



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 84307

(13) C2

(51) МПК (2006)

C07C 381/00

A61K 31/166

A61P 9/06 (2006.01)

A61P 9/10 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) ПЕНТАФТОРСУЛЬФАНІЛ-БЕНЗОЇЛГУАНІДИНИ, СПОСІБ ЇХ ОДЕРЖАННЯ, ЇХ ЗАСТОСУВАННЯ ЯК ЛІКАРСЬКИХ АБО ДІАГНОСТИЧНИХ ЗАСОБІВ, А ТАКОЖ ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ, ЩО МІСТЯТЬ ЇХ

1

2

(21) а200606449

(22) 03.11.2004

(24) 10.10.2008

(86) PCT/EP2004/012393, 03.11.2004

(31) 103 53 202.1

(32) 13.11.2003

(33) DE

(46) 10.10.2008, Бюл.№ 19, 2008 р.

(72) КЛЕСМАНН ХАЙНЦ-ВЕРНЕР

(73) САНОФИ-АВЕНТИС ДОЙЧЛАНД ГМБХ

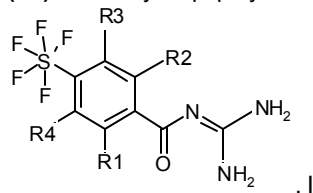
(56) EP 0686627 A

EP 0589336 A

EP 0754680 A

EP 0743301 A

(57) 1. Сполуки формули I



де

R1 означає водень, алкіл з 1, 2, 3 або 4 С-атомами, алкокси з 1, 2, 3 або 4 С-атомами, F, Cl, Br, I, -CN, NR5R6, -O_p-(CH₂)_n-(CF₂)_s-CF₃ або - (SO_m)_q-(CH₂)_r-(CF₂)_s-CF₃;

R5 і R6 незалежно один від одного означають водень, алкіл з 1, 2, 3 або 4 С-атомами або CH₂-CF₃; m означає 0, 1 або 2;

n, o, p, q, r і s незалежно один від одного означають 0 або 1;

R2 означає водень, алкіл з 1, 2, 3 або 4 С-атомами, алкокси з 1, 2, 3 або 4 С-атомами, F, Cl, Br, I, -CN, NR7R8, -O_t-(CH₂)_u-(CF₂)_v-CF₃ або - (SO_w)_x-(CH₂)_y-(CF₂)_z-CF₃;

R7 і R8 незалежно один від одного означають водень, алкіл з 1, 2, 3 або 4 С-атомами або CH₂-CF₃; w означає 0, 1 або 2;

t, u, v, x, y і z незалежно один від одного означають 0 або 1;

R3 означає Cl, Br, I, -CN, -SO₂CH₃, алкокси з 1, 2, 3 або 4 С-атомами, NR9R10, -O_a-(CH₂)_b-(CF₂)_c-CF₃, -

(SO_d)_e-(CH₂)_f-(CF₂)_g-CF₃, алкіл з 1, 2, 3, 4, 5 або 6 С-атомами або циклоалкіл з 3, 4, 5, 6, 7 або 8 С-атомами, в якому 1, 2, 3 або 4 атоми водню можуть бути заміщені атомами фтору;

R9 і R10 незалежно один від одного означають водень, алкіл з 1, 2, 3 або 4 С-атомами або -CH₂-CF₃;

a, b і c незалежно один від одного означають 0 або 1;

d означає 0, 1 або 2;

e означає 0 або 1;

f означає 0, 1, 2, 3 або 4;

g означає 0 або 1;

або

R3 означає -(CH₂)_h-феніл або -О-феніл,

в яких фенільні залишки незаміщені або заміщені 1, 2 або 3 залишками, вибраними з групи, що складається з F, Cl, Br, I, -O_j-(CH₂)_k-CF₃, алкокси з 1, 2, 3 або 4 С-атомами, алкілу з 1, 2, 3 або 4 С-атомами і -SO₂CH₃;

j означає 0 або 1;

k означає 0, 1, 2 або 3;

h означає 0, 1, 2, 3 або 4;

або

R3 означає -(CH₂)_{aa}-гетероарил, незаміщений або заміщений 1, 2 або 3 залишками, вибраними з групи, що складається з F, Cl, Br, I, -O_{bb}-(CH₂)_{cc}-CF₃, алкокси з 1, 2, 3 або 4 С-атомами, алкілу з 1, 2, 3 або 4 С-атомами і -SO₂CH₃;

bb означає 0 або 1;

cc означає 0, 1, 2 або 3;

aa означає 0, 1, 2, 3 або 4;

R4 означає водень, F, Cl, Br, I, -CN, -SO₂CH₃, алкокси з 1, 2, 3 або 4 С-атомами, NR11R12, -O_{dd}-(CH₂)_{ee}-(CF₂)_{ff}-CF₃, -(SO_{gg})_{hh}-(CH₂)_{ij}-(CF₂)_{kk}-CF₃, алкіл з 1, 2, 3, 4, 5 або 6 С-атомами або циклоалкіл з 3, 4, 5, 6, 7 або 8 С-атомами, в якому 1, 2, 3 або 4 атоми водню можуть бути заміщені атомами фтору;

R11 і R12 незалежно один від одного означають водень, алкіл з 1, 2, 3 або 4 С-атомами або -CH₂-CF₃;

(13) C2

(11) 84307

(19) UA

dd, ee і ff незалежно один від одного означають 0 або 1;

gg означає 0, 1 або 2;

hh означає 0 або 1;

jj означає 0, 1, 2, 3 або 4;

kk означає 0 або 1;

або

R4 означає $-(CH_2)_n$ -феніл або -О-феніл,

в яких фенільний залишок незаміщений або заміщений 1, 2 або 3 залишками, вибраними з групи, що складається з F, Cl, Br, I, $-O_{mm}-(CH_2)_{nn}-CF_3$, алкокси з 1, 2, 3 або 4 С-атомами, алкілу з 1, 2, 3 або 4 С-атомами і $-SO_2CH_3$;

mm означає 0 або 1;

nn означає 0, 1, 2 або 3;

ll означає 0, 1, 2, 3 або 4;

або

R4 означає $-(CH_2)_{oo}$ -гетероарил,

незаміщений або заміщений 1, 2 або 3 залишками, вибраними з групи, що складається з F, Cl, Br, I, $-O_{pp}-(CH_2)_{rr}-CF_3$, алкокси з 1, 2, 3 або 4 С-атомами, алкілу з 1, 2, 3 або 4 С-атомами і $-SO_2CH_3$;

pp означає 0 або 1;

rr означає 0, 1, 2 або 3;

oo означає 0, 1, 2, 3 або 4;

а також їх фармацевтично прийнятні солі.

2. Сполуки формули I за п.1, в яких:

R1 означає водень, алкіл з 1, 2, 3 або 4 С-атомами, алкокси з 1, 2, 3 або 4 С-атомами, F, Cl, Br, I, $-CN$, NR5R6, $-O_{pp}-(CH_2)_{rr}-(CF_2)_s-CF_3$ або $-(SO_m)_q-(CH_2)_r-(CF_2)_s-CF_3$;

R5 і R6 незалежно один від одного означають водень, алкіл з 1, 2, 3 або 4 С-атомами або CH_2-CF_3 ;

m означає 0, 1 або 2;

n, o, p, q, r і s незалежно один від одного означають 0 або 1;

R2 означає водень або F;

R3 означає Cl, Br, I, $-CN$, $-SO_2CH_3$, алкокси з 1, 2, 3 або 4 С-атомами, NR9R10, $-O_a-(CH_2)_b-(CF_2)_c-CF_3$, $-(SO_d)_e-(CH_2)_f-(CF_2)_g-CF_3$, алкіл з 1, 2, 3, 4, 5 або 6 С-атомами або циклоалкіл з 3, 4, 5, 6, 7 або 8 С-атомами, в якому 1, 2, 3 або 4 атоми водню можуть бути заміщені атомами фтору;

R9 і R10 незалежно один від одного означають водень, алкіл з 1, 2, 3 або 4 С-атомами або $-CH_2-CF_3$;

a, b і c незалежно один від одного означають 0 або 1;

d означає 0, 1 або 2;

e означає 0 або 1;

f означає 0, 1, 2, 3 або 4;

g означає 0 або 1;

або

R3 означає $-(CH_2)_n$ -феніл або -О-феніл,

в яких фенільні залишки незаміщені або заміщені 1, 2 або 3 залишками, вибраними з групи, що складається з F, Cl, Br, I, $-O_j-(CH_2)_k-CF_3$, алкокси з 1, 2, 3 або 4 С-атомами, алкілу з 1, 2, 3 або 4 С-атомами і $-SO_2CH_3$;

j означає 0 або 1;

k означає 0, 1, 2 або 3;

h означає 0, 1, 2, 3 або 4;

або

R3 означає $-(CH_2)_{aa}$ -гетероарил,

незаміщений або заміщений 1, 2 або 3 залишками, вибраними з групи, що складається з F, Cl, Br, I, $-O_{bb}-(CH_2)_{cc}-CF_3$, алкокси з 1, 2, 3 або 4 С-атомами, алкілу з 1, 2, 3 або 4 С-атомами і $-SO_2CH_3$;

bb означає 0 або 1;

cc означає 0, 1, 2 або 3;

aa означає 0, 1, 2, 3 або 4;

R4 означає водень або F;

а також їх фармацевтично прийнятні солі.

3. Сполуки формули I за п.1 або 2, в яких:

R1 означає водень, алкіл з 1, 2, 3 або 4 С-атомами, алкокси з 1, 2, 3 або 4 С-атомами, F, Cl, Br, I, $-CN$, NR5R6, $-O-CH_2-CF_3$ або $-(SO_m)_q-(CH_2)_r-CF_3$;

R5 і R6 незалежно один від одного означають водень, алкіл з 1, 2, 3 або 4 С-атомами або CH_2-CF_3 ;

m означає 0, 1 або 2;

q і r незалежно один від одного означають 0 або 1;

R2 означає водень або F;

R3 означає Cl, Br, I, $-CN$, $-SO_2CH_3$, алкокси з 1, 2, 3 або 4 С-атомами, NR9R10, $-O-CH_2-CF_3$, $-(SO_d)_e-CF_3$, алкіл з 1, 2, 3, 4, 5 або 6 С-атомами або циклоалкіл з 3, 4, 5, 6, 7 або 8 С-атомами, в якому 1, 2, 3 або 4 атоми водню можуть бути заміщені атомами фтору;

R9 і R10 незалежно один від одного означають водень, алкіл з 1, 2, 3 або 4 С-атомами або $-CH_2-CF_3$;

d означає 0, 1 або 2;

e означає 0 або 1;

або

R3 означає феніл,

незаміщений або заміщений 1, 2 або 3 залишками, вибраними з групи, що складається з F, Cl, Br, I, $-O_j-(CH_2)_k-CF_3$, алкокси з 1, 2, 3 або 4 С-атомами, алкілу з 1, 2, 3 або 4 С-атомами і $-SO_2CH_3$;

j означає 0 або 1;

k означає 0, 1, 2 або 3;

або

R3 означає гетероарил,

незаміщений або заміщений 1, 2 або 3 залишками, вибраними з групи, що складається з F, Cl, Br, I, $-O_{bb}-(CH_2)_{cc}-CF_3$, алкокси з 1, 2, 3 або 4 С-атомами, алкілу з 1, 2, 3 або 4 С-атомами і $-SO_2CH_3$;

bb означає 0 або 1;

cc означає 0, 1, 2 або 3;

R4 означає водень або F;

а також їх фармацевтично прийнятні солі.

4. Сполуки формули I за одним або декількома з пп.1, 2 або 3, в яких

R1 означає водень, алкіл з 1, 2, 3 або 4 С-атомами, метокси, етокси, F, Cl, NR5R6, $-O-CH_2-CF_3$ або $-(SO_m)_q-(CH_2)_r-CF_3$;

R5 і R6 незалежно один від одного означають водень, алкіл з 1, 2, 3 або 4 С-атомами або CH_2-CF_3 ;

m означає 0, 1 або 2;

q і r незалежно один від одного означають 0 або 1;

R2 означає водень або F;

R3 означає Cl, $-CN$, $-SO_2CH_3$, метокси, етокси, NR9R10, $-O-CH_2-CF_3$, $-(SO_d)_e-CF_3$, алкіл з 1, 2, 3, 4, 5 або 6 С-атомами або циклоалкіл з 3, 4, 5, 6 або 7 С-атомами, в якому 1, 2, 3 або 4 атоми водню можуть бути заміщені атомами фтору;

R9 і R10 незалежно один від одного означають водень, метил, етил або $-CH_2-CF_3$;

d означає 0, 1 або 2;

e означає 0 або 1;

або

R3 означає феніл, незаміщений або заміщений 1 або 2 залишками, вибраними з групи, що складається з F, Cl, -O-, $(CH_2)_k$ -CF₃, метокси, етокси, алкілу з 1, 2, 3 або 4 C-атомами і -SO₂CH₃;

j і k незалежно один від одного означають 0 або 1; або

R3 означає гетероарил, незаміщений або заміщений 1 або 2 залишками, вибраними з групи, що складається з F, Cl, -O-, $(CH_2)_k$ -CF₃, метокси, етокси, алкілу з 1, 2, 3 або 4 C-атомами і -SO₂CH₃;

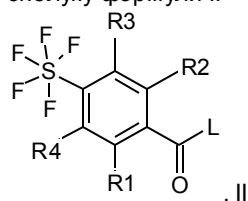
bb і cc незалежно один від одного означають 0 або 1;

R4 означає водень або F;

а також їх фармацевтично прийнятні солі.

5. Сполука формули I за будь-яким з пп.1-4, що являє собою N-(5-метансульфоніл-2-метил-4-пентафторсульфанілбензоіл)гуанідин, а також її фармацевтично прийнятні солі.

6. Спосіб одержання сполуки формули I за будь-яким з пп.1, 2, 3, 4 або 5 і/або її фармацевтично прийнятних солей, який відрізняється тим, що сполуку формули II



де R1-R4 мають значення, вказані у пп.1-4, і L означає нуклеофільно заміщувану групу, що видаляється,

піддають перетворенню з гуанідином.

7. Сполука формули I і/або її фармацевтично прийнятні солі за будь-яким з пп.1-5 для застосування як лікарського засобу.

