



УКРАЇНА

(19) UA (11) 44260 (13) C2

(51) B C07C279/22, 317/24, A61K31/155

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) ФТОРОВМІСНІ БЕНЗОІЛГУАНІДИНИ, СПОСІБ ЇХ ОДЕРЖАННЯ, ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ ТА СПОСІБ ЇЇ ОДЕРЖАННЯ

1

2

(21) 96051860

(22) 13 05 1996

(24) 15 02 2002

(46) 15 02 2002, Бюл. № 2, 2002 р.

(31) 19517848 3

(32) 16 05 1995

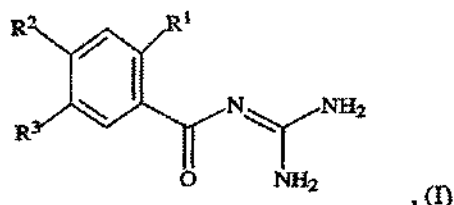
(33) DE

(72) Дорш Дітер, DE, Баумгарт Манфред, DE, Геріке Рольф, DE, Мінк Клаус-Отто, DE, Байєр Норберт, DE

(73) МЕРК ПАТЕНТ ГМБХ, DE

(56) EP 0418499 A1, 20 09 1990 SU 1836338 A3, 23 08 1993 EP 0556672 A1, 25 08 1993 EP 00803650 A1, 29 06 1994 EP 0612723 A1, 31 08 1994 EP 0628543 A1, 14 12 1994 DE 4318758 A, 08 12 1994

(57) 1 Фторсодержащие бензоилгуанидины формулы (I)



где R¹ - H, F, Cl, Br, I, A, CN, NO₂, C_nF_mH_{2n+1}mO_p, алкинил с 2-4 C-атомами или X-R⁴,

R² - C_nF_mH_{2n+1}mO_p,

R³ - H, A, F, Cl, Br, I, C_nF_mH_{2n+1}mO_p, SO_q-R⁶, SO₂NR⁴R⁵, OR⁶, SR⁶, где

R⁴ и R⁵ каждый независимо друг от друга - H или A или вместе обозначают алкилен с 4-5 атомами,

R⁶ - Ph или A,

R⁷ - H или A,

A - алкил с 1-6 C-атомами,

X - O, S или NR⁷,

Ph - фенил, незамещенный или одно-, двух- или трехкратно замещенный группами A, OA, NR⁴R⁵, F, Cl, Br, I или C_nF_mH_{2n+1}mO_p,

m = 1, 2, 3, 4, 5, 6 или 7, при этом самое большее 2n + 1, n = 1, 2 или 3,

p = 0 или 1,

q = 1 или 2, при условии, что R¹ может обозначать H только тогда, когда R³ - SO_q-R⁶ или SO₂NR⁴R⁵,

а также их физиологически приемлемые соли

2 Бензоилгуанидины формулы (I) по п 1, пред-

ставляющие собой

а) N-диаминометилен-2-метил-4-трифторметил-5-метилсульфонилбензамид,

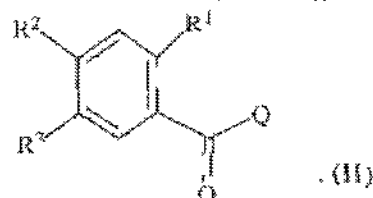
б) N-диаминометилен-2-метил-4-трифторметокси-5-метилсульфонилбензамид,

а также их физиологически приемлемые соли

3 Бензоилгуанидины формулы (I) по п 1 и их физиологически приемлемые соли в качестве ингибиторов клеточного Na⁺/H⁺-антипорта

4 Бензоилгуанидины формулы (I) по п 1 или их физиологически приемлемые соли, используемые для получения фармацевтической композиции

5 Способ получения фторсодержащих бензоилгуанидинов формулы (I) по п 1, а также их солей, отличающийся тем, что соединение формулы (II)



где R¹, R² и R³ имеют указанные в п 1 значения, Q - F, Cl, Br, OA, O-CO-Ph, OH или другую реакционноспособную, этерифицированную до сложноэфирной OH-группу или легко нуклеофильно замещаемую удаляемую группу вводят во взаимодействие с гуанидином и в случае необходимости соединение формулы (I) переводят в одну из его солей

6 Способ получения фармацевтической композиции, обладающей ингибирующей активностью в отношении клеточного Na⁺/H⁺-антипорта, отличающийся тем, что соединение формулы (I) по п 1 и/или одну из его физиологически приемлемых солей вместе с по меньшей мере одним твердым, жидким или полужидким носителем или вспомогательным веществом доводят до пригодной дозировочной формы

7 Фармацевтическая композиция, обладающая ингибирующей активностью в отношении клеточного Na⁺/H⁺-антипорта, содержащая активное вещество и по меньшей мере один носитель или вспомогательное вещество, отличающаяся тем, что в качестве активного вещества она содержит по меньшей мере одно соединение общей форму-

(13) C2

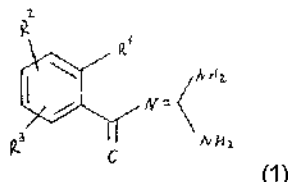
(11) 44260

(19) UA

лы (I) по п 1 и/или одну из его физиологически

приемлемых солей в эффективном количестве

Изобретение относится к фторсодержащим бензоилгуанидинам формулы (1)



(1)

где

R^1 обозначает H, F, Cl, Br, I, A, CN, NO_2 , $C_nF_mH_{2n+1}mO_p$ алкинил с 2-4 C-атомами или $-X-R^4$,

R^2 обозначает $C_nF_mH_{2n+1}mO_p$,

R^3 обозначает H, A, F, Cl, Br, I, $C_nF_mH_{2n+1}mO_p$, $8O_q-R^5$, $O_2HR^4R^5$, Гет, OR^6 , SR^6 , S-Гет или NR^7 -Гет,

