo
 se 20 hodin při teplotě místnosti. Přidalo se 200 ml nasycen-

18.09.98

ného vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného a extrahovalo se dvakrát vždy s 200 ml EE. Sušilo se nad síranem sodným a rozpouštědlo se odstranilo ve vakuu. Chromatografie na silikagelu se směsí DIP a HEP v poměru 1 : 2 poskytla 600 mg cis-4'-styrylbifenyl-2-sulfonamidu, $R_f(\text{DIP/HEP } 1:2) = 0,25$ MS(DCl) : 336 (M+1)⁺ a 1,2 g trans-4'-styrylbifenyl-2-sulfonamidu, $R_f(\text{DIP/HEP } 1:2) = 0,20$ MS(DCl) : 336(M+1)⁺

b) cis-4'-styrylbifenyl-2-sulfonylkyanamid

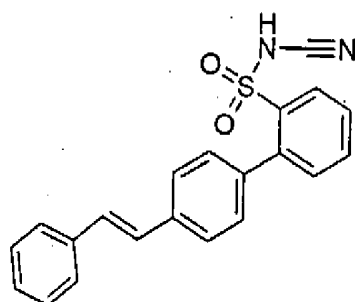
300 mg cis-4'-styrylbifenyl-2-sulfonamidu se nechalo reagovat 2 hodiny podle obecného předpisu pro výrobu sulfonylkyanamidů ze sulfonamidů a získalo se 249 mg bezbarvé pěny.

$R_f(\text{EE/MeOH } 10:1) = 0,26$ IR (-C≡N) : 2182,3 cm⁻¹ MS(ESneg) : 359(M-1)⁻

teplota tání draselné soli 190 °C za rozkladu

Příklad 6

trans-4'-styrylbifenyl-2-sulfonylkyanamid



300 mg trans-4'-styrylbifenyl-2-sulfonamidu se nechalo reagovat 2 hodiny podle obecného předpisu pro výrobu sulfonylkyanamidů ze sulfonamidů a získalo se 290 mg bezbarvé pěny.

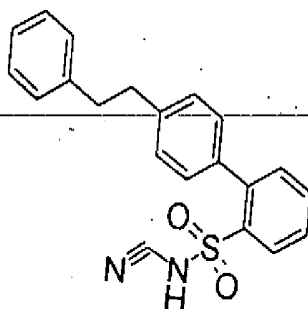
15.09.98

$R_f(\text{EE/MeOH } 10:1) = 0,21$ IR ($-\text{C}\equiv\text{N}$) : $2180,8 \text{ cm}^{-1}$ MS(ESneg)
: $359(\text{M}-1)^-$

teplota tání draselné soli 170°C za rozkladu

Příklad 7

4'-fenethylbifenyl-2-sulfonylkyanamid



a) 4'-fenethylbifenyl-2-sulfonamid

400 mg 4'-styrylbifenyl-2-sulfonamidu se rozpustilo v 10 ml MeOH a přidalo se 80 mg Pd/C (10%).

Hydrogenovalo se 20 hodin pod vodíkem při teplotě místnosti, načež se katalyzátor odsál a rozpouštědlo se odstranilo ve vakuu. Získalo se 350 mg bezbarvého oleje.

$R_f(\text{DIP}) = 0,46$ MS(DCl) : $338 (\text{M}+1)^+$

b) 4'-fenethylbifenyl-2-sulfonylkyanamid

340 mg 4'-fenethylbifenyl-2-sulfonamidu se nechalo reagovat 1 hodinu podle obecného předpisu pro výrobu sulfonylkyanamidů ze sulfonamidů a získalo se 360 mg bezbarvé pěny.

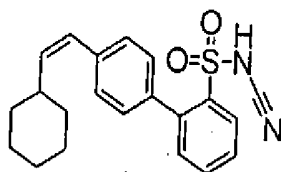
$R_f(\text{EE/MeOH } 10:1) = 0,28$ IR ($-\text{C}\equiv\text{N}$) : $2178,3 \text{ cm}^{-1}$

10.09.98

Sloučenina z nadpisu příkladu 8 byla syntetizována analogicky s příkladem 5.

