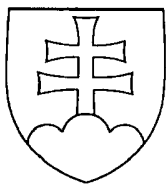


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) SK



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

ZVEREJNENÁ PRIHLÁŠKA VYNÁLEZU

(21) Číslo dokumentu:

1487-96

(13) Druh dokumentu: A3

(51) Int. Cl.⁶:

C 07C 279/22,
A 61K 31/17

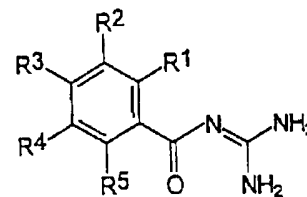
- (22) Dátum podania: 18.11.96
(31) Číslo prioritnej prihlášky: 19543194.4, 19624064.6
(32) Dátum priority: 20.11.95, 17.06.96
(33) Krajina priority: DE, DE
(40) Dátum zverejnenia: 08.10.97
(86) Číslo PCT:

(71) Prihlasovateľ: Hoechst Aktiengesellschaft, Frankfurt am Main, DE;

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

(54) Názov prihlášky vynálezu: **Diguanididy substituovaných benzéndikarboxylových kyselín, spôsob ich prípravy, ich použitie ako liečiva alebo diagnostika, ako i liečivo, ktoré ich obsahuje**

(57) Anotácia:
Diguanididy substituovaných benzéndikarboxylových kyselín všeobecného vzorca (I), v ktorom jeden zo zvyškov R^1 , R^2 , R^3 a R^4 je skupina $-\text{CO}-\text{N}=\text{C}(\text{NH}_2)_2$ a zostávajúce z týchto zvyškov majú nasledujúce významy: R^1 je vodík, (C_1-C_4) -alkyl, halogén, $-\text{OR}^{32}$, $-\text{NR}^{33}\text{R}^{34}$ alebo trifluórmetyl, R^{32} , R^{33} a R^{34} sú vždy vodík alebo (C_1-C_4) -alkyl, R^2 a R^4 sú vždy vodík, halogén, hydroxyl, kyanoskupina, trifluórmetyl, $-\text{CO}-\text{N}=\text{C}(\text{NH}_2)_2$, aminoskupina alebo až definovaný uhlíkatý zvyšok, R^3 je vodík, skupina $-\text{SR}^{25}$, $-\text{OR}^{25}$, $-\text{NR}^{25}\text{R}^{26}$ alebo $-\text{CR}^{25}\text{R}^{26}\text{R}^{27}$, R^{25} je vodík, (C_1-C_8) -alkyl alebo fenylyl, prípadne substituovaný, alebo R^{25} je prípadne substituovaný (C_1-C_9) -heteroaryl, a R^{26} a R^{27} majú vždy význam definovaný pre symbol R^{25} alebo sú vodík, alebo (C_1-C_8) -alkyl, a R^5 je (C_1-C_4) -alkyl, halogén, skupina $\text{X}-(\text{CH}_2)_y-\text{CF}_3$ alebo fenylyl, prípadne substituovaný, pričom X znamená väzbu alebo kyslík, a y má hodnotu 0, 1 alebo 2, a ich farmaceuticky prijateľné soli, sú účinnými antiarytmickými liečivami s kardioprotektívnou zložkou, tiež na prevenciu porúch vyvolaných ischémiou. Opisuje sa aj spôsob prípravy týchto zlúčenín.



Diguanididy substituovaných benzéndikarboxylových kyselín, spôsob ich prípravy, ich použitie ako liečiva alebo diagnostika, ako i liečivo, ktoré ich obsahuje

Oblasť techniky

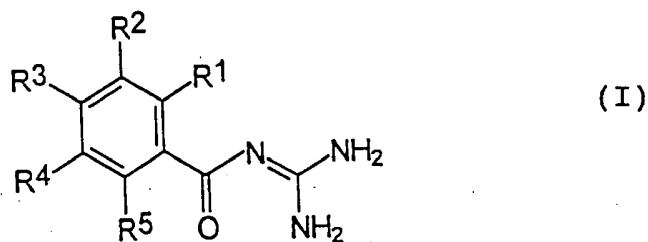
Vynález sa týka diguanididov substituovaných benzéndikarboxylových kyselín, spôsobu ich prípravy, ich použitia ako liečiva alebo diagnostika, ako aj liečiv, ktoré ich obsahujú.

Doterajší stav techniky

V medzinárodnej prihláške zverejnenej pod číslom WO 94/26709 sa opisujú diguanididy benzéndikarboxylových kyselín, a predsa žiadna zo zlúčenín opísaných v tomto spise neobsahuje nijaký z nižšie uvedených substituentov R⁵, ktorý zodpovedá v uvedenej medzinárodnej prihláške symbolu R³.

Podstata vynálezu

Vynález sa týka diguanididov benzéndikarboxylových kyselín všeobecného vzorca I



v ktorom

jeden zo zvyškov R¹, R², R³ a R⁴ predstavuje skupinu
-CO-N=C(NH₂)₂,

a zvyšné zo symbolov R¹, R², R³ a R⁴ majú nasledujúce významy:

R^1 znamená atóm vodíka, alkylovú skupinu s 1, 2, 3 alebo 4 atómami uhlíka, atóm fluóru, chlóru, brómu alebo jódu, skupinu $-OR^{32}$, $-NR^{33}R^{34}$ alebo trifluórmetylovú skupinu, pričom

symboly R^{32} , R^{33} a R^{34} nezávisle na sebe predstavujú vždy atóm vodíka alebo alkylovú skupinu s 1, 2, 3 alebo 4 atómami uhlíka,

symboly R^2 a R^4 nezávisle na sebe znamenajú vždy atóm vodíka, atóm fluóru, chlóru, brómu alebo jódu, hydroxylovú skupinu, kyanoskupinu, trifluórmetylovú skupinu, skupinu $-CO-N=C(NH_2)_2$, alkylovú skupinu s 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 alebo 8 atómami uhlíka, alkenylovú skupinu s 2, 3, 4, 5, 6, 7 alebo 8 atómami uhlíka alebo skupinu $-(CH_2)_m R^{14}$, pričom

m má hodnotu 0, 1 alebo 2,

R^{14} predstavuje cykloalkylovú skupinu s 3 až 8 atómami uhlíka alebo fenylovú skupinu, ktorá je nesubstituovaná alebo substituovaná 1 až 3 substituentami vybranými zo súboru zahŕňajúceho atóm fluóru a atóm chlóru, trifluórmetylovú skupinu, metylovú skupinu, metoxyskupinu a skupiny $-NR^{15}R^{16}$, kde

symboly R^{15} a R^{16} znamenajú vždy atóm vodíka alebo metylovú skupinu,

alebo symboly R^2 a R^4 nezávisle na sebe znamenajú vždy pyrol-1-ylovú, pyrol-2-ylovú alebo pyrol-3-ylovú skupinu, ktorá je nesubstituovaná alebo substituovaná 1 až 4 substituentami vybranými zo súboru zahŕňajúceho atóm fluóru, atóm chlóru, atóm brómu, atóm jódu, kyanoskupinu, alkanoylové skupiny s 2 až 8 atómami uhlíka, alkoxykarbonylové skupiny s 2 až 8 atómami uhlíka, formylovú skupinu, karboxylovú skupinu, trifluórmetylovú sku-

pinu, metylovú skupinu a metoxyskupinu,

alebo symboly R^{22} a R^{24} nezávisle na sebe znamenajú vždy skupinu $R^{22}-SO_2-$, $R^{23}R^{24}N-CO-$, $R^{28}-CO-$ alebo $R^{29}R^{30}N-SO_2$, pričom

symboly R^{22} a R^{28} nezávisle na sebe predstavujú vždy metylovú skupinu alebo trifluórmetylovú skupinu, a

symboly R^{23} , R^{24} , R^{29} a R^{30} nezávisle na sebe znamenajú vždy atóm vodíka alebo metylovú skupinu,

alebo symboly R^2 a R^4 nezávisle na sebe znamenajú vždy skupinu $-OR^{35}$ alebo $-NR^{35}R^{36}$, pričom

symboly R^{35} a R^{36} nezávisle na sebe predstavujú vždy atóm vodíka alebo alkylovú skupinu s 1, 2, 3, 4, 5 alebo 6 atómami uhlíka,

alebo symboly R^{35} a R^{36} spoločne predstavujú 4 až 7 metylénových skupín, z ktorých sa môže jedna skupina CH_2 nahradiť atómom kyslíka, atómom síry, skupinou $-NH-$, $-NCH_3$ alebo $-N$ -benzyl,

R^3 znamená atóm vodíka, skupinu $-SR^{25}$, $-OR^{25}$, $-NR^{25}R^{26}$ alebo $-CR^{25}R^{26}R^{27}$, pričom