R^4 и R^5 каждый независимо друг от друга обозначают H или A или, однако, вместе также обозначают алкил с 4-5 C-атомами, причем одна CH_2 -группа также может быть заменена на O, S, NH или NA,

R^6 обозначает Ph или A,

R^7 обозначает H или A,

A обозначает алкил с 1-6 C-атомами,

X обозначает O, S или NP^T ,

Ph обозначает незамещенный или одно-, двух- или трехкратно замещенный с помощью A, OA, NR^4 , R^5 , F, Cl, Br, I или $C_nF_mH_{2n+1}mO_p$ фенил,

Гет обозначает одно- или двухядерный, насыщенный, ненасыщенный или ароматический гетероциклический остаток с 1-4 атомами N-, O- и/или S, который незамещен или может быть одно-, двух- или трехкратно замещен с помощью F, Cl, Br, $C_nF_mH_{2n+1}mO_p$, A, $X-R^4$, NO_2 , CN и/или карбонильного кислорода и через N или C связан с бензоильной системой,

"m" обозначает 1, 2, 3, 4, 5, 6 или 7, самое большее, однако, $2n+1$,

"n" обозначает 1, 2 или 3,

"p" обозначает 0 или 1,

"q" обозначает 1 или 2,

при условии, что R^1 может обозначать H только тогда, когда R^3 обозначает SO_q-R^5 или $SO_2NR^4R^5$, а также к их физиологически приемлемым солям

В основу изобретения положена задача нахождения соединений с ценными свойствами, в частности таких, которые можно применять для приготовления лекарственных средств

Найдено, что соединения формулы (1) и их физиологически приемлемые соли при хорошей совместимости обладают ценными фармакологическими свойствами

В случае новых соединений речь идет об ингибиторах клеточного Na^+/H^+ - антипорта, т.е. о биологически активных веществах, которые ингибируют механизм обмена Na^+/H^+ в клетках (Dusing и др., Med Klin 87, 378 - 384 (1992)) и которые таким образом представляют собой антиаритмиче-

ские средства, в особенности пригодные для лечения аритмий, которые наступают как следствие недостатка кислорода

Самым известным биологически активным веществом из группы ацилгуанидинов является амилорид. Это вещество, однако, обладает в первую очередь снижающим кровяное давление и сапуретическим действием, что в частности нежелательно при лечении нарушений сердечного ритма, в то время как антиаритмические свойства выражены только очень слабо

Сверх того, структурно подобные соединения известны, например из европейского патента EP-O 416499

Предлагаемые в изобретении вещества настоящей заявки обладают хорошим кардиоозащитным действием и поэтому особенно пригодны для лечения инфаркта, для профилактики инфаркта и для лечения стенокардии. Далее, вещества противодействуют всем паталогическим гипоксическим и ишемическим повреждениям, так что можно лечить вызываемые ими первичные или вторичные заболевания. Биологически активные вещества также хорошо пригодны для профилактических применений

Из защитных воздействий этих веществ при паталогических гипоксических или ишемических ситуациях вытекают дальнейшие возможности применения при хирургических вмешательствах для защиты на время менее снабжаемых (например, кровью) органов, при трансплантациях органов для защиты извлекаемых органов, при ангиопластических вмешательствах в сосуды и сердце, при ишемиях нервной системы, при терапии шоковых состояний и для профилактического предотвращения эссенциальной гипертензии

Далее, соединения также можно использовать в качестве терапевтических средств при обусловленных пролифераций клеток заболеваниях, как артериосклероз, диабетические поздние осложнения, опухолевые заболевания, фибротические заболевания, в особенности легких печени и почек, а также гипертрофии и гиперплазии органов. Сверх того, вещества пригодны для диагностики с целью распознавания заболеваний, которые сопровождаются повышенной активностью $a Na^+/H^+$ - антипорта, например, в эритроцитах, тромбоцитах или лейкоцитах

Воздействия соединений можно определять с помощью само по себе известных методов, которые указываются, например, P E Scobales и J Fugeroa в J Membran Biol, 120, 41 - 49 (1991) или L Counillon, W Scholz, H J Lang и J Pouyssegur в Mol Pharmacol 44, 1041 - 1045 (1993)

В качестве подопытных животных пригодны, например, мыши, крысы, морские свинки, собаки, кошки, обезьяны или свиньи

Поэтому соединения можно применять в качестве биологически активных веществ лекарствен-

ных средств в медицине и ветеринарии. Далее, они могут найти применение в качестве промежуточных продуктов для получения других биологически активных веществ лекарственных средств.

В указанных формулах А обозначает линейную или разветвленную алкильную группу с 1-6, предпочтительно 1-4, в особенности 1, 2 или 3 С-атомами, в частности, предпочтительно метил, далее, предпочтительно этил, пропил, изопропил, бутил, изобутил, далее, предпочтительно втор-бутил, трет-бутил, пентил, изопентил (3-метил-бутил), гексил или изогексил (4-метил-пентил).

R¹ обозначает предпочтительно H, особенно предпочтительно A, Cl, Br или, однако, C_nF_mH_{2n+1}mO_p, причем C_nF_mH_{2n+1}mO_p предпочтительно представляет собой CF₃, C₂F₅ или частично фторированный алкил с 1-4 С-атомами.

R₂ обозначает предпочтительно F, Cl, Br или, однако, C_nF_mH_{2n+1}mO_p, причем C_nF_mH_{2n+1}mO_p предпочтительно представляет собой OCF₃, OCH₂F, OCHF₂, CF₃, C₂F₅ или частично фторированный алкил с 1-4 С-атомами, как, например, CH₂F, CHF₂, C₂HF₄, C₂H₂F₃, C₂H₃F₂, C₂H₄F.