Příklad 8

cis-4'-(2-cyklohexylvinyl)bifenyl-2-sulfonylkyanamid



a) cis-4'-(2-cyklohexylvinyl)bifenyl-2-sulfonamid

$R_f(\text{DIP}) = 0,45$

$\text{MS}(\text{ES}) : 342(\text{M}+1)^+$

b) cis-4'-(2-cyklohexylvinyl)bifenyl-2-sulfonylkyanamid

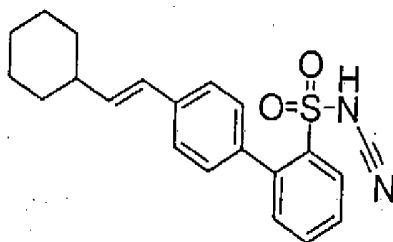
Doba reakce 2 hodiny, $R_f(\text{EE/MeOH } 10:1) = 0,17$ IR ($-\text{C}\equiv\text{N}$):
2176,9 cm^{-1}

$\text{MS}(\text{ESneg}) : 365(\text{M}-1)^-$

teplota tání draselné soli 189 až 193 °C za rozkladu

Příklad 9

trans-4'-(2-cyklohexylvinyl)bifenyl-2-sulfonylkyanamid



a) trans-4'-(2-cyklohexylvinyl)bifenyl-2-sulfonamid

1,2 g cis-4'-(2-cyklohexylvinyl)bifenyl-2-sulfonamidu a 894 mg jodu se rozpustilo ve 100 ml bezvodého CH_2Cl_2 a nechal se stát 5 dní při teplotě místnosti. Reakční směs se zředila 200 ml CH_2Cl_2 a promyla se dvakrát vždy 100 ml nasyceného vodného roztoku siřičitanu sodného. Vysušila se nad síranem sodným a rozpouštědlo se odstranilo ve vakuu. Chromatografií na silikagelu s DIP se získalo 260 mg bezbarvého oleje. $R_f(\text{DIP}) = 0,45$ MS(ES):342 ($M+1$)⁺

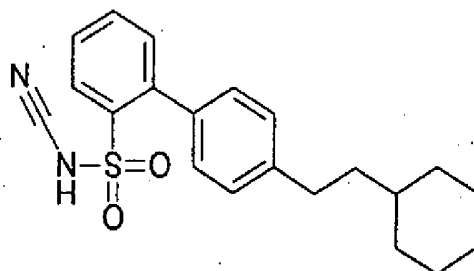
b) trans-4'-(2-cyklohexylvinyl)bifenyl-2-sulfonylkyanamid

260 mg trans-4'-(2-cyklohexylvinyl)bifenyl-2-sulfonamidu se nechalo reagovat 2 hodiny podle obecného předpisu pro výrobu sulfonylkyanamidů ze sulfonamidů a získalo se 90 mg bezbarvého oleje.

$R_f(\text{EE/MeOH } 10:1) = 0,09$ IR ($-\text{C}\equiv\text{N}$) : $2181,9 \text{ cm}^{-1}$ MS(ESneg) : 365 ($M-1$)⁻

Příklad 10

4'-(2-cyklohexylethyl)bifenyl-2-sulfonylkyanamid



13.09.95

a) 4'-(2-cyklohexylethyl)bifenyl-2-sulfonamid

800 mg cis-4'-(2-cyklohexylvinyl)bifenyl-2-sulfonamidu se rozpustilo v 10 ml MeOH a přidalo se 80 mg Pd/C (10%). Hydrogenovalo se 5 hodin pod vodíkem při teplotě místnosti za normálního tlaku, načež se katalyzátor odsál a rozpouštědlo se odstranilo ve vakuu. Získalo se 760 mg bezbarvého oleje.

R_f(DIP) = 0,38 MS(DCl) : 344(M+1)⁺

b) 4'-(2-cyklohexylethyl)bifenyl-2-sulfonylkyanamid

250 mg 4'-(2-cyklohexylethyl)bifenyl-2-sulfonamidu se nechalo reagovat 3 hodiny podle obecného předpisu pro výrobu sulfonylkyanamidů ze sulfonamidů a získalo se 90 mg bezbarvého oleje.

R_f(EE/MeOH 10:1) = 0,25 IR (-C=N) : 2178,5 cm⁻¹ MS(ESneg) : 367 (M-1)⁻

teplota tání draselné soli : 193 °C za rozkladu

Farmakologické údaje:

Inhibice měniče Cl⁻/HCO₃ závislého na Na⁺ (NCBE) v lidských endothelových buňkách