R^{25} predstavuje atóm vodíka, alkylovú skupinu s 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 alebo 8 atómami uhlíka alebo fenylovú skupinu, ktorá je nesubstituovaná alebo substituovaná 1 až 3 substituentami vybranými zo súboru zahŕňajúceho atóm fluóru, atóm chlóru, trifluórmetylovú skupinu, metylovú skupinu, metoxyskupinu, hydroxylovú skupinu, aminoskupinu, metylaminoskupinu a dimethylaminoskupinu,

alebo R^{25} predstavuje heteroarylovú skupinu s 1 až 9 atómami uhlíka, ktorá je nesubstituovaná alebo substituovaná 1 až 3 substituentami vybranými zo súboru zahŕňajúceho atóm fluóru, atóm chlóru, trifluórmetylovú skupinu, metylovú skupinu, metoxyskupinu, hydroxylovú skupinu, aminoskupinu, metylaminoskupinu a dimetylaminoskupinu, a

symboly R^{26} a R^{27} nezávisle na sebe vždy majú význam definovaný pre symbol R^{25} alebo predstavujú atóm vodíka alebo alkylovú skupinu s 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 alebo 8 atómami uhlíka, a

R^5 znamená alkylovú skupinu s 1, 2, 3 alebo 4 atómami uhlíka, atómom fluóru, chlóru, brómu alebo jódu, skupinu $X-(CH_2)_y-CF_3$ alebo fenylovú skupinu, ktorá je nesubstituovaná alebo substituovaná 1 až 3 substituentami vybranými zo súboru zahŕňajúceho atóm fluóru a atóm chlóru, trifluórmetylovú skupinu, metylovú skupinu, metoxyskupinu a skupiny $-NR^6R^7$, pričom

symboly R^6 a R^7 nezávisle na sebe predstavujú vždy atóm vodíka alebo metylovú skupinu,

X znamená väzbu alebo atóm kyslíka, a

y má hodnotu 0, 1 alebo 2,

ako aj ich farmaceuticky prijateľné soli.

Výhodné sú zlúčeniny všeobecného vzorca I, v ktorých

jeden zo zvyškov R^1 , R^2 , R^3 a R^4 predstavuje skupinu $-CO-N=C(NH_2)_2$,

a zvyšné zo symbolov R^1 , R^2 , R^3 a R^4 majú nasledujúce významy:

R^1 znamená atóm vodíka, alkylovú skupinu s 1, 2, 3 alebo

4 atómami uhlíka, atóm fluóru, chlóru alebo brómu, skupinu $-OR^{32}$, $-NR^{33}R^{34}$ alebo trifluórmetylovú skupinu, pričom

symboly R^{32} , R^{33} a R^{34} nezávisle na sebe predstavujú vždy atóm vodíka alebo metylovú skupinu,

symboly R^2 a R^4 nezávisle na sebe znamenajú vždy atóm vodíka, atóm fluóru, chlóru, brómu alebo jódu, hydroxylovú skupinu, trifluórmetylovú skupinu, skupinu $-\text{CO}-\text{N}=\text{C}(\text{NH}_2)_2$, alkylovú skupinu s 1, 2, 3 alebo 4 atómami uhlíka, alkenylovú skupinu s 2, 3 alebo 4 atómami uhlíka alebo skupinu $-(\text{CH}_2)_m R^{14}$, pričom

m má hodnotu 0, 1 alebo 2,

R^{14} predstavuje cykloalkylovú skupinu s 3 až 6 atómami uhlíka alebo fenylovú skupinu, ktorá je nesubstituovaná alebo substituovaná 1 až 2 substituentami vybranými zo súboru zahŕňajúceho atóm fluóru a atóm chlóru, trifluórmetylovú skupinu, metylovú skupinu a metoxyskupinu,

alebo symboly R^2 a R^4 nezávisle na sebe znamenajú vždy pyrol-1-ylovú, pyrol-2-ylovú alebo pyrol-3-ylovú skupinu, ktorá je nesubstituovaná alebo substituovaná 1 až 2 substituentami vybranými zo súboru zahŕňajúceho atóm fluóru, atóm chlóru, atóm brómu, atóm jódu, kyanoskupinu, alkanoylové skupiny s 2 až 5 atómami uhlíka, alkoxykarbonylové skupiny s 2 až 5 atómami uhlíka, formylovú skupinu, karboxylovú skupinu, trifluórmetylovú skupinu, metylovú skupinu,

alebo symboly R^2 a R^4 nezávisle na sebe znamenajú vždy skupinu $R^{22}-\text{SO}_2-$, $R^{28}-\text{CO}-$ alebo $R^{29}R^{30}\text{N}-\text{SO}_2$, pričom

symboly R^{22} a R^{28} nezávisle na sebe predstavujú vždy

metylovú skupinu alebo trifluórmetylovú skupinu, a

symboly R^{29} a R^{30} nezávisle na sebe znamenajú vždy atóm vodíka alebo metylovú skupinu,

alebo symboly R^2 a R^4 nezávisle na sebe znamenajú vždy skupinu $-OR^{35}$ alebo $-NR^{35}R^{36}$, pričom

symboly R^{35} a R^{36} nezávisle na sebe predstavujú vždy atóm vodíka, metylovú skupinu alebo etylovú skupinu,

alebo symboly R^{35} a R^{36} spoločne predstavujú 4 až 5 metylénových skupín, z ktorých sa môže jedna skupina CH_2 nahradiť atómom kyslíka, atómom síry, skupinou $-NH-$ alebo $-NCH_3$,

R^3 znamená atóm vodíka, skupinu $-SR^{25}$, $-OR^{25}$, $-NR^{25}R^{26}$ alebo $-CR^{25}R^{26}R^{27}$, pričom

R^{25} predstavuje atóm vodíka, alkylovú skupinu s 1, 2, 3 alebo 4 atómami uhlíka alebo fenylovú skupinu, ktorá je nesubstituovaná alebo substituovaná 1 až 2 substituentami vybranými zo súboru zahŕňajúceho atóm fluóru, atóm chlóru, trifluórmetylovú skupinu, metylovú skupinu, metoxyskupinu a dimetylaminoskupinu, a

alebo R^{25} predstavuje heteroarylovú skupinu s 1 až 9 atómami uhlíka, ktorá je nesubstituovaná alebo substituovaná 1 až 2 substituentami vybranými zo súboru zahŕňajúceho atóm fluóru, atóm chlóru, trifluórmetylovú skupinu, metylovú skupinu, metoxyskupinu a dimetylaminoskupinu,

symboly R^{26} a R^{27} nezávisle na sebe predstavujú vždy atóm vodíka alebo alkylovú skupinu s 1, 2, 3

alebo 4 atómami uhlíka, a

R^5 znamená alkylovú skupinu s 1, 2, 3 alebo 4 atómami uhlíka, atómom fluóru, chlóru alebo brómu, trifluórmetylovú skupinu alebo fenylovú skupinu, ktorá je nesubstituovaná alebo substituovaná 1 až 2 substituentami vybranými zo súboru zahŕňajúceho atóm fluóru a atóm chlóru, trifluórmetylovú skupinu, metylovú skupinu, metoxy-skupinu a dimetylaminoskupinu,

ako aj ich farmaceuticky prijateľné soli.

Zvlášť výhodné sú zlúčeniny všeobecného vzorca I, v ktorých

jeden zo zvyškov R^1 , R^2 , R^3 a R^4 predstavuje skupinu $-\text{CO}-\text{N}=\text{C}(\text{NH}_2)_2$,

a zvyšné zo symbolov R^1 , R^2 , R^3 a R^4 majú nasledujúce významy:

R^1 znamená atóm vodíka, alkylovú skupinu s 1, 2, 3 alebo 4 atómami uhlíka, atóm fluóru, atóm chlóru, skupinu $-\text{OR}^{32}$, $-\text{NR}^{33}\text{R}^{34}$ alebo trifluórmetylovú skupinu, pričom

symboly R^{32} , R^{33} a R^{34} nezávisle na sebe predstavujú vždy atóm vodíka alebo metylovú skupinu,

symboly R^2 a R^4 nezávisle na sebe znamenajú vždy atóm vodíka, atóm fluóru, atóm chlóru, hydroxylovú skupinu, trifluórmetylovú skupinu, skupinu $-\text{CO}-\text{N}=\text{C}(\text{NH}_2)_2$, alkylovú skupinu s 1, 2, 3 alebo 4 atómami uhlíka alebo pyrol-1-yllovú skupinu, ktorá je nesubstituovaná alebo substituovaná 1 až 2 substituentami vybranými zo súboru zahŕňajúceho atóm fluóru, atóm chlóru, atóm brómu, atóm jódu, kyanoskupinu, alkanoylové skupiny s 2 až 5 atómami uhlíka, alkoxykarbonylové skupiny s 2 až 5 atómami uhlíka, formylovú skupinu, karboxylovú skupinu, trifluórmetylovú skupinu a metylovú skupinu,

alebo symboly R^2 a R^4 nezávisle na sebe znamenajú vždy skupinu $R^{22}-SO_2-$, pričom