R³ предпочтительно представляет собой H₃C-SO₂- или H₂N-SO₂-, далее, однако, также предпочтительно обозначает водород. Один из обоих остатков R² и R³ предпочтительно находится в 4-положении, в то время как другой находится в 3-или 5-положении бензоильной группы. Особенно предпочтительно, однако, расположение, при котором остаток R² находится в пара-положении к амидной группе. Если остаток R² обозначает A-SO₂-, то он предпочтительно находится в мета-положении. Особенно предпочтительна также бензоильная группа, которая в положении 3 содержит метилсульфонильный остаток, а в положении 6 - активную группу, предпочтительно метильную или этильную группу.

R⁴ и R⁵ предпочтительно обозначают H или A.

В случае, если R⁴ и R⁵ вместе обозначают алкилен, то алкиленовая группа предпочтительно является неразветвленной, в частности, предпочтительно представляет собой -(CH₂)_k-, причем "k" = 4 или 5, однако, также предпочтительно она обозначает -(CH₂)₂-O-(CH₂)₂-, -(CH₂)₂-NH-(CH₂)₂-, -(CH₂)₂-NA-(CH₂)₂-, -CH₂-O-(CH₂)₂-, -CH₂-NH-(CH₂)₂- или -CH₂-NA-(CH₂)₂-, соответственно -CO-(CH₂)₃-, -CO-(CH₂)₄- или -CH₂-CO-(CH₂)₂-.

Ph обозначает предпочтительно незамещенный или однократно замещенный с помощью Cl, Br, A, OA, NH₂, NHA, NA или CF₃ фенил.

R⁶ предпочтительно обозначает A, в частности метил или, однако, предпочтительно также незамещенный фенил.

Остаток X обозначает предпочтительно O или NH.

Гет предпочтительно представляет собой 2-или 3-фурил, 2- или 3-тиенил, 1-, 2- или 3-пирролил, 1-, 2-, 4- или 5-имидазолил, 1-, 3-, 4- или 5-пиразолил, 2-, 4- или 5-оксазолил, 3-, 4- или 5-изоксазолил, 2-, 4- или 5-тиазолил, 3-, 4- или 5-изотиазолил, 2-, 3- или 4-пиридил, 2-, 4-, 5- или 6-пиримидинил, далее предпочтительно 1,2,3-триазол-1-4- или -5-ил, 1,2,4-триазол-1-, -3- или -5-ил, 1- или 5-тетразолил, 1,2,3-оксадиазол-4- или -5-ил, 1,2,4-оксадиазол-3- или -5-ил, 1,3,4-

тиадиазол-2- или -5-ил, 1,2,4-тиадиазол-3- или -5-ил, 1,2,3-тиадиазол-4- или -5-ил, 2-, 3-, 4-, 5- или 6-2Н-тиопиранил, 2-, 3- или 4-4Н-тиопиранил, 3- или 4-пиридазинил, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- или 7-бензофурил, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- или 7-бензотиенил, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- или 7-индонил, 1-, 2-, 4- или 5-бензимидазолил, 1-, 3-, 4-, 5-, 6- или 7-бензопиразолил, 2-, 4-, 5-, 6- или 7-бензоксазолил, 3-, 4-, 5-, 6- или 7-бензизоксазолил, 2-, 4-, 5-, 6- или 7-бензтиазолил, 2-, 4-, 5-, 6- или 7-бензизотиазолил, 4-, 5-, 6- или 7-бенз-3,1,3-оксадиазолил, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- или 8-хинолинил, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- или 8-изохинопинил, 1-, 2-, 3-, 4- или 9-карбазолил, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8- или 9-акридинил, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- или 8-циннолинил, 2-, 4-, 5-, 6-, 7- или 8-хиназолинил. Гетероциклические остатки могут быть также частично или полностью гидрированы. Гет, следовательно, также может обозначать, например, 2,3-дигидро-2-, -3-, -4- или -5-фурил, 2,5-дигидро-2-, -3-, -4- или -5-фурил, тетрагидро-2- или -3-фурил, 1,3-диоксолан-4-ил, тетрагидро-2- или -3-тиенил, 2,3-дигидро-1-, -2-, -3-, -4- или -5-пирролил, 2,5-дигидро-1-, -2-, -3-, -4- или -5-пирролил, 1-, 2- или 3-пирролидинил, тетрагидро-1-, -2- или -4-имидазолил, 2,3-дигидро-1-, -2-, -3-, -4- или -5-пиразолил, тетрагидро-1-, -3- или -4-пиразолил, 1,4-дигидро-1-, -2-, -3- или -4-пиридил, 1,2,3,4-тетрагидро-1-, -2-, -3-, -4-, -5- или -6-пиридил, 1,2,3,6-тетрагидро-1-, -2-, -3-, -4-, -5- или -6-пиридил, 1-, 2-, 3- или 4-пиперидинил, 2-, 3- или 4-морфолинил, тетрагидро-2-, -3- или -4-пиранил, 1,4-диоксанил, 1,3-диоксан-2-, -4- или -5-ил, гексагидро-1-, -3- или -4-пиридазинил, гексагидро-1-, -2-, -4- или -5-пиримидинил, 1-, 2- или 3-пиперазинил, 1,2,3,4-тетрагидро-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- или -8-хинопинил, 1,2,3,4-тетрагидро-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- или -8-изохинолинил.

Для всего изобретения действует то, что все без исключения остатки, как, например, Гет, Ph или C_nF_mH_{2n+1}mO_p, которые встречаются многократно, независимо друг от друга могут быть одинаковыми или разными.

