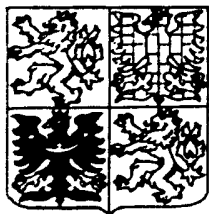


ČESKÁ
REPUBLIKA

(19)



ÚŘAD
PRŮMYSLVÉHO
VLASTNICTVÍ

ZVEŘEJNĚNÁ PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

(12)

(22) 22.11.95
(32) 24.11.94
(31) 94/4441880
(33) DE
(40) 12.06.96

(21) 3084-95

(13) A3

6(51)

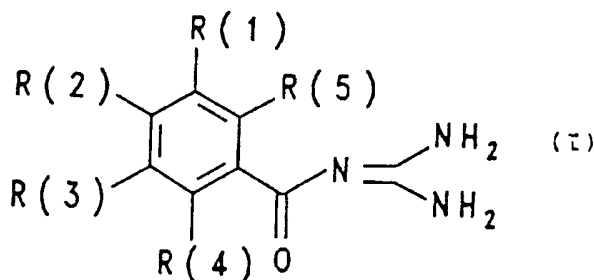
C 07 C 279/22
C 07 C 277/08
C 07 C 321/28
C 07 D 217/12
C 07 D 207/00
C 07 D 211/00
C 07 D 233/00
C 07 D 261/00
C 07 D 263/00
C 07 D 239/00
C 07 D 241/00
C 07 D 265/00

// A 61 K 31/155,
A 61 K 31/095,
A 61 K 31/33,
A 61 K 31/40,
A 61 K 31/435,
A 61 K 31/41,
A 61 K 31/535,
A 61 K 31/54

(71) HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT, Frankfurt am
Main, DE;

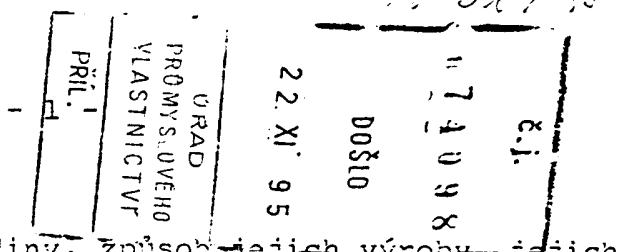
(72) Schwark Jan-Robert Dr., Frankfurt, DE;
Kleemann Heinz-Werner Dr., Bischofsheim, DE;
Lang Hans-Jochen Dr., Hofheim, DE;
Weichert Andreas Dr., Egelsbach, DE;
Scholz Wolfgang Dr., Eschborn, DE;
Albus Udo Dr., Florstadt, DE;

(54) Substituované benzoylguanidiny, způsob jejich
výroby, jejich použití jako léčivo nebo
diagnostický prostředek jakož i léčivo, které je
obsahuje



(57) Jsou popsány benzoylguanidiny obecného vzorce I, ve kterém znamená: R(1) R(6)-CO nebo R(7)R(8)N-CO, s R(2) jako je definováno R(1) nebo H, OH, hal, CN, NO₂, (perfluor)alk(en)yl, (CH₂)₂R(15) nebo R(2) (C₁-C₉)-heteroaryl nebo R(2) -SR(18), -OR(18), -NR(18)R(19), -CR(18)R(19)R(20) nebo R(2) R(21)-SO_m nebo R(22)R(23)N-SO₂-, s nebo R(2) R(33)X-, přičemž X je kyslík, S, NR(34), (D=O)A-, NR(34)MN⁽⁺⁾ R(35)- nebo 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) nebo -(CR(47)R(48))_u -CO-(CR(49)R(50))_v-R(44) nebo R(2) R(55)-NH-SO₂-, R(3), R(4) a R(5) jsou nezávisle na sobě definovány jako R(1) nebo R(2), přičemž však alespoň jeden ze substituentů se musí rovnat OH, jakož i jejich farmaceuticky přijatelné soli. Dále se popisuje způsob výroby těchto sloučenin a jejich použití k výrobě léčiv.

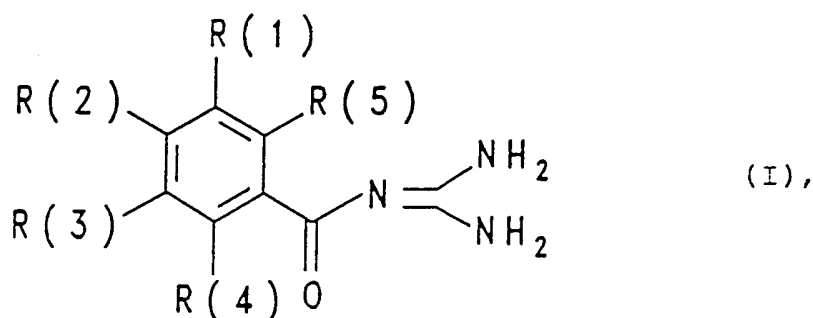
173 487/KB
HOE 94/F 352 CZ



Substituované benzoylguanidiny, způsob jejich výroby, jejich použití jako léčivo nebo diagnostický prostředek jakož i léčivo, které je obsahuje

Podstata vynálezu

Vynález se týká benzoylguanidinů obecného vzorce I



ve kterém znamená:

R(1) R(6)-CO nebo R(7)R(8)N-CO,

R(6) alkylovou skupinu obsahující 1 až 8 atomů uhlíku, perfluoralkylovou skupinu obsahující 1 až 8 atomů uhlíku, alkenylovou skupinu obsahující 3 až 8 atomů uhlíku nebo $-C_nH_{2n}-R(9)$,

n nulu, číslo jedna, dvě, tři nebo čtyři,

R(9) cykloalkylovou skupinu obsahující 3 až 8 atomů uhlíku, fenylovou skupinu, bifenylylovou skupinu nebo naftylovou skupinu, přičemž aromáty nejsou substituovány nebo jsou substituovány 1-3 substituenty zvolenými ze skupiny sestávající z atomu fluoru, atomu chlóru, skupiny CF_3 , methylové skupiny, methoxyskupiny a $NR(10)R(11)$,

R(10) a R(11)

atom vodíku, alkylovou skupinu obsahující 1 až 4 atomy uhlíku nebo perfluoralkylovou skupinu obsahující 1 až 4 atomy uhlíku,

R(7) atom vodíku, alkylovou skupinu obsahující 1 až 8 atomů uhlíku, perfluoralkylovou skupinu obsahující 1 až 8 atomů uhlíku, alkylovou skupinu obsahující 3 až 8 atomů uhlíku nebo $-C_nH_{2n}-R(12)$,

n nulá, číslo jedna, dvě, tři nebo čtyři,

R(12) cykloalkylovou skupinu obsahující 3 až 8 atomů uhlíku, fenylovou skupinu, bifenylylovou skupinu nebo naftylovou skupinu, přičemž aromáty nejsou substituovány nebo jsou substituovány 1 až 3 substituenty zvolenými ze skupiny sestávající z atomu fluoru, atomu chloru, trifluormethylové skupiny, methylové skupiny, methoxyskupiny a NR(13)R(14),

R(13) a R(14)

atom vodíku, alkylovou skupinu obsahující 1 až 4 atomy uhlíku nebo perfluoralkylovou skupinu obsahující 1 až 4 atomy uhlíku,

R(8) atom vodíku, alkylovou skupinu obsahující 1 až 4 atomy uhlíku nebo perfluoralkylovou skupinu obsahující 1 až 4 atomy uhlíku

nebo

R(7) a R(8) dohromady

4 nebo 5 methylenových skupin, z nichž jedna methylenová skupina může být nahrazena

atomem kyslíku, atomem síry, iminoskupinou,
skupinou $N-CH_3$ nebo N -benzylovou skupinou,

R(2) jak je definováno R(1) nebo atom vodíku, hydroxylovou skupinu, atom fluoru, atom chloru, atom bromu, atom jodu, kyanoskupinu, nitroskupinu, alkylovou skupinu obsahující 1 až 3 atomů uhlíku, perfluoralkylovou skupinu obsahující 1 až 8 atomů uhlíku, alkenylovou skupinu obsahující 3 až 8 atomů uhlíku nebo $-C_nH_{2n}R(15)$,
n nulu, číslo 1, dvě, tři nebo čtyři,

R(15) cykloalkylovou skupinu obsahující 3 až 8 atomů uhlíku, fenylovou skupinu, bifenylylovou skupinu nebo naftylovou skupinu, přičemž aromáty nejsou substituovány nebo jsou substituovány 1 až 3 substituenty zvolenými ze skupiny sestávající z atomu fluoru, atomu chloru, skupiny CF_3 , methylové skupiny, methoxyskupiny a $NR(16)R(17)$,
R(16) a R(17)

atom vodíku, alkylovou skupinu obsahující 1 až 4 atomy uhlíku nebo perfluoralkylovou skupinu obsahující 1 až 4 atomy uhlíku

nebo

R(2) heteroarylovou skupinu obsahující 1 až 9 atomů uhlíku, která je připojena přes atom uhlíku nebo přes atom dusíku a je nesubstituovaná nebo substituovaná 1 až 3 substituenty zvolenými ze skupiny sestávající z atomu fluoru, atomu chloru, skupiny CF_3 , methylové skupiny, methoxyskupiny, hydroxyskupiny, aminoskupiny, methylaminoskupiny a dimethylaminoskupiny

nebo

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

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

která je nesubstituovaná nebo substituovaná 1 až 3 substituenty zvolenými ze skupiny sestávající z atomu fluoru, atomu chloru, skupiny CF_3 , methylové skupiny, methoxyskupiny, hydroxyskupiny, aminoskupiny, me-

- thylaminoskupiny, dimethylaminoskupiny,
a nulu, číslo jedna nebo dvě,
R(19) a R(20)
nezávisle na sobě jak je definováno R(18)
nebo atom vodíku, alkylovou skupinu obsa-
hující 1 až 4 atomy uhlíku nebo perfluoral-
kylovou skupinu obsahující 1 až 4 atomy uh-
líku
nebo
R(2) R(21)-SO_m nebo R(22)R(23)N-SO₂-,
m číslo jedna nebo dvě,
R(21) alkylovou skupinu obsahující 1 až 8 atomů uhlíku,
perfluoralkylovou skupinu obsahující 1 až 8 ato-
mů uhlíku, alkenylovou skupinu obsahující 3 až
6 atomů uhlíku nebo -C_nH_{2n}-R(24),
n nulu, číslo jedna, dvě, tři nebo čtyři,
R(24) cykloalkylovou skupinu obsahující 3 až 8
atomů uhlíku, fenylovou skupinu, bifenyly-
lovou skupinu nebo naftylovou skupinu, při-
čemž aromáty nejsou substituovány nebo jsou
substituovány 1 až 3 substituenty zvolenými
ze skupiny sestávající z atomu fluoru, ato-
mu chloru, skupiny CF₃, methylové skupiny,
methoxyskupiny a NR(27)R(28),
R(27) a R(28)
atom vodíku, alkylovou skupinu obsa-
hující 1 až 4 atomy uhlíku, perfluor-
alkylovou skupinu obsahující 1 až 4
atomy uhlíku,
R(22) atom vodíku, alkylovou skupinu obsahující 1 až 8 atomů
uhlíku, perfluoralkylovou skupinu obsahující 1 až 8 a-
tomů uhlíku, alkenylovou skupinu obsahující 3 až 8 ato-
mů uhlíku nebo C_nH_{2n}-R(29),
n nulu, číslo jedna, dvě, tři nebo čtyři,
R(29) cykloalkylovou skupinu obsahující 3 až 8 atomů

uhlíku, fenylovou skupinu, bifenylylovou skupinu
nebo naftylovou skupinu, přičemž aromáty nejsou
substituovány nebo jsou substituovány 1 až 3 sub-
stituenty zvolenými ze skupiny sestávající z ato-
mu fluoru, atomu chloru, skupiny CF_3 , methylové
skupiny, methoxyskupiny a $\text{NR}(30)\text{R}(31)$,

$\text{R}(30)$ a $\text{R}(31)$

atom vodíku, alkylovou skupinu obsahující
1 až 4 atomy uhlíku nebo perfluoralkylovou
skupinu obsahující 1 až 4 atomy uhlíku,

$\text{R}(23)$ atom vodíku, alkylovou skupinu obsahující 1 až 4 atomy
uhlíku nebo perfluoralkylovou skupinu obsahující 1 až
3 atomy uhlíku

nebo

$\text{R}(22)$ a $\text{R}(23)$

dohromady 4 nebo 5 methylenových skupin, z nichž
jedna methylenová skupina může být nahražena ato-
mem kyslíku, atomem síry, iminoskupinou, skupinou
 N-CH_3 nebo N-benzylovou skupinou

nebo

$\text{R}(2)$ $\text{R}(33)\text{X-}$,

X atom kyslíku, atom síry, $\text{NR}(34)$, $(\text{D}=\text{O})\text{A-}$ nebo
 $\text{NR}(34)\text{C}=\text{MH}^{(*)}\text{R}(35)\text{-}$,