R^{22} predstavuje metylovú skupinu alebo trifluórmetylovú skupinu,

alebo symboly R^2 a R^4 nezávisle na sebe znamenajú vždy skupinu $-OR^{35}$ alebo $-NR^{35}R^{36}$, pričom

symboly R^{35} a R^{36} nezávisle na sebe predstavujú vždy atóm vodíka, metylovú skupinu alebo etylovú skupinu,

R^3 znamená atóm vodíka, skupinu $-SR^{25}$, $-OR^{25}$, $-NR^{25}R^{26}$ alebo $-CR^{25}R^{26}R^{27}$, pričom

R^{25} predstavuje atóm vodíka, alkylovú skupinu s 1, 2 alebo 3 atómami uhlíka alebo fenylovú skupinu, ktorá je nesubstituovaná alebo substituovaná jedným substituentom vybraným zo súboru zahŕňajúceho atóm fluóru, atóm chlóru, trifluórmetylovú skupinu a metylovú skupinu,

alebo R^{25} predstavuje heteroarylovú skupinu s 1 až 9 atómami uhlíka, ktorá je nesubstituovaná alebo substituovaná jedným substituentom vybraným zo súboru zahŕňajúceho atóm fluóru, atóm chlóru, trifluórmetylovú skupinu a metylovú skupinu, a

symboly R^{26} a R^{27} nezávisle na sebe predstavujú vždy atóm vodíka alebo metylovú skupinu, a

R^5 znamená alkylovú skupinu s 1, 2, 3 alebo 4 atómami uhlíka, atóm fluóru, atóm chlóru, trifluórmetylovú skupinu alebo fenylovú skupinu, ktorá je nesubstituovaná alebo substituovaná 1 až 2 substituentami vybranými zo

súboru zahŕňajúceho atóm fluóru a atóm chlóru, trifluórmetylovú skupinu, metylovú skupinu a metoxyskupinu,

ako aj ich farmaceuticky prijateľné soli.

Obzvlášť výhodné sú zlúčeniny všeobecného vzorca I, v ktorých

jeden zo zvyškov R^1 , R^2 , R^3 a R^4 predstavuje skupinu $-\text{CO}-\text{N}=\text{C}(\text{NH}_2)_2$,

a zvyšné zo symbolov R^1 , R^2 , R^3 a R^4 majú nasledujúce významy:

R^1 znamená atóm vodíka, alkylovú skupinu s 1, 2, 3 alebo 4 atómami uhlíka, atóm fluóru, atóm chlóru, trifluórmetylovú skupinu alebo metoxyskupinu,

symboly R^2 a R^4 nezávisle na sebe znamenajú vždy atóm vodíka, hydroxylovú skupinu, trifluórmetylovú skupinu, skupinu $-\text{CO}-\text{N}=\text{C}(\text{NH}_2)_2$, alkylovú skupinu s 1, 2, 3 alebo 4 atómami uhlíka alebo pyrol-1-ylovú skupinu, ktorá je nesubstituovaná alebo substituovaná 1 až 2 substituentami vybranými zo súboru zahŕňajúceho atóm fluóru, atóm chlóru, atóm brómu, atóm jódu, kyanoskupinu, alkanoylové skupiny s 2 až 5 atómami uhlíka, alkoxykarbonylové skupiny s 2 až 5 atómami uhlíka, formylovú skupinu, karboxylovú skupinu, trifluórmetylovú skupinu a metylovú skupinu,

R^3 znamená atóm vodíka, skupinu $-\text{OR}^{25}$ alebo $-\text{CR}^{25}\text{R}^{26}\text{R}^{27}$, pričom

R^{25} predstavuje atóm vodíka, alkylovú skupinu s 1, 2 alebo 3 atómami uhlíka alebo fenylovú skupinu, ktorá je nesubstituovaná alebo substituovaná jedným substituentom vybraným zo súboru zahŕňajúceho atóm fluóru, atóm chlóru, trifluór-

metylovú skupinu a metylovú skupinu,

alebo R^{25} predstavuje heteroarylovú skupinu s 1 až 9 atómami uhlíka, ktorá je nesubstituovaná alebo substituovaná jedným substituentom vybraným zo súboru zahŕňajúceho atóm fluóru, atóm chlóru, trifluórmetylovú skupinu a metylovú skupinu, a

symboly R^{26} a R^{27} nezávisle na sebe predstavujú vždy atóm vodíka alebo metylovú skupinu, a

R^5 znamená alkylovú skupinu s 1, 2, 3 alebo 4 atómami uhlíka, atóm fluóru, atóm chlóru, trifluórmetylovú skupinu alebo fenylovú skupinu, ktorá je nesubstituovaná alebo substituovaná 1 až 2 substituentami vybranými zo súboru zahŕňajúceho atóm fluóru a atóm chlóru, trifluórmetylovú skupinu a metylovú skupinu,

ako aj ich farmaceuticky prijateľné soli.

Uvedené alkylové zvyšky môžu byť s priamym i s rozvetveným reťazcom.

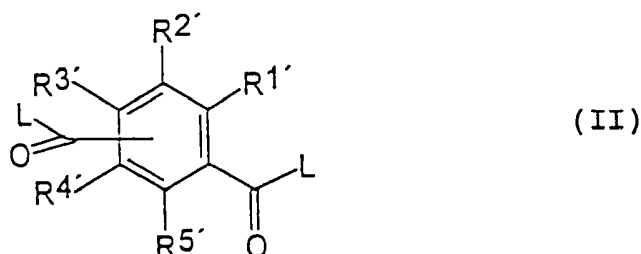
Pod pojmom "heteroarylová skupina s 1 až 9 atómami uhlíka" sa rozumejú zvyšky, ktoré sú odvodené od fenylovej alebo naftylovej skupiny, v ktorých je jedna alebo niekoľko skupín CH nahradených dusíkom alebo/a v ktorých sa najmenej dve susediace skupiny CH (pri vzniku päťčlenného aromatického kruhu) nahradia sírou, skupinou NH alebo kyslíkom. Ďalej môžu byť tiež jedným alebo obidvoma atómami, ktoré tvoria miesta kondenzácie bicyklických zvyškov, atómami dusíka (ako v prípade indolizinylovej skupiny).

Medzi heteroarylové skupiny patrí zvlášť furánylová, tienylová, pyrolylová, imidazolylová, pyrazolylová, triazolylová, tetrazolylová, oxazolylová, izoxazolylová, tiazolylová, izotiazolylová, pyridylová, pyrazínylová, pyrimidinylová, pyridazínylová, indolylová, indazolylová, chinolylová, izochi-

nolylová, ftalazinylová, chinoxalínylová, chinazolínylová a cinnolinylová skupina.

Pokiaľ niektorý zo substituentov R^1 až R^5 obsahuje jedno alebo niekoľko centier asymetrie, môžu byť tieto centrá nezávisle na sebe ako v S- tak R-konfigurácii. Zlúčeniny podľa vynálezu sa môžu vyskytovať ako optické izoméry, ako diastereoméry, ako racemáty alebo ako ich zmesi.

Vynález ďalej zahŕňa spôsob prípravy zlúčenín všeobecného vzorca I, pri ktorom sa zlúčeniny všeobecného vzorca II



v ktorých majú symboly R^1 až R^5 významy uvedené vyššie pre symboly R^1 až R^5 , pričom však aspoň jeden zo substituentov R^1 až R^5 predstavuje uvedenú skupinu COL, a L znamená ľahko nukleofilnú substitúciu nahraditeľnú odstupujúcu skupinu, podrobí reakcii s guanidínom.

Aktivované deriváty kyselín všeobecného vzorca II, v ktorých L predstavuje alkoxy skupinu, zvlášť metoxy skupinu alebo fenoxyskupinu, fenyltioskupinu, metyltioskupinu, 2-pyridyltioskupinu alebo dusíkatý heterocyklický zvyšok, zvlášť 1-imidazolylovú skupinu, sa výhodne získajú už známym spôsobom z východiskových chloridov karboxylových kyselín (zlúčenín všeobecného vzorca II, kde L znamená atóm chlóru), ktoré sa zasa dajú pripraviť už známym spôsobom z východiskových karboxylových kyselín (zlúčenín všeobecného vzorca II, kde L znamená hydroxylovú skupinu), napríklad reakciou s tionylchloridom. Okrem chloridov karboxylových kyselín všeobecného vzorca II (v ktorom L znamená atóm chlóru) sa dá z východiskových derivátov kyseliny benzéndikarboxylovej (zlúčenín všeobecného

vzorca II, kde L predstavuje hydroxylovú skupinu) už známym spôsobom priamo pripraviť tiež ďalšie aktivované deriváty kyselín všeobecného vzorca II, ako napríklad metylester všeobecného vzorca II, kde L znamená metoxyskupinu, reakciou s plyným chlorovodíkom v metanole, imidazolid všeobecného vzorca II reakciou s karbonyldimidazolom (L predstavuje 1-imidazolylovú skupinu, Staab, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1, 351 - 367 (1962)) či zmesné anhydridy všeobecného vzorca II reakciou s $\text{Cl-COOC}_2\text{H}_5$ alebo tosylchloridom v prítomnosti trietylamínu v inertnom rozpúšťadle. Aktiváciou benzéndikarboxylových kyselín sa dajú uskutočňovať tiež dicyklohexylkarbodiimidom (DCC) alebo $\text{O-}[(\text{kyan(etoxykarbonyl)metylén)amino}]$ -1,1,3,3-tetrametyluronium-tetrafluórborátom ("TOTU") (*Proceedings of the 21. European Peptide Symposium, Peptides 1990*, vydavateľia E. Giralt a D. Andreu, Escom, Leiden, 1991). Rad vhodných spôsobov prípravy aktivovaných derivátov karboxylových kyselín všeobecného vzorca II je opísaná v odbornej literatúre, ktorej zoznam je uvedený v práci J. March, *Advanced Organic Chemistry*, tretie vydanie (John Wiley and Sons, 1985), strana 350.