Соответственно этому, предметом изобретения являются в особенности те соединения формулы (1), в которых по меньшей мере один из указанных остатков имеет одно из вышеуказанных предпочтительных значений. Некоторые предпочтительные группы соединений могут быть выражены нижеследующими формулами (1а) ÷ (1з), которые соответствуют формуле (1) и где подробнее не указанные остатки имеют указанное в случае формулы (1) значение, где, однако,

в 1а R¹ обозначает H и R³ обозначает -SO₂-CH₃-, -SO₂-NH₂-или водород,

в 1б R¹ обозначает H, метил или этил и R² обозначает CF₃, OCH₂F, OCHF₂, CF₃, C₂F₅ или частично фторированный алкил с 1-4 С-атомами, как, например, CH₂F, CHF₂, C₂HF₄, C₂H₂F₃, C₂H₃F₂, C₂H₄F,

в 1в один из остатков R² или R³ обозначает C_nF_mH_{2n+1}mO_p, а другой обозначает водород, CF₃ Cl или Br,

в 1г R¹ обозначает метил, этил, F, Cl или Br и R² и/или R³ обозначает C_nF_mH_{2n+1}mO_p,

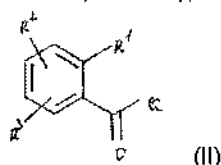
в 1д оба остатка R² и R³, независимо друг от друга, обозначают C_nF_mH_{2n+1}mO_p.

в 1e R^1 обозначает метил, этил, F, Cl, Br, R^2 обозначает $C_nF_mH_{2n+1-m}O_p$ и R^3 обозначает водород,

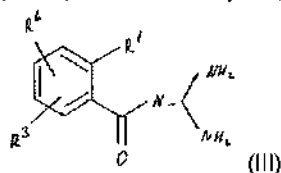
в 1ж остаток $C_nF_mH_{2n+1-m}O_p$ находится в паре-положении гуанидинкарбонильной группе и R^1 обозначает метил, этил, F, Cl или Br,

в 1з R^1 обозначает NO_2 или CN и R^3 обозначает $C_nF_mH_{2n+1-m}O_p$

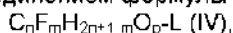
Предметом изобретения, далее, является способ получения соединений формулы (1) по п 1 формулы изобретения, а также их солей, отличающийся тем, что соединение формулы (II)



где R^1 , R^2 и R^3 имеют вышеуказанные значения и Q обозначает Cl, Br, OA, O-CO-A, O-CO-Ph, OH или другую реакционноспособную, этерифицированную до сложноэфирной, OH-группу, соответственно, легко нуклеофильно замещаемую удаляемую группу, вводят во взаимодействие с гуанидином, или бензоилгуанидин формулы (III)



где R^1 и R^3 имеют вышеуказанные значения и R^2 обозначает Br, Cl, F, или другие нуклеофильно замещаемую группу, вводят во взаимодействие с соединением формулы (IV)



где "n", "m" и "p" имеют указанные значения, а обозначает H, $(CH_3)_3-Si$, CO_2K или CO_2Na , катион щелочного металла, NH_4^+ , Ag^+ или Cu^+ , или обычно соответствующее формуле (1) соединение, которое однако, вместо одного или нескольких атомов водорода содержит одну или несколько восстанавливаемых групп и/или одну или несколько дополнительных C-C- и/или C-N- связей, обрабатывают восстановителем,

или обычно соответствующее формуле (1) соединение, которое, однако, вместо одного или нескольких атомов водорода содержит одну или несколько сольволизующих групп, обрабатывают сольволизующим средством,

и/или полученное основание формулы (1) путем обработки кислотой превращают в его соль

Соединения формулы (1), впрочем, получают само по себе известными способами, которые описываются в литературе (например, стандартных работах, как Губен-Вейл, Методы органической химии, изд. Georg-Thieme, Штутгарт, Органические реакции John Wiley and Sons Inc., Нью-Йорк, а также в вышеуказанной патентной заявке), а именно при реакционных условиях, которые известны и пригодны для указанных взаимодействий. При этом также можно применять само по себе известные, здесь подробнее не упомянутые варианты.

Исходные вещества в желательном случае также можно получать *insitu*, таким образом, что

их не выделяют из реакционной смеси, а тотчас вводят во взаимодействие далее до получения соединений формулы (1)

Предпочтительно, соединения формулы (1) получают тем, что активированное производное карбоновой кислоты формулы (II), причем O особенно предпочтительно обозначает Cl или -O-CH₃, вводят во взаимодействие с гуанидином. Особенно пригодны варианты реакций, в случае которых свободную карбоновую кислоту формулы (II) (Q = OH) само по себе известным образом превращают в соответствующее активированное производное и его затем прямо, без промежуточного выделения, вводят во взаимодействие с гуанидином. Способы, при которых промежуточное выделение не нужно, представляют собой, например, архивирование с помощью карбонилдимидазола, дициклопексилкарбодиимида или вариант Mukaiyama (Angew. Chem 91, 788 - 812 (1979)).

Карбоновые кислоты формулы (II) получают путем нуклеофильного ароматического замещения исходя из пригодных производных бензойной кислоты путем введения их во взаимодействие с соответствующими соединениями формулы (IV). Взаимодействие осуществляют по аналогии с реакцией соединений формул (III) и (IV). Оно описывается ниже.

Особенно пригодными соединениями формулы (IV) является, например, соли щелочных металлов частично или полностью фторированных алканкарбоновых кислот.

Взаимодействие реакционно-способного производного карбоновой кислоты формулы (II) с гуанидином осуществляют само по себе известным образом, предпочтительно в протонном или апротонном, полярном или неполярном, инертном органическом растворителе.

Пригодные растворители указываются ниже для взаимодействия соединений формул (III) и (IV). Особенно предпочтительными растворителями являются, однако, метанол, ТГФ, диметоксизтан, диоксан или приготовляемые из них смеси, а также вода. В качестве температуры реакции пригодны, например, температуры от 20°C до температуры кипения растворителя. Времена реакции составляют от 5 минут, до 12 часов. При реакции можно целесообразно использовать улавливатели кислоты. Для этой цели пригодны любые виды оснований, которые сами не мешают реакции. Особенно пригодно, однако, применение неорганических оснований, как карбонат калия, или органических оснований, как триэтиламин или пиридин, или, однако, избыток гуанидина.