M atom kyslíku nebo atom síry,

A atom kyslíku nebo $\text{NR}(34)$,

D atom uhlíku nebo SO ,

$\text{R}(33)$ alkylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku,
alkenylovou skupinu obsahující 3 až 3 ato-
mů uhlíku, $(\text{CH}_2)_b\text{C}_d\text{F}_{2d+1}$ nebo $-\text{C}_n\text{H}_{2n}\text{R}(36)$,

b nulu nebo číslo jedna,

d číslo jedna, dvě, tři, čtyři, pět,
šest nebo sedm,

n nulu, číslo jedna, dvě, tři nebo čty-
ři,

$\text{R}(36)$ cykloalkylovou skupinu obsahující 3

až 2 atomů uhlíku, fenylovou skupinu, bifenylylovou skupinu nebo naftylovou skupinu, přičemž aromáty nejsou substituovány nebo jsou substituovány 1 až 3 substituenty zvolenými ze skupiny sestávající z atomu fluoru, atomu chloru, skupiny CF_3 , methylové skupiny, methoxyskupiny a $NR(37)R(38)$,
 $R(37)$ a $R(38)$

atom vodíku, alkylovou skupinu obsahující 1 až 4 atomy uhlíku nebo perfluoralkylovou skupinu obsahující 1 až 4 atomy uhlíku,

$R(34)$ atom vodíku, alkylovou skupinu obsahující 1 až 4 atomy uhlíku nebo perfluoralkylovou skupinu obsahující 1 až 4 atomy uhlíku,

$R(35)$ definovaný jako $R(33)$

nebo

$R(33)$ a $R(34)$

dohromady 4 nebo 5 methylenových skupin, z nichž jedna methylenová skupina může být nahrazena atomem kyslíku, atomem síry, iminoskupinou, skupinou $H-CH_3$ nebo H -benzyllovou skupinou,

přičemž A a $N^{(*)}$ jsou vázány na fenylové jádro benzoylguanidinové základní kostry,

nebo

$R(2)$ $-SR(40)$, $-OR(40)$, $-NHR(40)$, $-NR(40)R(41)$, $-CHR(40)R(42)$,
 $-CR(42)R(43)OH$, $-C\equiv CR(45)$, $-CR(46)=CR(45)$ nebo
 $-(CR(47)R(48))_u-CO-(C(R49)R(50))_v-R(44)$,

$R(40)$ a $R(41)$

nezávisle na sobě $-(CH_2)_3-(CHOH)_u-(CH_2)_r-(CHOH)_t-$
 $-R(51)$ nebo $-(CH_2)_3-O-(CH_2-CH_2O)_t-R(51)$,

$R(51)$ atom vodíku nebo methylovou skupinu

u číslo jedna, dvě, tři nebo čtyři,

v nulu, číslo jedna, dvě, tři nebo čtyři,

p, q a r

nezávisle na sobě nulu, číslo jedna, dvě,
tři nebo čtyři,

t číslo jedna, dvě, tři nebo čtyři,

R(42) a R(43)

nezávisle na sobě atom vodíku nebo alkylovou sku-
pinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku

nebo

R(42) a R(43)

dohromady s atomem uhlíku, kterým jsou nesený cy-
kloalkylovou skupinu obsahující 3 až 8 atomů uh-
líku,

R(44) atom vodíku, alkylovou skupinu obsahující 1 až 6
atomů uhlíku, cykloalkylovou skupinu obsahující
3 až 8 atomů uhlíku, $-C_6H_{12}-R(45)$,

e nulu, číslo jedna, dvě, tři nebo čtyři,

R(45) fenylovou skupinu, která je nesubstituovaná nebo
substituovaná 1 až 3 substituenty zvolenými ze
skupiny sestávající z atomu fluoru, atomu chloru,
skupiny CF_3 , methylové skupiny, methoxyskupiny a
R(52)R(53),

R(52) a R(53)

atom vodíku nebo alkylovou skupinu obsahu-
jící 1 až 4 atomy uhlíku,

nebo

R(45) heteroarylovou skupinu obsahující 1 až 9 atomů
uhlíku, která je nesubstituovaná nebo substitu-
vaná jako fenylová skupina,

nebo

R(45) alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku,
která je nesubstituovaná nebo substituovaná 1 až
3 hydroxylovými skupinami,

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

nezávisle na sobě atom vodíku nebo methylovou sku-
pinu,

nebo

R(2) R(55)-NH-SO₂-.

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

Y atom kyslíku, atom síry nebo N-R(58),

R(56) a R(57)

nezávisle na sobě atom vodíku, alkylovou skupinu obsahující 1 až 8 atomů uhlíku, alkenylovou skupinu obsahující 3 až 6 atomů uhlíku nebo -C_fH_{2f}-R(59),

f nulu, číslo jedna, dvě, tři nebo čtyři,

R(59) cykloalkylovou skupinu s 5 až 7 atomy uhlíku, fenylovou skupinu, která je nesubstituovaná nebo substituovaná 1 až 3 substituenty zvolenými ze skupiny sestávající z atomu fluoru, atomu chloru, skupiny CF₃, methoxyskupiny a alkylové skupiny obsahující 1 až 4 atomy uhlíku,

nebo

R(56) a R(57)

dohromady 4 nebo 5 methylenových skupin, z nichž jedna methylenová skupina může být nahrazena atomem kyslíku, atomem síry, iminoskupinou, skupinou N-CH₃ nebo N-benzylovou skupinou,

R(58)

jako je definováno R(56) nebo se rovná amidinu,

R(3), R(4) a R(5) jsou nezávisle na sobě definovány jako R(1) nebo R(2),

příčemž však alespoň jeden ze substituentů R(2), R(3), R(4) a R(5) se musí rovnat hydroxylové skupině,

jakož i jejich farmaceuticky přijatelných solí.

Výhodné jsou sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém znamená:

R(1) R(6)-CO nebo R(7)R(8)N-CO,

R(6) alkylovou skupinu obsahující 1 až 8 atomů uhlíku, CF_3 , alkenylovou skupinu obsahující 3 až 3 atomů uhlíku, $-\text{C}_n\text{H}_{2n}-\text{R}(9)$,
n nulu nebo číslo jedna,

R(9) cykloalkylovou skupinu obsahující 3 až 8 atomů uhlíku, fenylovou skupinu, která není substituovaná nebo je substituovaná 1 až 3 substituenty ze skupiny sestávající z atomu fluoru, atomu chloru, skupiny CF_3 , methylové skupiny, methoxyskupiny a $\text{NR}(10)\text{R}(11)$,
R(10) a R(11)

atom vodíku nebo methylovou skupinu,

R(7) atom vodíku, alkylovou skupinu obsahující 1 až 3 atomů uhlíku, CF_3 , alkenylovou skupinu obsahující 3 až 8 atomů uhlíku nebo $-\text{C}_n\text{H}_{2n}-\text{R}(12)$,
n nulu nebo číslo jedna,

R(12) cykloalkylovou skupinu obsahující 3 až 8 atomů uhlíku, fenylovou skupinu, která není substituovaná nebo je substituovaná 1 až 3 substituenty ze skupiny sestávající z atomu fluoru, atomu chloru, skupiny CF_3 , methylové skupiny, methoxyskupiny a $\text{NR}(13)\text{R}(14)$,
R(13) a R(14)

atom vodíku nebo methylovou skupinu,

R(8) atom vodíku nebo methylovou skupinu,

R(2) jako je definováno R(1) nebo atom vodíku, hydroxylovou skupinu, atom fluoru, atom chloru, atom bromu, atom jodu, kyanoskupinu, nitroskupinu, alkylovou skupinu obsahující 1 až 8 atomů uhlíku, CF_3 , alkenylovou skupinu obsahující 3 až 8 atomů uhlíku nebo $-\text{C}_n\text{H}_{2n}-\text{R}(15)$,
n nulu, číslo 1 nebo 2,

R(15) cykloalkylovou skupinu obsahující 3 až 8 atomů uhlíku nebo fenylovou skupinu, která není substituovaná nebo je substituovaná 1 až 3 substituenty

ze skupiny sestávající z atomu fluoru, atomu chloru, skupiny CF_3 , methylové skupiny, methoxyskupiny a $\text{NR}(16)\text{R}(17)$,

$\text{R}(16)$ a $\text{R}(17)$

atom vodíku nebo methylovou skupinu,

nebo

$\text{R}(2)$ heteroarylovou skupinu obsahující 1 až 9 atomů uhlíku, která je připojena přes atom uhlíku nebo atom dusíku a která je nesubstituovaná nebo substituovaná 1 až 3 substituenty ze skupiny sestávající z atomu fluoru, atomu chloru, skupiny CF_3 , methylové skupiny, methoxyskupiny, hydroxylové skupiny, aminoskupiny, methylaminoskupiny a dimethylaminoskupiny

nebo

$\text{R}(2)$ $-\text{SR}(18)$, $-\text{OR}(18)$, $-\text{NR}(18)\text{R}(19)$ nebo $-\text{CR}(18)\text{R}(19)\text{R}(20)$,

$\text{R}(18)$ $-\text{C}_a\text{H}_{2a}-(\text{C}_1-\text{C}_9)$ -heteroarylovou skupinu, která je nesubstituovaná nebo substituovaná 1 až 3 substituenty ze skupiny sestávající z atomu fluoru, atomu chloru, skupiny CF_3 , methylové skupiny, methoxyskupiny, hydroxylové skupiny, aminoskupiny, methylaminoskupiny, dimethylaminoskupiny,

a nulu nebo číslo jedna,

$\text{R}(19)$ a $\text{R}(20)$

nezávisle na sobě jako je definováno $\text{R}(18)$

nebo atom vodíku nebo methylovou skupinu.

nebo

$\text{R}(2)$ $\text{R}(21)-\text{SO}_m$ nebo $\text{R}(22)\text{R}(23)\text{N}-\text{SO}_2-$,

m číslo dvě,

$\text{R}(21)$ alkylovou skupinu obsahující 1 až 8 atomů uhlíku, CF_3 , alkenylovou skupinu obsahující 3 až 8 atomů uhlíku nebo $-\text{C}_n\text{H}_{2n}-\text{R}(24)$,

n nulu nebo číslo jedna,

$\text{R}(24)$ cykloalkylovou skupinu obsahující 3 až 8 atomů uhlíku nebo fenylovou skupinu, která není substituovaná nebo je substituovaná 1 až 3 substituenty zvolenými ze skupiny sestávající z atomu fluoru,

atomu chloru, skupiny CF_3 , methylové skupiny, methoxyskupiny a $\text{NR}(27)\text{R}(28)$,

$\text{R}(27)$ a $\text{R}(28)$

atom vodíku nebo methylovou skupinu,

$\text{R}(22)$ atom vodíku, alkylovou skupinu obsahující 1 až 8 atomů uhlíku, skupinu CF_3 , alkenylovou skupinu obsahující 3 až 8 atomů uhlíku nebo $-\text{C}_n\text{H}_{2n}\text{R}(29)$,
 n nulu nebo číslo jedna,

$\text{R}(29)$ cykloalkylovou skupinu obsahující 3 až 8 atomů uhlíku nebo fenylovou skupinu, která není substituovaná nebo je substituovaná 1 až 3 substituenty ze skupiny sestávající z atomu fluoru, atomu chloru, skupiny CF_3 , methylové skupiny, methoxyskupiny a $\text{NR}(30)\text{R}(31)$,

$\text{R}(30)$ a $\text{R}(31)$

atom vodíku nebo methylovou skupinu,

$\text{R}(23)$ atom vodíku nebo methylovou skupinu
nebo

$\text{R}(22)$ a $\text{R}(23)$

dohromady 4 nebo 5 methylenových skupin, z nichž jedna methylenová skupina může být nahrazena atomem kyslíku, atomem síry, iminoskupinou, skupinou $\text{N}-\text{CH}_3$ nebo N -benzylovou skupinou

nebo

$\text{R}(2)$ $\text{R}(33)\text{X}-$

X atom kyslíku, atom síry, $\text{NR}(34)$, $(\text{C}=\text{O})\text{A}-$ nebo $\text{NR}(34)\text{C}=\text{NH}^{(*)}\text{R}(35)-$,

M atom kyslíku,

A atom kyslíku nebo $\text{NR}(34)$,

$\text{R}(33)$ alkylovou skupinu obsahující 1 až 8 atomů uhlíku, alkenylovou skupinu obsahující 3 až 8 atomů kyslíku, $(\text{CH}_2)_b\text{C}_d\text{F}_{2d+1}$ nebo $-\text{C}_n\text{H}_{2n}-\text{R}(36)$,

b nulu nebo číslo jedna,

d číslo jedna, dvě, tři, čtyři, pět, šest nebo sedm,

n nulu nebo číslo jedna,

~~R(36)~~ cykloalkylovou skupinu obsahující 3 až 6 atomů uhlíku nebo fenylovou skupinu, která není substituovaná nebo je substituována 1 až 3 substituenty zvolenými ze skupiny sestávající z atomu fluoru, atomu chlóru, skupiny CF_3 , methylové skupiny, methoxy skupiny a $\text{NR}(37)\text{R}(38)$,
R(37) a R(38)

atom vodíku nebo methylovou skupinu,
R(34) atom vodíku nebo alkylovou skupinu obsahující 1 až 4 atomy uhlíku,