8. Застосування сполуки формули I і/або її фармацевтично прийнятних солей за будь-яким з пп.1-5 для одержання лікарського засобу для лікування або профілактики гострих або хронічних пошкоджень, захворювань або непрямих наслідків захворювань органів і тканин, викликаних ішемією або реперфузією, для лікування або профілактики аритмій, мерехтінь шлуночків серця, що загрожують життю, інфаркту міокарда, стенокардії, для лікування або профілактики ішемічних станів серця, ішемічних станів периферійної і центральної нервової системи або удару, або ішемічних станів периферичних органів і тканин, для лікування або профілактики шоківих станів, захворювань, первинною або вторинною причиною яких є проліферація клітин, онкологічних захворювань, метастазування, гіпертрофії або гіперплазії простати, атеросклерозу або порушень жирового обміну, підвищеного кров'яного тиску, есенціальної гіпертонії, захворювань центральної нервової системи, захворювань, що є результатом збудливості ЦНС, епілепсії або судом, викликаних центральною нервовою системою, захворювань центральної нервової системи, особливо стану страху, депресій

або психозів, для лікування або профілактики інсулінонезалежного цукрового діабету (NIDDM) або пізніх діабетичних пошкоджень, тромбозів, захворювань, викликаних ендотеліальною дисфункцією, інтермітуючої кульгавості, для лікування або профілактики фіброзних захворювань внутрішніх органів, фіброзних захворювань печінки, фіброзних захворювань нирок, фіброзних захворювань судин і фіброзних захворювань серця, для лікування або профілактики серцевої недостатності або гострої серцевої недостатності, гострих або хронічних запальних захворювань, захворювань, викликаних найпростішими, малярії і курячого кокцидіозу, і для використання при хірургічних операціях і трансплантації органів, для консервації і зберігання трансплантатів для хірургічних заходів, для використання при шунтуванні, для використання при реанімації після зупинки серця, для запобігання віковим змінам тканин, для одержання лікарського засобу проти старіння або для продовження життя, для лікування і зниження кардіотоксичної дії у тиреотоксикозі або для одержання діагностичного засобу.

9. Застосування сполуки формули I і/або її фармацевтично прийнятних солей за будь-яким з пп.1-5 у комбінації з іншими лікарськими засобами або біологічно активними речовинами для одержання лікарського засобу для лікування або профілактики гострих або хронічних пошкоджень, захворювань або непрямих наслідків захворювань органів і тканин, викликаних ішемією або реперфузією, для лікування або профілактики аритмій, мерехтінь шлуночків серця, що загрожують життю, інфаркту міокарда, стенокардії, для лікування або профілактики ішемічних станів серця, ішемічних станів периферійної і центральної нервової системи або удару, або ішемічних станів периферичних органів і тканин, для лікування або профілактики шоківих станів, захворювань, первинною або вторинною причиною яких є проліферація клітин, онкологічних захворювань, метастазування, гіпертрофії або гіперплазії простати, атеросклерозу або порушень жирового обміну, підвищеного кров'яного тиску, есенціальної гіпертонії, захворювань центральної нервової системи, захворювань, що є результатом збудливості ЦНС, епілепсії або судом, викликаних центральною нервовою системою, захворювань центральної нервової системи, особливо стану страху, депресій або психозів, для лікування або профілактики інсулінонезалежного цукрового діабету (NIDDM) або пізніх діабетичних пошкоджень, тромбозів, захворювань, викликаних ендотеліальною дисфункцією, інтермітуючої кульгавості, для лікування або профілактики фіброзних захворювань внутрішніх органів, фіброзних захворювань печінки, фіброзних захворювань нирок, фіброзних захворювань судин і фіброзних захворювань серця, для лікування або профілактики серцевої недостатності або гострої серцевої недостатності, гострих або хронічних запальних захворювань, захворювань, викликаних найпростішими, малярії і курячого кокцидіозу, і для використання при хірургічних операціях і трансплантації органів, для консервації і зберігання трансплантатів для хірургічних заходів, для використання при шунтуванні, для

використання при реанімації після зупинки серця, для запобігання віковим змінам тканин, для одержання лікарського засобу проти старіння або для продовження життя, для лікування і зниження кардіотоксичної дії у тиреотоксикозі або для одержання діагностичного засобу.

10. Застосування сполуки формули I і/або її фармацевтично прийнятних солей за п.9 у комбінації з кардіотоксичними і цитотоксичними лікарськими засобами або біологічно активними речовинами для одержання лікарського засобу із зниженими кардіотоксичними і цитотоксичними властивостями.

11. Застосування сполуки формули I і/або її фармацевтично прийнятних солей за п.8 і/або 9 окремо або у комбінації з іншими лікарськими засобами або біологічно активними речовинами для одержання лікарського засобу для лікування або профілактики гострих або хронічних пошкоджень, захворювань або непрямих наслідків захворювань органів і тканин, викликаних ішемією або реперфузією.

12. Застосування сполуки формули I і/або її фармацевтично прийнятних солей за п.8 і/або 9 окремо або у комбінації з іншими лікарськими засобами або біологічно активними речовинами для одержання лікарського засобу для лікування мерехтін шлуночків серця, що загрожують життю.

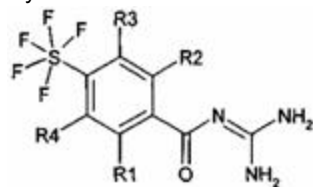
13. Застосування сполуки формули I і/або її фармацевтично прийнятних солей за п.8 і/або 9 окремо або у комбінації з іншими лікарськими засобами або біологічно активними речовинами для одержання лікарського засобу для лікування або профілактики метастазування.

14. Застосування сполуки формули I і/або її фармацевтично прийнятних солей за п.8 і/або 9 окремо або у комбінації з іншими лікарськими засобами або біологічно активними речовинами для одержання лікарського засобу для лікування або профілактики фіброзних захворювань серця, серцевої недостатності або гострої серцевої недостатності.

15. Лікарський засіб для застосування у медицині людини, ветеринарії або для захисту рослин, що містить ефективну кількість сполуки формули I і/або її фармацевтично прийнятної солі за будь-яким з пп.1-5 разом з фармацевтично прийнятними носіями і домішками.

16. Лікарський засіб для застосування у медицині за п.15, який **відрізняється** тим, що містить ефективну кількість сполуки формули I і/або її фармацевтично прийнятної солі за одним або декількома пп.1-5 разом з фармацевтично прийнятними носіями і домішками, у комбінації з іншими фармакологічними біологічно активними речовинами або лікарськими засобами.

Пентафторсульфаніл-бензоілгуанідини формули I



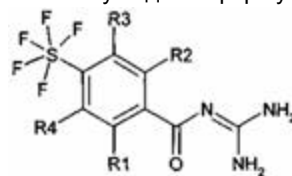
де R1-R4 мають значення, наведені у пунктах формули винаходу, і їх фармацевтично прийнятні солі є заміщеними ацилгуанідинами та інгібують клітинний натрій-водневий обмін (іонообмінник Na^+/H^+ , NHE). Завдяки NHE-інгібуючим властивостям сполуки формули I і їх фармацевтично прийнятні солі придатні для профілактики і лікування захворювань, що викликаються активацією NHE або активованим NHE, а також вторинних захворювань, що викликаються порушеннями, обумовленими NHE.

У порівнянні з відомими сполуками, сполуки відповідно до винаходу характеризуються надзвичайно високою ефективністю в інгібуванні Na^+/H^+ -обміну, а також поліпшеними властивостями ADME. За допомогою ксенобіотичної структури (особливо за допомогою введення більш «неприродних/чужих природі» замісників SF_5) виявляється переважний вплив на розподіл у тканинах. Крім іншого, це веде до підвищеної експозиції *in vivo*. При цьому умови резорбції здійснюють неістотний

вплив, і підтримується висока біодоступність ацилгуанідинів.

На противагу деяким описаним у літературі ацилгуанідинам, запропоновані сполуки формули I і їх фармацевтично прийнятні солі не характеризуються ніякими небажаними і шкідливими салуретичними властивостями.

Винахід стосується пентафторсульфаніл-бензоілгуанідинів формули I



де

R1 означає водень, алкіл з 1, 2, 3 або 4 C-атомами, алкокси з 1, 2, 3 або 4 C-атомами, F, Cl, Br, I, -CN, NR₅R₆, -O_p-(CH₂)_n-(CF₂)_o-CF₃ або -(SO_m)_q-(CH₂)_r-(CF₂)_s-CF₃;

R5 і R6

незалежно один від одного означають водень, алкіл з 1, 2, 3 або 4 C-атомами або CH₂-CF₃;

m означає 0, 1 або 2;

n, o, p, q, r і s

незалежно один від одного означають 0 або 1;

R2 означає водень, алкіл з 1, 2, 3 або 4 C-атомами, алкокси з 1, 2, 3 або 4 C-атомами, F, Cl, Br, I, -CN, NR₇R₈, -O_t-(CH₂)_u-(CF₂)_v-CF₃ або -(SO_w)_x-(CH₂)_y-(CF₂)_z-CF₃;

R7 і R8

незалежно один від одного означають водень, алкіл з 1, 2, 3 або 4 С-атомами або $\text{CH}_2\text{-CF}_3$;

w означає 0, 1 або 2;

t, u, v, x, y і z

незалежно один від одного означають 0 або 1;

R3 означає Cl, Br, I, -CN, -SO₂CH₃, алкокси з 1, 2, 3 або 4 С-атомами, NR₉R₁₀, -O₃-(CH₂)_b-(CF₂)_c-CF₃, -(SO_d)_e-(CH₂)_f-(CF₂)_g-CF₃, алкіл з 1, 2, 3, 4, 5 або 6 С-атомами або циклоалкіл з 3, 4, 5, 6, 7 або 8 С-атомами, в якому 1, 2, 3 або 4 атоми водню можуть бути заміщені атомами фтору;

R9 і R10

незалежно один від одного означають водень, алкіл з 1, 2, 3 або 4 С-атомами або -CH₂-CF₃;

a, b і c

незалежно один від одного означають 0 або 1;

d означає 0, 1 або 2;

e означає 0 або 1;

f означає 0, 1, 2, 3 або 4;

g означає 0 або 1;

або

R3 означає -(CH₂)_n-феніл або -О-феніл,

в яких фенільний залишок незаміщений або заміщений 1, 2 або 3 залишками, вибраними з групи, що складається з F, Cl, Br, I, -O_j-(CH₂)_k-CF₃, алкокси з 1, 2, 3 або 4 С-атомами, алкілу з 1, 2, 3 або 4 С-атомами і -SO₂CH₃;

j означає 0 або 1;

k означає 0, 1, 2 або 3;

h означає 0, 1, 2, 3 або 4;

або

R3 означає -(CH₂)_{aa}-гетероарил,

незаміщений або заміщений 1, 2 або 3 залишками, вибраними з групи, що складається з F, Cl, Br, I, -O_{bb}-(CH₂)_{cc}-CF₃, алкокси з 1, 2, 3 або 4 С-атомами, алкілу з 1, 2, 3 або 4 С-атомами і -SO₂CH₃;

bb означає 0 або 1;

cc означає 0, 1, 2 або 3;

aa означає 0, 1, 2, 3 або 4;

R4 означає водень, F, Cl, Br, I, -CN, -SO₂CH₃, алкокси з 1, 2, 3 або 4 С-атомами, NR₁₁R₁₂, -O_{dd}-(CH₂)_{ee}-(CF₂)_{ff}-CF₃, -(SO_{gg})_{hh}-(CH₂)_{jj}-(CF₂)_{kk}-CF₃, алкіл з 1, 2, 3, 4, 5 або 6 С-атомами або циклоалкіл з 3, 4, 5, 6, 7 або 8 С-атомами, в якому 1, 2, 3 або 4 атоми водню можуть бути заміщені атомами фтору;

R11 і R12

незалежно один від одного означають водень, алкіл з 1, 2, 3 або 4 С-атомами або -CH₂-CF₃;

dd, ee і ff

незалежно один від одного означають 0 або 1;

gg означає 0, 1 або 2;

hh означає 0 або 1;

jj означає 0, 1, 2, 3 або 4;

kk означає 0 або 1;

або

R4 означає -(CH₂)_{ll}-феніл або -О-феніл,

в яких фенільний залишок незаміщений або заміщений 1, 2 або 3 залишками, вибраними з групи, що складається з F, Cl, Br, I, -O_{mm}-(CH₂)_{nn}-CF₃, алкокси з 1, 2, 3 або 4 С-атомами, алкілу з 1, 2, 3 або 4 С-атомами і -SO₂CH₃;

mm означає 0 або 1;

nn означає 0, 1, 2 або 3;

ll означає 0, 1, 2, 3 або 4;

або

R4 означає -(CH₂)_{oo}-гетероарил, незаміщений або заміщений 1, 2 або 3 залишками, вибраними з групи, що складається з F, Cl, Br, I, -O_{pp}-(CH₂)_{rr}-CF₃, алкокси з 1, 2, 3 або 4 С-атомами, алкілу з 1, 2, 3 або 4 С-атомами і -SO₂CH₃;

pp означає 0 або 1;

rr означає 0, 1, 2 або 3;

oo означає 0, 1, 2, 3 або 4;

а також їх фармацевтично прийнятні солі.

Переважними є сполуки формули I, в якій:

R1 означає водень, алкіл з 1, 2, 3 або 4 С-атомами, алкокси з 1, 2, 3 або 4 С-атомами, F, Cl, Br, I, -CN, NR₅R₆, -O_p-(CH₂)_n-(CF₂)_o-CF₃ або -(SO_m)_q-(CH₂)_r-(CF₂)_s-CF₃;

R5 і R6

незалежно один від одного означають водень, алкіл з 1, 2, 3 або 4 С-атомами або CH₂-CF₃;

m означає 0, 1 або 2

n, o, p, q, r і s

незалежно один від одного означають 0 або 1;

R2 означає водень або F;

R3 означає Cl, Br, I, -CN, -SO₂CH₃, алкокси з 1, 2, 3 або 4 С-атомами, NR₉R₁₀, -O_a-(CH₂)_b-(CF₂)_c-CF₃, -(SO_d)_e-(CH₂)_f-(CF₂)_g-CF₃, алкіл з 1, 2, 3, 4, 5 або 6 С-атомами або циклоалкіл з 3, 4, 5, 6, 7 або 8 С-атомами,

в якому 1, 2, 3 або 4 атоми водню можуть бути заміщені атомами фтору;

R9 і R10

незалежно один від одного означають водень, алкіл з 1, 2, 3 або 4 С-атомами або -CH₂-CF₃;

a, b і c

незалежно один від одного означають 0 або 1;

d означає 0, 1 або 2;

e означає 0 або 1;

f означає 0, 1, 2, 3 або 4;

g означає 0 або 1;

або

R3 означає -(CH₂)_n-феніл або -О-феніл,

в яких фенільні залишки незаміщені або заміщені 1, 2 або 3 залишками, вибраними з групи, що складається з F, Cl, Br, I, -O_j-(CH₂)_k-CF₃, алкокси з 1, 2, 3 або 4 С-атомами, алкілу з 1, 2, 3 або 4 С-атомами і -SO₂CH₃;

j означає 0 або 1;

k означає 0, 1, 2 або 3;

h означає 0, 1, 2, 3 або 4;

або

R3 означає -(CH₂)_{aa}-гетероарил,

незаміщений або заміщений 1, 2 або 3 залишками, вибраними з групи, що складається з F, Cl, Br, I, -O_{bb}-(CH₂)_{cc}-CF₃, алкокси з 1, 2, 3 або 4 С-атомами, алкілу з 1, 2, 3 або 4 С-атомами і -SO₂CH₃;

bb означає 0 або 1;

cc означає 0, 1, 2 або 3;

aa означає 0, 1, 2, 3 або 4;

R4 означає водень або F;

а також їх фармацевтично прийнятні солі.