Reakcia aktivovaného derivátu kyseliny karboxylovej všeobecného vzorca II s guanidínom sa uskutočňuje už známym spôsobom v protickom alebo aprotickom polárnom ale inertnom organickom rozpúšťadle. Pri reakcii metylesteru kyseliny benzéndikarboxylovej (zlúčeniny všeobecného vzorca II, kde L predstavuje metoxyskupinu) s guanidínom sa pritom účelne používa metanol, izopropanol alebo tetrahydrofurán pri teplote od 20 °C po teplotu varu týchto rozpúšťadiel. Väčšina reakcií zlúčenín všeobecného vzorca II s guanidínom neobsahujúcim soli sa výhodne uskutočňuje v inertných rozpúšťadlách, ako je tetrahydrofurán, dimetoxyetán, dioxán alebo izopropanol. Ako rozpúšťadlo však môže slúžiť i voda.

Pokiaľ L predstavuje atóm chlóru, pracuje sa výhodne s pridaním činidla viažúceho kyselinu, napríklad vo forme nadbytočného guanidínu, na viazanie kyseliny halogenovodíkovej.

Zavedenie zlúčenín substituovaných na fenylovej časti

nukleofilmi obsahujúcimi síru, kyslík alebo dusík sa uskutočňuje pomocou z literatúry známych spôsobov nukleofilnej substitúcie na derivátoch dialkylesterov benzéndikarboxylových kyselín. Ako odštiepiteľná skupina na deriváte kyseliny benzéndikarboxylovej je pri tejto substitúcii vhodný halogenidový a trifluórmétánsulfonátový zvyšok. Pracuje sa výhodne v dipolárnom aprotickom rozpúšťadle, ako je *N,N*-dimetylformamid (DMF) alebo *N,N,N',N'*-tetrametylmočovina (TMU), pri teplote od 0 °C po teplotu varu rozpúšťadla, výhodne od 80 °C po teplotu varu rozpúšťadla. Ako činidlo viažúce kyselinu slúži výhodne soľ alkalického kovu alebo kovu alkalickéj zeminy s aniónom s vyššou zásaditosťou a nižšou nukleofilitou, napríklad uhličitan draselný alebo uhličitan vápenatý.

Zavedenie alkyl- alebo arylsubstituentov sa uskutočňuje spôsobmi známymi z literatúry pomocou paládiom sprostredkovej krížovej reakcie (cross-coupling) arylhalogenidov napríklad s organickými zlúčeninami zinku, organostannátmi, organickými kyselinami bóru alebo organobóranmi.

Diguanididy benzéndikarboxylových kyselín všeobecného vzorca I sú všeobecne slabými zásadami a môžu viazať kyseliny, pričom dochádza ku vzniku solí. Ako adičné soli s kyselinami prichádzajú do úvahy soli všetkých farmakologicky prijateľných kyselín, napríklad halogenidy, obzvlášť hydrochloridy, askorbáty, laktáty, sulfáty, citráty, tartráty, acetáty, fosfáty, metylsulfonáty a *p*-toluénsulfonáty.

Je prekvapivým zistením, že zavedenie určitých substituentov R^1 alebo/a R^5 podstatne zvyšuje účinnosť zlúčenín a okrem toho pozitívne ovplyvňuje ich farmakokinetiku.

Zlúčeniny všeobecného vzorca I sú v dôsledku svojich farmakologických vlastností veľmi vhodné ako antiarytmické liečivá s kardioprotektívnou zložkou na profylaxiu infarktu a liečenie infarktu, ako aj na liečenie anginy pectoris, pričom tiež preventívne inhibujú alebo silne obmedzujú patofyziologické procesy pri vzniku ischemicky indukovaných porúch,

najmä pri vzniku ischemicky indukovaných srdcových arytmií. Vzhľadom na ich ochranné účinky proti patologickým hypoxickým a ischemickým stavom sa môžu zlúčeniny podľa vynálezu všeobecného vzorca I v dôsledku inhibície bunkového výmenného mechanizmu Na^+/H^+ používať ako liečivá na liečenie všetkých akútnych alebo chronických porúch vyvolaných ischémiou alebo takto primárne alebo sekundárne indukovaných ochorení. Týka sa to ich použitia ako liečiv pre operačné zákroky, napríklad pri transplantáciách orgánov, pričom tieto zlúčeniny sa môžu použiť ako na ochranu orgánov v darcovi pred odobraním orgánov a v priebehu odoberania orgánov, na ochranu odobraných orgánov napríklad pri manipulácii s týmito orgánmi alebo pri ich skladovaní vo fyziologických tekutinách, ako aj pri prevode do organizmu príjemcu. Tieto zlúčeniny sú tiež cennými, ochrannými pôsobiacimi liečivami pri uskutočňovaní angioplastických operačných zákrokov, napríklad na srdci, ako i na periférnych cievach. Vzhľadom na ich ochranné pôsobenie proti ischemicky indukovaným poruchám sú tieto zlúčeniny vhodné tiež ako liečivá pri liečení ischémií nervového systému, najmä centrálného nervového systému, pričom sú napríklad vhodné na liečenie záchvatu mŕtvice alebo mozgového edému. Okrem toho sú zlúčeniny podľa vynálezu všeobecného vzorca I tiež vhodné na liečenie rôznych foriem šoku, ako je napríklad alergický, kardiogénny, hypovolemický a bakteriálny šok.

Okrem toho sa zlúčeniny podľa vynálezu všeobecného vzorca I vyznačujú silným inhibičným pôsobením na bunkovú proliferáciu, napríklad na bunkovú proliferáciu fibroblastov a proliferáciu buniek hladkých svalov ciev. Preto prichádzajú zlúčeniny všeobecného vzorca I do úvahy ako účinné terapeutiká pre také ochorenia, pri ktorých predstavuje bunková proliferácia primárnu alebo sekundárnu príčinu, a môžu sa preto použiť ako antiaterosklerotiká, prostriedky proti neskorším diabetickým komplikáciám, proti rakovinovým ochoreniam, proti fibrotickým ochoreniam, ako je fibróza pľúc, fibróza pečene alebo fibróza obličiek, a proti hypertrofiám a hyperpláziám orgánov, zvlášť hyperplázii predstojnice prípadne hypertrofii predstojnice.

Zlúčeniny podľa vynálezu sú účinnými inhibítormi bunkového výmenného systému Na^+/H^+ , ktorý je pri mnohých ochoreniach (esenciálna hypertónia, ateroskleróza, diabetes atď.) zvýšený tiež u takých buniek, ktoré sú ľahko prístupné jeho meraniu, ako sú napríklad erytrocyty, trombocyty alebo leukocyty. Zlúčeniny podľa vynálezu sú preto vhodné ako výborné a jednoduché vedecké nástroje, napríklad pri ich použití ako diagnostických činidiel na určenie a rozlíšenie určitých foriem hypertónie, ale tiež aterosklerózy, diabetes, proliferatívnych ochorení atď. Okrem toho sú zlúčeniny všeobecného vzorca I vhodné pri preventívnej terapii na zabránenie vzniku vysokého krvného tlaku, napríklad esenciálnej hypertónie.

V porovnaní s väčšinou známych zlúčenín vykazujú zlúčeniny podľa vynálezu podstatne zlepšenú rozpustnosť vo vode. Preto sú podstatne vhodnejšie na intravenóznú aplikáciu.

Zlúčeniny podľa vynálezu sa odlišujú od známych zlúčenín dobre rozpustných vo vode svojou lepšou biologickou dostupnosťou a farmakokinetikou.

Liečivá obsahujúce zlúčeninu všeobecného vzorca I, sa môžu pri tom aplikovať orálne, parenterálne, intravenózne, rektálne alebo prostredníctvom inhalácie, pričom výhodný spôsob aplikácie závisí na momentálnych prejavoch ochorenia. Zlúčeniny všeobecného vzorca I sa môžu pri tom použiť samotné alebo spoločne s galenickými pomocnými látkami, a to ako vo veterinárnej tak v humánnej medicíne.