R(35) jako je definováno R(33)
nebo

R(33) a R(34)
dohromady 4 nebo 5 methylenových skupin, z nichž jedna methylenová skupina může být nahrazena atomem kyslíku, atomem síry, iminoskupinou, skupinou $\text{H}-\text{CH}_3$ nebo H -benzylovou skupinou,
přičemž A a N^* jsou vázány na fenylové jádro benzoylguanidinové základní kostry,

nebo

R(2) $-\text{SR}(40)$, $-\text{OR}(40)$, $-\text{NHR}(40)$, $-\text{NR}(40)\text{R}(41)$, $-\text{CHR}(40)\text{R}(42)$,
 $-\text{CR}(42)\text{R}(43)\text{OH}$, $-\text{C}\equiv\text{CR}(45)$, $-\text{CR}(46)=\text{CR}(45)$ nebo
 $-(\text{CR}(47)\text{R}(48))_u-\text{CO}-(\text{C}(\text{R}(49)\text{R}(50))_v-\text{R}(44)$,
R(40) a R(41)

nezávisle na sobě $-(\text{CH}_2)_p-(\text{CHOH})_q-(\text{CH}_2)_r-(\text{CHOH})_t-$
 $-\text{R}(51)$ nebo $-(\text{CH}_2)_p-\text{O}-(\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{O})_q-\text{R}(51)$,

R(51) atom vodíku nebo methylovou skupinu,

u číslo jedna, dvě, tři nebo čtyři,

v nulu, číslo jedna, dvě, tři nebo čtyři,

p, q a r

nezávisle na sobě nulu, číslo jedna,
dvě, tři nebo čtyři,

t číslo jedna, dvě, tři nebo čtyři,

R(42) a R(43)

nezávisle na sobě atom vodíku nebo alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku nebo společně s atomem, kterým jsou nesený, cykloalkylovou skupinu obsahující 3 až 6 atomů uhlíku,

R(44) alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, cykloalkylovou skupinu obsahující 3 až 6 atomů uhlíků nebo $-C_eH_{2e}-R(45)$,

e nulu, číslo jedna, dvě, tři nebo čtyři,

R(45) fenylovou skupinu, která není substituovaná nebo je substituovaná 1 až 3 substituenty zvolenými ze skupiny sestávající z atomu fluoru, atomu chloru, skupiny CF_3 , methylové skupiny, methoxyskupiny a $NR(52)R(53)$,
R(52) a R(53)

atom vodíku nebo methylovou skupinu,

nebo

R(45) heteroarylovou skupinu obsahující 1 až 9 atomů uhlíku, která není substituovaná nebo je substituovaná jako fenylová skupina,

nebo

R(45) alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, která je nesubstituovaná nebo substituovaná 1 až 3 hydroxylovými skupinami,

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

nezávisle na sobě atom vodíku nebo methylovou skupinu,

nebo

R(2) R(55)-NH-SO₂-,

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

Y atom kyslíku, atom síry nebo R-R(56),

R(56) a R(57)

nezávisle na sobě atom vodíku, alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, alkenylovou skupinu obsahující 3 až 6 atomů uhlíku nebo $-C_fH_{2f}-R(59)$,

5 nulu nebo číslo jedna,

R(56) cykloalkylovou skupinu obsahující 5 až 7 atomů uhlíku nebo fenylovou skupinu, která je nesubstituovaná nebo substituovaná 1 až 3 substituenty zvolenými ze skupiny sestávající z atomu fluoru, atomu chloru, skupiny CF_3 , methoxyskupiny a alkylové skupiny obsahující 1 až 4 atomy uhlíku

nebo

R(56) a R(57)

dohromady 4 nebo 5 methylenových skupin, z nichž jedna methylenová skupina může být nahrazena atomem kyslíku, atomem síry, iminoskupinou, skupinou $\text{H}-\text{CH}_2$ nebo H -benzylovou skupinou,

R(56) jako je definováno R(56),

R(3), R(4) a R(5) nezávisle na sobě

jako je definováno R(1) nebo R(2),

příčemž však alespoň jeden ze substituentů R(2), R(3), R(4) a R(5) musí být hydroxylová skupina,

jakož i jejich farmaceuticky přijatelných solí.

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

R(1) R(5)-CO nebo R(7)R(8)N-CO,

R(6) alkylovou skupinu obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, CF_3 nebo $-\text{C}_n\text{H}_{2n}-\text{R}(9)$,
n nulu,

R(9) cykloalkylovou skupinu obsahující 3 až 8 atomů uhlíku nebo fenylovou skupinu, která je nesubstituovaná nebo substituovaná

1 až 3 substituenty zvolenými ze skupiny
sestávající z atomu fluoru, atomu chloru,
skupiny CF_3 , methylové skupiny, methoxysku-
piny a $\text{NR}(10)\text{R}(11)$,
 $\text{R}(10)$ a $\text{R}(11)$

nezávisle na sobě atom vodíku nebo
methylovou skupinu,

$\text{R}(7)$ atom vodíku, alkylovou skupinu obsahující 1 až 4
atomy uhlíku, CF_3 nebo $-\text{C}_n\text{H}_{2n}-\text{R}(12)$,
n nulu,

$\text{R}(12)$ cykloalkylovou skupinu obsahující 3 až 8 a-
tomů uhlíku nebo fenylovou skupinu, která
je nesubstituovaná nebo substituovaná 1 až
3 substituenty zvolenými ze skupiny sestá-
vající z atomu fluoru, atomu chloru, skupi-
ny CF_3 , methylové skupiny, methoxyskupiny,
 $\text{R}(13)$ a $\text{R}(14)$

atom vodíku nebo methylovou skupinu,

$\text{R}(8)$ atom vodíku nebo methylovou skupinu,

$\text{R}(2)$ jako je definováno $\text{R}(1)$ nebo atom vodíku, hydroxylovou
skupinu, atom fluoru, atom chloru, atom bromu, atom jo-
du, alkylovou skupinu obsahující 1 až 8 atomů uhlíku,
 CF_3 nebo $-\text{C}_n\text{H}_{2n}-\text{R}(15)$,
n nulu, číslo jedna nebo dvě,

$\text{R}(15)$ cykloalkylovou skupinu obsahující 3 až 8 atomů u-
hlíku nebo fenylovou skupinu, která je nesubsti-
tovaná nebo substituovaná 1 až 3 substituenty zvo-
lenými ze skupiny sestávající z atomu fluoru, ato-
mu chloru, skupiny CF_3 , methylové skupiny, metho-
xyskupiny a $\text{NR}(16)\text{R}(17)$,
 $\text{R}(16)$ a $\text{R}(17)$

atom vodíku nebo methylovou skupinu

nebo

$\text{R}(2)$ chinolylovou skupinu, isochinolylovou skupinu, pyrrolylo-
vou skupinu nebo pyridylovou skupinu, které jsou připoje-

ny přes atom uhlíku nebo atom dusíku a které jsou nesubstituované nebo substituované 1 až 3 substituenty zvolenými ze skupiny sestávající z atomu fluoru, atomu chloru, trifluormethylové skupiny, methylové skupiny, methoxyskupiny, hydroxylové skupiny, aminoskupiny, methylaminoskupiny a dimethylaminoskupiny

nebo

R(2) -SR(18), -OR(18) nebo -NR(18)R(19),

R(18) chinolylovou skupinu, isochinolylovou skupinu, pyrrolylovou skupinu nebo pyridylovou skupinu, které jsou připojeny přes atom uhlíku nebo atom dusíku a které jsou nesubstituované nebo substituované 1 až 3 substituenty zvolenými ze skupiny sestávající z atomu fluoru, atomu chloru, trifluormethylové skupiny, methylové skupiny, methoxyskupiny, hydroxylové skupiny, aminoskupiny, methylaminoskupiny a dimethylaminoskupiny

nebo

R(2) R(33)X-

X atom kyslíku, atom síry nebo NR(34),

R(33) alkylovou skupinu obsahující 1 až 8 atomů uhlíku, $(CH_2)_b C_d F_{2d+1}$ nebo $-C_n H_{2n} -R(36)$,

b nulu nebo číslo jedna,

d číslo jedna, dvě, tři, čtyři, pět, šest nebo sedm,

n nulu nebo číslo jedna,

R(36) fenylovou skupinu, která není substituovaná nebo je substituovaná 1 až 3 substituenty zvolenými ze skupiny sestávající z atomu fluoru, atomu chloru, trifluormethylové skupiny, methylové skupiny, methoxyskupiny a NR(37)R(38),

R(37) a R(38)

atom vodíku nebo methylovou skupinu,

R(34) atom vodíku nebo alkylovou skupinu obsahující

1 až 4 atomy uhlíku

nebo

R(2) $-\text{C}\equiv\text{CR}(45)$,

R(45) fenylovou skupinu, která je nesubstituovaná nebo substituovaná 1 až 3 substituenty zvolenými ze skupiny sestávající z atomu fluoru, atomu chloru, trifluormethylové skupiny, methylové skupiny, methoxyskupiny a $\text{NR}(52)\text{R}(53)$,

R(52) a R(53)

atom vodíku nebo methylovou skupinu,

R(3) jak je definováno R(1) nebo atom vodíku, hydroxylovou skupinu, atom fluoru, atom chloru, atom bromu, atom jodu, alkylovou skupinu obsahující 1 až 3 atomů uhlíku, trifluormethylovou skupinu nebo $-\text{C}_n\text{H}_{2n}\text{R}(15)$,

n nula, číslo jedna nebo dvě,

R(15) cykloalkylovou skupinu obsahující 3 až 8 atomů uhlíku nebo fenylovou skupinu, která není substituovaná nebo je substituovaná 1 až 3 substituenty zvolenými ze skupiny sestávající z atomu fluoru, atomu chloru, trifluormethylové skupiny, methylové skupiny, methoxyskupiny a $\text{NR}(16)\text{R}(17)$,

R(16) a R(17)

atom vodíku nebo methylovou skupinu

nebo

R(3) chinolylovou skupinu, isochinolylovou skupinu, pyrrolylovou skupinu nebo pyridylovou skupinu, které jsou připojeny přes atom uhlíku nebo atom dusíku a které jsou nesubstituované nebo substituované 1 až 3 substituenty zvolenými ze skupiny sestávající z atomu fluoru, atomu chloru, trifluormethylové skupiny, methylové skupiny, methoxyskupiny, hydroxylové skupiny, aminoskupiny, methylaminoskupiny a dimethylaminoskupiny

nebo

R(3) $\text{R}(21)-\text{SO}_m$ nebo $\text{R}(22)\text{R}(23)\text{N}-\text{SO}_2-$,

m číslo dvě,

- R(21) alkylovou skupinu obsahující 1 až 4 atomy uhlíku
nebo trifluormethylovou skupinu,
- R(22) atom vodíku, alkylovou skupinu obsahující 1 až 4
atomy uhlíku, trifluormethylovou skupinu nebo
 $C_nH_{2n}-R(29)$,
n nulu nebo číslo jedna,
- R(29) fenylovou skupinu, která není substituova-
ná nebo je substituovaná 1 až 3 substituen-
ty zvolenými ze skupiny sestávající z ato-
mu fluoru, atomu chloru, trifluormethylové
skupiny, methylové skupiny, methoxyskupiny
a NR(30)R(31),
R(30) a R(31)
atom vodíku nebo methylovou
skupinu,
- R(23) atom vodíku nebo methylovou skupinu
nebo
- R(3) $-C\equiv CR(45)$,
R(45) fenylovou skupinu, která je nesubstituovaná nebo
substituovaná 1 až 3 substituenty zvolenými ze
skupiny sestávající z atomu fluoru, atomu chloru,
trifluormethylové skupiny, methylové skupiny, me-
thoxyskupiny a NR(52)R(53),
R(52) a R(53)
atom vodíku nebo methylovou skupinu,
- R(4) a R(5)
nezávisle na sobě atom vodíku, hydroxylovou skupinu ne-
bo NHR(60),
R(60) alkylovou skupinu obsahující 1 až 4 atomy uhlíku,
- příčemž však alespoň jeden ze substituentů R(2), R(3), R(4)
a R(5) se musí rovnat hydroxylové skupině,
- jakož i jejich farmaceuticky přijatelných solí.