Соединения формулы (1), по п 1 формулы изобретения, далее, можно получать тем, что бензоилгуанидин формулы (III) вводят во взаимодействие с соединением формулы (IV). Исходные вещества формулы (III) можно получать простым образом путем взаимодействия соответствующим образом замещенных бензойных кислот или производимых от них реакционноспособных производных кислот, как, например, гапоидангидриды кислот, сложные эфиры или ангидриды кислот, с гуанидином, при реакционных условиях, которые само по себе известны и общеприняты для получения амидов. Особенно пригодны опять такие

варианты реакции, которые указаны выше для взаимодействия соединения формулы (II) с гуанидином

Соединение формулы (IV), точно также, как и способы их получения, само по себе известны. Если они неизвестны, то их можно получать само по себе известными способами

Получение соединения формулы (II), а также взаимодействие соединения формулы (III) с соединением формулы (IV) осуществляют само по себе известным образом, предпочтительно в протонном или апротонном, полярном инертном органическом растворителе

При получении соединения формулы (II), в случае взаимодействия соединения формулы (II) с гуанидином или в случае взаимодействия соединения формулы (III) с соединением формулы (IV), также целесообразно работать в присутствии основания или с избытком основного компонента. В качестве оснований предпочтительно пригодны, например, гидроксиды, карбонаты, алкоголяты щелочных или щелочноземельных металлов или органические основания, как триэтиламин или пиридин, которые также можно применять в избытке и тогда они могут служить одновременно растворителем

В качестве инертных растворителей пригодны, в частности, спирты, как метанол, этанол, изопропанол, н-бутанол или трет-бутанол, простые эфиры, как диэтиловый эфир, диизопропиловый эфир, тетрагидрофуран (ТГФ) или диоксан, простые гликолевые эфиры, как простой этиленгликольмонометиловый или -моноэтиловый эфир (метилгликоль или этилгликоль), простой этиленгликольдиметиловый эфир (диглим), кетоны, как ацетон или бутанон, нитрилы, как ацетонитрил, нитросоединения, как нитрометан или нитробензол, сложные эфиры, как этилацетат, амиды, как гексаметильтриамид фосфорной кислоты, сульфоксиды, как диметилсульфоксид (ДМСО), хлорированные углеводороды, как дихлорметан, хлороформ, трихлорэтилен, 1,2-дихлорэтан или тетрахлорид углерода, углеводороды, как бензол, толуол или ксилол. Далее, пригодны смеси этих растворителей друг с другом

Особенно предпочтительный вариант работы состоит в том, что избыток соединения формулы (IV) в форме триметилсилилокси-производного непосредственно без добавки растворителей вводят во взаимодействие с бензоилгуанидином формулы (III) при температурах 100 – 400°C, особенно предпочтительно при 100 – 200°C. Точно также соединение формулы (IV), предпочтительно калиевую или натриевую соль, или соответствующую соль карбоновой кислоты, в присутствии С вводят во взаимодействие с бензоилгуанидином формулы (III) или пригодным предшественником, например, сложным эфиром

Далее в соединении формулы (1) один или несколько остатков R^1 , R^2 , и/или Гет можно превращать в другие остатки R^1 , R^2 , и/или Гет

Например, Н-атом путем галогенирования можно заменять на атом галогена или путем нитрования можно заменять нитро-группой и/или нитро-группу можно восстанавливать до амино-группы и/или амино- или гидроксильную группу

можно ацилировать или алкилировать и/или бензильный остаток можно отщеплять гидрогенолитически (например, с помощью H_2 в присутствии катализатора, как Pd, или с помощью формиата аммония в метаноле)

Нитрование протекает в обычных условиях, например, с помощью смеси из концентрированной HNO_3 и концентрированной H_2SO_4 при температурах 0 – 30°C

Аналогичное имеет значение для галогенирования, которое можно осуществлять, например, с помощью элементарного хлора или брома в одном из обычных инертных растворителей при температурах примерно 0 – 30°C

Первичную или вторичную амино-группу и/или OH-группу путем обработки с помощью алкилирующих средств можно превращать в соответствующую вторичную или третичную амино-группу и/или алкокси-группу. В качестве алкилирующих средств пригодны, например, соединения формул A-Cl, A-Br или A-I или соответствующие сложные эфиры серной кислоты или сульфокислоты, как метилхлорид, метилбромид, метилиодид, диметилсульфат, метил-п-толуолсульфонат. Далее, можно вводить, например, одну или две метильные группы с помощью формальдегида в присутствии муравьиной кислоты. Алкилирование целесообразно осуществлять в присутствии или в отсутствие одного из указанных инертных растворителей, например, как ДМФ, при температурах примерно 0 – 120°C, причем также можно добавлять катализатор, предпочтительно основание, как трет-бутилат калия или ПаН

Основание формулы (1) с помощью кислоты можно переводить в соответствующую соль при соединении кислоты. Для этого превращения применяют кислоты, которые дают физиологически приемлемые соли. Так, можно применять неорганические кислоты, например, серную кислоту, азотную кислоту, галогенводородные кислоты, как соляная кислота или бромоводородная кислота, фосфорные кислоты, как ортофосфорная кислота, сульфаминовую кислоту, далее, органические кислоты, в особенности алифатические, алициклические, арилифатические, ароматические или гетероциклические одно- или многоосновные карбоновые, сульфоновые или серные кислоты, например, как муравьиная кислота, уксусная кислота, пропионовая кислота, пивалиновая кислота, диэтилуксусная кислота, малоновая кислота, янтарная кислота, пимелиновая кислота, фумаровая кислота, малеиновая кислота, молочная кислота, винная кислота, яблочная кислота, бензойная кислота, салициловая кислота, 2- или 3-фенилпропионовая кислота, лимонная кислота, глюконовая кислота, аскорбиновая кислота, никотиновая кислота, изоникотиновая кислота, метан- или этансульфокислота, этандисульфокислота, 2-гидрокси-этансульфокислота, бензосульфокислота, п-толуолсульфокислота, нафталинмоно- и -дисульфокислоты, лаурилсерная кислота