Особливо переважними є сполуки формули I, в якій:

R1 означає водень, алкіл з 1, 2, 3 або 4 С-атомами, алкокси з 1, 2, 3 або 4 С-атомами, F, Cl, Br, I, -CN, NR5R6, -O-CH₂-CF₃ або -(SO_m)_q-(CH₂)_r-CF₃;

R5 і R6

незалежно один від одного означають водень, алкіл з 1, 2, 3 або 4 С-атомами або CH₂-CF₃;

m означає 0, 1 або 2;

q і r

незалежно один від одного означають 0 або 1;

R2 означає водень або F;

R3 означає Cl, Br, I, -CN, -SO₂CH₃, алкокси з 1, 2, 3 або 4 С-атомами, NR9R10, -O-CH₂-CF₃, -(SO_d)_e-CF₃, алкіл з 1, 2, 3, 4, 5 або 6 С-атомами або циклоалкіл з 3, 4, 5, 6, 7 або 8 С-атомами, в якому 1, 2, 3 або 4 атоми водню можуть бути заміщені атомами фтору;

R9 і R10

незалежно один від одного означають водень, алкіл з 1, 2, 3 або 4 С-атомами або -CH₂-CF₃;

d означає 0, 1 або 2;

e означає 0 або 1;

або

R3 означає феніл,

незаміщений або заміщений 1, 2 або 3 залишками, вибраними з групи, що складається з F, Cl, Br, I, -O_j-(CH₂)_k-CF₃, алкокси з 1, 2, 3 або 4 С-атомами, алкілу з 1, 2, 3 або 4 С-атомами і -SO₂CH₃;

j означає 0 або 1;

k означає 0, 1, 2 або 3;

або

R3 означає гетероарил,

незаміщений або заміщений 1, 2 або 3 залишками, вибраними з групи, що складається з F, Cl, Br, I, -O_{bb}-(CH₂)_{cc}-CF₃, алкокси з 1, 2, 3 або 4 С-атомами, алкілу з 1, 2, 3 або 4 С-атомами і -SO₂CH₃;

bb означає 0 або 1;

cc означає 0, 1, 2 або 3;

R4 означає водень або F;

а також їх фармацевтично прийнятні солі.

Ще більш переважними є сполуки формули I, в якій:

R1 означає водень, алкіл з 1, 2, 3 або 4 С-атомами, метокси, етокси, F, Cl, NR5R6, -O-CH₂-CF₃ або -(SO_m)_q-(CH₂)_r-CF₃;

R5 і R6

незалежно один від одного означають водень, алкіл з 1, 2, 3 або 4 С-атомами або CH₂-CF₃;

m означає 0, 1 або 2;

q і r

незалежно один від одного означають 0 або 1;

R2 означає водень або F;

R3 означає Cl, -CN, -SO₂CH₃, метокси, етокси, NR9R10, -O-CH₂-CF₃, -(SO_d)_e-CF₃, алкіл з 1, 2, 3, 4, 5 або 6 С-атомами або циклоалкіл з 3, 4, 5, 6 або 7 С-атомами, в якому 1, 2, 3 або 4 атоми водню можуть бути заміщені атомами фтору;

R9 і R10

незалежно один від одного означають водень, метил, етил або -CH₂-CF₃;

d означає 0, 1 або 2;

e означає 0 або 1;

або

R3 означає феніл,

незаміщений або заміщений 1 або 2 залишками, вибраними з групи, що складається з F, Cl, -O_j-(CH₂)_k-CF₃, метокси, етокси, алкілу з 1, 2, 3 або 4 С-атомами і -SO₂CH₃;

j і k

незалежно один від одного означають 0 або 1;

або

R3 означає гетероарил,

незаміщений або заміщений 1 або 2 залишками, вибраними з групи, що складається з F, Cl, -O_{bb}-(CH₂)_{cc}-CF₃, метокси, етокси, алкілу з 1, 2, 3 або 4 С-атомами і -SO₂CH₃;

bb і cc

незалежно один від одного означають 0 або 1;

R4 означає водень або F;

а також їх фармацевтично прийнятні солі.

При цьому в одній формі виконання переважними є сполуки формули I, в яких R1 означає водень, алкіл з 1, 2, 3 або 4 С-атомами, алкокси з 1, 2, 3 або 4 С-атомами, F, Cl, Br, I, -CN, NR5R6, причому R5 і R6 незалежно один від одного означають водень, алкіл з 1, 2, 3 або 4 С-атомами або -CH₂-CF₃, -O-CH₂-CF₃ або -(SO_m)_q-(CH₂)_r-CF₃, причому m означає 0, 1 або 2, і q і r незалежно один від одного означають 0 або 1; особливо переважними є сполуки, в яких R1 означає водень, алкіл з 1, 2, 3 або 4 С-атомами, метокси, етокси, F, Cl, NR5R6, причому R5 і R6 незалежно один від одного означають водень, алкіл з 1, 2, 3, або 4 С-атомами або -CH₂-CF₃, -O-CH₂-CF₃ або -(SO_m)_q-(CH₂)_r-CF₃, причому m означає 0, 1 або 2, і q і r незалежно один від одного означають 0 або 1; найбільш особливо переважними є сполуки, в яких R1 означає водень, метил, етил, CF₃-CH₂-O-, F, Cl або CF₃. У наступній формі виконання переважними є сполуки, в яких R1 означає водень, метил або етил, особливо метил або етил.

У наступній формі виконання переважними є сполуки формули I, в яких R2 означає водень або F; особливо переважними є сполуки, в яких R2 означає водень.

У наступній формі виконання переважними є сполуки формули I, в яких R3 означає Cl, -CN, -SO₂CH₃, метокси, етокси, NR9R10, причому R9 і R10 незалежно один від одного означають водень, метил, етил або -CH₂-CF₃, -O-CH₂-CF₃, -(SO_d)_e-CF₃, причому d означає 0, 1 або 2, і e означає 0 або 1; алкіл з 1, 2, 3, 4, 5 або 6 С-атомами або циклоалкіл з 3, 4, 5, 6 або 7 С-атомами, в якому 1, 2, 3 або 4 атоми водню можуть бути заміщені атомами фтору, феніл, незаміщений або заміщений 1,

2 або 3 залишками, вибраними з групи, що складається з F, Cl, Br, I, -O_j-(CH₂)_k-CF₃, причому j означає 0 або 1, і k означає 0, 1, 2 або 3, алкокси з 1, 2, 3 або 4 С-атомами, алкілу з 1, 2, 3 або 4 С-атомами і -SO₂CH₃, або гетероарил, незаміщений або заміщений 1, 2 або 3 залишками, вибраними з групи, що складається з F, Cl, Br, I, -O_{bb}-(CH₂)_{cc}-CF₃, причому bb означає 0 або 1, і cc означає 0, 1, 2 або 3, алкокси з 1, 2,

3 або 4 С-атомами, алкілу з 1, 2, 3 або 4 С-атомами і -SO₂CH₃; особливо переважними є сполуки, в яких R3 означає Cl, -CN, -SO₂CH₃, метокси, етокси, NR9R10, причому R9 і R10 незалежно

один від одного означають водень, метил, етил або $-\text{CH}_2\text{CF}_3$, $-\text{Q}-\text{CH}_2\text{CF}_3$, $-(\text{SO}_d)_e-\text{CF}_3$, причому d означає 0, 1 або 2, і e означає 0 або 1; алкіл з 1, 2, 3, 4, 5 або 6 С-атомами або циклоалкіл з 3, 4, 5, 6 або 7 С-атомами, в якому 1, 2, 3 або 4 атоми водню можуть бути заміщені атомами фтору, феніл, незаміщений або заміщений 1-2 залишками, вибраними з групи, що складається з F, Cl, $-\text{O}_j-(\text{CH}_2)_k-\text{CF}_3$, причому j і k незалежно один від одного означають 0 або 1, метокси, етокси, алкілу з 1, 2, 3 або 4 С-атомами і $-\text{SO}_2\text{CH}_3$, або гетероарил, незаміщений або заміщений 1-2 залишками, вибраними з групи, що складається з F, Cl, $-\text{O}_{bb}-(\text{CH}_2)_{cc}-\text{CF}_3$, причому bb і cc незалежно один від одного означають 0 або 1, метокси, етокси, алкілу з 1, 2, 3 або 4 С-атомами і $-\text{SO}_2\text{CH}_3$; найбільш особливо переважними є сполуки, в яких R3 означає Cl, $-\text{CN}$ або $-\text{SO}_2\text{CH}_3$.

У наступній формі виконання переважними є сполуки формули I, в яких R4 означає водень і F, особливо переважними є сполуки, в яких R4 означає водень.

У наступній формі виконання переважними є сполуки формули I, в яких p, t, a і dd незалежно один від одного означають 1.

Якщо замісники R1-R4 містять один або декілька центрів асиметрії, то вони можуть незалежно один від одного мати як S-, так і R-конфігурацію. Сполуки можуть існувати у вигляді оптичних ізомерів, у вигляді діастереомерів, у вигляді рацематів або у вигляді суміші таких.

Даний винахід включає всі таутомерні форми сполук формули I.

Алкільні залишки можуть бути нерозгалуженими або розгалуженими. Це також має силу, якщо у них є замісники або вони виступають як замісники інших залишків, наприклад, у фторалкільних залишках або в алкоксильних залишках. Прикладами алкільних залишків є метил, етил, н-пропіл, ізопропіл (=1-метилетил), н-бутил, ізобутил (=2-метилпропіл), втор-бутил (=1-метилпропіл), трет-бутил (=1,1-диметилетил), н-пентил, ізопентил, трет-пентил, неопентил і гексил. Переважними алкільними залишками є метил, етил, н-пропіл та ізопропіл. В алкільних залишках один або декілька, наприклад, 1, 2, 3, 4 або 5 атомів водню можуть бути заміщені атомами фтору. Прикладами таких фторалкільних залишків є трифторметил, 2,2,2-трифторетил і пентафторетил. Заміщені алкільні залишки можуть бути заміщені у будь-яких положеннях.

Прикладами циклоалкільних залишків є циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил або циклооктил. У циклоалкільних залишках один або декілька, наприклад, 1, 2, 3 або 4 атоми водню можуть бути заміщені атомами фтору. Заміщені циклоалкільні залишки можуть бути заміщені у будь-яких положеннях.

Фенільні залишки можуть бути незаміщеними або одно- або багато разів, наприклад, однократно, двократно або трикратно заміщеними однаковими або різними залишками. Якщо фенільний залишок заміщений, він переважно має один або два однакових або різних замісники. Це має силу також для заміщених фенільних залишків у групах,

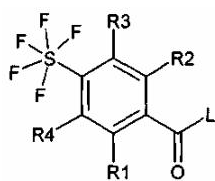
таких як, наприклад, фенілалкільна група або фенілоксигрупа. У монозаміщених фенільних залишках замісник може знаходитися у 2-положенні, 3-положенні або 4-положенні. Двократно заміщений феніл може бути заміщений у 2,3-положенні, 2,4-положенні, 2,5-положенні, 2,6-положенні, 3,4-положенні або 3,5-положенні. У трикратнозаміщеному фенільному залишку замісники можуть знаходитися у 2,3,4-положенні, 2,3,5-положенні, 2,4,5-положенні, 2,4,6-положенні, 2,3,6-положенні або 3,4,5-положенні.

Гетероарильні залишки є ароматичними циклічними сполуками, в яких один або декілька атомів у кільці є атомами кисню, атомами сірки або атомами азоту, наприклад 1, 2 або 3 атоми азоту, 1 або 2 атоми кисню, 1 або 2 атоми сірки або комбінація з різних гетероатомів. Гетероарильні залишки можуть бути заміщені у всіх положеннях, наприклад, в 1-положенні, 2-положенні, 3-положенні, 4-положенні, 5-положенні, 6-положенні, 7-положенні або 8-положенні. Гетероарильні залишки можуть бути незаміщеними або одно- або багато разів, наприклад, однократно, двократно або трикратно заміщеними однаковими або різними залишками. Це має силу також для гетероарильних залишків, таких як, наприклад, у гетероарилалкільному залишку. Гетероарил означає, наприклад, фураніл, тієніл, піроліл, імідазоліл, піразоліл, триазоліл, тетразоліл, оксазоліл, ізоксазоліл, тіазоліл, ізотіазоліл, піридил, піразиніл, піримідиніл, піридазиніл, індоліл, індазоліл, хіноліл, ізохіноліл, фталазиніл, хіноксалініл, хіназолініл і цинолініл.

Як гетероарильні залишки особливо мають на увазі 2- або 3-тієніл, 2- або 3-фурил, 1-, 2- або 3-піроліл, 1-, 2-, 4- або 5-імідазоліл, 1-, 3-, 4- або 5-піразоліл, 1,2,3-триазол-1-, -4- або -5-іл, 1,2,4-триазол-1-, -3- або -5-іл, 1- або 5-тетразоліл, 2-, 4- або 5-оксазоліл, 3-, 4- або 5-ізоксазоліл, 1,2,3-оксадіазол-4- або -5-іл, 1,2,4-оксадіазол-3- або -5-іл, 1,3,4-оксадіазол-2-іл або -5-іл, 2-, 4- або 5-тіазоліл, 3-, 4- або 5-ізотіазоліл, 1,3,4-тіадіазол-2- або -5-іл, 1,2,4-тіадіазол-3- або -5-іл, 1,2,3-тіадіазол-4- або -5-іл, 2-, 3- або 4-піридил, 2-, 4-, 5- або 6-піримідиніл, 3- або 4-піридазиніл, піразиніл, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- або 7-індоліл, 1-, 2-, 4- або 5-бензимидазоліл, 1-, 3-, 4-, 5-, 6- або 7-індазоліл, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- або 8-хіноліл, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- або 8-ізохіноліл, 2-, 4-, 5-, 6-, 7- або 8-хіназолініл, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- або 8-хінолініл, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- або 8-хіноксалініл, 1-, 4-, 5-, 6-, 7- або 8-фталазиніл. Далі включають відповідні N-оксиди цих сполук, тобто, наприклад, і-окси-2-, -3- або -4-піридил.