Mimořádně výhodné jsou sloučeniny obecného vzorce I,

ve kterém znamená:

R(1) R(5)-CO,

R(6) alkylovou skupinu obsahující 1 až 4 atomy uhlíku
nebo trifluormethylovou skupinu,

R(2) jako je definováno R(1) nebo atom vodíku, hydroxylovou
skupinu, atom fluoru, atom chloru, atom bromu, atom jo-
du, alkylovou skupinu obsahující 1 až 8 atomů uhlíku
nebo trifluormethylovou skupinu

nebo

R(2) -SR(18) nebo -OR(18),

R(18) pyridylovou skupinu, která je připojena přes atom
uhlíku nebo atom dusíku a která je nesubstituova-
ná nebo substituovaná 1 až 3 substituenty zvole-
nými ze skupiny sestávající z atomu fluoru, atomu
chloru, trifluormethylové skupiny, methylové sku-
piny, methoxyskupiny, hydroxylové skupiny, amino-
skupiny, methylaminoskupiny a dimethylaminoskupi-
ny

nebo

R(2) R(33)X-,

X atom kyslíku nebo atom síry,

R(33) alkylovou skupinu obsahující 1 až 8 atomů uhlíku
nebo $-C_nH_{2n}-R(36)$,

n nulu nebo číslo jedna,

R(36) fenylovou skupinu, která není substituova-
ná nebo je substituovaná 1 až 3 substituen-
ty zvolenými ze skupiny sestávající z atomu
fluoru, atomu chloru, trifluormethylové sku-
piny, methylové skupiny, methoxyskupiny a
NR(37)R(38),

R(37) a R(38)

atom vodíku nebo methylovou skupinu,

R(3) atom vodíku, hydroxylovou skupinu, atom fluoru, atom
chloru, atom bromu, atom jodu, alkylovou skupinu obsa-
hující 1 až 8 atomů uhlíku, trifluormethylovou skupi-
pinu nebo $-C_nH_{2n}R(15)$,

n nulu, číslo jedna nebo dvě,

~~R(15) fenylou skupinu, která není substituovaná nebo~~
je substituovaná 1 až 3 substituenty zvolenými
ze skupiny sestávající z atomu fluoru, atomu chlo-
ru, trifluormethylové skupiny, methylové skupiny,
methoxyskupiny a NR(16)R(17),
R(16) a R(17)

atom vodíku nebo methylovou skupinu

nebo

R(3) R(21)-SO_m,

m číslo dvě,

R(21) alkylovou skupinu obsahující 1 až 4 atomy uhlíku
nebo trifluormethylovou skupinu,

R(4) a R(5)

nezávisle na sobě atom vodíku, hydroxylovou skupinu ne-
bo NHR(60),

R(60) alkylovou skupinu obsahující 1 až 4 atomy uhlíku,

přičemž však alespoň jeden ze substituentů R(2), R(3), R(4)
a R(5) se musí rovnat hydroxylové skupině,

jakož i jejich farmaceuticky přijatelných solí.

Pod pojmem heteroarylová skupina obsahující 1 až 9 ato-
mů uhlíku se rozumí zejména zbytky, které se odvozují od fe-
nylu nebo naftylu, ve kterých je jedna nebo více CH skupin
nahrazeno atomem dusíku nebo/a ve kterých jsou nejméně dvě
sousední CH skupiny nahrazeny (za tvorby pětičlenného aroma-
tického kruhu) atomem síry, NH skupinou nebo atomem kyslíku.
Dále mohou též být jeden nebo oba atomy kondenzačního místa
bicyklických zbytků (jako v indolizinylovém zbytku) nahrazeny
atomy dusíku.

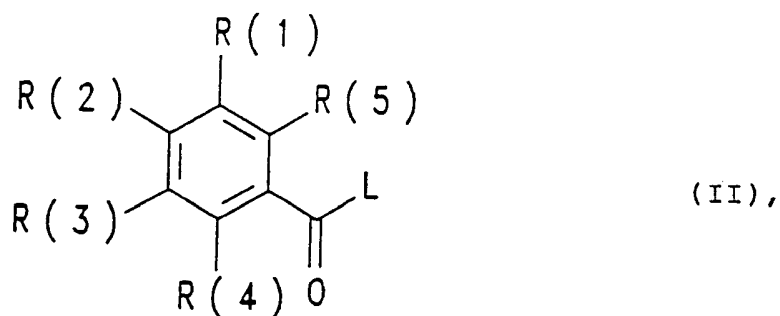
Jako heteroarylové skupiny přicházejí v úvahu zejména
furanylová skupina, thienylová skupina, pyrrolylová skupina,
imidazolylová skupina, pyrazolylová skupina, triazolylová

skupina, tetrazolylová skupina, oxazolylová skupina, isoxazolylová skupina, thiazolylová skupina, isothiazolylová skupina, pyridylová skupina, pyrazinylová skupina, pyrimidinylová skupina, pyridazinylová skupina, indolylová skupina, indazolylová skupina, chinolylová skupina, isochinolylová skupina, ftalazinylová skupina, chinokalinylová skupina, chinazolinyllová skupina, cinnolinyllová skupina.

Obsahuje-li jeden ze substituentů R(1) až R(60) jeden nebo více středů asymetrie, mohou tyto být v konfiguraci jak S tak také R. Sloučeniny se mohou vyskytovat jako optické izomery, jako diastereomery, jako racemáty nebo jako jejich směsi.

Uvedené alkylové skupiny mohou mít jak přímý tak rozvětvený řetězec.

Vynález se dále týká způsobu výroby sloučeniny obecného vzorce I, který spočívá v tom, že se sloučenina obecného vzorce II



ve kterém

R(1) až R(5) mají shora uvedený význam a

L je lence nukleofilně substituovatelná odstupující skupina,

nechá reagovat s guanidinem.

Aktivované deriváty kyseliny obecného vzorce II, ve kterém L znamená alkoxyskupinu, s výhodou methoxyskupinu, fenoxyskupinu, fenylthioskupinu, methylthioskupinu, 2-pyridylthioskupinu, dusíkatý heterocyklus, s výhodou 1-imidazolyl, se s výhodou získají o sobě známým způsobem z příslušných chloridů karboxylových kyselin obecného vzorce II, ve kterém L znamená atom chloru, které se opět získávají o sobě známým způsobem z příslušných karboxylových kyselin obecného vzorce II, ve kterém L znamená hydroxylovou skupinu, například s thionylchloridem.

Kromě chloridů karboxylové kyseliny obecného vzorce II, ve kterém L znamená atom chloru, je možno vyrobit i další aktivované deriváty kyseliny obecného vzorce II o sobě známým způsobem přímo z příslušných derivátů benzoové kyseliny obecného vzorce II, ve kterém L znamená OH, jako například methylestery obecného vzorce II, ve kterém L znamená OCH_3 , působením plynného chlorovodíku v methanolu, imidazolidy obecného vzorce II působením karbonyldiimidazolu ($\text{L} = 1\text{-imidazolyl}$, Staab, Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 1, 351 až 367 (1962)), smíšené anhydridy obecného vzorce II pomocí $\text{Cl-COCC}_2\text{H}_5$ nebo tosylchloridu v přítomnosti triethylaminu v inertním rozpouštědle, jakož i aktivace benzoových kyselin dicyklohexylkarbodiimidem (DCC) nebo $\text{O-((kyano(ethoxykarbonyl)methylen)amino)-1,1,3,3-tetramethyluroniumtetrafluorborátem}$ ("TOTU") (Proceedings of the 21. European Peptide Symposium, Peptides 1990, vydavatelé E. Giralt a D. Andreu, Escom, Leiden, 1991). Řada vhodných metod pro výrobu aktivovaných derivátů karboxylové kyseliny obecného vzorce II je uvedena s odkazem na literární prameny v J. March, Advanced Organic Chemistry, třetí vydání (John Wiley and Sons, 1985) str. 350.

Reakce aktivovaného derivátu karboxylové kyseliny obecného vzorce II s guanidinem probíhá o sobě známým způsobem v protickém nebo aprotickém polárním ale inertním organickém

rozpouštědlo. Přitom se při reakci methylesteru kyseliny benzoové obecného vzorce II, ve kterém L znamená OMe, s guanidinem osvědčil methanol, isopropanol nebo tetrahydrofuran o 20 °C až teplotě varu těchto rozpouštědel. Při většině reakcí sloučenin obecného vzorce II s guanidinem prostým soli se pracovalo s výhodou v aprotických inertních rozpouštědlech jako tetrahydrofuranu, dimethoxyethanu nebo dioxanu. Při reakci sloučeniny obecného vzorce II s guanidinem se však může použít také voda s použitím báze, jako například hydroxidu sodného, jako rozpouštědlo.

Když L znamená atom chloru, pracuje se s výhodou za přídavku sloučeniny vázající kyselinu, například ve formě přebytkového guanidinu k vázání kyseliny halogenvodíkové.

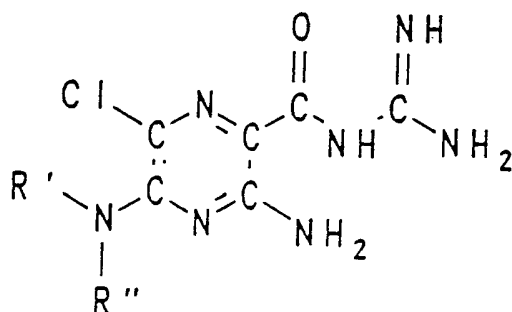
Část příslušných derivátů kyseliny benzoové obecného vzorce II je známa a v literatuře popsána. Neznámé sloučeniny obecného vzorce II mohou být vyrobeny podle metod známých z literatury. Získané benzoové kyseliny se nechají zreagovat podle některé ze shora popsaných variant způsobu na sloučeniny obecného vzorce I podle vynálezu.

Zavedení substituentů do polohy 3, 4 a 5 se daří z literatury známými metodami palládiem zprostředkovaného cross-couplingu arylhalogenidů popřípadě aryltriflatů například s organostannany, kyselinami organického boru, organoborany, sloučeninami organické mědi, popřípadě organického zinku.

Benzoylguanidiny obecného vzorce I jsou obecně slabé báze a mohou vázat kyseliny za tvorby solí. Jako adiční soli s kyselinami přicházejí v úvahu soli všech farmakologicky přijatelných kyselin, například halogenidy, zejména hydrochloridy, laktaty, sulfaty, citratty, tartratty, acetaty, fosfaty, methylsulfonaty, p-toluensulfonaty.

Sloučeniny obecného vzorce I jsou substituované acylguanidiny.

Nejvýznačnějším zástupcem acylguanidinů je pyrazinderivat amilorid, který nachází využití v medicíně jako diuretikum šetřící kalium. V literatuře je popsána řada dalších sloučenin amiloridového typu, jako například dimethylamilorid nebo ethylisopropylamilorid.



amilorid: R', R'' znamená atom vodíku

dimethylamilorid: R', R'' znamená methylovou skupinu

ethylisopropylamilorid: R' znamená ethylovou skupinu,

R'' znamená isopropylovou skupinu

Kromě toho jsou známy pokusy, které poukazují na antiarytmické vlastnosti amiloridu (Circulation 79, 1257 až 63, 1989). Jeho širokému využití jako antiarytmika však brání skutečnost, že tento účinek je jen málo výrazný a je doprovázen účinkem saluretickým a snižujícím krevní tlak, přičemž tyto vedlejší účinky jsou při léčbě poruch srdečního rytmu nežádoucí.

Antiarytmické vlastnosti amiloridu byly zjištěny také při pokusech na izolovaných zvířecích srdcích (Eur.

Heart. J. 9 (dodat. 1), 167 (1988) (book of abstracts)). Tak bylo například zjištěno na krysích srdcích, že uměle vyvolaná fibrilace komor mohla být amiloridem zcela potlačena. Ještě silnější než amilorid byl při tomto pokusu shora uvedený derivát amiloridu ethylisopropylamilorid.

V US patentovém spisu 5 091 394 (HOE 89/F 283) jsou popsány benzoylguanidiny, které nesou v poloze odpovídající zbytku R(1) atom vodíku. V německé patentové přihlášce P 42 04 575.4 (HOE 92/F 034) jsou navrženy benzoylguanidiny, ve kterých však substituenty nemají význam nárokový podle přítomného vynálezu.

V US patentu 3 780 027 jsou nárokovány acylguanidiny, které jsou strukturálně podobné sloučeninám obecného vzorce I a jsou odvozeny od kličkových diuretik jako bumetanidu. V soula-
du s tím se o těchto sloučeninách uvádí, že mají silnou salidiuretickou účinnost.

Bylo proto překvapující, že sloučeniny podle vynálezu nemají žádné nežádoucí a nevýhodné salidiuretické vlastnosti, avšak mají velmi dobré antiarytmické vlastnosti, které jsou důležité pro léčbu nemocí, které se vyskytují například při výskytu nedostatku kyslíku. Sloučeniny podle vynálezu se v důsledku svých farmakologických vlastností znamenitě hodí jako antiarytmická léčiva s kardioprotektivní složkou pro profylaxi infarktu a léčbu infarktu jakož i pro léčbu anginy pectoris, přičemž také preventivně potlačují nebo silně omezují patofyziologické pochody při vzniku ischemicky indukovaných poškození, zejména při vyvolání ischemicky indukovaných srdečních arytmií. Vzhledem k jejich ochranným účinkům proti patologickým hypoxickým a ischemickým situacím mohou být sloučeniny podle vynálezu obecného vzorce I v důsledku inhibice buněčného výměnného mechanismu Na^+/H^+ použity jako léčiva k léčbě akutních nebo sekundárně indukovaných nemocí. To se

týká jejich použití jako léčiva pro chirurgické výkony například při transplantacích orgánů, přičemž tyto sloučeniny mohou být použity jak pro ochranu orgánů v dárci před a během odběru, pro ochranu odebraných orgánů například při jejich zpracování fyziologickou lázní nebo uložení ve fyziologickém roztoku. Sloučeniny podle vynálezu jsou též cennými, ochranně působícími léčivy při provádění angioplastických chirurgických výkonů například na srdci jakož i na periferních cévách. Vzhledem ke svému ochrannému působení proti ischemicky indukovaným poškozením se sloučeniny podle vynálezu hodí též jako léčiva k léčbě nervového systému, zejména centrálního nervového systému, přičemž se hodí např. k léčbě záchvatu mrtvice nebo edemu mozku. Kromě toho se sloučeniny obecného vzorce I podle vynálezu hodí též k léčbě různých forem šoku, jako například alergického, kardiogenního, hypovolemického a bakteriálního šoku.