Lidské endothelové buňky (ECV-304) se odloučily z kulturačních baněk pomocí pufru trypsin/EDTA (0,05/0,02% ve fosfátovém pufru) a po odstředování (100 g, 5 minut) se vnesly do pufrovaného roztoku solí (mmol/l: 115 NaCl, 20 NH₄Cl, 5 KCl, 1 CaCl₂, 1 MgSO₄, 20 N-(2-hydroxyethyl)piperazin-N'-2-ethansulfonové kyseliny (HEPES), 5 glukosy a 1 g/l hovězího serumalbuminu, pH 7,4). Tato buněčná suspenze se inkubovala s 5 μM BCECF-acetoxymethylesteru po dobu 20 minut při 37 °C. Pak se buňky promyly a resuspendovaly se do roztoku pufru prostého sodíku a hydrogenuhlíčitanu sodného (mmol/l: 5 HEPES, 133,8 cholinchloridu, 4,7 KCl, 1,25 MgCl₂, 0,97 K₂HPO₄,

15.09.98

Pro následující fluorescenční měření ve FLPR (Fluorescent Imaging Plate Reader) se napipetovalo na jamku mikrotitrační destičky s 96 jamkami 100 μ l této buněčné suspenze vždy s 20000 buňkami a tato mikrotitrační destička se odstřeďovala (100 g, 5 minut).

Ve FLIPRU se nyní odebralo z další předem připravené mikrotitrační destičky vždy 100 μ l roztoku pufru a napepitovalo se do každé z 96 jamek měřicí destičky. Přitom se pro 100% kontrolu, tj. pro návrat vnitrobuněčného pH do normálního stavu (pH_i) přes NCBE, použije roztok pufru obsahující ~~hydrogenuhličitan a sodík~~ (mmol/l: 5 HEPES, 93,8 NaCl, 40 NaHCO₃, 4,7 KCl, 1,25 CaCl₂, 1,25 MgCl₂, 0,97 Na₂HPO₄, 0,23 NaH₂PO₄, 5 glukosy, pH 7,4), který dostal 50 μ M HOE 642. Pro 0% kontrolu, tj. žádnou regeneraci pH_i , se použil roztok pufru obsahující sodík bez hydrogenuhličitanu (mmol/l: HEPES, 133, 8 NaCl, 4,7 KCl, 1,25 CaCl₂, 1,25 MgCl₂, 0,97 Na₂HPO₄, 0,23 NaH₂PO₄, 5 glukosy, pH 7,4), do kterého se rovněž přidalo 50 μ M HOE 642. Sloučeniny obecného vzorce I podle vynálezu se rovněž přidaly v různých koncentracích do roztoku s obsahem sodíku a hydrogenuhličitanu.

Po přidání roztoků pufru k obarveným, okyseleným buňkám obsaženým v měřicí destičce byl změřen v každé jamce mikrotitrační destičky vzestup fluorescenční intenzity odpovídající vzrůstu pH_i . Kinetiky se přitom zaznamenaly během časového období 2 minut při 35 °C.

Nárůst fluorescenčních intenzit pro různé koncentrace sloučenin podle vynálezu byl vztažen na obě kontroly a z toho byl zjištěn inhibiční účinek substancí.

15.09.98

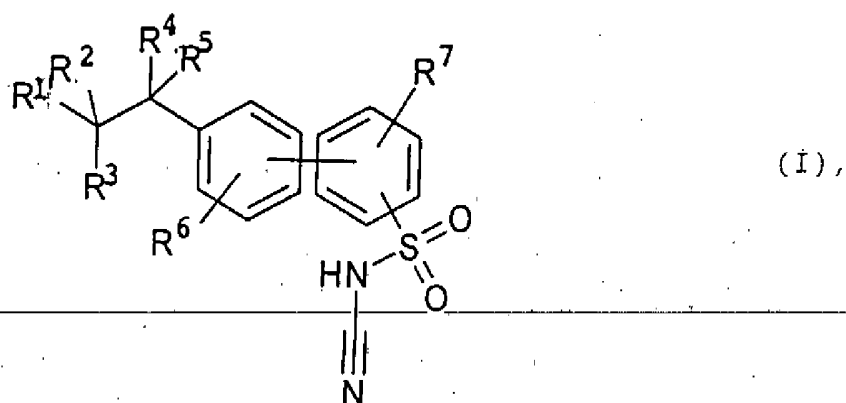
Výsledky

Zbytková reaktivita NCBE při inhibiční koncentraci 10 μ M

Příklad	Zbytková reaktivita v %
1	68,4
2	51,6
3	29,4
4	30,5
5	21,2
6	19,3
7	64,2
8	13,4
9	12,8
10	24,3

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Bifenylsulfonylkyanamidy obecného vzorce I



ve kterém znamenají:

R^1 atom vodíku, alkylovou skupinu obsahující 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 nebo 8 atomů uhlíku, 1-naftylovou skupinu, 2-naftylovou skupinu, $-C_6H_5$ -cykloalkylovou skupinu obsahující 3, 4, 5, 6 nebo 7 atomů uhlíku nebo $-C_6H_5$ -fenylovou skupinu, přičemž fenylová část je ne-substituovaná nebo substituovaná 1 až 3 substituenty ze skupiny zahrnující alkylovou skupinu obsahující 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 nebo 8 atomů uhlíku, atom fluoru, atom chloru, atom bromu, atom jodu, CF_3 , $SO_n R^{11}$, OR^{17} , $NR^8 R^9$, $-C\equiv N$, $-NO_2$ nebo $CO-R^{22}$,

R^{11} alkylovou skupinu obsahující 1, 2, 3 nebo 4 atomy uhlíku nebo $NR^{20} R^{21}$,

R^{20} a R^{21} nezávisle na sobě atom vodíku nebo alkylovou skupinu obsahující 1, 2, 3 nebo 4 atomy uhlíku,

R^{17} atom vodíku nebo alkylovou skupinu obsahující 1,

2, 3 nebo 4 atomy uhlíku,

R^8 a R^9 nezávisle na sobě znamenají atom vodíku nebo alkylovou skupinu obsahující 1, 2, 3 nebo 4 atomy uhlíku,

R^{22} atom vodíku, alkylovou skupinu obsahující 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 nebo 8 atomů uhlíku nebo OR^{30} ,

R^{30} atom vodíku, alkylovou skupinu obsahující 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 nebo 8 atomů uhlíku,

a nulu, číslo 1 nebo 2,

n nulu, číslo 1 nebo 2,

nebo

R^1 a R^3 dohromady s atomem uhlíku, který je nese, cykloalkylovou skupinu obsahující 3, 4, 5, 6 nebo 7 atomů uhlíku nebo fluorenylovou skupinu,

R^2 , R^3 , R^4 a R^5 nezávisle na sobě atom vodíku, atom fluoru, CF_3 , $O-R^{10}$, alkylovou skupinu obsahující 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 nebo 8 atomů uhlíku, cykloalkylovou skupinu obsahující 3, 4, 5, 6 nebo 7 atomů uhlíku, $-C_6H_5$ -fenylovou skupinu, přičemž fenylová část je nesubstituovaná nebo substituovaná 1 až 3 substituenty ze skupiny zahrnující atom fluoru, atom chloru, atom bromu, atom jodu, CF_3 , methylovou skupinu, methoxyskupinu, hydroxylovou skupinu nebo $NR^{18}R^{19}$,

R^{18} a R^{19} nezávisle na sobě atom vodíku nebo alkylovou skupinu obsahující 1, 2, 3 nebo 4 atomy uhlíku,

g nulu, číslo 1 nebo 2,

R^{10} atom vodíku, alkylovou skupinu obsahující 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 nebo 8 atomů uhlíku, fenylovou skupinu, která je nesubstituovaná nebo substituovaná 1 až 3 substituenty zvolenými ze skupiny zahrnující atom fluoru, atom chloru, atom bromu, atom jodu, CF_3 , methylovou skupinu, methoxyskupinu, hydroxylovou skupinu nebo $NR^{12}R^{13}$,

R^{12} a R^{13} nezávisle na sobě atom vodíku nebo alkylovou skupinu obsahující 1, 2, 3 nebo 4 atomy uhlíku

nebo

R^{10} heteroarylovou skupinu obsahující 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 nebo 9 atomů uhlíku, která je nesubstituovaná nebo substituovaná 1 až 3 substituenty ze skupiny zahrnující atom fluoru, atom chloru, atom bromu, atom jodu, CF_3 , CH_3 , methoxyskupinu, hydroxylovou skupinu nebo $NR^{14}R^{15}$,

R^{14} a R^{15} nezávisle na sobě atom vodíku nebo alkylovou skupinu obsahující 1, 2, 3 nebo 4 atomy uhlíku,

nebo

R^2 a R^4 dohromady druhou vazbu mezi atomy uhlíku, které nesou zbytky R^3 a R^5 , přičemž R^1 , R^3 , R^5 mají shora uvedený význam,

R^6 a R^7 nezávisle na sobě atom vodíku, atom fluoru, atom chloru, atom bromu, atom jodu, CF_3 , $-C\equiv N$, $-NO_2$, SO_p-R^{16} , $CO-R^{23}$ nebo $O-R^{24}$,

R^{23} atom vodíku, alkylovou skupinu obsahující 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 nebo 8 atomů uhlíku nebo $O-R^{25}$,