Особливо переважними є гетероароматичні сполуки 2- або 3-тієніл, 2- або 3-фурил, 1-, 2- або 3-піроліл, 1-, 2-, 4- або 5-імідазоліл, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- або 8-хіноліл, 1-, 3-, 4- або 5-піразоліл, 2-, 3- або 4-піридил, 2- або 3-піразиніл, 2-, 4-, 5- або 6-піримідиніл і 3- або 4-піридазиніл.

Далі винахід стосується способу одержання сполук формули I, який відрізняється тим, що сполуку формули II



II

де R1-R4 мають вказане значення, і L означає нуклеофільно заміщувану групу, що видаляється, піддають взаємодії з гуанідином.

Активовані похідні кислот формули II, де L означає алкокси-, переважно метоксигрупу, феноксигрупу, фенілтіо-, метилтіо-, 2-піридилтіогрупу, азотний гетероцикл, переважно 1-імідазоліл, одержують переважно відомими фахівцями способами з вихідних хлорангідридів карбонових кислот (формула II; L=Cl), які, зі своєї сторони, також можуть бути одержані відомим способом з карбонових кислот (формула II; L=OH) наприклад, з тіонілхлоридом.

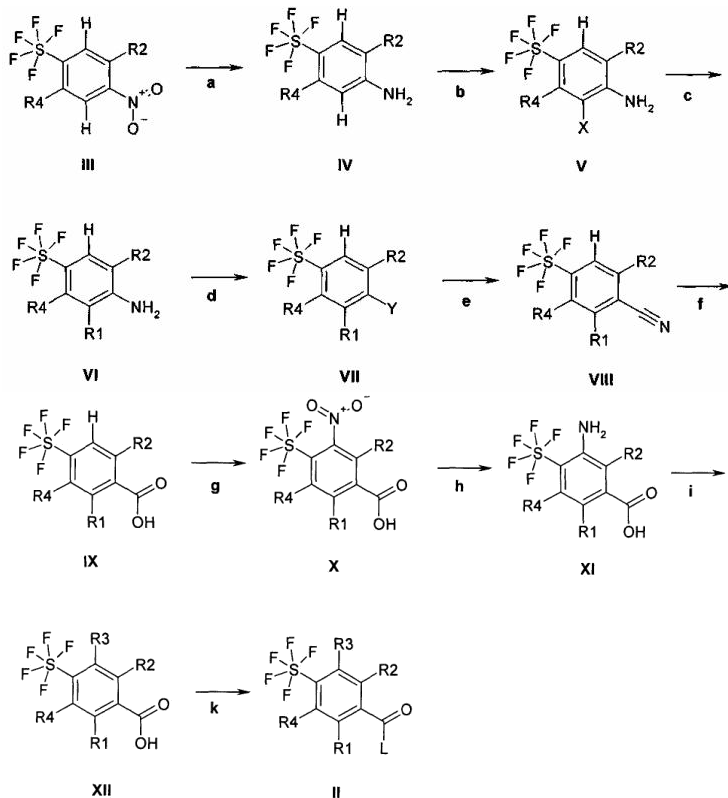
Крім хлорангідридів карбонових кислот формули II (L=Cl), далі також активовані похідні кислот формули II можна одержувати відомим способом безпосередньо з бензойних кислот (формула II; L=OH), такі як складний метиловий ефір формули II з L=OCH₃ шляхом обробки газоподібною HCl у метанолі, імідазоліди формули II за допомогою обробки карбонілдіімідазолом, змішані ангідриди формули II шляхом обробки Cl-COOC₂H₅ або толуолсульфохлоридом у присутності триетиламіну в інертному розчиннику, також можливо активу-

вання бензойних кислот дициклогексилкарбодіімідом (DCC) або O-[(ціано(етоксикарбоніл)метиленаміно)-1,1,3,3-тетраметилуроніум-тетрафтор-боратом ("TOTU"). Ряд придатних методів для одержання активованих похідних карбонових кислот формули II наведений у літературних джерелах, в [J. March, Advanced Organic Chemistry, Third Edition (John Wiley & Sons, 1985, S. 350)].

Взаємодія активованого похідного карбонової кислоти формули II з гуанідином переважно відбувається відомим способом у протонному або апротонному полярному або інертному органічному розчиннику. При цьому для перетворення метилового ефіру бензойної кислоти з гуанідином (формула II; L=OCH₃) виявляється придатним метанол, ізопропанол або ТГФ при температурі від 20°C аж до температури кипіння цього розчинника. При більшості перетворень сполук формули II з безсольовим гуанідином працюють в апротонних інертних розчинниках, таких як ТГФ, диметоксигетан, діоксан. А також як розчинник може бути використана вода при використанні основи, такої як, наприклад, NaOH, при перетворенні сполук формули II з гуанідином.

Якщо L означає Cl, переважно працюють з доданням уловлювача кислоти, наприклад, у формі надмірного гуанідину, для зв'язування галогенводневих кислот.

Сполуки формули II можуть бути одержані за схемою, в якій



а) похідне 4-нітрофеніл-сіркапентафториду формули III відновлюють до аміну формули IV,

б) сполуку формули IV галогенують в ортоположення до аміногрупи галогенуючим засобом до сполуки формули V,

с) у сполучі формули V за допомогою придатного нуклеофілу або елементарної сполуки, наприклад, сполуки алкілбору, у випадку необхідності каталітично, заміщають замісник галоген за допомогою заміщення R1, і

д) у сполучі формули VI аміногрупу заміняють шляхом заміщення галогеном, е) у сполучі формули VII галогенний замісник заміщають нітрильною групою,

ф) нітрильну групу сполуки формули VIII гідролізують до карбонової кислоти,

г) сполуку формули IX нітрують в ортоположення до пентафтор-сульфанільної групи до сполуки формули X,

h) нітросполуку формули X відновлюють до аніліну,

і) у сполучі формули XI заміщають аміногрупу з придатною нуклеофільною сполукою за допомогою R3

i

к) сполуку формули XII піддають перетворенню до сполуки формули II, причому у сполуках формул II, III, IV, V, VI, VII, VIII, IX, X, XI і XII,

R1-R4 визначені як у формулі I,

L визначене як у формулі I і

X і Y незалежно один від одного означають F, Cl, Br або I.

При одержанні сполук формули II виходять, наприклад, з того, що спочатку на стадії а сполуки формули III відомими способами відновлення ароматичних нітросполук до ароматичних амінів піддають перетворенню до сполук формули IV. Такі методи описані, наприклад, в: [R.C. Larock, Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations, VCH Publishers, New York, Weinheim, 1999, 821-828] і процитованій там літературі.

Потім (стадія б) сполуки формули IV розчиняють в органічному розчиннику А і піддають перетворенню з галогенуючим засобом, наприклад, з бромуючим засобом. При цьому температура реакції складає в цілому -30°C - $+150^{\circ}\text{C}$, переважно 0°C - 40°C . Час реакції загалом складає від 10 хвилин до 20 годин, в залежності від складу суміші і вибраної області температур. Для обробки далі одержана реакційна суміш може бути профільтована через шар кізельгелю, промита органічним розчинником А, і після відділення розчинника у вакуумі продукт очищають загальноприйнятими методами очищення, такими як перекристалізація, дистиляція або хроматографія.

Наприклад, 0,1-10 моль сполуки формули IV розчиняють у 1000 мл органічного розчинника А. Наприклад, на 1 моль сполуки, що піддається галогенуванню, формули IV використовують 0,8-1,2 еквівалентів галогенуючого засобу.

Під поняттям "галогенуючий засіб" мають на увазі, наприклад, елементарні галогени, галоген-амінні комплекси, циклічні і нециклічні N-

галогеновані аміді та іміді карбонових кислот, а також сечовину, наприклад, описані у публікації: [R.C. Larock, Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations, VCH Publishers, New York, Weinheim, 1999, 619-628], і процитованій там літературі, або у публікації: [M.B. Smith and J. March, March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure, Wiley, New York, 2001, 704-707], і процитованій там літературі, такі як, наприклад, N-бромсукцинімід, N-хлорсукцинімід, HBr в H_2SO_4 або 1,3-дибром-5,5-диметил-імідазолідин-2,4-діон. Під поняттям „бромуючий засіб” мають на увазі, наприклад, елементарний бром, бром-амінні комплекси, циклічні і нециклічні N-бромовані аміді та іміді карбонових кислот, а також сечовину, наприклад, описані у публікації: [R.C. Larock, Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations, VCH Publishers, New York, Weinheim, 1999, 622-624, і процитованій там літературі, або в: M.B. Smith and J. March, March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure, Wiley, New York, 2001, 704-707, і процитованій там літературі], наприклад, N-бромсукцинімід, HBr в H_2SO_4 або 1,3-дибром-5,5-диметил-імідазолідин-2,4-діон, причому останній може передавати 2 атоми броду на молекулу. Під поняттям „органічний розчинник А” переважно мають на увазі апротонний розчинник, такий як, наприклад, дихлорметан, хлороформ, тетрахлорметан, пентан, гексан, гептан, октан, бензол, толуол, ксилол, хлорбензол, 1,2-дихлоретан, трихлоретилен або ацетонітрил.

Можливо, HX, що утворюється при реакції, може бути зв'язаний органічними або неорганічними основами.

Потім, на стадії с, сполуки формули V розчиняють в органічному розчиннику В і піддають перетворенню з нуклеофільною сполукою R1' або елементарною сполукою, що містить замісники R1, до сполуки формули VI. При цьому можна працювати з додаванням основи А і додавати каталізуючу сіль металу А.

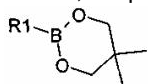
При цьому температура реакції складає у загальному -20°C - $+150^{\circ}\text{C}$, переважно 30°C - 100°C . Час реакції загалом складає від 0,5 години до 20 годин, в залежності від складу суміші і вибраної області температур. Для обробки потім одержана реакційна суміш може бути профільтована через шар кізельгелю, промита органічним розчинником В, і після відділення розчинника у вакуумі продукт очищають загальноприйнятими методами очищення, такими як перекристалізація, хроматографія, наприклад, на кізельгелі, дистиляція або перегонка з водяною парою.

Наприклад, 0,1-10 моль сполуки формули V розчиняють у 1000 мл органічного розчинника В. Наприклад, на 1 моль вихідної сполуки формули V використовують 0,8-3 еквіваленти нуклеофілу R1' або елементарної сполуки, що містить замісники R1.

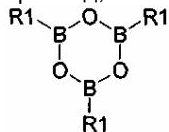
Під поняттям "нуклеофільна сполука R1'" мають на увазі сполуки, які утворюються при депро-

тонуванні сполуки R1-H сильною основою, такі як, наприклад, сполуки алкіл- або -ариллітію, магнійорганічні сполуки, алкоголяти або діізопропіламід літію.

Під терміном "елементорганічні сполуки, що містять замісники R1" розуміють, наприклад, літійорганічні сполуки R1-Li, магнійорганічні сполуки R1-Mg-Hal, з Hal=Cl, Br, I, борорганічні сполуки, такі як R1-B(OH)₂, R1-ефіри боронової кислоти, такі як, наприклад,



R2-ангідриди боронової кислоти, такі як, наприклад,



або цинкорганічні сполуки R1-Zn-Z, з Z=Cl, Br, I.

Під терміном "основа A" розуміють основи, як вони використовуються як допоміжні основи при перехресних реакціях сполучення і наведені, наприклад, в [A. Suzuki et al., Chem. Rev. 1995, 95, 2457-2483, M. Lemaire et al., Chem. Rev. 2002, 102, 1359-1469, або в S.P. Stanforth, Tetrahedron 1998, 54, 263-303], і процитованій там літературі, наприклад, Na₂CO₃, Cs₂CO₃, KOH, NaOH, K₃PO₄, N(етил)₃.

Під терміном "органічний розчинник B" розуміють протонний або апротонний розчинник, такий як діетиловий ефір, диметоксетан, ТГФ, спирти, вода або їх суміші. В одній формі виконання переважними є суміші з водою.

Під терміном "каталізуюча сіль металу A" розуміють, серед інших, каталізатори Pd і Ni, як вони використовуються для реакцій Сузукі (Suzuki) і Негіші (Negishi) і описані, наприклад, у публікаціях: [A. Suzuki et al., Chem. Rev. 1995, 95, 2457-2483, або M. Lemaire et al., Chem. Rev. 2002, 102, 1359-1469, або S.P. Stanforth, Tetrahedron 1998, 54, 263 oder GC. Fu et al., J. Am. Chem. Soc. 2001, 123, 10099, або GC. Fu et al., J. Am. Chem. Soc. 2002, 124, 13662], і процитованій там літературі, включаючи додаткові ліганди, такі як Pd(OAc)₂, PdCl₂(dppf) або Pd₂(dba)₃.

Потім на стадії d сполуки формули VI переводять за допомогою способів діазотування і галогенування із засобами діазотування і галогенування, наприклад, із засобом діазотування-бромування, як він описаний для інших ароматичних амінів для обміну аміної функції на галогенну, наприклад, у публікаціях: [M.B. Smith and J. March, March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure, Wiley, New York, 2001, 935-936, або R.C. Larock, Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations, VCH Publishers, New York, Weinheim, 1999, 678-679], і процитованій там літературі, наприклад, за допомогою реакції Сандмейєра (Sandmeyer) або Гаттермана (Gattermann), у сполуки формули VII. Переважним є спосіб [M. Doyle

et al., J. Org. Chem. 1977, 42, 2426, або von S. Oae et al., Bull. Chem. Soc. Jpn. 1980, 53, 1065].

На стадії e сполуки формули VII піддають перетворенню у розчиннику C з ціануючим засобом, наприклад, при доданні каталізуючої солі металу B. Температура реакції складає в основному 20°C-200°C, переважно 80°C-150°C. Час реакції складає загалом від 1 години до 20 годин, в залежності від складу суміші і вибраної області температур. Одержана реакційна суміш може бути відфільтрована через шар кізельгелю або кізельгуру, і фільтрат оброблений водною екстракцією. Після випарювання випарника у вакуумі сполуку формули VIII очищують загальноприйнятими способами, такими як перекристалізація, хроматографія на кізельгелі, дістиляція або перегонка з водяною парою.

Наприклад, 0,1-10моль сполуки формули VII розчиняють у 1000мл органічного розчинника C. Наприклад, на 1моль сполуки, що піддається перетворенню, формули VII використовують 1-10 еквівалентів ціануючого засобу.

Під терміном "ціануючий засіб" розуміють, наприклад, ціаніди лужних металів або Zn(CN)₂, або окремо, або у суміші з металевим цинком, переважно у формі цинкового пилу.