Mimo to se vyznačují sloučeniny obecného vzorce I podle vynálezu silně inhibičním účinkem na proliferaci buněk, například buněčnou proliferaci fibroblastů a proliferaci buněk hladkých svalů cév. Z toho důvodu přicházejí sloučeniny obecného vzorce I v úvahu jako cenná léčiva pro nemoci, u kterých představuje buněčná proliferace primární nebo sekundární příčinu, a mohou být proto použita jako antiaterosklerotika, prostředky proti pozdním diabetickým komplikacím, rakovinovým onemocněním, fibrotickým onemocněním jako fibrose plic, fibrose jater nebo fibrose ledvin, hypertrofiím a hyperplasiím orgánů, zejména při hyperplasii prostaty, popřípadě hypertrofii prostaty.

Sloučeniny podle vynálezu jsou účinnými inhibitory buněčného antiportaru natrium-protonů (Na^+/H^+ -exchanger), který je u řady chorob (esenciální hypertonie, ateroskleróza, cukrovka atd.) zvýšen i v takových buňkách, které jsou snadno přístupné pro měření, jako například v erytrocytech, trombocytech nebo leu-

kocytach. Sloučeniny podle vynálezu se proto hoří jako vynikající a jednoduché vědecké nástroje, například při jejich použití jako diagnostika ke zjištění a rozlišení určitých forem hypertonie ale též aterosklerózy, cukrovky, proliferativních onemocnění atd. Kromě toho se sloučeniny obecného vzorce I hoří pro preventivní terapii k zamezení vzniku vysokého krevního tlaku, například esenciální hypertonie.

Oproti známým sloučeninám jsou sloučeniny podle vynálezu výrazně lépe rozpustné ve vodě. Proto se podstatně lépe hoří pro nitrožilní aplikace.

Léčiva, která obsahují sloučeninu obecného vzorce I, se mohou přitom aplikovat orálně, parenterálně, intravenózně, rektálně nebo inhalací, přičemž vhodná forma aplikace závisí od příslušného stavu onemocnění. Sloučeniny podle vynálezu se mohou přitom používat samostatně nebo společně s pomocnými farmaceutickými látkami, a sice jak ve veterinární tak také v humánní medicíně.

Které pomocné látky jsou pro žádanou formu léčiva vhodné, je pro odborníka vzhledem k jeho odborným znalostem běžné. Kromě rozpouštědel, želatinačních prostředků, základů pro čípky, tabletovacích pomocných látek a jiných nosičů účinných látek mohou být použity například antioxidantní prostředky, dispergační prostředky, emulgátory, odpěňovače, chuťové korigencie, konzervační prostředky, solubilizátory nebo barviva.

Pro orální aplikační formu se aktivní sloučeniny smíchají s vhodnými pomocnými látkami, jako nosiči, stabilizátory nebo inertními ředidly, a obvyklými metodami se zpracují na vhodné aplikační formy, jako tablety, tobolky, vodné, alkoholické nebo olejové roztoky. Jako inertní nosič se může použít například arabská guma, oxid hořečnatý, uhličitan hořečnatý, fosforečnat draselný, mléčný cukr, glukosa nebo škrob, zejména kukuřičný škrob. Přitom může být přípravek jak

ve formě suchého tak také vlhkého granulátu. Jako olejovité nosiče nebo rozpouštědla přicházejí v úvahu například rostlinné nebo živočišné oleje, jako slunečnicový olej nebo rybí tuk.

Pro subkutánní nebo intravenózní aplikaci se aktivní sloučeniny rozpustí, suspendují nebo emulgují, popřípadě s k tomu obvyklými látkami, jako solubilizátory, emulgátory nebo dalšími pomocnými látkami. Jako rozpouštědlo přichází v úvahu například: voda, fyziologický roztok nebo alkoholy, např. ethanol, propanol, glycerin, kromě toho též roztoky cukru, jako roztoky glukosy nebo mannitolu, ale také směs různých druhů uvedených rozpouštědel.

Jako farmaceutický přípravek pro aplikaci ve formě aerosolů nebo sprejů jsou vhodné například roztoky, suspenze nebo emulze účinné látky obecného vzorce I ve farmaceuticky neškodném rozpouštědle, jako zejména v ethanolu nebo ve vodě nebo ve směsi těchto rozpouštědel.

Přípravek může obsahovat podle potřeby také ještě jiné farmaceutické pomocné látky, jako tenzidy, emulgátory a stabilizátory jakož i nosný plyn. Takový přípravek obsahuje účinnou látku obvykle v koncentraci přibližně 0,1 až 10, zejména přibližně 0,3 až 3 hmotnostních %.

Dávkování aplikované účinné látky obecného vzorce I a četnost aplikace závisí na síle a délce účinnosti použitých sloučenin, kromě toho též od druhu a závažnosti léčené nemoci jakož i od pohlaví, stáří, hmotnosti a individuálních příznaků savce, který má být léčen.

V průměru činí denní dávka sloučeniny obecného vzorce I pro pacienta o hmotnosti přibližně 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. Při akutním vypuknutí nemoci, například bezprostředně po srdečním infarktu, mohou být zapotřebí i vyšší a především častější dávky, např. až do 4 jednotlivých dávek za den. Zejména při intravenózním použití, jako při pacientu s infarktem na stanici intenzivní péče, může být zapotřebí až do 200 mg za den.

Experimentální část

Obecný předpis pro výrobu benzoylguanidinů obecného vzorce I
Varianta A: z benzoových kyselin obecného vzorce II, ve kterém L znamená hydroxylovou skupinu

1 ekvivalent derivátu benzoové kyseliny obecného vzorce II se rozpustí, popřípadě suspenduje v bezvodém tetrahydrofuranu (5 ml/mmol) a pak se smísí s 1,1 ekvivalentu karbonyldiimidazolu. Směs se míchá 2 hodiny při teplotě místnosti, načež se do reakčního roztoku vnese 5 ekvivalentů guanidinu. Míchá se přes noc a pak se oddestiluje tetrahydrofuran za sníženého tlaku v rotační odparce, smíchá se s vodou, pomocí 2N HCl se upraví na pH 5 až 7 a vytvořený benzoylguanidin obecného vzorce I se odfiltruje. Takto získané benzoylguanidiny se mohou převést působením vodné, methanolicke nebo etherické kyseliny solné nebo jiných farmakologicky přijatelných kyselin na příslušné soli.

Obecný předpis pro výrobu benzoylguanidinů obecného vzorce I
Varianta B: z alkylesterů benzoové kyseliny obecného vzorce II, ve kterém L znamená O-alkylovou skupinu

1 ekvivalent alkylesteru benzoové kyseliny obecného vzorce II jakož i 5 ekvivalentů guanidinu ve formě volné báze se rozpustí v isopropanolu nebo tetrahydrofuranu a vaří se až do úplného zreagování (kontrola chromatografií na tenké vrstvě) pod zpětným chladičem (reakční doba 2 až 5 hodin). Rozpouštědlo se oddestiluje za sníženého tlaku v rotační odparce, vyjme

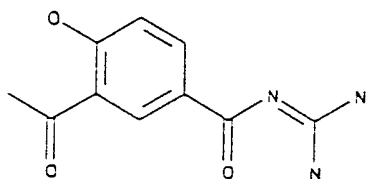
se do ethylacetátu a promyje se třikrát roztokem hydrogenuhličitanu sodného. Vysuší se nad síranem sodným, rozpouštědlo se oddestiluje ve vakuu a chromatografuje se na silikagelu použitím vhodného elučního činidla, například směsi ethylacetátu s methanolem v poměru 5 : 1.

(Tvorba soli viz varianta A)

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1

3-acetyl-4-hydroxybenzoylguanidin



1 a)

4-acetokxybenzoová kyselina byla převedena Friesovým přesmykem pomocí 3 ekvivalentů chloridu hlinitého při 140 °C na 3-acetyl-4-hydroxybenzoovou kyselinu.

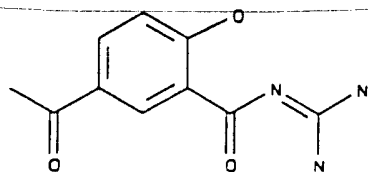
1 b)

1 ekvivalent 3-acetyl-4-hydroxybenzoové kyseliny se nechal reagovat podle varianty A s 1,1 ekvivalentu karbonyldiimidazolu a 5 ekvivalenty guanidinu.

Bezbarvé krystaly, teplota tání 210 až 221 °C

Příklad 2

3-acetyl-6-hydroxybenzoylguanidinhydrochlorid

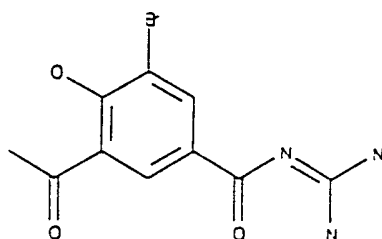


1 ekvivalent 3-acetyl-5-hydroxybenzoové kyseliny se nechal reagovat podle varianty A s 1,1 ekvivalentu karbodiimidazolu a 5 ekvivalenty guanidinu a izoloval se ve formě hydrochloridu.

Bezbarvé krystaly, teplota tání 170 až 180 °C

Příklad 3

3-acetyl-5-brom-4-hydroxybenzoylguanidinhydrochlorid



3 a)

Methylester 3-acetyl-4-hydroxybenzoové kyseliny se nechal reagovat v chlorbenzenu s 1,1 ekvivalentu N-bromsukcinimidu a stopovým množstvím azobisisobutyronitrilu na methylester 3-acetyl-5-brom-4-hydroxybenzoové kyseliny.

Bezbarvé krystaly, teplota tání 106 až 108 °C

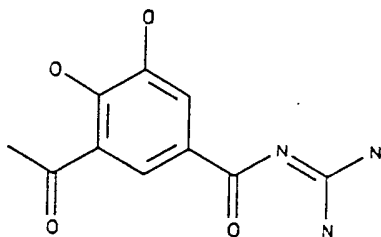
3 b)

Ester ze stupně 3 a) byl převeden podle varianty B na guanidid a izoloval se ve formě hydrochloridu.

Krystaly, teplota tání za rozkladu

Příklad 4

3-acetyl-5-chlor-4-hydroxybenzoylguanidinhydrochlorid



4 a)

1 ekvivalent 4-acetoxi-3-chlorbenzoové kyseliny se smísil s 3 ekvivalenty chloridu hlinitého a zahříval se 1 hodinu při 140 °C. Zpracováním s 2M HCl se získala 3-acetyl-5-chlor-4-hydroxybenzoová kyselina.

Žluté krystaly, teplota tání 226 až 234 °C

4 b)

Benzoová kyselina ze stupně 4 a) se převedla podle varianty A na guanidid a izolovala se jako hydrochlorid.

Nažloutlé krystaly, teplota tání 198 až 203 °C

Farmakologické údaje:

Inhibice exchangeru Na^+/H^+ králičích erytrocytů

Bílí novozélandští králíci dostali standardní stravu s 2 % cholesterolu po dobu šesti týdnů, aby se zaktivizovala výměna Na^+/H^+ a tak se mohl stanovit plamenným fotometrem pří-
vod Na^+ do erytrocytů cestou výměny Na^+/H^+ . Krev byla odebrána

z ušních tepen a byla učiněna nesráživou pomocí 25 IE draselné soli heparinu. Část každého vzorku byla použita k dvojitému stanovení hematokritu odstředěním. Alikvotní podíly po 100 μ l sloužily k měření výchozího obsahu Na^+ erytrocytů.

Ke stanovení přívodu sodíku senzitivního na amilorid bylo 100 μ l každého krevního vzorku inkubováno v 5 ml hyperosmolárního solnosacharosového média (mmol/l: 140 NaCl, 3 KCl, 150 sacharosy, 0,1 quabainu, 20 tris-hydroxymethylaminomethanu) při pH 7,4 a 37 °C. Erytrocyty se pak promyly třikrát ledovým roztokem MgCl_2 a quabainu (mmol/l: 112 MgCl_2 , 0,1 quabainu) a hemolyzovaly se v 2 ml destilované vody. Vnitrobuněčný obsah dusíku byl stanoven plamenným fotometrem.

Čistý přívod Na^+ byl vypočten z rozdílu mezi výchozími hodnotami sodíku a obsahem sodíku v erytrocytech po inkubaci. Amiloridem inhibovatelný přívod sodíku byl zjištěn z rozdílu obsahu sodíku v erytrocytech po inkubaci s nebo bez amiloridu 3×10^{-4} mol/l. Tímto způsobem bylo též postupováno u sloučenin podle vynálezu.