R^{25} atom vodíku, alkylovou skupinu obsahující 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 nebo 8 atomů uhlíku,

R^{24} atom vodíku, alkylovou skupinu obsahující 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 nebo 8 atomů uhlíku nebo fenylovou skupinu, která je nesubstituovaná nebo substituovaná 1 až 3 substituenty ze skupiny zahrnující atom fluoru, atom chloru, atom bromu, atom jodu, CF_3 , methylovou skupinu, methoxyskupinu, hydroxylovou skupinu nebo $NR^{28}R^{29}$,

R^{28} a R^{29} atom vodíku nebo alkylovou skupinu obsahující 1, 2, 3 nebo 4 atomy uhlíku,

R^{16} alkylovou skupinu obsahující 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 nebo 8 atomů uhlíku, fenylovou skupinu, která je nesubstituovaná nebo substituovaná 1 až 3 substituenty ze skupiny zahrnující atom fluoru, atom chloru, atom bromu, atom jodu, CF_3 , methylovou skupinu, methoxyskupinu, hydroxylovou skupinu nebo $NR^{26}R^{27}$,

R^{26} a R^{27} stejně atom vodíku nebo alkylovou skupinu obsahující 1, 2, 3 nebo 4 atomy uhlíku,

p nulu, číslo 1 nebo 2,

jakož i jejich fyziologicky přijatelné soli

2. Sloučenina obecného vzorce I podle nároku 1, ve které znamenají

R^1 atom vodíku, alkylovou skupinu obsahující 1, 2, 3 nebo 4 atomy uhlíku, 1-naftylovou skupinu, 2-naftylovou skupinu, $-C_6H_5$ -cykloalkylovou skupinu obsahující 3, 4, 5, 6 nebo 7 atomů uhlíku nebo $-C_6H_5$ -fenylovou skupinu, přičemž fenylová část je nesubstituovaná nebo substituovaná 1 až 2 substituenty ze skupiny zahrnující alkylovou skupinu obsahující 1, 2, 3 nebo 4 atomy uhlíku, atom fluoru, atom chloru, CF_3 , $SO_n R^{11}$, OR^{17} , $NR^8 R^9$, $-C \equiv N$, nebo $CO-R^{22}$,

R^{11} alkylovou skupinu obsahující 1, 2, 3 nebo 4 atomy uhlíku nebo $NR^{20} R^{21}$,

R^{20} a R^{21} nezávisle na sobě atom vodíku, methylovou skupinu nebo ethylovou skupinu,

R^{17} atom vodíku nebo alkylovou skupinu obsahující 1, 2, 3 nebo 4 atomy uhlíku,

R^8 a R^9 nezávisle na sobě atom vodíku, methylovou skupinu nebo ethylovou skupinu,

R^{22} atom vodíku, alkylovou skupinu obsahující 1, 2, 3 nebo 4 atomy uhlíku nebo OR^{30} ,

R^{30} atom vodíku, alkylovou skupinu obsahující 1, 2, 3 nebo 4 atomy uhlíku,

a nulu nebo číslo 1,

n nulu nebo číslo 2,

nebo

R^1 a R^3 dohromady s atomem uhlíku, který je nese, cykloalkylovou skupinu obsahující 3, 4, 5, 6 nebo 7 atomů uhlíku.

nebo fluorenylovou skupinu,

R^2 a R^4 nezávisle na sobě atom vodíku nebo atom fluoru, nebo

R^2 a R^4 dohromady druhou vazbu mezi atomy uhlíku, které nesou zbytky R^3 a R^5 ,

R^3 a R^5 nezávisle na sobě atom vodíku, atom fluoru, CF_3 , $O-R^{10}$, alkylovou skupinu obsahující 1, 2, 3 nebo 4 atomy uhlíku, cykloalkylovou skupinu obsahující 3, 4, 5, 6 nebo 7 atomů uhlíku, $-C_6H_5$ -fenylovou skupinu, přičemž fenylová část je nesubstituovaná nebo substituovaná 1 až 2 substituenty ze skupiny zahrnující atom fluoru, atom chloru, CF_3 , methylovou skupinu, methoxyskupinu, hydroxylovou skupinu nebo $NR^{18}R^{19}$,