Соединения формулы (1) и их физиологически приемлемые соли можно применять для приготовления фармацевтических композиций, в частности нехимическим путем. При этом их вместе по меньшей мере с одним твердым, жидким и/или

полужидким носителем или вспомогательным веществом и в случае необходимости в комбинации с одним или несколькими другими биологически активными веществами можно доводить до пригодной дозирочной формы

Предметом изобретения, далее, являются средства, в частности, фармацевтические композиции, содержащие по меньшей мере одно соединение формулы (1) и/или одну из его физиологически приемлемых солей

Эти композиции можно применять в качестве лекарственных средств в медицине и ветеринарии. В качестве носителей применяют органические или неорганические вещества, которые пригодны для кишечного (например, орального), парентерального или топического применения и не реагируют с новыми соединениями, например, как вода, растительные масла, бензиловые спирты, полиэтиленгликоли, глицерин-триацетат, желатина, углеводы, как глюкоза или крахмал, стеарат магния, тальк, ланолин, вазелин. Для орального применения служат в частности таблетки, драже, капсулы, сиропы, соки или капли, для ректального применения служат свечи, для парентерального применения служат растворы, предпочтительно масляные или водные растворы, далее суспензии, эмульсии или имплантаты, для топического применения служат мази, кремы, пасты, лосьоны, гели, пульверизируемые препараты, пены, аэрозоли, растворы (например, растворы в спиртах, как этанол или изопропанол, в ацетонитриле, ДМФ, диметилацетонитриле, 1,2-пропандиоле или их смесях друг с другом и/или с водой) или порошки. Новые соединения можно также лиофилизировать и полученные лиофилизаты применять, например, для приготовления препаратов для инъекции.

В частности для топического применения применяют также липосомальные композиции. Указанные композиции могут быть стерилизованы и/или могут содержать вспомогательные вещества, как придающие скользкость (например, таблеткам) вещества, консерванты, стабилизаторы и/или смачиватели, эмульгаторы, соли для влияния на осмотическое давление, буферные вещества, красители, вкусовые вещества и/или ароматические вещества. Если желательно, они могут содержать также одно или несколько других биологически активных веществ, например, один или несколько витаминов.

Соединения формулы (1) и их физиологически приемлемые соли можно вводить людям или животным, в частности, млекопитающим, как обезьяны, собаки, кошки, крысы или мыши, и применять при терапии организма человека или животного, а также при борьбе с заболеваниями, в особенности при лечении и/или профилактике нарушений сердечно-сосудистой системы. Поэтому они пригодны для лечения аритмий, в частности когда они возникают вследствие недостатка кислорода, стенокардии, инфарктов, ишемий нервной системы, как, например, инсульт или отек мозга, шоковых состояний и для профилактики.

Вещества, далее, можно использовать в качестве терапевтических средств при заболеваниях, при которых играют роль пролиферации клеток,

как артериосклероз, диабетические поздние осложнения, опухолевые заболевания, фиброзы, а также гипертрофии и гиперплазии органов.

При этом предлагаемые согласно изобретению вещества, как правило, вводят по аналогии с известными антиаритмическими средствами, например, как апридин, предпочтительно в дозировках примерно 0,01 - 5 мг, в особенности 0,02 - 0,5 мг, на дозирочную единицу. Суточная доза предпочтительно составляет примерно 0,0001 - 0,1, в частности 0,0003 - 0,01 мг/кг веса тела. Специальная доза для каждого определенного пациента, однако, зависит от самых различных факторов, например, от эффективности используемого специального соединения, от возраста, веса тела, общего состояния здоровья, пола, от стоимости, от момента и пути введения, от скорости выделения, комбинации лекарственных средств и тяжести соответствующего заболевания, которое имеет значение для терапии. Предпочтительно оральное введение.

В нижеследующих примерах выражение "обычная обработка" обозначает добавляють, если требуется, воду, экстрагируют с помощью органического растворителя, как этилацетат, фазы разделяють, органическую фазу сушат над сульфатом натрия, отфильтровывают, выпаривают и очищают путем хроматографии и/или кристаллизации.

Пример 1

Раствор из 0,5 г 2-метил-4-фенокси-5-трифторметил-бензойной кислоты (получают путем взаимодействия метилового эфира 2-метил-4-фенокси-5-бром-бензойной кислоты с трифторацетатом калия в присутствии CuI и тетраметиламмонийхлорида и последующего омыления) и 300 мг карбонилдихлорида в 15 мл ТГФ перемешивают в течение 2-х часов при комнатной температуре и этот раствор затем добавляют к 383 мг гуанидина. Перемешивают следующие 2 часа. После обычной обработки получают N-диаминометил-2-метил-4-фенокси-5-трифторметил-бензамид.