Výsledky

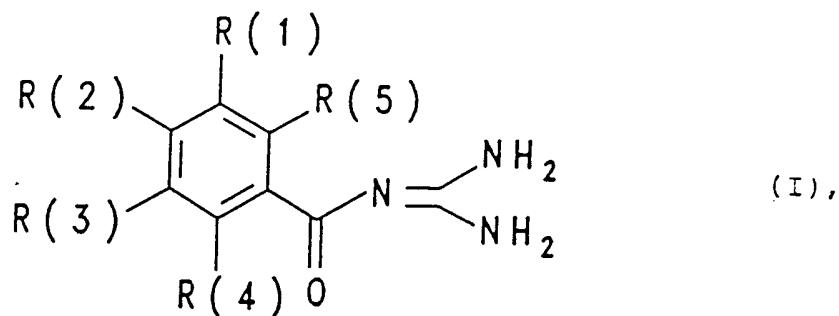
Inhibice exchangeru Na^+/H^+

Příklad IC_{50} mol/l

1	2×10^{-6}
2	10×10^{-6}
3	$>10 \times 10^{-6}$
4	2 až 3×10^{-6}

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Substituovaný benzoylguanidin obecného vzorce I



ve kterém znamená:

R(1) R(6)-CO nebo R(7)R(8)N-CO,

R(6) alkylovou skupinu obsahující 1 až 8 atomů uhlíku, perfluoralkylovou skupinu obsahující 1 až 8 atomů uhlíku, alkenylovou skupinu obsahující 3 až 8 atomů uhlíku nebo $-C_nH_{2n}-R(9)$,
n nulu, číslo jedna, dvě, tři nebo čtyři,

R(9) cykloalkylovou skupinu obsahující 3 až 8 atomů uhlíku, fenylovou skupinu, bifenylylovou skupinu nebo naftylovou skupinu, přičemž aromáty nejsou substituovány nebo jsou substituovány 1-3 substituenty zvolenými ze skupiny sestávající z atomu fluoru, atomu chloru, skupiny CF_3 , methylové skupiny, methoxyskupiny a $NR(10)R(11)$,

R(10) a R(11)

atom vodíku, alkylovou skupinu obsahující 1 až 4 atomy uhlíku nebo perfluoralkylovou skupinu obsahující 1 až 4 atomy uhlíku,

R(7) atom vodíku, alkylovou skupinu obsahující 1 až 8 atomů uhlíku, perfluoralkylovou skupinu obsahující 1 až 8 atomů uhlíku, alkylovou skupinu obsahující 3 až 8 atomů uhlíku nebo $-C_nH_{2n}-R(12)$,
n nulu, číslo jedna, dvě, tři nebo čtyři,

R(12) cykloalkylovou skupinu obsahující 3 až 8 atomů uhlíku, fenylovou skupinu, bifenylylovou skupinu nebo naftylovou skupinu, přičemž aromáty nejsou substituovány nebo jsou substituovány 1 až 3 substituenty zvolenými ze skupiny sestávající z atomu fluoru, atomu chloru, trifluormethylové skupiny, methylové skupiny, methoxyskupiny a NR(13)R(14),

R(13) a R(14)

atom vodíku, alkylovou skupinu obsahující 1 až 4 atomy uhlíku nebo perfluoralkylovou skupinu obsahující 1 až 4 atomy uhlíku,

R(8) atom vodíku, alkylovou skupinu obsahující 1 až 4 atomy uhlíku nebo perfluoralkylovou skupinu obsahující 1 až 4 atomy uhlíku
nebo

R(7) a R(8) dohromady

4 nebo 5 methylenových skupin, z nichž jedna methylenová skupina může být nahrazena

- atomem kyslíku, atomem síry, iminoskupinou, skupinou $N-CH_3$ nebo N-benzylou skupinou,
- R(2) jak je definováno R(1) nebo atom vodíku, hydroxylovou skupinu, atom fluoru, atom chloru, atom bromu, atom jodu, kyanoskupinu, nitroskupinu, alkylovou skupinu obsahující 1 až 8 atomů uhlíku, perfluoralkylovou skupinu obsahující 1 až 8 atomů uhlíku, alkenylovou skupinu obsahující 3 až 8 atomů uhlíku nebo $-C_nH_{2n}R(15)$,
n nulu, číslo 1, dvě, tři nebo čtyři,
- R(15) cykloalkylovou skupinu obsahující 3 až 8 atomů uhlíku, fenylovou skupinu, bifenylylovou skupinu nebo naftylovou skupinu, přičemž aromáty nejsou substituovány nebo jsou substituovány 1 až 3 substituenty zvolenými ze skupiny sestávající z atomu fluoru, atomu chloru, skupiny CF_3 , methylové skupiny, methoxyskupiny a $NR(16)R(17)$,
R(16) a R(17)
atom vodíku, alkylovou skupinu obsahující 1 až 4 atomy uhlíku nebo perfluoralkylovou skupinu obsahující 1 až 4 atomy uhlíku
nebo
- R(2) heteroarylovou skupinu obsahující 1 až 9 atomů uhlíku, která je připojena přes atom uhlíku nebo přes atom dusíku a je nesubstituovaná nebo substituovaná 1 až 3 substituenty zvolenými ze skupiny sestávající z atomu fluoru, atomu chloru, skupiny CF_3 , methylové skupiny, methoxyskupiny, hydroxyskupiny, aminoskupiny, methylaminoskupiny a dimethylaminoskupiny
nebo
- R(2) $-SR(18)$, $-OR(18)$, $-NR(18)R(19)$ nebo $-CR(18)R(19)R(20)$,
R(18) $-C_aH_{2a}-(C_1-C_9)$ -heteroarylovou skupinu,
která je nesubstituovaná nebo substituovaná 1 až 3 substituenty zvolenými ze skupiny sestávající z atomu fluoru, atomu chloru, skupiny CF_3 , methylové skupiny, methoxyskupiny, hydroxyskupiny, aminoskupiny, me-

- thylaminoskupiny, dimethylaminoskupiny,
a nulu, číslo jedna nebo dvě,
R(19) a R(20)
nezávisle na sobě jak je definováno R(18)
nebo atom vodíku, alkylovou skupinu obsa-
hující 1 až 4 atomy uhlíku nebo perfluoral-
kylovou skupinu obsahující 1 až 4 atomy uh-
líku
- nebo
- R(2) R(21)-SO_m nebo R(22)R(23)N-SO₂-,
m číslo jedna nebo dvě,
R(21) alkylovou skupinu obsahující 1 až 8 atomů uhlíku,
perfluoralkylovou skupinu obsahující 1 až 8 ato-
mů uhlíku, alkenylovou skupinu obsahující 3 až
8 atomů uhlíku nebo -C_nH_{2n}-R(24),
n nulu, číslo jedna, dvě, tři nebo čtyři,
R(24) cykloalkylovou skupinu obsahující 3 až 8
atomů uhlíku, fenylovou skupinu, bifenyly-
lovou skupinu nebo naftylovou skupinu, při-
čemž aromáty nejsou substituovány nebo jsou
substituovány 1 až 3 substituenty zvolenými
ze skupiny sestávající z atomu fluoru, ato-
mu chloru, skupiny CF₃, methylové skupiny,
methoxyskupiny a NR(27)R(28),
R(27) a R(28)
atom vodíku, alkylovou skupinu obsa-
hující 1 až 4 atomy uhlíku, perfluor-
alkylovou skupinu obsahující 1 až 4
atomy uhlíku,
- R(22) atom vodíku, alkylovou skupinu obsahující 1 až 8 atomů
uhlíku, perfluoralkylovou skupinu obsahující 1 až 8 a-
tomů uhlíku, alkenylovou skupinu obsahující 3 až 8 ato-
mů uhlíku nebo C_nH_{2n}-R(29),
n nulu, číslo jedna, dvě, tři nebo čtyři,
R(29) cykloalkylovou skupinu obsahující 3 až 8 atomů

uhlíku, fenylovou skupinu, bifenylylovou skupinu
nebo naftylovou skupinu, přičemž aromáty nejsou
substituovány nebo jsou substituovány 1 až 3 sub-
stituenty zvolenými ze skupiny sestávající z ato-
mu fluoru, atomu chloru, skupiny CF_3 , methylové
skupiny, methoxyskupiny a $\text{NR}(30)\text{R}(31)$,
 $\text{R}(30)$ a $\text{R}(31)$

atom vodíku, alkylovou skupinu obsahující
1 až 4 atomy uhlíku nebo perfluoralkylovou
skupinu obsahující 1 až 4 atomy uhlíku,

$\text{R}(23)$ atom vodíku, alkylovou skupinu obsahující 1 až 4 atomy
uhlíku nebo perfluoralkylovou skupinu obsahující 1 až
3 atomy uhlíku
nebo

$\text{R}(22)$ a $\text{R}(23)$

dohromady 4 nebo 5 methylenových skupin, z nichž
jedna methylenová skupina může být nahrazena ato-
mem kyslíku, atomem síry, iminoskupinou, skupinou
 N-CH_3 nebo N-benzylovou skupinou

nebo

$\text{R}(2)$ $\text{R}(33)\text{X-}$,

X atom kyslíku, atom síry, $\text{NR}(34)$, $(\text{D}=\text{O})\text{A-}$ nebo
 $\text{NR}(34)\text{C}=\text{MN}^{(*)}\text{R}(35)\text{-}$,

M atom kyslíku nebo atom síry,

A atom kyslíku nebo $\text{NR}(34)$,

D atom uhlíku nebo SO ,

$\text{R}(33)$ alkylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku,
alkenylovou skupinu obsahující 3 až 8 ato-
mů uhlíku, $(\text{CH}_2)_b\text{C}_d\text{F}_{2d+1}$ nebo $-\text{C}_n\text{H}_{2n}\text{R}(36)$,
b nulu nebo číslo jedna,
d číslo jedna, dvě, tři, čtyři, pět,
šest nebo sedm,
n nulu, číslo jedna, dvě, tři nebo čty-
ři,

$\text{R}(36)$ cykloalkylovou skupinu obsahující 3

až 8 atomů uhlíku, fenylovou skupinu, bifenylylovou skupinu nebo naftylovou skupinu, přičemž aromáty nejsou substituovány nebo jsou substituovány 1 až 3 substituenty zvolenými ze skupiny sestávající z atomu fluoru, atomu chloru, skupiny CF_3 , methylové skupiny, methoxyskupiny a $\text{NR}(37)\text{R}(38)$,
 $\text{R}(37)$ a $\text{R}(38)$

atom vodíku, alkylovou skupinu obsahující 1 až 4 atomy uhlíku nebo perfluoralkylovou skupinu obsahující 1 až 4 atomy uhlíku,

$\text{R}(34)$ atom vodíku, alkylovou skupinu obsahující 1 až 4 atomy uhlíku nebo perfluoralkylovou skupinu obsahující 1 až 4 atomy uhlíku,

$\text{R}(35)$ definovaný jako $\text{R}(33)$

nebo

$\text{R}(33)$ a $\text{R}(34)$

dohromady 4 nebo 5 methylenových skupin, z nichž jedna methylenová skupina může být nahrazena atomem kyslíku, atomem síry, iminoskupinou, skupinou N-CH_3 nebo N-benzylovou skupinou,

přičemž A a $\text{N}^{(*)}$ jsou vázány na fenylové jádro benzoylguanidinové základní kostry,

nebo

$\text{R}(2)$ $-\text{SR}(40)$, $-\text{OR}(40)$, $-\text{NHR}(40)$, $-\text{NR}(40)\text{R}(41)$, $-\text{CHR}(40)\text{R}(42)$,
 $-\text{CR}(42)\text{R}(43)\text{OH}$, $-\text{C}\equiv\text{CR}(45)$, $-\text{CR}(46)=\text{CR}(45)$ nebo
 $-(\text{CR}(47)\text{R}(48))_{\text{u}}-\text{CO}-(\text{C}(\text{R}49)\text{R}(50))_{\text{v}}-\text{R}(44)$,

$\text{R}(40)$ a $\text{R}(41)$

nezávisle na sobě $-(\text{CH}_2)_p-(\text{CHOH})_q-(\text{CH}_2)_r-(\text{CHOH})_t-$
 $-\text{R}(51)$ nebo $-(\text{CH}_2)_p-\text{O}-(\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{O})_q-\text{R}(51)$,

$\text{R}(51)$ atom vodíku nebo methylovou skupinu

u číslo jedna, dvě, tři nebo čtyři,

v nulu, číslo jedna, dvě, tři nebo čtyři,
p, q a r

nezávisle na sobě nulu, číslo jedna, dvě,
tři nebo čtyři,

t číslo jedna, dvě, tři nebo čtyři,

R(42) a R(43)

nezávisle na sobě atom vodíku nebo alkylovou sku-
pinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku

nebo

R(42) a R(43)

dohromady s atomem uhlíku, kterým jsou nesený, cy-
kloalkylovou skupinu obsahující 3 až 8 atomů uh-
líku,

R(44) atom vodíku, alkylovou skupinu obsahující 1 až 6
atomů uhlíku, cykloalkylovou skupinu obsahující
3 až 8 atomů uhlíku, $-C_eH_{2e}-R(45)$,

e nulu, číslo jedna, dvě, tři nebo čtyři,

R(45) fenylovou skupinu, která je nesubstituovaná nebo
substituovaná 1 až 3 substituenty zvolenými ze
skupiny sestávající z atomu fluoru, atomu chloru,
skupiny CF_3 , methylové skupiny, methoxyskupiny a
NR(52)R(53),

R(52) a R(53)

atom vodíku nebo alkylovou skupinu obsahu-
jící 1 až 4 atomy uhlíku,

nebo

R(45) heteroarylovou skupinu obsahující 1 až 9 atomů
uhlíku, která je nesubstituovaná nebo substitu-
ovaná jako fenylová skupina,

nebo

R(45) alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku,
která je nesubstituovaná nebo substituovaná 1 až
3 hydroxylovými skupinami,

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

nezávisle na sobě atom vodíku nebo methylovou sku-
pinu,

nebo

R(2) R(55)-NH-SO₂-.