R^{18} a R^{19} nezávisle na sobě atom vodíku, methylovou skupinu nebo ethylovou skupinu

g nulu nebo číslo 1,

R^{10} atom vodíku, alkylovou skupinu obsahující 1, 2, 3 nebo 4 atomy uhlíku, fenylovou skupinu, která je nesubstituovaná nebo substituovaná 1 až 2 substituenty ze skupiny zahrnující atom fluoru, atom chloru, CF_3 , methylovou skupinu, methoxyskupinu, hydroxylovou skupinu nebo $NR^{12}R^{13}$,

R^{12} a R^{13} nezávisle na sobě stejně atom vodíku, methylovou skupinu nebo ethylovou skupinu,

nebo

R^{10} heterocarylovou skupinu obsahující 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 nebo 9 atomů uhlíku, která je nesubstituovaná nebo substituovaná 1 až 2 substituenty ze

skupiny zahrnující atom fluoru, atom chloru, CF_3 , CH_3 , methoxyskupinu, hydroxylovou skupinu nebo $\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$,

R^{14} a R^{15} nezávisle na sobě atom vodíku, methylovou skupinu nebo ethylovou skupinu

R^6 a R^7 nezávisle na sobě atom vodíku, atom fluoru, atom chloru CF_3 , $-\text{C}\equiv\text{N}$, $\text{SO}_2-\text{R}^{16}$, $\text{CO}-\text{R}^{23}$ nebo $\text{O}-\text{R}^{24}$,

R^{23} atom vodíku, alkylovou skupinu obsahující 1, 2, 3 nebo 4 atomy uhlíku nebo $\text{O}-\text{R}^{25}$,

R^{25} atom vodíku, alkylovou skupinu obsahující 1, 2, 3 nebo 4 atomy uhlíku,

R^{24} atom vodíku, alkylovou skupinu obsahující 1, 2, 3 nebo 4 atomy uhlíku nebo fenylovou skupinu, která je nesubstituovaná nebo substituovaná 1 až 2 substituenty ze skupiny zahrnující atom fluoru, atom chloru, CF_3 , methylovou skupinu, methoxyskupinu, hydroxylovou skupinu a $\text{NR}^{28}\text{R}^{29}$,

R^{28} a R^{29} nezávisle na sobě atom vodíku, methylovou skupinu nebo ethylovou skupinu,

R^{16} alkylovou skupinu obsahující 1, 2, 3 nebo 4 atomy uhlíku nebo fenylovou skupinu, která je nesubstituovaná nebo substituovaná 1 až 2 substituenty ze skupiny zahrnující atom fluoru, atom chloru, CF_3 , methylovou skupinu, methoxyskupinu, hydroxylovou skupinu nebo $\text{NR}^{26}\text{R}^{27}$,

R^{26} a R^{27} nezávisle na sobě atom vodíku, methylovou skupinu nebo ethylovou skupinu,

p nulu nebo číslo 2,

jakož i jejich fyziologicky přijatelné soli.

3. Sloučenina obecného vzorce I podle nároků 1 a 2, ve které znamenají

R¹ methylovou skupinu, ethylovou skupinu, 1-naftylovou skupinu, 2-naftylovou skupinu, -C₆H₅-cykloalkylovou skupinu obsahující 3, 4, 5, 6 nebo 7 atomů uhlíku nebo -C₆H₅-fenylovou skupinu, přičemž fenylová část je ne-substituovaná nebo substituovaná 1 až 2 substituenty ze skupiny zahrnující alkylovou skupinu obsahující 1, 2, 3 nebo 4 atomy uhlíku, atom fluoru, atom chloru, CF₃, SO₂R¹¹, OR¹⁷, NR⁸R⁹, -C≡N nebo CO-R²²,

R¹¹ methylovou skupinu nebo dimethylaminoskupinu,

R¹⁷ atom vodíku, methylovou skupinu nebo ethylovou skupinu,

R⁸ a R⁹ nezávisle na sobě atom vodíku, methylovou skupinu nebo ethylovou skupinu,

R²² atom vodíku nebo alkylovou skupinu obsahující 1, 2, 3 nebo 4 atomy uhlíku

a nulu nebo číslo 1 ,

nebo

R¹ a R³ dohromady s atomem uhlíku, který je nese, cykloalkylovou skupinu obsahující 3, 4, 5, 6 nebo 7 atomů uhlíku nebo fluorenylovou skupinu,

R² a R⁴ nezávisle na sobě atom vodíku nebo atom fluoru, nebo

R² a R⁴ dohromady druhou vazbu mezi atomy uhlíku, které nesou zbytky R³ a R⁵,

R³ a R⁵ nezávisle na sobě atom vodíku, atom fluoru, CF₃, O-R¹⁰, alkylovou skupinu obsahující 1, 2, 3 nebo 4 atomy uhlíku nebo -C₆H₅-fenylovou skupinu, která je nesubstituovaná nebo substituovaná 1 až 2 substituenty ze skupiny zahrnující atom fluoru, atom chloru, CF₃, methylovou skupinu, methoxyskupinu, hydroxylovou skupinu nebo NR¹⁸R¹⁹,