Під терміном "органічний розчинник C" переважно розуміють апротонний полярний розчинник, такий як, наприклад, ДМФА, диметилацетамід, НМП (NMP), ДМСО.

Під терміном "каталізуюча сіль металу B", крім іншого, розуміють каталізатори Pd і Ni, що використовуються для реакцій Сузукі і, наприклад, описані у публікаціях: [A. Suzuki et al., Chem. Rev. 1995, 95, 2457-2483, або M. Lemaire et al., Chem. Rev. 2002, 102, 1359-1469, або S.P. Stanforth, Tetrahedron 1998, 54, 263] і процитованій там літературі, наприклад, PdCl₂(dppf), Pd(OAc)₂, Pd₂(dba)₃.

Потім одержані сполуки формули VIII на стадії f, наприклад, у присутності основи, піддають гідролізу з одержанням карбонових кислот формули IX. Це може відбуватися за відомими фахівцеві способам гідролізу ароматичних нітрilів, таких як, наприклад, описані у публікаціях: [R.C. Larock, Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations, VCH Publishers, New York, Weinheim, 1999, 1986-1987, або M.B. Smith and J. March, March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure, Wiley, New York, 2001, 1179-1180], і процитованій там літературі.

На стадії g сполуки формули IX піддають нітруванню за допомогою нітруючого засобу, такого як, наприклад, описаний у публікації: [Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie 4. Auflage, Organo-Stickstoff-Verbindungen IV, Teil 1, Georg Thieme Verlag Stuttgart 1992, S. 262-341].

На стадії h нітросполуки формули X піддають перетворенню за, у принципі відомим, способом відновлення ароматичних нітросполук до ароматичних амінів з одержанням сполук формули XI. Такі методи, наприклад, описані у публікації: [R.C. Larock, Comprehensive Organic Transformations: a Guide to Functional Group Preparations, VCH Publishers, New York, Weinheim, 1999, 821-828], і процитованій там літературі.

На стадії і аніліни формули XI шляхом заміщення-діазотування переводять у сполуки формули XII при заміщенні аміногрупи на R3. Такі методи відомі фахівцям і описані, наприклад, у публікації: [Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie 4. Auflage, Organo-Stickstoff-Verbindungen I, Teil 2, Georg Thieme Verlag Stuttgart 1990, S.1087-1136], а також у процитованих там літературних посиланнях.

Наприклад, анілін формули XI шляхом заміщення-діазотування може бути переведений у сульфохлорид формули XII ($R_3=SO_2Cl$), як описано, наприклад, в [Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie 4. Auflage, Organo-Schwefel-Verbindungen, Teil 2, Georg Thieme Verlag Stuttgart 1985, S.1069-1070].

На стадії к сполуки формули XII за способом, відомим фахівцям, і як описано вище, переводять у сполуки формули II. На цій стадії, наприклад, сульфохлориди формули XII ($R_3=SO_2Cl$) спочатку можуть піддавати перетворенню до відповідних сульфонових кислот (як, наприклад, описано у публікації: [Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie 4. Auflage, Organo-Schwefel-Verbindungen, Teil 1, Georg Thieme Verlag Stuttgart 1985, S.620-621 і Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Schwefel-, Selen-, Tellur-Verbindungen, Georg Thieme Verlag Stuttgart 1955, S.304-309], і потім алкілувати до метилсульфону, як, наприклад, описано в Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie 4. Auflage, Organo-Schwefel-Verbindungen, Teil 2, Georg Thieme Verlag Stuttgart 1985, S.1145-1149]. При цьому одночасно відбувається етерифікація карбонової кислоти з утворенням складного метилового ефіру.

Для одержання сполук формули I, в яких R1 є воднем, здійснюють синтез без стадій b і c.

Для одержання сполук формули I, в яких R3 означає NR9R10, здійснюють синтез без стадії i.

У вихідних сполуках також можуть бути функціональні групи у захищеній формі або у формі попередньої стадії, і тоді у сполуках формули II, одержаних вище описаним способом, їх переводять у бажані групи. Відповідна методика захисту груп відома фахівцям.

Точно так само відповідні функціональні групи можуть бути піддані перетворенню до похідних відомими фахівцям способами. Наприклад, сполуки, в яких R3 означає NH_2 , шляхом взаємодії з відповідними алкілгалогенідами або 2,2,2-трифторетилгалогенідами, наприклад, метиліодидом, етилідодидом або 2,2,2-трифторетилідодидом, піддають перетворенню з утворенням сполук, в яких R3 означає NR9R10, причому R9 і R10 незалежно один від одного означають водень, алкіл з 1,2, 3 або 4 C-атомами або CH_2CF_3 , і обидва одночасно не є воднем.

Пентафторсульфаніл-бензоілгуанідини формули I загалом є слабкими основами і можуть зв'язувати кислоти з утворенням солей. Як солі приєднання кислот мова йде про солі всіх фармацевтично прийнятних кислот, наприклад, галогеніди, особливо гідрохлориди, лактати, сульфати, цитрати, тартрати, ацетати, фосфати, метилсульфонати, п-толуолсульфонати.

Сполуки формули I є заміщеними ацилгуанідинами та інгібують клітинний натрій-водневий обмін (Na^+/H^+ -обмін, NHE), особливо підтип NHE1.

На основі NHE-інгібуючих властивостей сполуки формули I і/або їх фармацевтично прийнятні солі придатні для профілактики і лікування захворювань, що викликаються активацією NHE або активованим NHE, а також вторинних захворювань, що викликаються порушеннями, обумовленими NHE.

Сполуки формули I також можуть використовуватися для лікування і профілактики захворювань, причому NHE інгібуються лише частково, наприклад, шляхом використання зниженого дозування.

Оскільки NHE-інгібітори переважним чином впливають за допомогою клітинної регуляції pH, вони сприятливим чином можуть бути комбіновані з іншими сполуками, які також регулюють внутрішньоклітинне значення pH, причому мають на увазі інгібітори ферментних груп карбоангідраз, інгібітори систем, що транспортують бікарбонатні іони, такі як інгібітори натрій-бікарбонатного спів-транспорту (NBC) або залежного від натрію хлорид-бікарбонатного обміну (NCBE), а також з NHE-інгібіторами з інгібуючою дією відносно підтипів NHE, як компоненти комбінації, оскільки з їх допомогою можуть бути посилені або модульовані істотні фармакологічні ефекти, що регулюють pH, описані тут NHE-інгібіторів.

Застосування сполук відповідно до винаходу стосується профілактики і лікування гострих і хронічних захворювань у ветеринарній медицині і медицині людини.

Таким чином, NHE-інгібітори відповідно до винаходу придатні для лікування захворювань, викликаних ішемією і реперфузією.

Описані тут сполуки внаслідок своїх фармакологічних властивостей придатні як антиаритмічні лікарські засоби. За допомогою своїх кардіопротективних компонентів NHE-інгібітори виключно придатні для профілактики інфаркту і лікування інфаркту, а також для лікування стенокардії, причому вони також превентивно інгібують або сильно скорочують патофізіологічні процеси при виникненні індукованих ішемією порушень, особливо при виникненні індукованих ішемією серцевих аритмій. Завдяки їх захисній дії проти патологічних гіпоксичних та ішемічних ситуацій, сполуки формули I і/або їх фармацевтично прийнятні солі, що використовуються відповідно до винаходу, внаслідок інгібування клітинного механізму Na^+/H^+ -обміну можуть бути використані як лікарські засоби для лікування всіх гострих або хронічних пошкоджень, викликаних ішемією, або первинних або вторинних індукованих нею захворювань.

Це стосується також їх застосування як лікарських засобів при хірургічних втручаннях. Так, сполуки можуть бути використані при трансплантації органів, причому сполуки можуть бути використані як для захисту органів донора перед і під час вилучення, для захисту вилучених органів, наприклад, при лікуванні або їх зберіганні у фізіологічному розчині, а також при введенні в організм реципієнта.

Сполуки відповідно до винаходу також є цінними лікарськими засобами із захисною дією при проведенні ангіопластичних операцій, наприклад, на серці, а також на периферичних органах і судинах.

Далі сполуки відповідно до винаходу можуть бути використані при операціях шунтування, наприклад, при шунтуванні коронарних судин і при аорто-коронарному шунтуванні (Coronary Artery Bypass Graft) (CABG).

Відповідно до своєї дії проти ішемічно викликаних порушень сполуки відповідно до винаходу формули I також можуть бути використані для реанімації після зупинки серця.

Сполуки відповідно до винаходу представляють інтерес для лікарських засобів проти аритмій, що загрожують життю. Вони зупиняють мерехтіння шлуночків і відновлюють фізіологічний синусоїдальний ритм серця.

Оскільки NHE1-інгібітори не тільки ефективно захищають тканини і органи людини, особливо серце, від пошкоджень, що викликаються ішемією і реперфузією, але і від цитотоксичної дії лікарських засобів, що особливо використовуються при лікуванні раку і аутоімунних захворювань, придатне комбіноване застосування сполук формули I і/або їх фармацевтично прийнятних солей, які можуть інгібувати цитотоксичну, особливо кардіотоксичну побічну дію наведених сполук. Шляхом зменшення цитотоксичного ефекту, особливо кардіотоксичності, внаслідок додаткового призначення лікарського засобу з NHE1-інгібіторами, крім того, доза цитотоксичного терапевтичного засобу може бути збільшена і/або використання таких лікарських засобів продовжене. Терапевтична користь такої цитотоксичної терапії може бути істотно збільшена за допомогою комбінації з NHE-інгібіторами.

Крім того, NHE1-інгібітори формули I відповідно до винаходу і/або їх фармацевтично прийнятні солі використовують при такому, що ушкоджує серце, перевиробництві гормонів щитовидної залози, тиреотоксикозі або при зовнішньому введенні гормонів щитовидної залози. Тому сполуки формули I і/або їх фармацевтично прийнятні солі придатні для поліпшення лікування кардіотоксичними лікарськими засобами.

Відповідно до своєї захисної дії проти ішемічно індукованих пошкоджень сполуки відповідно до винаходу також придатні як лікарські засоби для лікування ішемії нервової системи, особливо центральної нервової системи, причому вони, наприклад, придатні для лікування удару або набряку головного мозку.

Сполуки формули I і/або їх фармацевтично прийнятні солі придатні також для лікування і профілактики захворювань і порушень, викликаних підвищеною збудливістю центральної нервової системи, особливо для лікування захворювань, що входять до сфери епілептичних, викликаних клонічними і тонічними спазмами центральної нервової системи, психічних депресивних станів, станів страху і психозів. При цьому описані тут NHE-інгібітори можуть бути використані окремо або у комбінації з іншими антиепілептичними речовинами або антипсихотичними активними речовинами,

або інгібіторами карбоангідраз, наприклад, з ацетазоламідом, а також з іншими NHE-інгібіторами або інгібіторами натрій-залежного хлорид-бікарбонатного обміну (NCBE).

На додаток до цього сполуки формули I, що використовуються відповідно до винаходу, і/або їх фармацевтично прийнятні солі також придатні для лікування форм шоку, таких як, наприклад, алергічний, кардіогенний, гіповолемічний і бактеріальний шок.

Сполуки формули I і/або їх фармацевтично прийнятні солі також можуть використовуватися для профілактики і лікування тромботичних захворювань, оскільки вони як NHE-інгібітори самі можуть інгібувати агрегацію тромбоцитів. Крім цього, вони можуть інгібувати або запобігати вивільненню медіаторів запалення і коагуляції, у надлишку присутніх після ішемії і реперфузії, особливо фактор Віллебранда і тромбогенні селективні протеїни. Тим самим може бути зменшена або виключена патогенна дія істотних тромбогенних факторів. Тому NHE-інгібітори відповідно до даного винаходу можна комбінувати з іншими антикоагуляційними і/або тромболітичними біологічно активними речовинами, такими як, наприклад, плазміногенні активатори рекомбінантних або природних тканин, стрептокінази, урокінази, ацетилсаліцилова кислота, антагоністи тромбіну, антагоністи фактора Ха, фібринолітичні діючі лікарські засоби, антагоністи рецептора тромбосану, інгібітори фосфодіестерази, антагоністи фактора VIIa, клопідогрел, тиклопідин і т.д. Комбіноване використання даних NHE-інгібіторів з інгібіторами NCBE і/або з інгібіторами карбоангідрази, наприклад, з ацетазоламідом, особливо переважне.

Крім цього, NHE1-інгібітори характеризуються сильною інгібуючою дією на проліферацію клітин, наприклад, проліферацію фібробластів і проліферацію клітин гладких м'язів судин. Тому мова йде про сполуки формули I і/або їх фармацевтично прийнятні солі як цінні терапевтичні засоби для захворювань, первинною або вторинною причиною яких є проліферація клітин, і тому вони можуть використовуватися як засоби проти атеросклерозу, засоби проти хронічної ниркової недостатності, онкологічних захворювань.

Показано, що за допомогою NHE-інгібіторів інгібується міграція клітин. Тому мова йде про сполуки формули I і/або їх фармацевтично прийнятні солі як цінні терапевтичні засоби для захворювань, первинною або вторинною причиною яких є міграція клітин, таких як, наприклад, онкологічні захворювання з явно вираженою схильністю до метастазування.

NHE1-інгібітори далі характеризуються уповільненням або запобіганням захворюванням, що викликані фіброзом. Таким чином, сполуки формули I і/або їх фармацевтично прийнятні солі придатні як засоби для лікування фіброзів серця, а також фіброзу легень, фіброзу печінки, фіброзу нирок та інших фіброзних захворювань. Таким чином, вони можуть використовуватися для лікування гіпертрофії і гіперплазії органів, наприклад, серця і простати. Тому вони придатні для профілактики і лікування гострої серцевої недостатності

(congestive heart failure = CHF), а також для лікування і профілактики гіперплазії простати або гіпертрофії простати.