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

Y atom kyslíku, atom síry nebo N-R(58),

R(56) a R(57)

nezávisle na sobě atom vodíku, alkylovou skupinu obsahující 1 až 8 atomů uhlíku, alkenylovou skupinu obsahující 3 až 6 atomů uhlíku nebo -C_fH_{2f}-R(59),

f nulu, číslo jedna, dvě, tři nebo čtyři,

R(59) cykloalkylovou skupinu s 5 až 7 atomy uhlíku, fenylovou skupinu, která je nesubstituovaná nebo substituovaná 1 až 3 substituenty zvolenými ze skupiny sestávající z atomu fluoru, atomu chloru, skupiny CF₃, methoxyskupiny a alkylové skupiny obsahující 1 až 4 atomy uhlíku,

nebo

R(56) a R(57)

dohromady 4 nebo 5 methylenových skupin, z nichž jedna methylenová skupina může být nahražena atomem kyslíku, atomem síry, iminoskupinou, skupinou N-CH₃ nebo N-benzylovou skupinou,

R(58)

jako je definováno R(56) nebo se rovná amidinu,

R(3), R(4) a R(5) jsou nezávisle na sobě definovány jako R(1) nebo R(2),

přičemž však alespoň jeden ze substituentů R(2), R(3), R(4) a R(5) se musí rovnat hydroxylové skupině,

jakož i jen farmaceuticky přijatelné soli.

2. Sloučenina obecného vzorce I podle nároku I, ve kterém znamená:

R(1) R(6)-CO nebo R(7)R(8)N-CO,

R(6) alkylovou skupinu obsahující 1 až 8 atomů uhlíku, CF_3 , alkenylovou skupinu obsahující 3 až 8 atomů uhlíku, $-\text{C}_n\text{H}_{2n}-\text{R}(9)$,
n nulu nebo číslo jedna,

R(9) cykloalkylovou skupinu obsahující 3 až 8 atomů uhlíku, fenylovou skupinu, která není substituovaná nebo je substituovaná 1 až 3 substituenty ze skupiny sestávající z atomu fluoru, atomu chloru, skupiny CF_3 , methylové skupiny, methoxyskupiny a NR(10)R(11),
R(10) a R(11)

atom vodíku nebo methylovou skupinu,

R(7) atom vodíku, alkylovou skupinu obsahující 1 až 8 atomů uhlíku, CF_3 , alkenylovou skupinu obsahující 3 až 8 atomů uhlíku nebo $-\text{C}_n\text{H}_{2n}-\text{R}(12)$,
n nulu nebo číslo jedna,

R(12) cykloalkylovou skupinu obsahující 3 až 8 atomů uhlíku, fenylovou skupinu, která není substituovaná nebo je substituovaná 1 až 3 substituenty ze skupiny sestávající z atomu fluoru, atomu chloru, skupiny CF_3 , methylové skupiny, methoxyskupiny a NR(13)R(14),
R(13) a R(14)

atom vodíku nebo methylovou skupinu,

R(8) atom vodíku nebo methylovou skupinu,

R(2) jako je definováno R(1) nebo atom vodíku, hydroxylovou skupinu, atom fluoru, atom chloru, atom bromu, atom jodu, kyanoskupinu, nitroskupinu, alkylovou skupinu obsahující 1 až 8 atomů uhlíku, CF_3 , alkenylovou skupinu obsahující 3 až 8 atomů uhlíku nebo $-\text{C}_n\text{H}_{2n}-\text{R}(15)$,
n nulu, číslo 1 nebo 2,

R(15) cykloalkylovou skupinu obsahující 3 až 8 atomů uhlíku nebo fenylovou skupinu, která není substituovaná nebo je substituovaná 1 až 3 substituenty

ze skupiny sestávající z atomu fluoru, atomu chloru, skupiny CF_3 , methylové skupiny, methoxyskupiny a NR(16)R(17) ,

R(16) a R(17)

atom vodíku nebo methylovou skupinu,

nebo

R(2) heteroarylovou skupinu obsahující 1 až 9 atomů uhlíku, která je připojena přes atom uhlíku nebo atom dusíku a která je nesubstituovaná nebo substituovaná 1 až 3 substituenty ze skupiny sestávající z atomu fluoru, atomu chloru, skupiny CF_3 , methylové skupiny, methoxyskupiny, hydroxylové skupiny, aminoskupiny, methylaminoskupiny a dimethylaminoskupiny

nebo

R(2) $-\text{SR(18)}$, $-\text{OR(18)}$, $-\text{NR(18)R(19)}$ nebo $-\text{CR(18)R(19)R(20)}$,
 R(18) $-\text{C}_a\text{H}_{2a}-(\text{C}_1-\text{C}_9)$ -heteroarylovou skupinu, která je nesubstituovaná nebo substituovaná 1 až 3 substituenty ze skupiny sestávající z atomu fluoru, atomu chloru, skupiny CF_3 , methylové skupiny, methoxyskupiny, hydroxylové skupiny, aminoskupiny, methylaminoskupiny, dimethylaminoskupiny,
a nulu nebo číslo jedna,
 R(19) a R(20)

nezávisle na sobě jako je definováno R(18)
nebo atom vodíku nebo methylovou skupinu.

nebo

R(2) R(21)-SO_m nebo R(22)R(23)N-SO_2- ,
 m číslo dvě,
 R(21) alkylovou skupinu obsahující 1 až 8 atomů uhlíku, CF_3 , alkenylovou skupinu obsahující 3 až 8 atomů uhlíku nebo $-\text{C}_n\text{H}_{2n}-\text{R(24)}$,
 n nulu nebo číslo jedna,
 R(24) cykloalkylovou skupinu obsahující 3 až 8 atomů uhlíku nebo fenylovou skupinu, která není substituovaná nebo je substituovaná 1 až 3 substituenty zvolenými ze skupiny sestávající z atomu fluoru,

atomu chloru, skupiny CF_3 , methylové skupiny, methoxyskupiny a $\text{NR}(27)\text{R}(28)$,

$\text{R}(27)$ a $\text{R}(28)$

atom vodíku nebo methylovou skupinu,

$\text{R}(22)$ atom vodíku, alkylovou skupinu obsahující 1 až 8 atomů uhlíku, skupinu CF_3 , alkenylovou skupinu obsahující 3 až 8 atomů uhlíku nebo $-\text{C}_n\text{H}_{2n}\text{R}(29)$,
 n nulu nebo číslo jedna,

$\text{R}(29)$ cykloalkylovou skupinu obsahující 3 až 8 atomů uhlíku nebo fenylovou skupinu, která není substituovaná nebo je substituovaná 1 až 3 substituenty ze skupiny sestávající z atomu fluoru, atomu chloru, skupiny CF_3 , methylové skupiny, methoxyskupiny a $\text{NR}(30)\text{R}(31)$,

$\text{R}(30)$ a $\text{R}(31)$

atom vodíku nebo methylovou skupinu,

$\text{R}(23)$ atom vodíku nebo methylovou skupinu
nebo

$\text{R}(22)$ a $\text{R}(23)$

dohromady 4 nebo 5 methylenových skupin, z nichž jedna methylenová skupina může být nahražena atomem kyslíku, atomem síry, iminoskupinou, skupinou $\text{N}-\text{CH}_3$ nebo N -benzylovou skupinou.

nebo

$\text{R}(2)$ $\text{R}(33)\text{X}-$

X atom kyslíku, atom síry, $\text{NR}(34)$, $(\text{C}=\text{O})\text{A}-$ nebo $-\text{NR}(34)\text{C}=\text{MN}^{(*)}\text{R}(35)-$,

M atom kyslíku,

A atom kyslíku nebo $\text{NR}(34)$,

$\text{R}(33)$ alkylovou skupinu obsahující 1 až 8 atomů uhlíku, alkenylovou skupinu obsahující 3 až 8 atomů kyslíku, $(\text{CH}_2)_b\text{C}_d\text{F}_{2d+1}$ nebo $-\text{C}_n\text{H}_{2n}-\text{R}(36)$,

b nulu nebo číslo jedna,

d číslo jedna, dvě, tři, čtyři, pět, šest nebo sedm,

n nulu nebo číslo jedna,

R(36) cykloalkylovou skupinu obsahující 3 až 8 atomů uhlíku nebo fenylovou skupinu, která není substituovaná nebo je substituovaná 1 až 3 substituenty zvolenými ze skupiny sestávající z atomu fluoru, atomu chlóru, skupiny CF_3 , methylové skupiny, methoxyskupiny a $\text{NR}(37)\text{R}(38)$,

R(37) a R(38)

atom vodíku nebo methylovou skupinu,

R(34) atom vodíku nebo alkylovou skupinu obsahující 1 až 4 atomy uhlíku,

R(35) jako je definováno R(33)

nebo

R(33) a R(34)

dohromady 4 nebo 5 methylenových skupin, z nichž jedna methylenová skupina může být nahrazena atomem kyslíku, atomem síry, iminoskupinou, skupinou N-CH_3 nebo N-benzylovou skupinou,

přičemž A a N^*) jsou vázány na fenylové jádro benzoylguanidinové základní kostry,

nebo

R(2) $-\text{SR}(40)$, $-\text{OR}(40)$, $-\text{NHR}(40)$, $-\text{NR}(40)\text{R}(41)$, $-\text{CHR}(40)\text{R}(42)$, $-\text{CR}(42)\text{R}(43)\text{OH}$, $-\text{C}\equiv\text{CR}(45)$, $-\text{CR}(46)=\text{CR}(45)$ nebo

$-(\text{CR}(47)\text{R}(48))_u-\text{CO}-(\text{C}(\text{R}49)\text{R}(50))_v-\text{R}(44)$,

R(40) a R(41)

nezávisle na sobě $-(\text{CH}_2)_p-(\text{CHOH})_q-(\text{CH}_2)_r-(\text{CHOH})_t-$
 $-\text{R}(51)$ nebo $-(\text{CH}_2)_p-\text{O}-(\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{O})_q-\text{R}(51)$,

R(51) atom vodíku nebo methylovou skupinu,

u číslo jedna, dvě, tři nebo čtyři,

v nulu, číslo jedna, dvě, tři nebo čtyři,

p, q a r

nezávisle na sobě nulu, číslo jedna, dvě, tři nebo čtyři,

t číslo jedna, dvě, tři nebo čtyři,

R(42) a R(43)

nezávisle na sobě atom vodíku nebo alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku nebo společně s atomem, kterým jsou nesený, cykloalkylovou skupinu obsahující 3 až 8 atomů uhlíku,

R(44) alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, cykloalkylovou skupinu obsahující 3 až 8 atomů uhlíků nebo $-C_eH_{2e}-R(45)$,

e nulu, číslo jedna, dvě, tři nebo čtyři,

R(45) fenylovou skupinu, která není substituovaná nebo je substituovaná 1 až 3 substituenty zvolenými ze skupiny sestávající z atomu fluoru, atomu chloru, skupiny CF_3 , methylové skupiny, methoxyskupiny a NR(52)R(53), R(52) a R(53)

atom vodíku nebo methylovou skupinu,

nebo

R(45) heteroarylovou skupinu obsahující 1 až 9 atomů uhlíku, která není substituovaná nebo je substituovaná jako fenylová skupina,

nebo

R(45) alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, která je nesubstituovaná nebo substituovaná 1 až 3 hydroxylovými skupinami,

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

nezávisle na sobě atom vodíku nebo methylovou skupinu,

nebo

R(2) R(55)-NH-SO₂-,

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

Y atom kyslíku, atom síry nebo N-R(58),

R(56) a R(57)

nezávisle na sobě atom vodíku, alkylovou skupinu obsahující 1 až 8 atomů uhlíku, alkenylovou skupinu obsahující 3 až 6 atomů uhlíku nebo $-C_fH_{2f}-R(59)$,

f nulu nebo číslo jedna,

R(59) cykloalkylovou skupinu obsahující 5 až 7 atomů uhlíku nebo fenylovou skupinu, která je nesubstituovaná nebo substituovaná 1 až 3 substituenty zvolenými ze skupiny sestávající z atomu fluoru, atomu chloru, skupiny CF_3 , methoxyskupiny a alkylové skupiny obsahující 1 až 4 atomy uhlíku

nebo

R(56) a R(57)

dohromady 4 nebo 5 methylenových skupin, z nichž jedna methylenová skupina může být nahražena atomem kyslíku, atomem síry, iminoskupinou, skupinou N-CH_3 nebo N-benzylou skupinou,

R(58) jako je definováno R(56),

R(3), R(4) a R(5) nezávisle na sobě

jako je definováno R(1) nebo R(2).