Pre odborníka je na základe jeho odborných vedomostí zrejmé, ktoré pomocné látky sú vhodné pre požadovanú formuláciu liečiva. Okrem rozpúšťadiel, činidiel tvoriacich gély, čípkových základov, pomocných látok pre tablety a ďalších nosičov účinných látok sa môžu použiť napríklad antioxidanty, dispergačné činidlá, emulgátory, odpeňujúce činidlá, látky upravujúce chuť, konzervačné činidlá, solubilizačné prísady alebo farbivá.

Pre orálne použitie sa účinné zlúčeniny miesia s prísadami vhodnými na tento účel, ako sú nosné látky, stabilizátory alebo inertné riedidlá a pomocou obvyklých spôsobov sa spracujú do vhodných aplikačných foriem, ako sú tablety, dražé, zásuvateľné kapsle a vodné, alkoholické alebo olejové roztoky. Ako inertné nosiče sa môžu použiť napríklad arabská guma, magnézia, uhličitan horečnatý, fosforečnan draselný, mliečny cukor, glukóza alebo škroby, najmä kukuričný škrob. Pri tom sa môže uskutočňovať príprava ako vo forme suchého alebo tiež vlhkého granulátu. Ako olejové nosiče alebo ako rozpúšťadlá prichádzajú do úvahy napríklad rastlinné alebo živočíšne oleje, ako slnečnicový olej alebo rybací tuk.

Pre subkutánnu alebo intravenóznú aplikáciu sa účinné zlúčeniny, pokiaľ je to žiadúce spolu s látkami obvyklými pre tento účel, ako sú solubilizačné prísady, emulgátory alebo ďalšie pomocné látky, upravia do formy roztoku, suspenzie alebo emulzie. Ako rozpúšťadlá prichádzajú do úvahy napríklad voda, fyziologický roztok chloridu sodného alebo alkoholu, napríklad etanol, propanol, glycerín, a okrem toho tiež cukrové roztoky, ako sú roztoky glukózy alebo manitolu, alebo tiež zmesi rôznych uvedených rozpúšťadiel.

Ako farmaceutické prostriedky na podanie vo forme aerosolov alebo sprejov sú vhodné napríklad roztoky, suspenzie alebo emulzie účinnej látky všeobecného vzorca I vo farmaceuticky prijateľnom rozpúšťadle, ako je najmä etanol alebo voda, alebo v zmesi takých rozpúšťadiel. Prostriedok môže v prípade potreby obsahovať ešte aj iné farmaceutické pomocné látky, ako sú tenzidy, emulgátory a stabilizátory, ako aj hnací plyn. Taký prípravok obsahuje účinnú látku obvykle v koncentrácii od približne 0,1 až do 10, obzvlášť od približne 0,3 do 3 % hmot.

Dávkovanie podávanej účinnej látky všeobecného vzorca I a početnosť podaní závisí na sile a dĺžke trvania účinku použitých zlúčenín, okrem toho tiež na druhu a závažnosti liečeného ochorenia ako aj na pohlaví, veku, hmotnosti a individuálnych reakciách liečeného cicavca.

Priemerne tvorí denná dávka zlúčeniny všeobecného vzorca I u pacienta s hmotnosťou približne 75 kg najmenej 0,001 mg/kg telesnej hmotnosti, zvlášť najmenej 0,01 mg/kg telesnej hmotnosti, až najviac 10 mg/kg telesnej hmotnosti, zvlášť najviac 1 mg/kg telesnej hmotnosti. Pri akútnom prepuknutí ochorenia, napríklad bezprostredne po zasiahnutí srdcovým infarktom, môžu byť nutné ešte vyššie a predovšetkým častejšie dávky, napríklad až 4 dielčie dávky denne. Obzvlášť pri intravenóznom použití, napríklad u pacientov s infarktom na jednotke intenzívnej starostlivosti, môžu nutné dávky tvoriť až 100 mg denne.

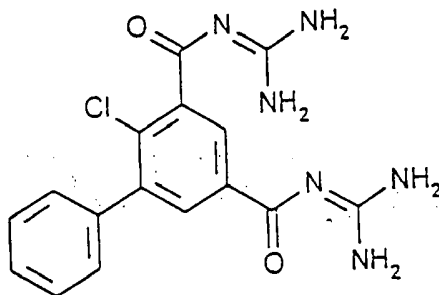
Príklady uskutočnenia vynálezu

Všeobecný spôsob prípravy diguanididov benzéndikarboxylových kyselín všeobecného vzorca I z dialkylesterov benzéndikarboxylových kyselín (zlúčenín všeobecného vzorca II, v ktorom L znamená skupinu O-alkyl)

5 mmol dialkylesteru kyseliny benzéndikarboxylovej všeobecného vzorca II a 50 mmol guanidínu (voľnej zásady) sa rozpustí v 5 ml izopropanolu a získaný roztok sa zahrieva do varu pod spätným chladičom až do celkového ukončenia reakcie (kontrola priebehu reakcie sa robí chromatografiou na tenkej vrstve), pričom typická reakčná doba je 5 minút až 5 hodín. Potom sa zmes nariedi 150 ml vody a produkt sa odsaje. Produkt sa prípadne podrobí chromatografii na silikagéle s použitím vhodného elučného činidla, napríklad zmesi etylacetátu a metanolu v pomere 5 : 1.

Príklad 1

Diguanidid kyseliny 4-chlór-5-fenylizoftalovej



a) Kyselina 3-bróm-2-chlór-5-metylbenzoová

25 g kyseliny 2-amino-3-bróm-5-metylbenzoovej sa pri teplote 0 °C diazotuje 8,3 g dusitanu sodného v 500 ml 6N vodného roztoku kyseliny chlorovodíkovej, potom sa zmes mieša po dobu 30 minút pri izbovej teplote a po častiach sa prileje roztok 22 g chloridu meďného v 200 ml nasýteného vodného roztoku kyseliny chlorovodíkovej s teplotou 40 °C. Zmes sa potom mieša po dobu 20 minút pri teplote 40 - 50 °C, zrazenina sa odsaje, premýva sa vodou až po neutrálne pH a pri teplote 40 °C sa vysuší pri zníženom tlaku. Získa sa 23,3 g bledožltých kryštálov s teplotou topenia 170 - 172 °C.

R_f (zmes etylacetátu a metanolu v pomere 5 : 1) = 0,51

Hmotnostná spektrometria (DCI, desorpčná chemická ionizácia):

249 (M+H)⁺

b) Kyselina 5-bróm-4-chlórizoftalová

99 g heptahydrátu síranu horečnatého sa rozpustí v 600 ml vody a potom sa pridá 20 g kyseliny 3-bróm-2-chlór-5-metylbenzoovej. Zmes sa zahreje na teplotu 90 °C, potom sa pri teplote 90 - 100 °C po častiach pridá 63 g manganistanu draselného a zmes sa pri miešaní zahrieva do varu pod spätným chladičom po dobu 2 hodín. Potom sa zmes nechá ochladiť na izbovú teplotu, prikvapkáva sa nasýtený vodný roztok síranu sodného až zmizne fialové sfarbenie, nasýteným vodným roztokom uhliči-

tanu sodného sa pH upraví na hodnotu 12 a odsaje sa oxid manganičitý. Premyje sa nasýteným vodným roztokom uhličitanu sodného a horúcou vodou, pH filtrátu sa vodným roztokom kyseliny chlorovodíkovej upraví na hodnotu 1 a zrazenina sa odsaje. Získa sa 13,5 g bezfarebnej pevnej látky s teplotou topenia vyššou ako 275 °C.

R_f (diizopropyléter s 2 % kyseliny octovej) = 0,18

Hmotnostná spektrometria (DCI): 279 (M+H)⁺

c Dimetylester kyseliny 5-bróm-4-chlórizoftalovej

13,5 g kyseliny 5-bróm-4-chlórizoftalovej sa rozpustí v 200 ml metanolu, prikvapká sa 20 ml SOCl₂ a zmes sa pri miešaní zahrieva do varu pod spätným chladičom po dobu 5 hodín. Potom sa prchavé zložky odstránia vo vákuu a zvyšok sa vysuší v miernom vákuu. Získa sa 14 g bezfarebných kryštálov s teplotou topenia 99 °C.

Hmotnostná spektrometria (DCI): 307 (M+H)⁺

d) Dimetylester kyseliny 4-chlór-5-fenylizoftalovej

3,1 g dimetylesteru kyseliny 5-bróm-4-chlórizoftalovej, 1,2 g kyseliny benzénboronovej (dihydroxyfenylbóranu), 2,1 g uhličitanu sodného, 230 mg octanu paládnateho a 500 mg trifenylfosfínu sa v 50 ml toluénu a 10 ml vody pri miešaní zahrieva do varu pod spätným chladičom po dobu 6 hodín. Zmes sa nechá ochladiť na izbovú teplotu, nariedi sa 300 ml toluénu a premyje sa trikrát vždy 100 ml nasýteného vodného roztoku uhličitanu sodného. Zmes sa vysuší nad síranom sodným, rozpúšťadlo sa odstráni vo vákuu a zvyšok sa podrobí chromatografii na silikagéle s použitím zmesi etylacetátu a n-heptánu v pomere 1 : 4 ako elučného činidla. Získa sa 1,5 g bezfarebného oleja.