Оскільки NHE у есенціальних гіпертоніків є значно підвищеним, сполуки формули I і/або їх фармацевтично прийнятні солі придатні для профілактики і лікування підвищеного кров'яного тиску і серцево-судинних захворювань. При цьому вони можуть використовуватися окремо або разом з придатними компонентами для комбінацій і препаративних готових форм для лікування підвищеного кров'яного тиску і серцево-судинних захворювань. Так, наприклад, один або декілька тіазидоподібних сечогінних засобів, петельних діуретиків, антагоністів альдостерону і псевдоальдостерону, таких як гідрохлоротіазид, індапамід, політіазид, фуросемід, піретанід, торасемід, буметанід, амilorид, триамтерен, спіронолактон або еплерон, можуть бути скомбіновані зі сполуками формули I. Далі, NHE-інгібітори даного винаходу можуть використовуватися у комбінації з антагоністами кальцію, такими як верапаміл, ділтіазем, амлодипін або ніфедипін, а також з АСЕ-інгібіторами, такими як, наприклад, раміприл, еналаприл, лісинаприл, фосиноприл або каптоприл. Іншими сприятливими компонентами для комбінацій також є β -блокатори, такі як метопролол, албутерол і т.д., антагоністи рецептора ангіотензину і підтипів його рецепторів, такі як лосартан, ірбесартан, валсартан, омапатрилат, гемопатрилат, антагоністи ендотеліну, інгібітори реніну, агоністи рецепторів аденозину, інгібітори і активатори калієвих каналів, такі як глібенкламід, глімепірид, діазоксид, кромакалім, міноксидил та їх похідні, активатори мітохондріального чутливого до АТР калієвого каналу (mitoK(ATP) Kanal), інгібітори Kv1.5 і т.д.

Було показано, що NHE1-інгібітори характеризуються істотною протизапальною дією, і тому можуть бути використані як протизапальні засоби. При цьому звертає на себе увагу інгібування вивільнення медіаторів запалення. Таким чином, сполуки можуть використовуватися окремо або у комбінації з протизапальним засобом для профілактики або лікування хронічних і гострих запальних захворювань. Як компоненти для комбінацій переважно використовують стероїдні і нестероїдні протизапальні засоби. Далі сполуки відповідно до винаходу можуть використовуватися для профілактики або лікування захворювань, викликаних найпростішими, таких як малярія і курячий кокцидіоз.

Крім того, було виявлено, що NHE1-інгібітори здійснюють сприятливий вплив на сироваткові ліпопротеїни. Загальновизнано, що для виникнення атеросклеротичних змін судин, особливо коронарних серцевих захворювань, високий вміст ліпідів у крові, так звана гіперліпідемія, представляє істотний фактор ризику. Тому для профілактики і регресії атеросклеротичних змін зниження підвищеного вмісту сироваткових ліпопротеїнів має надзвичайне значення. Крім скорочення загального сироваткового холестерину особливе значення має зниження частки специфічної атерогенної ліпідної фракції цього загального холестерину, особливо ліпопротеїнів низької щільності (LDL) і ліпо-

протеїнів дуже низької щільності (VLDL), оскільки ці фракції ліпідів представляють атерогенний фактор ризику. Навпаки, ліпопротеїнам високої щільності приписують захисну функцію проти коронарних захворювань серця. Відповідно до цього гіполіпідемічні засоби повинні бути здатними знижувати не тільки загальний холестерин, але і особливо VLDL і LDL-фракції сироваткового холестерину. Тепер показано, що NHE1-інгібітори характеризуються цінними терапевтично використовуваними властивостями відносно впливу на рівень сироваткових ліпідів. Так, вони істотно знижують підвищені концентрації LDL і VLDL у сироватці до рівня, який може спостерігатися, наприклад, при посиленому дієтичному прийомі їжі, що не містить холестерину і жирів, або при патологічних змінах обміну речовин, наприклад, генетично обумовленої гіперліпідемії. Тому вони можуть використовуватися для профілактики і регресії атеросклеротичних змін, в яких вони виключають причинний фактор ризику. До них відносять не тільки первинні гіперліпідемії, але і відомі вторинні гіперліпідемії, які мають місце, наприклад, при діабеті. Крім того, NHE1-інгібітори приводять до явного скорочення інфарктів, викликаних аномаліями обміну речовин, і особливо до істотного зменшення величини індукованого інфаркту і його ступеня тяжкості.

Тому сполуки формули I і/або їх фармацевтично прийнятні солі переважно знаходять застосування для одержання лікарського засобу для лікування гіперхолістеринемії; для одержання лікарського засобу для попередження атерогенезу; для одержання лікарського засобу для профілактики і лікування атеросклерозу, для одержання лікарського засобу для профілактики і лікування захворювань, викликаних підвищеним рівнем холестерину, для одержання лікарського засобу для профілактики і лікування захворювань, викликаних підвищенням рівня ендотеліальною дисфункцією; для одержання лікарського засобу для профілактики і лікування гіпертонії, індукованої атеросклерозом, для одержання лікарського засобу для профілактики і лікування тромбозів, індукованих атеросклерозом, для одержання лікарського засобу для профілактики і лікування ішемічних порушень і постішемічних реперфузійних порушень, індукованих гіперхолістеринемією і ендотеліальною дисфункцією, для одержання лікарського засобу для профілактики і лікування серцевої гіпертрофії і кардіоміопатії і конгестивної серцевої недостатності (CHF), індукованих гіперхолістеринемією і ендотеліальною дисфункцією, для одержання лікарського засобу для профілактики і лікування коронарних спазмів судин і міокардіального інфаркту, індукованих гіперхолістеринемією і ендотеліальною дисфункцією, для одержання лікарського засобу для лікування зазначених хвороб у комбінації з речовинами, що знижують кров'яний тиск, переважно з інгібіторами ангіотензин-перетворюючих ферментів (ACE) і антагоністів рецепторів ангіотензину. Комбінація NHE-інгібітору формули I і/або його фармацевтично прийнятних солей з біологічно активними речовинами, що знижують рівень жиру у крові, переважно з інгібітором HMG-CoA-

редуктази (наприклад, ловастатином або правастатином), причому останній приводить до гіполіпідемічної дії і внаслідок цього підвищує гіполіпідемічні властивості NHE-інгібітору формули I і/або його фармацевтично прийнятних солей, являє собою сприятливу комбінацію з посиленою дією і скороченим використанням біологічно активних речовин.

Таким чином, сполуки формули I і/або їх фармацевтично прийнятні солі сприяють ефективному захисту проти пошкоджень ендотелію різного генезу. З цим захистом судин проти синдрому ендотеліальної дисфункції сполуки формули I і/або їх фармацевтично прийнятні солі є цінними лікарськими засобами для профілактики і лікування спазмів коронарних судин, захворювань периферичних судин, особливо інтермітуючої кульгавості, атерогенезу і атеросклерозу, лівошлункової гіпертрофії і дилатаційної кардіоміопатії, і захворювань на основі тромбозу.

Крім того, було показано, що NHE1-інгібітори придатні для лікування інсулін-незалежного діабету (NIDDM), причому резистентність до інсуліну придушується. При цьому посиленню антидіабетичного ефекту і якості дії сполук відповідно до винаходу може сприяти їх комбінування з бігуанідом, наприклад, метформін, з антидіабетичною сульфонілсечовиною, наприклад, глібенкламід, глімпірид, толбутамід і т.д., інгібітором глікозидази, агоністом PPAR, наприклад, росиглітазон, піоглітазон і т.д., з інсуліновими препаратами різних форм застосування, з DB4-інгібітором, з сенсibilізатором інсуліну або з меглітинідом.

Крім гострих антидіабетичних ефектів, сполуки формули I і/або їх фармацевтично прийнятні солі протидіють виникненню пізніх діабетичних ускладнень і тому можуть використовуватися як лікарські засоби для профілактики і лікування пізніх діабетичних порушень, таких як діабетична нефропатія, діабетична невропатія, діабетична ретинопатія, діабетична кардіоміопатія та інші захворювання, що виникають як наслідок діабету. При цьому вони можуть переважно комбінуватися з антидіабетичними лікарськими засобами, описаними вище при лікуванні NIDDM. Комбінація зі сприятливими формами прийому інсуліну при цьому може мати особливе значення.

NHE1-інгібітори, крім захисної дії проти гострих ішемічних ситуацій і подальших також гостро обтяжених реперфузійних ситуацій, виявляють також пряму терапевтично придатну для використання дію проти захворювань і пошкоджень всього організму ссавців, які тісно пов'язані з симптомами хронічно протікаючого процесу старіння, і які також є незалежними від гострих станів недостатнього кровопостачання і також можуть зустрічатися при нормальних, неішемічних умовах. Для цих патологічних, виникаючих після тривалого старіння вікових виявів, таких як нездужання, слабкість і смерть, які останнім часом змогли зробити доступними для лікування за допомогою NHE-інгібіторів, мова йде про захворювання і порушення, значною мірою обумовлені віковими змінами життєво необхідних органів і їх функцій, що набувають у старіючому організмі зростаючого значення.

До захворювань, пов'язаних з функціональними віковими порушеннями, з обумовленими віком симптомами зносу органів, відносяться, наприклад, недостатня контактність і здатність кровоносних судин до реакції по відношенню до реакцій контракції і релаксації. Це обумовлене віком ослаблення здатності до реакції судин на стискаюче і релаксуюче збудження, яке є істотним процесом серцево-судинної системи і тим самим життя і здоров'я, може бути значною мірою ліквідоване або скорочене за допомогою NHE-інгібіторів. Важливою функцією і мірою для підтримання здатності судин до реакції є блокада або ретардація обумовленої віком прогресуючої ендотеліальної дисфункції, яка може бути значно скорочена за допомогою NHE-інгібіторів. Таким чином, сполуки формули I і/або їх фармацевтично прийнятні солі виключно придатні для лікування і профілактики обумовленої віком прогресуючої ендотеліальної дисфункції, особливо інтермітуючої кульгавості.

Прикладом показника, що характеризує подальший процес старіння, є ослаблення скорочуваності серця і ослаблення адаптації серця до необхідної потужності серцевого насоса. Ця знижена серцева діяльність як наслідок процесу старіння у більшості випадків пов'язана з дисфункцією серця, викликану, крім іншого, відкладенням з'єднувальної тканини у тканині серця. Це відкладення з'єднувальної тканини характеризується збільшенням ваги серця, збільшенням серця і обмеженою серцевою функцією. Несподівано було показано, що подібне старіння органу серця могло бути інгібоване майже повністю. Тим самим сполуки формули I і/або їх фармацевтично прийнятні солі виключно придатні для лікування і профілактики серцевої недостатності, пошкодження серця, що закупорилося (congestive heart failure) (CHF).

Шляхом придушення проліферації можуть лікуватися онкологічні захворювання, що не тільки вже настали, але і за допомогою NHE-інгібіторів скорочуватися або сильно сповільнюватися множинні вікові форми виникнення раку. Особливо гідний уваги висновок про те, що скорочуються або сильно сповільнюються виникаючі вікові захворювання всіх органів, а не тільки визначених форм раку. Таким чином, сполуки формули I і/або їх фармацевтично прийнятні солі придатні для лікування і, особливо, для профілактики обумовлених віком форм раку.

За допомогою NHE-інгібіторів забезпечують істотно уповільнене за часом настання вікових захворювань всіх досліджених органів, включаючи серце, судини, печінку і т.д., а також значне уповільнення старечого раку. Більш того, це також може несподівано приводити до продовження життя у тій мірі, яка досі не могла бути досягнута ніякими іншими групами лікарських засобів або якими-небудь природними матеріалами. Ця єдина у своєму роді дія NHE-інгібіторів також дає можливість, крім виняткового використання біологічно активних речовин для людини і тварин, комбінувати ці NHE-інгібітори з іншими геронтологічно використовуваними принципами дії, заходами, речовинами і природними матеріалами, в основі яких лежить інший механізм дії. Такого роду класами

біологічно активних речовин, що використовуються у геронтологічній терапії, є: особливо вітаміни і речовини з антиокислювальною дією. Оскільки існує кореляція між енергетичним (калорійним) навантаженням або прийманням їжі і процесом старіння, може існувати комбінація дієтичних заходів, наприклад, з регулюванням апетиту. Таким же чином може бути згадана комбінація з понижуючими кров'яний тиск лікарськими засобами, такими як, наприклад, АСЕ-інгібітори, антагоністи рецепторів ангіотензину, сечогінні засоби, антагоністи Ca^{+2} і т.д., або з лікарськими засобами, що нормалізують обмін речовин, такими як речовини, що знижують холестерин.

Таким чином, сполуки формули I і/або їх фармацевтично прийнятні солі виключно придатні для профілактики вікових змін тканин і для продовження життя при збереженні високої якості життя.

Сполуки відповідно до винаходу є ефективними інгібіторами клітинного натрій-водневого обміну (іонообмін Na/H), який при численних захворюваннях (ессенціальна гіпертонія, атеросклероз, діабет і т.д.) також підвищений у таких клітинах, вимірювання є легко доступними, як, наприклад, в еритроцитах, тромбоцитах або лейкоцитах. Тому сполуки, що використовуються відповідно до винаходу, придатні як виняткові і прості засоби, наприклад, при їх застосуванні як діагностичних засобів для визначення і розпізнавання певних форм гіпертонії, а також атеросклерозу, діабету і пізніх діабетичних ускладнень, проліферативних захворювань і т.д.

Далі, у медицині людини, ветеринарії або для захисту рослин використовують лікарські засоби, що містять ефективну кількість сполуки формули I і/або її фармацевтично прийнятних солей разом з фармацевтично прийнятними носіями і домішками, окремо або у комбінації з іншими фармакологічними біологічно активними речовинами або лікарськими засобами.

Лікарські засоби, що містять сполуку формули I і/або її фармацевтично прийнятні солі, можна вводити, наприклад, орально, парентерально, внутрішньовенно, ректально, черезшкірно або шляхом інгаляції, причому переважно застосування залежить від відповідної форми виявлення хвороби. Сполуки формули I при цьому можуть використовуватися окремо або разом з галеновими допоміжними речовинами, як у ветеринарній медицині, так і у медицині людини. Лікарські засоби містять біологічно активні речовини формули I і/або їх фармацевтично прийнятні солі, загалом, у кількості від 0,01 мг до 1 г на дозиметричну одиницю.

Які допоміжні речовини придатні для бажаних лікарських готових форм, відомо фахівцеві завдяки його спеціальним знанням. Крім розчинників, гелеутворювачів, основ супозиторіїв, допоміжних речовин для таблеток та інших носіїв біологічно активних речовин, можуть бути використані, наприклад, антиоксиданти, диспергатори, емульгатори, антиспінувачі, речовини, що поліпшують

смак, консервуючі засоби, агенти розчинення або барвники.

Для оральної форми введення активні сполуки змішують з придатними для цього домішками, такими як носії, стабілізатори або інертні розріджувачі, і за допомогою загальноприйнятих методів доводять до придатних форм застосування, таких як таблетки, драже, рознімні капсули, водні, спиртові або масляні розчини. Як інертні носії можуть бути використані, наприклад, гуміарабік, магнезія, карбонат магнію, фосфат калію, молочний цукор, глюкоза або крохмаль, особливо кукурудзяний крохмаль. При цьому композиція може існувати у вигляді як сухого, так і вологого грануляту. Як масляні носії або як розчинники використовують, наприклад, рослинні або тваринні олії, наприклад, соняшникову олію або риб'ячий жир.