3. Sloučenina obecného vzorce I podle nároku 1, ve které znamená:

R(1) R(6)-CO nebo R(7)R(8)N-CO,

R(6) alkylovou skupinu obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, CF_3 nebo $-\text{C}_n\text{H}_{2n}-\text{R}(9)$,
n nulu,

R(9) cykloalkylovou skupinu obsahující 3 až 8 atomů uhlíku nebo fenylovou skupinu, která je nesubstituovaná nebo substituovaná

1 až 3 substituenty zvolenými ze skupiny sestávající z atomu fluoru, atomu chloru, skupiny CF_3 , methylové skupiny, methoxyskupiny a $\text{NR}(10)\text{R}(11)$,
 $\text{R}(10)$ a $\text{R}(11)$

nezávisle na sobě atom vodíku nebo methylovou skupinu,

$\text{R}(7)$ atom vodíku, alkylovou skupinu obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, CF_3 nebo $-\text{C}_n\text{H}_{2n}-\text{R}(12)$,
 n nulu,

$\text{R}(12)$ cykloalkylovou skupinu obsahující 3 až 8 atomů uhlíku nebo fenylovou skupinu, která je nesubstituovaná nebo substituovaná 1 až 3 substituenty zvolenými ze skupiny sestávající z atomu fluoru, atomu chloru, skupiny CF_3 , methylové skupiny, methoxyskupiny, $\text{R}(13)$ a $\text{R}(14)$

atom vodíku nebo methylovou skupinu,

$\text{R}(8)$ atom vodíku nebo methylovou skupinu,

$\text{R}(2)$ jako je definováno $\text{R}(1)$ nebo atom vodíku, hydroxylovou skupinu, atom fluoru, atom chloru, atom bromu, atom jodu, alkylovou skupinu obsahující 1 až 8 atomů uhlíku, CF_3 nebo $-\text{C}_n\text{H}_{2n}-\text{R}(15)$,
 n nulu, číslo jedna nebo dvě,

$\text{R}(15)$ cykloalkylovou skupinu obsahující 3 až 8 atomů uhlíku nebo fenylovou skupinu, která je nesubstituovaná nebo substituovaná 1 až 3 substituenty zvolenými ze skupiny sestávající z atomu fluoru, atomu chloru, skupiny CF_3 , methylové skupiny, methoxyskupiny a $\text{NR}(16)\text{R}(17)$,

$\text{R}(16)$ a $\text{R}(17)$

atom vodíku nebo methylovou skupinu

nebo

$\text{R}(2)$ chinolylovou skupinu, isochinolylovou skupinu, pyrrolylovou skupinu nebo pyridylovou skupinu, které jsou připoje-

ny přes atom uhlíku nebo atom dusíku a které jsou nesubstituované nebo substituované 1 až 3 substituenty zvolenými ze skupiny sestávající z atomu fluoru, atomu chloru, trifluormethylové skupiny, methylové skupiny, methoxyskupiny, hydroxylové skupiny, aminoskupiny, methylaminoskupiny a dimethylaminoskupiny

nebo

R(2) -SR(18), -OR(18) nebo -NR(18)R(19),

R(18) chinolylovou skupinu, isochinolylovou skupinu, pyrrolylovou skupinu nebo pyridylovou skupinu, které jsou připojeny přes atom uhlíku nebo atom dusíku a které jsou nesubstituované nebo substituované 1 až 3 substituenty zvolenými ze skupiny sestávající z atomu fluoru, atomu chloru, trifluormethylové skupiny, methylové skupiny, methoxyskupiny, hydroxylové skupiny, aminoskupiny, methylaminoskupiny a dimethylaminoskupiny

nebo

R(2) R(33)X-

X atom kyslíku, atom síry nebo NR(34),

R(33) alkylovou skupinu obsahující 1 až 8 atomů uhlíku,

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

b nulu nebo číslo jedna,

d číslo jedna, dvě, tři, čtyři, pět, šest nebo sedm,

n nulu nebo číslo jedna,

R(36) fenylovou skupinu, která není substituovaná nebo je substituovaná 1 až 3 substituenty zvolenými ze skupiny sestávající z atomu fluoru, atomu chloru, trifluormethylové skupiny, methylové skupiny, methoxyskupiny a NR(37)R(38),

R(37) a R(38)

atom vodíku nebo methylovou skupinu,

R(34) atom vodíku nebo alkylovou skupinu obsahující

1 až 4 atomy uhlíku

nebo

R(2) $-C\equiv CR(45)$,

R(45) fenylovou skupinu, která je nesubstituovaná nebo substituovaná 1 až 3 substituenty zvolenými ze skupiny sestávající z atomu fluoru, atomu chloru, trifluormethylové skupiny, methylové skupiny, methoxyskupiny a $NR(52)R(53)$,
R(52) a R(53)

atom vodíku nebo methylovou skupinu,

R(3) jak je definováno R(1) nebo atom vodíku, hydroxylovou skupinu, atom fluoru, atom chloru, atom bromu, atom jodu, alkylovou skupinu obsahující 1 až 8 atomů uhlíku, trifluormethylovou skupinu nebo $-C_nH_{2n}R(15)$,
n nulu, číslo jedna nebo dvě,

R(15) cykloalkylovou skupinu obsahující 3 až 8 atomů uhlíku nebo fenylovou skupinu, která není substituovaná nebo je substituovaná 1 až 3 substituenty zvolenými ze skupiny sestávající z atomu fluoru, atomu chloru, trifluormethylové skupiny, methylové skupiny, methoxyskupiny a $NR(16)R(17)$,
R(16) a R(17)

atom vodíku nebo methylovou skupinu

nebo

R(3) chinolylovou skupinu, isochinolylovou skupinu, pyrrolylovou skupinu nebo pyridylovou skupinu, které jsou připojeny přes atom uhlíku nebo atom dusíku a které jsou nesubstituované nebo substituované 1 až 3 substituenty zvolenými ze skupiny sestávající z atomu fluoru, atomu chloru, trifluormethylové skupiny, methylové skupiny, methoxyskupiny, hydroxylové skupiny, aminoskupiny, methylaminoskupiny a dimethylaminoskupiny

nebo

R(3) $R(21)-SO_m$ nebo $R(22)R(23)N-SO_2-$,
m číslo dvě,

- R(21) alkylovou skupinu obsahující 1 až 4 atomy uhlíku
nebo trifluormethylovou skupinu,
- R(22) atom vodíku, alkylovou skupinu obsahující 1 až 4
atomy uhlíku, trifluormethylovou skupinu nebo
 $C_nH_{2n}-R(29)$,
n nulu nebo číslo jedna,
- R(29) fenylovou skupinu, která není substituova-
ná nebo je substituovaná 1 až 3 substituen-
ty zvolenými ze skupiny sestávající z ato-
mu fluoru, atomu chloru, trifluormethylové
skupiny, methylové skupiny, methoxyskupiny
a NR(30)R(31),
R(30) a R(31)
atom vodíku nebo methylovou
skupinu,
- R(23) atom vodíku nebo methylovou skupinu
nebo
- R(3) $-C\equiv CR(45)$,
- R(45) fenylovou skupinu, která je nesubstituovaná nebo
substituovaná 1 až 3 substituenty zvolenými ze
skupiny sestávající z atomu fluoru, atomu chloru,
trifluormethylové skupiny, methylové skupiny, me-
thoxyskupiny a NR(52)R(53),
R(52) a R(53)
atom vodíku nebo methylovou skupinu,
- R(4) a R(5)
nezávisle na sobě atom vodíku, hydroxylovou skupinu ne-
bo NHR(60),
R(60) alkylovou skupinu obsahující 1 až 4 atomy uhlíku.

4. Sloučenina obecného vzorce I podle nároku 1,

ve kterém znamená:

R(1) R(6)-CO,

R(6) alkylovou skupinu obsahující 1 až 4 atomy uhlíku
nebo trifluormethylovou skupinu,

R(2) jako je definováno R(1) nebo atom vodíku, hydroxylovou
skupinu, atom fluoru, atom chloru, atom bromu, atom jo-
du, alkylovou skupinu obsahující 1 až 8 atomů uhlíku
nebo trifluormethylovou skupinu

nebo

R(2) -SR(18) nebo -OR(18),

R(18) pyridylovou skupinu, která je připojena přes atom
uhlíku nebo atom dusíku a která je nesubstituova-
ná nebo substituovaná 1 až 3 substituenty zvole-
nými ze skupiny sestávající z atomu fluoru, atomu
chloru, trifluormethylové skupiny, methylové sku-
piny, methoxyskupiny, hydroxylové skupiny, amino-
skupiny, methylaminoskupiny a dimethylaminoskupi-
ny

nebo

R(2) R(33)X-,

X atom kyslíku nebo atom síry,

R(33) alkylovou skupinu obsahující 1 až 8 atomů uhlíku
nebo $-C_nH_{2n}-R(36)$,
n nulu nebo číslo jedna,

R(36) fenylovou skupinu, která není substituova-
ná nebo je substituovaná 1 až 3 substituen-
ty zvolenými ze skupiny sestávající z atomu
fluoru, atomu chloru, trifluormethylové sku-
piny, methylové skupiny, methoxyskupiny a
NR(37)R(38),

R(37) a R(38)

atom vodíku nebo methylovou skupinu,

R(3) atom vodíku, hydroxylovou skupinu, atom fluoru, atom
chloru, atom bromu, atom jodu, alkylovou skupinu obsa-
hující 1 až 8 atomů uhlíku, trifluormethylovou skupi-
pinu nebo $-C_nH_{2n}R(15)$,

n nulu, číslo jedna nebo dvě,

R(15) fenylovou skupinu, která není substituovaná nebo je substituovaná 1 až 3 substituenty zvolenými ze skupiny sestávající z atomu fluoru, atomu chlóru, trifluormethylové skupiny, methylové skupiny, methoxyskupiny a NR(16)R(17),
R(16) a R(17)

atom vodíku nebo methylovou skupinu

nebo

R(3) R(21)-SO_m,

m číslo dvě,

R(21) alkylovou skupinu obsahující 1 až 4 atomy uhlíku nebo trifluormethylovou skupinu,

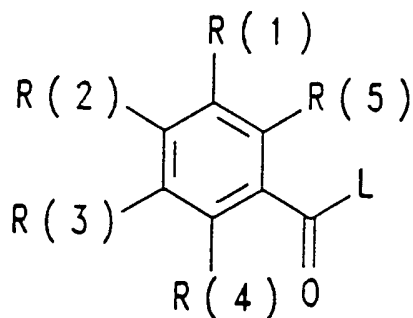
R(4) a R(5)

nezávisle na sobě atom vodíku, hydroxylovou skupinu nebo NHR(60),

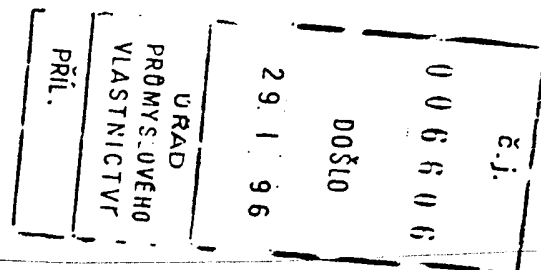
R(60) alkylovou skupinu obsahující 1 až 4 atomy uhlíku.

5. Sloučenina obecného vzorce I podle nároku 1, v y z - n a č u j í c í s e t í m, že maximálně dva ze substituentů R(2), R(3), R(4) a R(5) jsou hydroxylové skupiny.

6. Způsob výroby sloučeniny obecného vzorce I podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se sloučenina obecného vzorce II



(II),



ve kterém

R(1) až R(5) mají shora uvedený význam a
L je lehce nukleofilně substituovatelná odstupující skupina,
nechá reagovat s guanidinem.

7. Použití sloučeniny obecného vzorce I podle nároku 1 k výrobě léčiva pro léčbu arytmií.

8. Sloučenina obecného vzorce I podle nároku 1 pro použití k léčbě arytmií.

9. Použití sloučeniny obecného vzorce I podle nároku 1 k výrobě léčiva pro léčbu nebo profylaxi srdečního infarktu.

10. Použití sloučeniny obecného vzorce I podle nároku 1 k výrobě léčiva pro léčbu nebo profylaxi anginy pectoris.

11. Použití sloučeniny obecného vzorce I podle nároku 1 k výrobě léčiva pro léčbu nebo profylaxi ischemických stavů srdce.

12. Použití sloučeniny obecného vzorce I podle nároku 1 k výrobě léčiva pro léčbu nebo profylaxi ischemických stavů periferního a centrálního nervového systému a záchvatu mrtvice.

13. Použití sloučeniny obecného vzorce I podle nároku 1 k výrobě léčiva pro léčbu nebo profylaxi ischemických stavů periferních orgánů a končetin.

14. Použití sloučeniny obecného vzorce I podle nároku 1 k výrobě léčiva pro léčbu stavů šoku.

15. Použití sloučeniny obecného vzorce I podle nároku 1 k výrobě léčiva pro použití při chirurgických výkonech a transplantacích orgánů.

16. Použití sloučeniny obecného vzorce I podle nároku 1 k výrobě léčiva pro konzervování a uložení transplantátů pro chirurgické výkony.

17. Použití sloučeniny obecného vzorce I podle nároku 1 pro výrobu léčiva pro léčení onemocnění, při kterých představuje primární nebo sekundární příčinu proliferace buněk.

18. Sloučenina obecného vzorce I podle nároku 1 pro použití jako antiaterosklerotikum, prostředek proti pozdním komplikacím cukrovky, rakovinovým onemocněním, fibrotickým onemocněním, jako fibrose plic, fibrose jater nebo fibrose ledvin, či hyperplasii prostaty.

19. Použití sloučeniny obecného vzorce I podle nároku 1 k výrobě vědeckého nástroje pro inhibici Na^+/H^+ -exchangeru k diagnose hypertonie a proliferativních onemocnění.

20. Léčivo obsahující účinné množství sloučeniny obecného vzorce I podle nároku 1.