R_f (zmes etylacetátu a n-heptánu v pomere 1 : 4) = 0,22

Hmotnostná spektrometria (DCI): 305 (M+H)⁺

e) Diguanidid kyseliny 4-chlór-5-fenylizoftalovej

2,6 g terc.butoxidu draselného sa rozpustí v 50 ml bezvodného N,N-dimetylformamidu a pridá sa 2,6 g guanidín-hydrochloridu. Zmes sa mieša po dobu 1,5 hodiny pri izbovej teplote, pridá sa 700 mg dimetylésteru kyseliny 4-chlór-5-fenylizoftalovej a zmes sa ďalej mieša po dobu 2 hodín pri teplote 100 °C. Zmes sa vyleje do 1 l vody, pH sa vodným roztokom hydrogénuhličitanu sodného a vodným roztokom kyseliny chlorovodíkovej upraví na hodnotu 8 a potom sa zmes trikrát extrahuje vždy 200 ml etylacetátu. Extrakt sa vysuší nad síranom sodným a rozpúšťadlo sa odstráni vo vákuu. Zvyšok sa suspenduje v 100 ml vody a odsaje sa a potom sa zrazenina opäť suspenduje v 50 ml etylacetátu a odsaje. Produkt sa vysuší vo vákuu, čím sa získa 350 mg bezfarebných kryštálov, topiacich sa pri rozklade pri teplote 235 °C.

R_f (zmes acetónu a vody v pomere 10 : 1) = 0,063

Hmotnostná spektrometria (ES, elektroprayová ionizácia):

359 (M+H)⁺

Farmakologické údaje:

Inhibícia výmenného systému Na⁺/H⁺ v erythrocytoch králikov

Bieli novozélandskí králici (Ivanovas) dostávajú po dobu šiestich týždňov štandardnú diétu s 2 % cholesterolu za účelom aktivácie výmeny Na⁺/H⁺ a získania možnosti stanovenia plameňovou fotometriou prílivu Na⁺ do erythrocytov prostredníctvom výmeny Na⁺/H⁺. Z ušnej tepny sa odoberie krv a zabráni sa jej zrážaniu 25 IE kálium-heparínu. Časť každej vzorky sa použije na dvojité stanovenie hematokritu odstredeníím. Vzorky s objemom vždy 100 µl slúžia na meranie východiskového obsahu Na⁺ v erythrocytoch.

Za účelom stanovenia prílivu sodíka citlivého na amilorid, sa vždy 100 μ l každej vzorky krvi inkubuje vždy v 5 ml hyperosmolárneho solného sacharózového média (140 mmol/l chloridu sodného, 3 mmol/l chloridu draselného, 150 mmol/l sacharózy, 0,1 mmol/l ouabainu, 20 mmol/l trishydroxymetylaminometánu) pri pH 7,4 a teplote 37 °C. Erytrocyty sa potom trikrát premyjú ľadovo chladným roztokom chloridu horečnatého a ouabainu (112 mmol/l chloridu horečnatého, 0,1 mmol/l ouabainu) a hemolyzujú v 2,0 ml destilovanej vody. Intracelulárny obsah sodíka sa stanoví plameňovou fotometriou.

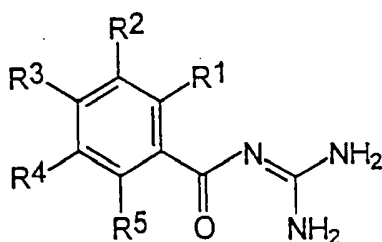
Čistý príliv Na^+ sa vypočíta z rozdielu medzi východiskovým obsahom sodíka a obsahu sodíka v erytrocytoch po inkubácii. Amiloridom inhibovateľný príliv sodíka sa zistí z rozdielu obsahov sodíka v erytrocytoch po inkubácii v prítomnosti a v neprítomnosti amiloridu v koncentrácii 3×10^{-4} mol/l. Takýmto spôsobom sa postupuje i v prípade zlúčenín podľa vynálezu.

Výsledky: Inhibícia výmenného systému Na^+/H^+ :

zlúčenina z príkladu	IC_{50} (mmol/l)
1	0,9

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Diguanididy substituovaných benzéndikarboxylových kyselín všeobecného vzorca I



v ktorom

jeden zo zvyškov R^1 , R^2 , R^3 a R^4 predstavuje skupinu $-\text{CO}-\text{N}=\text{C}(\text{NH}_2)_2$,

a zvyšné zo symbolov R^1 , R^2 , R^3 a R^4 majú nasledujúce významy:

R^1 znamená atóm vodíka, alkylovú skupinu s 1, 2, 3 alebo 4 atómami uhlíka, atóm fluóru, chlóru, brómu alebo jódu, skupinu $-\text{OR}^{32}$, $-\text{NR}^{33}\text{R}^{34}$ alebo trifluórmetylovú skupinu, pričom

symboly R^{32} , R^{33} a R^{34} nezávisle na sebe predstavujú vždy atóm vodíka alebo alkylovú skupinu s 1, 2, 3 alebo 4 atómami uhlíka,

symboly R^2 a R^4 nezávisle na sebe znamenajú vždy atóm vodíka, atóm fluóru, chlóru, brómu alebo jódu, hydroxylovú skupinu, kyanoskupinu, trifluórmetylovú skupinu, skupinu $-\text{CO}-\text{N}=\text{C}(\text{NH}_2)_2$, alkylovú skupinu s 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 alebo 8 atómami uhlíka, alkenylovú skupinu s 2, 3, 4,

5, 6, 7 alebo 8 atómami uhlíka alebo skupinu $-(CH_2)_m R^{14}$, pričom

m má hodnotu 0, 1 alebo 2,

R^{14} predstavuje cykloalkylovú skupinu s 3 až 8 atómami uhlíka alebo fenylovú skupinu, ktorá je nesubstituovaná alebo substituovaná 1 až 3 substituentami vybranými zo súboru zahŕňajúceho atóm fluóru a atóm chlóru, trifluórmetylovú skupinu, metylovú skupinu, metoxyskupinu a skupiny $-NR^{15}R^{16}$, kde

symboly R^{15} a R^{16} znamenajú vždy atóm vodíka alebo metylovú skupinu,

alebo symboly R^2 a R^4 nezávisle na sebe znamenajú vždy pyrol-1-ylovú, pyrol-2-ylovú alebo pyrol-3-ylovú skupinu, ktorá je nesubstituovaná alebo substituovaná 1 až 4 substituentami vybranými zo súboru zahŕňajúceho atóm fluóru, atóm chlóru, atóm brómu, atóm jódu, kyanoskupinu, alkanoylové skupiny s 2 až 8 atómami uhlíka, alkoxykarbonylové skupiny s 2 až 8 atómami uhlíka, formylovú skupinu, karboxylovú skupinu, trifluórmetylovú skupinu, metylovú skupinu a metoxyskupinu,

alebo symboly R^2 a R^4 nezávisle na sebe znamenajú vždy skupinu $R^{22}-SO_2-$, $R^{23}R^{24}N-CO-$, $R^{28}-CO-$ alebo $R^{29}R^{30}N-SO_2$, pričom

symboly R^{22} a R^{28} nezávisle na sebe predstavujú vždy metylovú skupinu alebo trifluórmetylovú skupinu, a

symboly R^{23} , R^{24} , R^{29} a R^{30} nezávisle na sebe znamenajú vždy atóm vodíka alebo metylovú skupinu,

alebo symboly R^2 a R^4 nezávisle na sebe znamenajú vždy skupinu

$-OR^{35}$ alebo $-NR^{35}R^{36}$, pričom

symboly R^{35} a R^{36} nezávisle na sebe predstavujú vždy atóm vodíka alebo alkylovú skupinu s 1, 2, 3, 4, 5 alebo 6 atómami uhlíka,

alebo symboly R^{35} a R^{36} spoločne predstavujú 4 až 7 metylénových skupín, z ktorých sa môže jedna skupina CH_2 nahradiť atómom kyslíka, atómom síry, skupinou $-NH-$, $-NCH_3$ alebo $-N$ -benzyl,

R^3 znamená atóm vodíka, skupinu $-SR^{25}$, $-OR^{25}$, $-NR^{25}R^{26}$ alebo $-CR^{25}R^{26}R^{27}$, pričom