Аналогичным образом, путем взаимодействия гуанидина с 2-метил-5-дифторметокси-бензойной кислотой получают N-диаминометил-2-метил-5-дифторметокси-бензамид,

с 2-метил-5-(2,2,2-трифторэтокси)бензойной кислотой получают N-диаминометил-2-метил-5-(2,2,2-трифторэтокси)бензамид,

с 3-метилсульфонил-4-(пентафторэтил)-бензойной кислотой получают N-диаминометил-3-метилсульфонил-4-(пентафторэтил)бензамид,

с 3-метилсульфонил-4-трифторметокси-бензойной кислотой получают N-диаминометил-3-метилсульфонил-4-трифторметокси-бензамид,

с 3-метилсульфонил-4-дифторметокси-бензойной кислотой получают N-диаминометил-3-метилсульфонил-4-дифторметокси-бензамид,

с 3-метилсульфонил-4-фторметокси-бензойной кислотой получают N-диаминометил-3-метилсульфонил-4-фторметокси-бензамид,

с 2-метил-4-пентафторэтил-5-метилсульфонил-бензойной кислотой получают N-диаминометил-2-метил-4-пентафторэтил-5-метилсульфонил-бензамид,

с 2-метил-4-трифторметокси-5-

метилсульфонил-бензойной кислотой получают N-диаминотилеилен-2-метил-4-трифторметокси-5-метилсульфонил-бензамид,

с 2-метил-4-дифторметокси-5-метилсульфонил-бензойной кислотой получают N-диаминотилеилен-2-метил-4-дифторметокси-5-метилсульфонил-бензамид,

с 2-метил-4-фторметокси-5-метилсульфонил-бензойной кислотой получают П-диаминотилеилен-2-метил-4-фторметокси-5-метилсульфонил-бензамид,

с 3-метилсульфонил-4-(1,6-дигидро-6-оксо-3-пиридазинилокси)-6-трифторметил-бензойной кислотой получают N-диаминотилеилен-3-метилсульфоил-4-(1,6-дигидро-6-оксо-3-пиридазинилокси)-6-три-фторметил- бензамид

Пример 2

К раствору из 928мг гуанидина в 15мл метанола добавляют 1,1г метилового эфира 3-метилсульфонил-4-трифторметил-бензойной кислоты (т пл 146 – 147°С, получают путем взаимодействия метилового эфира 3-метилсульфонил-4-бром-бензойной кислоты с трифторацетатом калия в присутствии CuI и тетраметиламмонийиодида в толуоле)

Перемешивают 45 минут при 50°С, после удаления растворителя и обычной обработки получают N-диаминотилеилен-3-метилсульфонил-4-трифторметил-бензамид, т пл 233 – 234°С После обработки с помощью разбавленного водного раствора HCl сушки вымораживанием из вышеполученного соединения получают соответствующий гидрохлорид. Аналогичным образом, путем взаимодействия гуанидина с метиловым эфиром 2-метил-4-трифторметил-5-метилсульфонил-бензойной кислоты (т пл 135 – 136°С) получают N-диаминотилеилен-2-метил-4-трифторметил-5-метилсульфонил-бензамид, т пл 212 – 213°С (основание), гидрохлорид,

с метиловым эфиром 2,5-бис-(2,2,2-трифторэтокси)бензойной кислоты получают N-диаминотилеилен-2,5-бис-(2,2,2-трифторэтокси)бензамид-гидрохлорид,

с метиловым эфиром 2-метил-бром-5-трифторметокси-бензойной кислоты получают N-диаминотилеилен-2-метил-4-бром-6-трифторметокси-бензамид-гидрохлорид,

с метиловым эфиром 2-этил-4-бром-5-трифторметокси-бензойной кислоты получают N-диаминотилеилен-2-этил-4-бром-5-трифторметокси-бензамид-гидрохлорид,

с метиловым эфиром 2,4-дибром-5-трифторметокси-бензойной кислоты получают N-диаминотилеилен-2,4-дибром-5-трифторметокси-бензаами-д-гидрохлорид,

с метиловым эфиром 2-изопропил-4-бром-5-трифторметокси-бензойной кислоты получают N-диаминотилеилен-2-изопропил-4-бром-5-трифторметокси-бензамид-гидрохлорид,

с метиловым эфиром 2-изопропил-4-хлор-5-трифторметокси-бензойной кислоты получают N-диаминотилеилен-2-изопропил-4-хлор-5-трифторметокси-бензамид-гидрохлорид,

с метиловым эфиром 2-метил-4-хлор-5-трифторметокси-бензойной кислоты получают N-диаминотилеилен-2-метил-4-хлор-5-

трифторметокси-бензамид-гидрохлорид,

с метиловым эфиром 2-метил-4-циан-трифторметокси-бензойной кислоты получают N-диаминотилеилен-2-метил-4-циан-5-

трифторметокси-бензамид-гидрохлорид,

с метиловым эфиром 2-нитро-4-хлор-5-трифторметокси-бензойной кислоты получают N-диаминотилеилен-2-нитро-4-хлор-5-

трифторметокси-бензамид-гидрохлорид,

с метиловым эфиром 2-нитро-4-бром-5-трифторметокси-бензойной кислоты получают N-диаминотилеилен-2-нитро-4-бром-5-

трифторметокси-бензамид-гидрохлорид,

с метиловым эфиром 2,5-бис-(трифторметокси)-4-бром-бензойной кислоты получают N-диаминотилеилен-2,5-бис-(трифторметокси)-4-бром-бензамид-гидрохлорид,

с метиловым эфиром 2,5-бис-(трифторметокси)-4-хлор-бензойной кислоты получают N-диаминотилеилен-2,5-бис-(трифторметокси)-4-хлор-бензамид-гидрохлорид,

с метиловым эфиром 2,5-бис-(трифторметокси)-4-хлор-бензамид-гидрохлорид, с метиловым эфиром 2,5-бис-(трифторметокси)-4-циан-бензойной кислоты получают N-диаминотилеилен-2,5-бис-(трифторметокси)-4-циан-бензамид-гидрохлорид,

с метиловым эфиром 2-хлор-5-трифторметил-бензойной кислоты получают N-диаминотилеилен-2-хлор-5-трифторметил-бензамид-гидрохлорид, т пл 205°С,

с метиловым эфиром 2,5-бис-(трифторметил)бензойной кислоты получают N-диаминотилеилен-2,5-бис-(трифторметил)-бензамид-гидрохлорид, т пл 232°С,