~~R¹⁸ a R¹⁹~~ nezávisle na sobě atom vodíku, methylovou skupinu nebo ethylovou skupinu

g nulu, nebo číslo 1,

R¹⁰ atom vodíku, alkylovou skupinu obsahující 1, 2, 3 nebo 4 atomy uhlíku nebo fenylovou skupinu, která je nesubstituovaná nebo substituovaná 1 až 2 substituenty ze skupiny zahrnující atom fluoru, atom chloru, CF₃, methylovou skupinu, methoxyskupinu, hydroxylovou skupinu nebo NR¹²R¹³,

R¹² a R¹³ nezávisle na sobě atom vodíku, methylovou skupinu nebo ethylovou skupinu,

nebo

R¹⁰ heteroarylovou skupinu obsahující 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 nebo 9 atomů uhlíku, která je nesubstituovaná nebo substituovaná 1 až 2 substituenty ze skupiny zahrnující atom fluoru, atom chloru, CF₃, CH₃, methoxyskupinu, hydroxylovou skupinu nebo dimethylaminoskupinu,

R⁶ a R⁷ nezávisle na sobě atom vodíku, atom fluoru, atom chloru, CF₃, -C≡N, SO₂-R¹⁶, CO-R²³ nebo O-R²⁴,

R²³ atom vodíku nebo alkylovou skupinu obsahující 1, 2, 3 nebo 4 atomy uhlíku,

R²⁴ atom vodíku, alkylovou skupinu obsahující 1, 2, 3 nebo 4 atomy uhlíku nebo fenylovou skupinu, která je nesubstituovaná nebo substituovaná 1 až 2 substituenty ze skupiny zahrnující atom fluoru, atom chloru, CF₃, methylovou skupinu, methoxyskupinu, hydroxylovou skupinu nebo NR²⁸R²⁹,

R²⁸ a R²⁹ nezávisle na sobě atom vodíku, methylovou skupinu nebo ethylovou skupinu,

R¹⁶ alkylovou skupinu obsahující 1, 2, 3 nebo 4 atomy uhlíku,

jakož i jejich fyziologicky přijatelné soli.

4. Sloučenina obecného vzorce I podle nároků 1 až 3, ve které znamenají

R¹ methylovou skupinu, ethylovou skupinu, 1-naftylovou skupinu, 2-naftylovou skupinu, cykloalkylovou skupinu obsahující 3, 4, 5, 6 nebo 7 atomů uhlíku nebo fenylovou skupinu, která je nesubstituovaná nebo substituovaná jedním substituentem ze skupiny zahrnující alkylovou skupinu obsahující 1, 2, 3 nebo 4 atomy uhlíku, atom fluoru, atom chloru, CF₃, SO₂R¹¹, OR¹⁷, NR⁸R⁹ nebo CO-R²²,

R¹¹ methylovou skupinu nebo dimethylaminoskupinu,

R¹⁷ atom vodíku, methylovou skupinu nebo ethylovou skupinu,

R⁸ a R⁹ nezávisle na sobě atom vodíku, methylovou skupinu nebo ethylovou skupinu,

R²² atom vodíku nebo alkylovou skupinu obsahující 1, 2, 3 nebo 4 atomy uhlíku

nebo

R¹ a R³ dohromady s atomem uhlíku, který je nese, cykloalkylovou skupinu obsahující 3, 4, 5, 6 nebo 7 atomů uhlíku nebo fluorenylovou skupinu,

R² a R⁴ atom vodíku nebo

R² a R⁴ dohromady druhou vazbu mezi atomy uhlíku, které nesou zbytky R³ a R⁵,

R³ a R⁵ nezávisle na sobě atom vodíku, atom fluoru, CF₃, O-R¹⁰, alkylovou skupinu obsahující 1, 2, 3 nebo 4 atomy uhlíku nebo fenylovou skupinu, která je nesubstituovaná nebo substituovaná jedním substituentem ze skupiny zahrnující atom fluoru, atom chloru, CF₃, methylovou skupinu, methoxyskupinu, hydroxylovou skupinu nebo NR¹⁸R¹⁹,

R¹⁸ a R¹⁹ nezávisle na sobě atom vodíku, methylovou skupinu nebo ethylovou skupinu