R^{25} predstavuje atóm vodíka, alkylovú skupinu s 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 alebo 8 atómami uhlíka alebo fenylovú skupinu, ktorá je nesubstituovaná alebo substituovaná 1 až 3 substituentami vybranými zo súboru zahŕňajúceho atóm fluóru, atóm chlóru, trifluórmetylovú skupinu, metylovú skupinu, metoxyskupinu, hydroxylovú skupinu, aminoskupinu, metylaminoskupinu a dimetylaminoskupinu,

alebo R^{25} predstavuje heteroarylovú skupinu s 1 až 9 atómami uhlíka, ktorá je nesubstituovaná alebo substituovaná 1 až 3 substituentami vybranými zo súboru zahŕňajúceho atóm fluóru, atóm chlóru, trifluórmetylovú skupinu, metylovú skupinu, metoxyskupinu, hydroxylovú skupinu, aminoskupinu, metylaminoskupinu a dimetylaminoskupinu, a

symboly R^{26} a R^{27} nezávisle na sebe vždy majú význam definovaný pre symbol R^{25} alebo predstavujú atóm vodíka alebo alkylovú skupinu s 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 alebo 8 atómami uhlíka, a

R^5 znamená alkylovú skupinu s 1, 2, 3 alebo 4 atómami

uhlíka, atómom fluóru, chlóru, brómu alebo jódu, skupinu $X-(CH_2)_y-CF_3$ alebo fenylovú skupinu, ktorá je nesubstituovaná alebo substituovaná 1 až 3 substituentami vybranými zo súboru zahŕňajúceho atóm fluóru a atóm chlóru, trifluórmetylovú skupinu, metylovú skupinu, metoxy-skupinu a skupiny $-NR^6R^7$, pričom

symboly R^6 a R^7 nezávisle na sebe predstavujú vždy atóm vodíka alebo metylovú skupinu,

X znamená väzbu alebo atóm kyslíka, a

y má hodnotu 0, 1 alebo 2,

ako aj ich farmaceuticky prijateľné soli.

2. Diguanididy substituovaných benzéndikarboxylových kyselín všeobecného vzorca I podľa nároku 1, v ktorých

jeden zo zvyškov R^1 , R^2 , R^3 a R^4 predstavuje skupinu $-CO-N=C(NH_2)_2$,

a zvyšné zo symbolov R^1 , R^2 , R^3 a R^4 majú nasledujúce významy:

R^1 znamená atóm vodíka, alkylovú skupinu s 1, 2, 3 alebo 4 atómami uhlíka, atóm fluóru, chlóru alebo brómu, skupinu $-OR^{32}$, $-NR^{33}R^{34}$ alebo trifluórmetylovú skupinu, pričom

symboly R^{32} , R^{33} a R^{34} nezávisle na sebe predstavujú vždy atóm vodíka alebo metylovú skupinu,

symboly R^2 a R^4 nezávisle na sebe znamenajú vždy atóm vodíka, atóm fluóru, chlóru, brómu alebo jódu, hydroxylovú skupinu, trifluórmetylovú skupinu, skupinu $-CO-N=C(NH_2)_2$, alkylovú skupinu s 1, 2, 3 alebo 4 atómami uhlíka, alkenylovú skupinu s 2, 3 alebo 4 atómami uhlíka alebo skupinu $-(CH_2)_m R^{14}$, pričom

m má hodnotu 0, 1 alebo 2,

R^{14} predstavuje cykloalkylovú skupinu s 3 až 6 atómami uhlíka alebo fenylovú skupinu, ktorá je nesubstituovaná alebo substituovaná 1 až 2 substituentami vybranými zo súboru zahŕňajúceho atóm fluóru a atóm chlóru, trifluórmetylovú skupinu, metylovú skupinu a metoxyskupinu,

alebo symboly R^2 a R^4 nezávisle na sebe znamenajú vždy pyrol-1-ylovú, pyrol-2-ylovú alebo pyrol-3-ylovú skupinu, ktorá je nesubstituovaná alebo substituovaná 1 až 2 substituentami vybranými zo súboru zahŕňajúceho atóm fluóru, atóm chlóru, atóm brómu, atóm jódu, kyanoskupinu, alkanoylové skupiny s 2 až 5 atómami uhlíka, alkoxykarbonylové skupiny s 2 až 5 atómami uhlíka, formylovú skupinu, karboxylovú skupinu, trifluórmetylovú skupinu a metylovú skupinu,

alebo symboly R^2 a R^4 nezávisle na sebe znamenajú vždy skupinu $R^{22}-SO_2-$, $R^{28}-CO-$ alebo $R^{29}R^{30}N-SO_2$, pričom

symboly R^{22} a R^{28} nezávisle na sebe predstavujú vždy metylovú skupinu alebo trifluórmetylovú skupinu, a

symboly R^{29} a R^{30} nezávisle na sebe znamenajú vždy atóm vodíka alebo metylovú skupinu,

alebo symboly R^2 a R^4 nezávisle na sebe znamenajú vždy skupinu $-OR^{35}$ alebo $-NR^{35}R^{36}$, pričom

symboly R^{35} a R^{36} nezávisle na sebe predstavujú vždy atóm vodíka, metylovú skupinu alebo etylovú skupinu,

alebo symboly R^{35} a R^{36} spoločne predstavujú 4 až 5 metylénových skupín, z ktorých sa môže jedna sku-

pina CH_2 nahradit atómom kyslíka, atómom síry, skupinou $-\text{NH}-$ alebo $-\text{NCH}_3$,

R^3 znamená atóm vodíka, skupinu $-\text{SR}^{25}$, $-\text{OR}^{25}$, $-\text{NR}^{25}\text{R}^{26}$ alebo $-\text{CR}^{25}\text{R}^{26}\text{R}^{27}$, pričom

R^{25} predstavuje atóm vodíka, alkylovú skupinu s 1, 2, 3 alebo 4 atómami uhlíka alebo fenylovú skupinu, ktorá je nesubstituovaná alebo substituovaná 1 až 2 substituentami vybranými zo súboru zahŕňajúceho atóm fluóru, atóm chlóru, trifluórmetylovú skupinu, metylovú skupinu, metoxyskupinu a dimetylaminoskupinu,

alebo R^{25} predstavuje heteroarylovú skupinu s 1 až 9 atómami uhlíka, ktorá je nesubstituovaná alebo substituovaná 1 až 2 substituentami vybranými zo súboru zahŕňajúceho atóm fluóru, atóm chlóru, trifluórmetylovú skupinu, metylovú skupinu, metoxyskupinu a dimetylaminoskupinu, a

symboly R^{26} a R^{27} nezávisle na sebe predstavujú vždy atóm vodíka alebo alkylovú skupinu s 1, 2, 3 alebo 4 atómami uhlíka, a

R^5 znamená alkylovú skupinu s 1, 2, 3 alebo 4 atómami uhlíka, atómom fluóru, chlóru alebo brómu, trifluórmetylovú skupinu alebo fenylovú skupinu, ktorá je nesubstituovaná alebo substituovaná 1 až 2 substituentami vybranými zo súboru zahŕňajúceho atóm fluóru a atóm chlóru, trifluórmetylovú skupinu, metylovú skupinu, metoxyskupinu a dimetylaminoskupinu.

3. Diguanididy substituovaných benzéndikarboxylových kyselín všeobecného vzorca I podľa nároku 1 alebo 2, v ktorých

jeden zo zvyškov R^1 , R^2 , R^3 a R^4 predstavuje skupinu $-\text{CO}-\text{N}=\text{C}(\text{NH}_2)_2$,

a zvyšné zo symbolov R^1 , R^2 , R^3 a R^4 majú nasledujúce významy:

R^1 znamená atóm vodíka, alkylovú skupinu s 1, 2, 3 alebo 4 atómami uhlíka, atóm fluóru, atóm chlóru, skupinu $-OR^{32}$, $-NR^{33}R^{34}$ alebo trifluórmetylovú skupinu, pričom

symboly R^{32} , R^{33} a R^{34} nezávisle na sebe predstavujú vždy atóm vodíka alebo metylovú skupinu,

symboly R^2 a R^4 nezávisle na sebe znamenajú vždy atóm vodíka, atóm fluóru, atóm chlóru, hydroxylovú skupinu, trifluórmetylovú skupinu, skupinu $-CO-N=C(NH_2)_2$, alkylovú skupinu s 1, 2, 3 alebo 4 atómami uhlíka alebo pyrol-1-yllovú skupinu, ktorá je nesubstituovaná alebo substituovaná 1 až 2 substituentami vybranými zo súboru zahŕňajúceho atóm fluóru, atóm chlóru, atóm brómu, atóm jódu, kyanoskupinu, alkanoylové skupiny s 2 až 5 atómami uhlíka, alkoxykarbonylové skupiny s 2 až 5 atómami uhlíka, formylovú skupinu, karboxylovú skupinu, trifluórmetylovú skupinu a metylovú skupinu,

alebo symboly R^2 a R^4 nezávisle na sebe znamenajú vždy skupinu $R^{22}-SO_2-$, pričom