Для підшкірного, внутрішньом'язового або внутрішньовенного введення вживають активні сполуки, за бажанням із загальноприйнятими для цього речовинами, такими як агенти розчинення, емульгатори або інші допоміжні речовини у розчині, суспензії або емульсії. Як розчинники мають на увазі, наприклад, воду, фізіологічний розчин кухонної солі або спирти, наприклад, етанол, пропанол, гліцерин, нарівні з цим також розчини цукру, такі як розчини глюкози або маніту, або також суміш з різних наведених розчинників.

Як фармацевтичні препаративні готові форми для введення у формі аерозолів або спреїв придатні, наприклад, розчини, суспензії або емульсії біологічно активних речовин формули I і/або їх фармацевтично прийнятних солей у фармацевтично нешкідливих розчинниках, особливо етанолі або воді, або суміші таких розчинників. Препаративна готова форма може за необхідності містити й інші фармацевтичні допоміжні речовини, такі як тензиди, емульгатори і стабілізатори, а також пропелент. Одна така препаративна готова форма звичайно містить біологічно активну речовину у концентрації приблизно від 0,1 до 10, особливо приблизно від 0,3 до 3 мас. %.

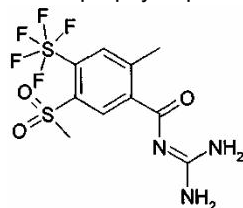
Дозування біологічно активної речовини формули I, що приймається, і частота прийому залежать від ефективності і часу впливу використовуваних сполук; крім того, також впливають вид та інтенсивність хвороби, що піддається лікуванню, а також стать, вік, вага та індивідуальна схильність ссавця, який піддається лікуванню.

У середньому денна доза сполуки формули I і/або її фармацевтично прийнятних солей при вазі пацієнта близько 75 кг становить, щонайменше, 0,001 мг/кг, наприклад, 0,01 мг/кг, аж до максимуму 10 мг/кг, наприклад, 1 мг/кг ваги тіла. У гострих ситуаціях хвороби, наприклад, безпосередньо після перенесення інфаркту міокарда, можуть бути необхідні ще більш високі і, передусім, більш часті дозування, наприклад, аж до 4 разових доз на день. Особливо при внутрішньовенному введенні, наприклад, у пацієнтів з інфарктом у відділенні інтенсивної терапії, може бути необхідна доза аж до 700 мг на день, і сполуки відповідно до винаходу можуть вводитися шляхом ін'єкцій.

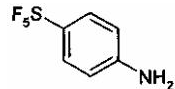
Список скорочень:	
APMBT (ADMET)	абсорбція-розподіл-метаболізм-виділення-токсикологія
ДИМ (CDI)	дімідазол-1-ілметанон
дба (dba)	дибензиліденацетон
ДІП (DIP)	діізопропіловий ефір
ДІПЕА (DIPEA)	діізопропілетиламін
ДМЕ (DME)	1,2-диметоксіетан
ДМФА (DMF)	N,N-диметилформамід
ДМСО (DMSO)	диметил сульфоксид
ЕА (EE)	етилацетат
ек. (eq.)	еквівалент
НОАс	оцтова кислота
КОtBu	калій-2-метилпропан-2-олят
MeOH	метанол
Т.пл.	температура плавлення
ТБМЕ (MTB)	простий трет-бутилметилловий ефір
НМЛ (NMP)	N-метил-2-піролідон
ОАс	ацетат
дфпф (dppf)	1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен
КТ	кімнатна температура
ТГФ (THF)	тетрагідрофуран
ТМЕДА (TMEDA)	N,N,N',N'-тетраметилетан-1,2-діамін

Експериментальна частина

Приклад 1: N-(5-метансульфотл-2-метил-4-пентафторсульфаніл бензоїл)гуанідин



а) 4-амінофенілсіркапентафторид



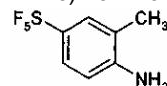
Розчин хлориду олова (II) (1465г, 7,73моль) у концентрованому (32-процентному) водному розчині HCl нагрівали при перемішуванні до 80°C і потім при охолодженні льодом протягом 1 години вносили 8 порцій 4-нітрофенілсіркапентафториду (584г, 2,344моль). При цьому температуру всередині підтримували нижче 100°C. Потім суміш 1,5 години перемішували при температурі всередині 85°C і потім протягом наступної години охолоджували до 45°C. Готували суміш з льоду (12кг), NaOH (2кг) і дихлорметану (1,5л), і додавали реакційну суміш при сильному перемішуванні. Розділяли фази, водну фазу 3 рази по 1л екстрагували дихлорметаном і об'єднані органічні фази сушили над Na₂SO₄ і випарювали у вакуумі. Одержували 510г 4-амінофенілсіркапентафториду у вигляді світло-жовтого, кристалічного порошку, т.пл. 63-65°C.

б) 4-аміно-3-бромфенілсіркапентафторид

4-амінофенілсіркапентафторид (510г, 2,327моль) розчиняли у дихлорметані (7л), розчин охолоджували до 5°C і при перемішуванні, при охолодженні льодом декількома порціями вносили 1,3-дибром-5,5-диметилімідазолідин-2,4-діон (326г, 1,14моль) таким чином, що температуру

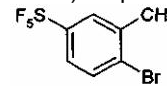
всередині підтримували при 3-8°C (близько 1 години). Потім суміш без зовнішнього охолодження перемішували 1 годину, і давали нагрітися до кімнатної температури. Суміш фільтрували через шар кізельгелю (об'єм близько 1л), промивали дихлорметаном (5,5л) і фільтрат випарювали у вакуумі. Одержували близько 700г червоно-коричневої кристалічної маси, яку при 60°C розчиняли у н-гептані (600мл) і потім піддавали кристалізації у холодильнику при 4°C. Після відсмоктування одержали 590г (85%) 4-аміно-3-бромфенілсіркапентафториду у вигляді бурхливих кристалів, т.пл. 59-59,5°C.

с) 4-аміно-3-метил фенілсіркапентафторид



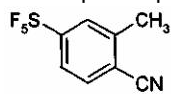
Суміш з Cs₂CO₃ (794г, 2,7моль), диметоксіетану (2л), води (300мл) і триметилбороксину (50-процентний розчин у ТГФ, 225г, 0,9моль) нагрівали до 70°C, додавали PdCl₂(dppf)·CH₂Cl₂ (37г, 45ммоль) і додавали по краплях розчин 4-аміно-3-бромфенілсіркапентафториду (270г, 0,9моль) у диметоксіетані (400мл) протягом 2 годин при нагріванні зі зворотним відтоком. Потім наступні 3 години нагрівали зі зворотним відтоком, потім охолоджували до кімнатної температури, розбавляли ТБМЕ (MTB) (500мл), фільтрували через колонку з кізельгелем (14×7см, 70-200мкм) і промивали ТБМЕ (MTB) (2500мл). Фільтрат випарювали у вакуумі. Одержували 490г чорної напівкристалічної маси, яку піддавали перегонці з водяною парою. У сукупності збирали 5,5л конденсату, з якого продукт вже виділявся кристалічно. Конденсат 3 рази екстрагували ТБМЕ (MTB), об'єднані органічні фази сушили над Na₂SO₄ і випарювали у вакуумі. Одержували 4-аміно-3-метилфенілсіркапентафторид (181г, 76%) у вигляді безбарвних кристалів, т.пл. 65-66°C.

д) 4-бром-3-метил фенілсіркапентафторид



Суміш з трет-бутилнітриту (90-процентний, 37мл, 280ммоль) і CuBr₂ (35,8г, 160ммоль) в ацетонітрилі (260мл) подавали при 5°C, і при перемішуванні і охолодженні льодом додавали по краплях розчин 4-аміно-3-метилфенілсіркапентафториду (30,9г, 132,5ммоль) у ТБМЕ (MTB) (140мл) протягом 1 години при 5-8°C. При цьому приблизно через 2 хвилини встановлювали виділення азоту. Потім суміш протягом 1 години при перемішуванні залишали нагріватися до кімнатної температури, додавали суміш з льоду (250г), 26-процентного водного розчину NH₃ (50мл) і ТБМЕ (MTB) (250мл), і суміш 10 хвилин перемішували. Фази розділяли, водні екстрагували 3 рази ТБМЕ (MTB) (по 150мл), і об'єднані органічні фази однократно струшували з 400мл води. Після сушіння з Na₂SO₄ і випарювання органічної фази одержали 39г 4-бром-3-метил-феніл-сіркапентафториду у вигляді червоно-коричневого масла, яке було забруднене 8моль.% 4,5-дибром-3-метилфенілсіркапентафториду, але було викорис-

тане далі без подальшого очищення. Вихід 89%, з розрахунку на чистоту 90%. є) 4-ціан-3-метилфенілсіркапентафторид



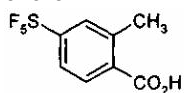
Суміш

3

4-бром-3-

метилфенілсіркапентафториду (136,4г, чистота 80%, 0,367моль), $\text{Zn}(\text{CN})_2$ (72,8г, 0,62моль) і Zn -пилу (7,2г, 0,11моль) подавали у диметилацетамід (900мл) і воду (40мл) при пропусканні азоту, при перемішуванні нагрівали до 125°C і додавали $\text{PdCl}_2(\text{dppf}) \times \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (32,7г, 40ммоль). Після часового перемішування при 125°C ще раз додавали $\text{PdCl}_2(\text{dppf}) \times \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (16,3г, 20ммоль) і Zn -пил (3,6г, 55ммоль), і перемішували ще 2 години при 125°C . Потім охолоджували до кімнатної температури, розбавляли н-гептаном (400мл), і суміш при доданні 5 н. водного розчину NH_4Cl (250мл) і води (450мл) протягом 15 хвилин сильно перемішували. Суміш відсмоктували через шар кізельгелю, розділяли фази, і водну фазу 2 рази екстрагували н-гептаном (200мл). Об'єднані органічні фази струшували з водою (450мл), сушили над MgSO_4 і випарювали у вакуумі. Одержаний чорний осад розчиняли у 200мл н-гептану, фільтрували і знову випарювали у вакуумі. Одержали 78г темно-коричневої рідини, яку очищали за допомогою хроматографії на колонці з кізельгелем (7×55см, 60-200мкм, н-гептан/дихлорметан від 4:1 до 3:2). Як першу фракцію одержали 6,5г 4-бром-3-метилфенілсіркапентафториду (едукт) у вигляді жовтуватої рідини і потім 71,1г (80%) 4-ціано-3-метилфенілсіркапентафториду у вигляді світло-жовтого масла.

ф) 2-метил-4-пентафторсульфанілбензойна кислота



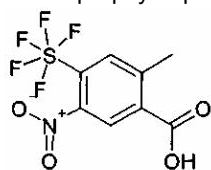
Суміш

3

4-ціано-3-

метилфенілсіркапентафториду (41,2г, 169,4ммоль), NaOH (20,4г, 510ммоль) і води (60мл) в етиленгліколі (160мл) нагрівали до 130°C і 4 години перемішували при цій температурі. Потім охолоджували до кімнатної температури, розбавляли ТБМЕ (МТВ) (150мл) і водою (250мл), і відсмоктували суміш. Фази фільтрату розділяли, водну фазу підкислювали концентрованим водним розчином HCl , і відсмоктували тверду речовину, що випала. Одержували 41,1г (93%) 2-метил-4-пентафторсульфанілбензойної кислоти у вигляді безбарвних кристалів, т.пл. $138-139^\circ\text{C}$.

г) 2-метил-5-нітро-4-пентафторсульфанілбензойна кислота



6,0г

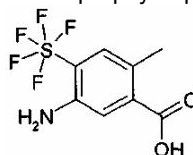
2-метил-4-пентафторсульфанілбензойної кислоти розчиняли у 60мл 90% водного розчину HNO_3 і додавали по краплях при кімнатній темпе-

ратурі (КТ) 6мл 96% H_2SO_4 . Залишали стояти 28 годин при КТ, потім виливали на 300г льоду додавали 300мл води, 1 годину перемішували, і потім відфільтровували продукт. Сушили на повітрі, і одержали 6,5г блідо-жовтої твердої речовини, т.пл. $218-220^\circ\text{C}$. R_f (DIP/2% HOAc)=0,27; MS (ES^-): 306

h)

5-аміно-2-метил-4-

пентафторсульфанілбензойна кислота



6,5г

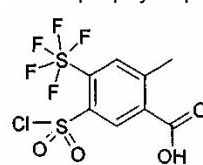
2-метил-5-нітро-4-

пентафторсульфанілбензойної кислоти розчиняли у 100мл MeOH і 20мл HOAc і змішували з 500мг 10% Pd/C . Протягом 20 годин гідрували воднем при нормальному тиску і КТ. Перетворення було неповним, тому гідрували наступні 48 годин при тиску водню 6бар і КТ. Потім відфільтровували каталізатор, і розчинник відганяли у вакуумі. Одержували 5,7г світло-сірої твердої речовини, т.пл. $187-189^\circ\text{C}$. R_f (DIP/2% HOAc)=0,23; MS (ES^-): 276

i)

5-хлорсульфоніл-2-метил-4-

пентафторсульфанілбензойна кислота



1,0г

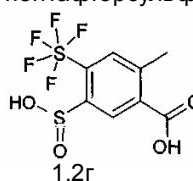
5-аміно-2-метил-4-

пентафторсульфанілбензойної кислоти розчиняли у 30мл HOAc і змішували з 30г льоду і 30мл насиченого водного розчину HCl . Потім при 0°C додавали по краплях розчин 274мг NaNO_2 в 1мл води протягом 1 хвилини. 15 хвилин перемішували при 0°C . Потім одержану таким чином суспензію порціями додавали до охолодженої до 0°C суспензії з 6,1мг CuCl і 61,5мг $\text{CuCl}_2 \times 2\text{H}_2\text{O}$ в 30мл насиченого розчину SO_2 в HOAc . Перемішували 1 годину при 0°C , потім 1 годину при КТ. Потім екстрагували реакційну суміш 3 рази діетиловим ефіром (по 200мл). Сушили над MgSO_4 і відганяли у вакуумі леткі компоненти. Одержували 1,3г продукту, який далі безпосередньо піддавали перетворенню.

k)

2-метил-5-сульфіно-4-

пентафторсульфанілбензойна кислота



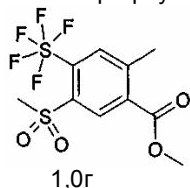
1,2г

5-хлорсульфоніл-2-метил-4-

пентафторсульфанілбензойної кислоти порціями додавали до нагрітого до 70°C розчину з 4,2г Na_2SO_3 у 50мл води, і при цьому за допомогою 2 н. водного розчину NaOH підтримували рН розчину між рН=9 і рН=11. Перемішували 20 хвилин при 70°C , охолоджували до КТ і встановлювали рН=1-2 водним розчином HCl . Залишали стояти 16 годин при КТ, потім відфільтровували продукт і сушили у вакуумі. Одержували 1,0г білої твердої