с метиловым эфиром 2,4-бис-(трифторметил)-бензойной кислоты получают N-диаминотилеилен-2,4-бис-(трифторметил)-бензамид-гидрохлорид, т пл 179°С,

с метиловым эфиром 2,3-бис-(трифторметил)-бензойной кислоты получают N-диаминотилеилен-2,3-бис-(трифторметил)-бензамид-гидрохлорид,

с метиловым эфиром 2-метил-4-бром-5-трифторметил-бензойной кислоты получают N-диаминотилеилен-2-метил-4-бром-5-трифторметил-бензамид-гидрохлорид,

с метиловым эфиром 2-этил-4-бром-5-трифторметил-бензойной кислоты получают N-диаминотилеилен-2-этил-4-бром-5-трифторметил-бензамид-гидрохлорид,

с метиловым эфиром 2,4-дибром-5-трифторметил-бензойной кислоты получают N-диаминотилеилен-2,4-дибром-5-трифторметил-бензамид-гидрохлорид,

с метиловым эфиром 2-изопропил-4-бром-5-трифторметил-бензойной кислоты получают N-диаминотилеилен-2-изопропил-4-бром-5-трифторметил-бензамид-гидрохлорид,

с метиловым эфиром 2-изопропил-4-хлор-5-трифторметил-бензойной кислоты получают N-диаминотилеилен-2-изопропил-4-хлор-5-трифторметил-бензамид-гидрохлорид,

с метиловым эфиром 2-метил-4-хлор-5-трифторметил-бензойной кислоты получают N-диаминотилеилен-2-метил-4-хлор-5-трифторметил-бензамид-гидрохлорид,

с метиловым эфиром 2-метил-4-циан-5-трифторметил-бензойной кислоты получают N-

Аналогично примеру 2, путем взаимодействия гуанидина с метиловым эфиром 2-нитро-5-трифторметокси-бензойной кислоты получают N-диаминометилен-2-нитро-5-трифторметокси-бензамид-гидрохлорид.

с метиловым эфиром 2,4-диизопропил-5-трифторметил-бензойной кислоты получают N-диаминометилен-2,4-диизопропил-5-трифторметил-бензамид-гидрохлорид,

с метиловым эфиром 2-фтор-3-трифторметил-4-метил-бензойной кислоты получают N-диаминометил-2-фтор-3-трифторметил-4-метил-бензамид-гидрохлорид

Нижеследующие примеры относятся к фармацевтическим композициям

Пример А Пузырьки с препаратом для инъекции

В растворе из 100г биологически активного вещества формулы (1) и 5г вторичного кислого фосфата натрия в 3л дважды перегнанной воды с помощью 2н соляной кислоты устанавливают pH = 6,5, раствор стерильно фильтруют, разливают в пузырьки для препаратов для инъекций, лиофилизируют в стерильных условиях и стерильно закрывают. Каждый стеклянный пузырек с препаратом для инъекции содержит 5мг биологически активного вещества

Пример Б Свечи

Расплавляют смесь 20г биологически активного вещества формулы (1) со 100г соевого лецитина и 1400г масла какао, разливают в формы и оставляют охлаждаться. Каждая свеча содержит 20мг биологически активного вещества

Пример В Раствор

Готовят раствор из 1г биологически активного вещества формулы (1), 9,38г $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, 28,48г $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$ и 0,1г бензальконийхлорида в 940мл дважды перегнанной воды. Устанавливают pH = 6,8, доливают до общего объема 1л и стерилизуют путем облучения. Этот раствор можно применять, например, в форме глазных капель

Пример Г Мазь

500мг биологически активного вещества формулы (1) смешивают с 99,5г вазелина в асептических условиях

Пример Д Таблетки

Смесь из 1кг биологически активного вещества формулы (1), 4кг лактозы, 1,2кг картофельного крахмала, 0,2кг талька и 0,1кг стеарата магния обычным образом прессуют в таблетки, таким

образом, что каждая таблетка содержит 10мг биологически активного вещества

Пример Е Драже

Аналогично примеру Д прессуют таблетки, на которые затем обычным образом наносят покрытие из сахарозы, картофельного крахмала, талька, траганта и красителя

Пример Ж Капсулы

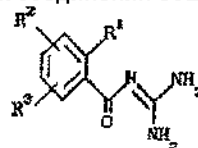
2кг биологически активного вещества формулы (1) обычным образом вносят в твердые желатиновые капсулы, так, что каждая капсула содержит 20мг биологически активного вещества

Пример З Ампулы

Раствор из 1кг биологически активного вещества формулы (1) в 60л дважды перегнанной воды стерильно фильтруют, разливают в ампулы, лиофилизируют в стерильных условиях и стерильно закрывают. Каждая ампула содержит 10мг биологически активного вещества

Фармакологические данные

Изучали ингибирующую активность некоторых характерных соединений общей формулы (I)



Ингибирующую активность в отношении Na^+ -поглощения, зависимость от Na^+/H^+ -обмена, определяли также и для соединения сравнения, известного из EP 0556673, пример 20

Приведенные в таблице данные подтверждают, что предлагаемые соединения формулы (I) характеризуются величиной IC_{50} , превышающей в 4 - 30 раз известный уровень. Поскольку величина IC_{50} в наномолях соответствует 50%-ному ингибированию Na^+/H^+ -обмена, можно сделать вывод, что соединения формулы (I) по изобретению обладают ингибирующей активностью в отношении зависимость от Na^+/H^+ -обмена поглощения Na^+ , в 4 - 30 раз большей, чем соединение сравнения

Таблица

	R^1	R^2	R^3	Соль	$\text{IC}_{50}[\text{нМ}]$
	CH_3	OCF_3	CH_3SO_2	метансульфонат	4,7
	CH_3	CF_3	CH_3SO_2	гидрохлорид	37
соединение сравнения					
	CH_3	H	CH_3SO_2		150