R^{22} predstavuje metylovú skupinu alebo trifluórmetylovú skupinu,

alebo symboly R^2 a R^4 nezávisle na sebe znamenajú vždy skupinu $-OR^{35}$ alebo $-NR^{35}R^{36}$, pričom

symboly R^{35} a R^{36} nezávisle na sebe predstavujú vždy atóm vodíka, metylovú skupinu alebo etylovú skupinu,

R^3 znamená atóm vodíka, skupinu $-SR^{25}$, $-OR^{25}$, $-NR^{25}R^{26}$ alebo $-CR^{25}R^{26}R^{27}$, pričom

R^{25} predstavuje atóm vodíka, alkylovú skupinu s 1,

2 alebo 3 atómami uhlíka alebo fenylovú skupinu, ktorá je nesubstituovaná alebo substituovaná jedným substituentom vybraným zo súboru zahŕňajúceho atóm fluóru, atóm chlóru, trifluórmetylovú skupinu a metylovú skupinu,

alebo R^{25} predstavuje heteroarylovú skupinu s 1 až 9 atómami uhlíka, ktorá je nesubstituovaná alebo substituovaná jedným substituentom vybraným zo súboru zahŕňajúceho atóm fluóru, atóm chlóru, trifluórmetylovú skupinu a metylovú skupinu, a

symboly R^{26} a R^{27} nezávisle na sebe predstavujú vždy atóm vodíka alebo metylovú skupinu, a

R^5 znamená alkylovú skupinu s 1, 2, 3 alebo 4 atómami uhlíka, atóm fluóru, atóm chlóru, trifluórmetylovú skupinu alebo fenylovú skupinu, ktorá je nesubstituovaná alebo substituovaná 1 až 2 substituentami vybranými zo súboru zahŕňajúceho atóm fluóru a atóm chlóru, trifluórmetylovú skupinu, metylovú skupinu a metoxyskupinu.

4. Diguanididy substituovaných benzéndikarboxylových kyselín všeobecného vzorca I podľa nároku 1, 2 alebo 3, v ktorých

jeden zo zvyškov R^1 , R^2 , R^3 a R^4 predstavuje skupinu $-\text{CO}-\text{N}=\text{C}(\text{NH}_2)_2$,

a zvyšné zo symbolov R^1 , R^2 , R^3 a R^4 majú nasledujúce významy:

R^1 znamená atóm vodíka, alkylovú skupinu s 1, 2, 3 alebo 4 atómami uhlíka, atóm fluóru, atóm chlóru, trifluórmetylovú skupinu alebo metoxyskupinu,

symboly R^2 a R^4 nezávisle na sebe znamenajú vždy atóm vodíka, hydroxylovú skupinu, trifluórmetylovú skupinu, skupinu

$-\text{CO}-\text{N}=\text{C}(\text{NH}_2)_2$, alkylovú skupinu s 1, 2, 3 alebo 4 atómami uhlíka alebo pyrol-1-ylovú skupinu, ktorá je nesubstituovaná alebo substituovaná 1 až 2 substituentami vybranými zo súboru zahŕňajúceho atóm fluóru, atóm chlóru, atóm brómu, atóm jódu, kyanoskupinu, alkanoylové skupiny s 2 až 5 atómami uhlíka, alkoxykarbonylové skupiny s 2 až 5 atómami uhlíka, formylovú skupinu, karboxylovú skupinu, trifluórmetylovú skupinu a metylovú skupinu,

R^3 znamená atóm vodíka, skupinu $-\text{OR}^{25}$ alebo $-\text{CR}^{25}\text{R}^{26}\text{R}^{27}$, pričom

R^{25} predstavuje atóm vodíka, alkylovú skupinu s 1, 2 alebo 3 atómami uhlíka alebo fenylovú skupinu, ktorá je nesubstituovaná alebo substituovaná jedným substituentom vybraným zo súboru zahŕňajúceho atóm fluóru, atóm chlóru, trifluórmetylovú skupinu a metylovú skupinu,

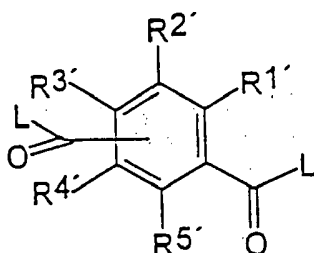
alebo R^{25} predstavuje heteroarylovú skupinu s 1 až 9 atómami uhlíka, ktorá je nesubstituovaná alebo substituovaná jedným substituentom vybraným zo súboru zahŕňajúceho atóm fluóru, atóm chlóru, trifluórmetylovú skupinu a metylovú skupinu, a

symboly R^{26} a R^{27} nezávisle na sebe predstavujú vždy atóm vodíka alebo metylovú skupinu, a

R^5 znamená alkylovú skupinu s 1, 2, 3 alebo 4 atómami uhlíka, atóm fluóru, atóm chlóru, trifluórmetylovú skupinu alebo fenylovú skupinu, ktorá je nesubstituovaná alebo substituovaná 1 až 2 substituentami vybranými zo súboru zahŕňajúceho atóm fluóru a atóm chlóru, trifluórmetylovú skupinu a metylovú skupinu.

5. Spôsob prípravy diguanididu substituovanej kyseliny benzéndikarboxylovej všeobecného vzorca I podľa nároku 1, v y-

z n a č e n ý t ý m , že sa zlúčenina všeobecného vzorca II



(II)

v ktorom majú symboly R^{1'} až R^{5'} významy uvedené vyššie pre symboly R¹ až R⁵, pričom však aspoň jeden zo substituentov R^{1'} až R^{5'} predstavuje uvedenú skupinu COL, a L znamená ľahko nukleofilnou substitúciou nahraditeľnú odstupujúcu skupinu, podrobí reakcii s guanidínom.

6. Použitie diguanididu substituovanej kyseliny benzéndikarboxylovej všeobecného vzorca I podľa nároku 1 na výrobu liečiva na liečenie arytmií.

7. Diguanidid substituovanej kyseliny benzéndikarboxylovej všeobecného vzorca I podľa nároku 1 na použitie na liečenie arytmií.

8. Použitie diguanididu substituovanej kyseliny benzéndikarboxylovej všeobecného vzorca I podľa nároku 1 na výrobu liečiva na liečenie alebo profylaxiu srdcového infarktu.

9. Použitie diguanididu substituovanej kyseliny benzéndikarboxylovej všeobecného vzorca I podľa nároku 1 na výrobu liečiva na liečenie alebo profylaxiu angíny pectoris.

10. Použitie diguanididu substituovanej kyseliny benzéndikarboxylovej všeobecného vzorca I podľa nároku 1 na výrobu liečiva na liečenie alebo profylaxiu ischemických stavov srdca.

11. Použitie diguanididu substituovanej kyseliny ben-

zéndikarboxylovej všeobecného vzorca I podľa nároku 1 na výrobu liečiva na liečenie alebo profylaxiu ischemických stavov periférneho a centrálného nervového systému a záchvatu mŕtvice.

12. Použitie diguanididu substituovanej kyseliny benzéndikarboxylovej všeobecného vzorca I podľa nároku 1 na výrobu liečiva na liečenie alebo profylaxiu ischemických stavov periférnych orgánov a končatín.

13. Použitie diguanididu substituovanej kyseliny benzéndikarboxylovej všeobecného vzorca I podľa nároku 1 na výrobu liečiva na liečenie šokových stavov.

14. Použitie diguanididu substituovanej kyseliny benzéndikarboxylovej všeobecného vzorca I podľa nároku 1 na výrobu liečiva pre nasadenie pri chirurgických operáciách a transplantáciách orgánov.

15. Použitie diguanididu substituovanej kyseliny benzéndikarboxylovej všeobecného vzorca I podľa nároku 1 na výrobu liečiva pre konzervovanie a skladovanie transplantátov pre chirurgické zákroky.

16. Použitie diguanididu substituovanej kyseliny benzéndikarboxylovej všeobecného vzorca I podľa nároku 1 na výrobu liečiva na liečenie ochorení, ktorých primárnou alebo sekundárnou príčinou je bunková proliferácia, teda na výrobu antiaterosklerotika, prostriedku proti neskorým diabetickým komplikáciám, proti rakovinovým ochoreniam, proti fibrotickým ochoreniam ako je fibróza pľúc, fibróza pečene alebo fibróza obličiek, a proti hyperplázii predstojnice.

17. Použitie diguanididu substituovanej kyseliny benzéndikarboxylovej všeobecného vzorca I podľa nároku 1 na prípravu vedeckého nástroja pre inhibíciu výmenného systému Na^+/H^+ , pre diagnózu hypertónie a proliferatívnych ochorení.

18. Liečivo, v y z n a č e n é t ý m , že obsahuje účinné množstvo diguanididu substituovanej kyseliny benzéni-karboxylovej všeobecného vzorca I podľa jedného alebo niekoľkých z nárokov 1 až 4.