речовини, т.пл. 288-290°C (з розкладанням). $R_f(\text{EE/MeOH } 1:1)=0,52$

l) Метилловий ефір 5-метансульфоніл-2-метил-4-пентафторсульфанілбензойної кислоти



1,0г

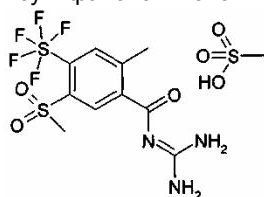
2-метил-5-сульфіно-4-

пентафторсульфанілбензойної кислоти суспендували у 10мл води і додавали 3,1мл водного розчину 2н. NaOH (фенолфталеїн: лужне середовище). Воду відганяли у вакуумі і потім 2 рази випарювали з толуолом (по 20мл). Потім динамічну сім'ю розчиняли у 40мл безводного ДМФА, додавали 0,69мл метилйодиду і перемішували спочатку 4 години при 60°C, потім 15 годин при КТ. Реакційну суміш вливали у 100мл води і відсмоктували першу частину продукту (500мг). Водним розчином HCl у фільтрату встановлювали pH=2 і 3 рази по 30мл екстрагували EA. Сушили над MgSO_4 і відганяли розчинник у вакуумі. За допомогою хроматографії на кізельгелі з ДІП (DIP) одержували наступні 460мг білих кристалів, т.пл. 127°C. $R_f(\text{DIP})=0,36$

m) N-(5-метансульфоніл-2-метил-4-пентафторсульфанілбензоїл)гуанідин

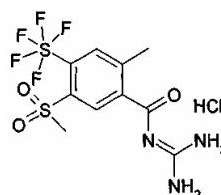
0,70г хлориду гуанідину і 0,68г KOTBu у 20мл безводного ДМФА перемішували 30 хвилин при КТ. Потім цю суспензію додавали до 0,43г метилового ефіру 5-метансульфоніл-2-метил-4-пентафторсульфанілбензойної кислоти і 16 годин перемішували при КТ. Потім реакційну суміш виливали у 200мл води, за допомогою водного розчину HCl встановлювали pH=8 і 3 рази екстрагували EA (EE) (по 100мл). Сушили над MgSO_4 і відганяли розчинник у вакуумі. Осад суспендували у 5мл CH_2Cl_2 і відфільтровували продукт. Одержували 190 мг безбарвних кристалів, т.пл. 254-256°C. $R_f(\text{EE})=0,22$; MS (ES^+): 382

Приклад 2: N-(5-метансульфоніл-2-метил-4-пентафторсульфаніл бензоїл)гуанідин, сіль метансульфонової кислоти



9,3г сполуки, одержаної у прикладі 1, суспендували у 100мл води, і додавали розчин 2,3г метансульфонової кислоти у 10мл води. 30 хвилин перемішували при КТ, потім воду відганяли у вакуумі. Одержували 11,7г солі метансульфонової кислоти, яку потім ще перекристалізовували зі 110мл води. Одержували 10,0г N-(5-метансульфоніл-2-метил-4-пентафторсульфанілбензоїл) гуанідину, солі метансульфонової кислоти у вигляді білих кристалів, т.пл. 230°C.

Приклад 3: N-(5-метансульфоніл-2-метил-4-пентафторсульфаніл бензоїл)гуанідин, гідрохлорид



300мг сполуки, одержаної у прикладі 2, суспендували у 50мл насиченого водного розчину Na_2CO_3 і 2 рази екстрагували EA (по 40мл). EA-фазу потім сушили над MgSO_4 і відганяли розчинник у вакуумі. Осад розчиняли у 10мл MeOH і змішували з 2мл 10% водного розчину HCl. Леткі компоненти відганяли у вакуумі, і одержували 230 мг білих кристалів, т.пл. 276-278°C.

Визначення NHE-інгібування

Концентрацію інгібування IC_{50} для придушення NHE1 визначали наступним чином:

IC_{50} для придушення NHE1 визначали аналізом FLIPR за допомогою вимірювання зростання pH, у трансфікованій лінії клітин, якими експримують людський NHE1.

Аналіз проводили у приладі FLIPR (зчитуючий пристрій флуоресцентного відображення фотопластинки) з 96-ямковим мікротитраційним планшетом (з чорними стінками) з прозорим дном. Трансфіковані лінії клітин, які експримують різні субтипи NHE (батьківська лінія LAP-1 не характеризується як результат мутагенезу і подальшої селекції ніякою ендогенною активністю NHE), висівали у попередній день з щільністю -25000 клітин на ямку.

Поживне середовище трансфікованих клітин (Iscove+10% зародкової телячої сироватки) додатково містить G418 як селекційний антибіотик, щоб забезпечувати присутність трансфікованих послідовностей.

Безпосередній аналіз починають з видалення поживного середовища і додання 100мкл/на ямку буфера, що навантажується (5мкм BCECF-AM [2',7'-біс(карбоксietил)-5-(і-6)-карбоксифлуоресцеїн, складний ацетоксиметилловий ефір] в 20мМ NH_4Cl , 115мМ холінхлориду, 1мМ MgCl_2 , 1мМ CaCl_2 , 5мМ KCl, 20мМ HEPES, 5мМ глюкози; pH7,4 [встановлений KOH]). Потім клітини протягом 20 хвилин інкубують при 37°C. Ця інкубація приводить до навантаження клітин флуоресціюючим барвником, інтенсивність флуоресценції якого залежить від pH, і NH_4Cl , що приводить до слабкої лужності клітин.

Не флуоресціюючий барвник попередньої стадії BCECF-AM у вигляді складного ефіру є мембранопроникним. Внутрішньоклітинно за допомогою естерази вивільняється безпосередній барвник BCECF, який не є мембранопроникним.

Після 20-хвилинної інкубації видаляють навантажувальний буфер, що містить NH_4Cl і вільний BCECF-AM, шляхом трикратного промивання у промивачі клітин (Tescan Columbus), кожного разу використовуючи по 400 мкл промивального буфера (133,8мМ холінхлориду, 4,7мМ KCl, 1,25мМ MgCl_2 , 1,25мМ CaCl_2 , 0,97мМ K_2HPO_4 , 0,23мМ KH_2PO_4 , 5мМ HEPES, 5мМ глюкози; pH7,4 [встановлений KOH]). Залишковий об'єм, що залишається в ямках, становить 90мкл (можливо, 50-

125мкл). Ця стадія промивання видаляє вільний BCECF-AM і як наслідок веде до видалення зовнішніх іонів NH_4^+ до внутрішньоклітинного підкислення ($\sim \text{pH}_i$ 6,3-6,4).

Оскільки рівновага внутрішньоклітинних іонів NH_4^+ з NH_3 і H^+ порушується внаслідок видалення позаклітинних іонів NH_4^+ і за допомогою подальших, вмить проходять переходів NH_3 через клітинну мембрану, процес промивання веде до того, що внутрішньоклітинні H^+ залишаються, що є причиною внутрішньоклітинного підкислення. У результаті це може привести до загибелі клітин, якщо вони утримуються досить довго. У цьому положенні було важливо, що промивальний буфер не містив натрію ($<1\text{мМ}$), оскільки позаклітинні іони натрію приводили б до миттєвого зростання pH_i ; за допомогою активності клонуваних ізоформ NHE.

Також було важливо, що всі використовувані буфери (навантажувальний буфер, промивальний буфер, відновлювальний буфер) не містили ніяких іонів HCO_3^- , оскільки присутність бікарбонату привела б до активації порушувальної, залежної від бікарбонату системи регуляції pH_i , яка міститься у батьківській лінії клітин LAP-1.

Мікротитраційний планшет з підкисленими клітинами потім (через 20 хвилин після підкислення) переносили до FLIPR. У FLIPR внутрішньоклітинний флуоресцентний барвник збуджували світлом з довжиною хвилі 488нм, яке створювали аргонним лазером, і параметри вимірювання (потужність лазера, витримка і діафрагма (Blende) CCD-камери, вбудованої у FLIPR) вибирали таким чином, що середній сигнал флуоресценції на ямку мав значення між 30000 і 35000 відносних одиниць флуоресценції.

Безпосереднє вимірювання у FLIPR починають з того, що керована програма кожні дві секунди робить зйомку CCD-камерою. Через десять секунд збуджували зростання внутрішньоклітинного pH шляхом додавання 90мкл відновлювального буфера (133,8мМ NaCl, 4,7мМ KCl, 1,25мМ MgCl_2 , 1,25мМ CaCl_2 , 0,97мМ K_2HPO_4 , 0,23мМ KH_2PO_4 , 10мМ HEPES, 5мМ глюкози; $\text{pH} 7,4$ [встановлений NaOH]) за допомогою 96-ямкового мікротитраційного планшета, вбудованого у FLIPR.

Як позитивний контроль (100% активність NHE) служать ямки, в які був доданий чистий відновлювальний буфер, негативний контроль (0% активність NHE) - що містять промивальний буфер. У всі інші ямки був доданий відновлювальний буфер з двократно концентрованими речовинами, що тестуються. Вимірювання у FLIPR закінчували через 60 точок вимірювання (дві хвилини).

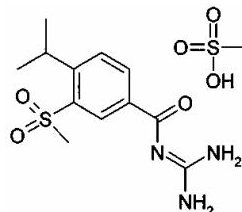
Вихідні дані експортують у програму ActivityBase. За допомогою цієї програми спочатку розраховують активність NHE для кожної концентрації речовини, що тестується, і з цього розраховують значення IC_{50} для речовин. Оскільки хід підвищення pH_i не був лінійним протягом всього експерименту, а в кінці знижувався внаслідок активності NHE, що зменшується при підвищених значеннях pH_i , для оцінки вимірювання було важливо вибирати ту частину кривої, в якій приріст флуоресценції позитивного контролю був лінійним.

Приклад	Інгібування NHE1 IC_{50} [нМ]
1	49

Фармакокінетика in vivo - профілювання за допомогою "n в одному методі"

Як фармакокінетичні параметри були визначені дані експозиції і розподіл об'ємів як вказано:

NHE1-інгібітор відповідно до винаходу з прикладу 1 і як порівняльна речовина - відомий NHE1-інгібітор карипорид формули



розчиняли у водному, злегка кислому середовищі (вода, $\text{pH} 4$, встановлений 1М соляною кислотою). Концентрація одержаної таким чином водної композиції складала приблизно по 1,5мг речовини на 1г розчину. 10мл цієї композиції однократно вводили самцю гончої собаки натщесерце у глоткову вену (Vena jugularis) за допомогою катетера як болюса (доза приблизно по 1мг введеної речовини на кг ваги тіла собаки). За допомогою другого катетера через 5 хвилин, 15 хвилин, 30 хвилин, 1 годину, 2 години, 4 години, 8 годин і 24 години одержували проби крові і виготовляли гепаринізовану плазму шляхом центрифугування при 1000G у відповідних канюлях для плазми.

Проби плазми обробляли, і після розділення ВЕРХ давали їм кількісну оцінку за допомогою MS/MS. Цей метод дозволяв внаслідок своєї високої специфічності одночасне визначення декількох речовин. З кривих концентрація - час (дивіться Фіг.) можуть бути розраховані експозиції за допомогою комп'ютерної програми WinNonlin і порівняні з експозицією відомої порівняльної речовини NHE1. Оскільки різні речовини були виміряні у однієї тварини за рівні моменти часу, виявилось точне порівняння сполук, і змогли встановити співвідношення об'ємів розподілу.

Сполука	Об'єми розподілу [л/кг ваги тіла]
Приклад 1	1,67
Порівняльна речовина карипорид	2,94

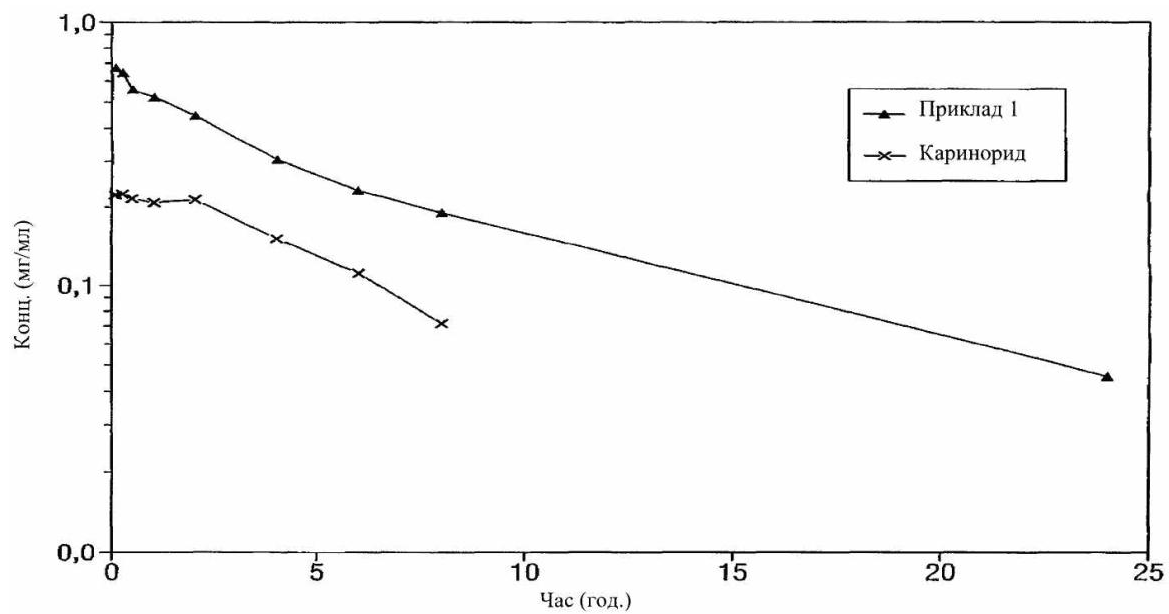
З кривих концентрація - час виразно видно, що сполуки відповідно до винаходу у крові також зберігаються через більш тривалі проміжки часу, і тому експозиція приблизно у 2-3 рази вище, ніж у порівняльної речовини карипориду. Через 24 години карипорид більше не визначається у плазмі.

На Фіг. наведені наступні позначення:

Фіг.: Криві концентрація - час у плазмі крові собак після прийому приблизний по 1 мг/кг сполуки з прикладу 1 і карипориду.

Вісь Y: концентрація сполуки, що вимірюється, у мкг/мл у плазмі

Вісь X: час у годинах.



Фіг.