R¹⁰ atom vodíku, alkylovou skupinu obsahující 1, 2, 3 nebo 4 atomy uhlíku, fenylovou skupinu, která je nesubstituovaná nebo substituovaná 1 substituentem ze skupiny zahrnující atom fluoru, atom chloru, CF₃, methylovou skupinu, methoxyskupinu,

hydroxylovou skupinu nebo $NR^{12}R^{13}$,

R^{12} a R^{13} nezávisle na sobě atom vodíku, methylovou skupinu nebo ethylovou skupinu,

nebo

R^{10} heterocarylovou skupinu obsahující 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 nebo 9 atomů uhlíku, která je nesubstituovaná nebo substituovaná jedním substituentem ze skupiny zahrnující atom fluoru, atom chloru, CF_3 , CH_3 , methoxyskupinu, hydroxylovou skupinu nebo dimethylamineskupinu

R^6 a R^7 nezávisle na sobě atom vodíku, atom fluoru, atom chloru, CF_3 , SO_2-CH_3 , $CO-R^{23}$ nebo $O-R^{24}$,

R^{23} atom vodíku nebo alkylovou skupinu obsahující 1, 2, 3 nebo 4 atomy uhlíku,

R^{24} atom vodíku, alkylovou skupinu obsahující 1, 2, 3 nebo 4 atomy uhlíku nebo fenylovou skupinu, která je nesubstituovaná nebo substituovaná 1 substituentem ze skupiny zahrnující atom fluoru, atom chloru, CF_3 , methylovou skupinu, methoxyskupinu, hydroxylovou skupinu nebo $NR^{28}R^{29}$,

R^{28} a R^{29} nezávisle na sobě atom vodíku, methylovou skupinu nebo ethylovou skupinu.

jakož i jejich fyziologicky přijatelné soli.

5. Použití sloučeniny obecného vzorce I podle nároků 1 až 4, jakož i jejich fyziologicky přijatelných solí k výrobě léčiva pro léčbu nebo profylaxi nemocí vyvolaných ischemickými stavy nebo k výrobě léčiva pro léčbu poruch dýchání.

6. Použití sloučeniny obecného vzorce I podle nároků 1 až 4 k výrobě léčiva pro léčbu nebo profylaxi nemocí vyvolaných ischemickými stavy.

7. Použití sloučeniny obecného vzorce I podle nároků 1 až 4 k výrobě léčiva pro léčbu nebo profylaxi infarktu myokardu.

8. Použití sloučeniny obecného vzorce I podle nároků 1 až 4 k výrobě léčiva pro léčbu nebo profylaxi anginy pectoris.

9. Použití sloučeniny obecného vzorce I podle nároků 1 až 4 k výrobě léčiva pro léčbu nebo profylaxi ischemické choroby srdeční.

10. Použití sloučeniny obecného vzorce I podle nároků 1 až 4 k výrobě léčiva pro léčbu nebo profylaxi ischemických stavů periferního a centrálního nervového systému a náhlé příhody mozkové.

11. Použití sloučeniny obecného vzorce I podle nároků 1 až 4 k výrobě léčiva pro léčbu nebo profylaxi ischemických stavů periferních orgánů a končetin.

12. Použití sloučeniny obecného vzorce I podle nároků 1 až 4 k výrobě léčiva pro léčbu šokových stavů.

13. Použití sloučeniny obecného vzorce I podle nároků 1 až 4 k výrobě léčiva pro nasazení při chirurgických výkonech a transplantacích orgánů.

14. Použití sloučeniny obecného vzorce I podle nároků 1 až 4 k výrobě léčiva pro konzervování a přechovávání transplantátů pro chirurgické výkony.

15. Použití sloučeniny obecného vzorce I podle nároků 1 až 4 k výrobě léčiva pro léčbu nemocí, u kterých představuje primární nebo sekundární příčinu proliferace buněk.

16. Použití sloučeniny obecného vzorce I podle nároků 1 až 4 k výrobě léčiva pro léčbu nebo profylaxi poruch dýchání.

17. Léčivo, v y z n a č u j í c í s e t í m , že obsahuje účinné množství sloučeniny obecného vzorce I podle nároků 1 až 4.

18. Léčivo podle nároku 17, v y z n a č u j í c í s e t í m , že obsahuje dodatečně účinné množství inhibitoru NHE nebo/a účinnou substanci z jiné třídy kardiovaskulárně účinných látek nebo jejich fyziologicky přijatelné soli.

zastupuje