



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **39118** (13) **C2**

(51) 7 C07C277/08, 279/10,  
A61K31/155

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ

## ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

**(54) ПОХІДНІ БЕНЗОІЛГУАНІДИНУ, СПОСІБ ЇХ ОТРИМАННЯ, ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ ТА СПОСІБ ЇЇ ОТРИМАННЯ**

(21) 95104566

(22) 18.10.1995

(24) 15.06.2001

(31) P 44 37 874.2

(32) 22.10.1994

(33) DE

(46) 15.06.2001, Бюл. № 5, 2001 р.

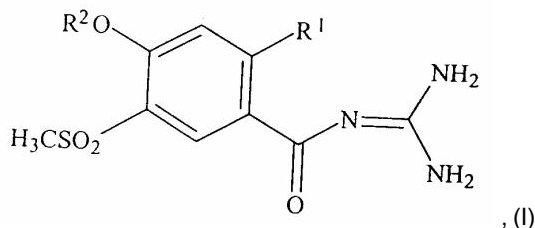
(72) Геріке Рольф, DE, Дорш Дітер, DE, Баумгарт  
Манфред, DE, Мінк Клаус-Отто, DE, Байер Нор-  
берт, DE

(73) МЕРК ПАТЕНТ ГМБХ, DE

(56) EP, A, 0602523, 22.06.1994,

EP, A, 589336, 30.03.1994.

(57) 1. Производные бензоилгуанидина формулы (I):



где R<sup>1</sup> обозначает метил или этил, и R<sup>2</sup> обозначает водород; линейный или разветвленный C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> - алкильный или алкенильный остаток; C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-циклоалкил, бензил или незамещенный, или одно-, двух- или трехкратно замещенный метилом, метокси-группой, амино-группой, F, Cl, Br, или CF<sub>3</sub> фенил, а также их физиологически приемлемые соли.

2. Производные бензоилгуанидина формулы (I) по п. 1, представляющие собой:

N-диаминометил-2-метил-4-фенокси-5-метилсульфонил-бензамид;

N-диаминометил-2-этил-4-метокси-5-метилсульфонил-бензамид;

N-диаминометил-2-метил-4-этокс-5-метилсульфонил-бензамид;

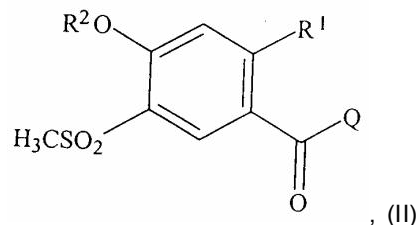
N-диаминометил-2-метил-4-(2-хлорфенокси)-5-метилсульфонил-бензамид;

N-диаминометил-2-метил-4-(4-хлорфенокси)-5-метилсульфонил-бензамид,

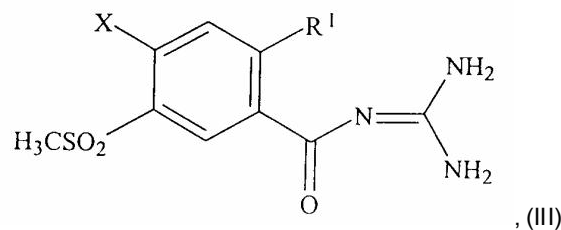
а также их физиологически приемлемые соли.

3. Способ получения производных бензоилгуанидина формулы (I) по п. 1, а также их солей,

отличающийся тем, что соединение формулы (II):



где R<sup>1</sup> и R<sup>2</sup> имеют вышеуказанные значения, и Q обозначает Cl, Br, OA, O-CO-A, O-CO-Ph, OH или другую реакционноспособную, этерифицированную до сложноэфирной, группу, соответственно, легко нуклеофильно замещаемую удаляемую группу; и A обозначает алкил с 1 - 6 C-атомами, вводят во взаимодействие с гуанидином; или бензоилгуанидин формулы (III):



где R<sup>1</sup> имеет вышеуказанные значения, и X обозначает F, Cl, Br, J или другую пригодную удаляемую группу, вводят во взаимодействие со спиртом, соответственно, с фенолом формулы (IV) R<sup>2</sup> - OH, где R<sup>2</sup> имеет указанное значение, в случае необходимости после предварительного перевода в алкоголь; или спирт (фенол) формулы (I), где R<sup>2</sup> = H и R<sup>1</sup> имеет указанное значение, вводят во взаимодействие с соединением формулы R<sup>2</sup> - X, где R<sup>2</sup> и X имеют указанные значения; или обычно соответствующее формуле (I) 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

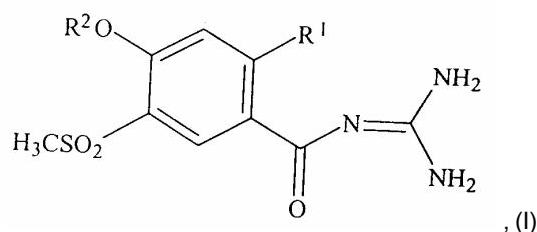
обычно соответствующее формуле (I) соединение, которое, однако, вместо одного или нескольких атомов водорода содержит одну или несколько сольволизуемых групп, обрабатывают сольволизующим средством; и/или полученное основание формулы (I) путем обработки с помощью кислоты переводят в одну из его солей.

4. Способ получения фармацевтической композиции, **отличающийся** тем, что соединение формулы (I) по п. 1 и/или одну из его физио-

логически приемлемых солей вместе, по меньшей мере, с одним твердым, жидким или полужидким носителем, или вспомогательным веществом доводят до пригодной дозировочной формы.

5. Фармацевтическая композиция, содержащая активный компонент и фармацевтически приемлемые добавки, **отличающаяся** тем, что в качестве активного компонента содержит эффективное количество производного бензоилгуанидина формулы (I) по п.1.

Изобретение относится к производным бензоилгуанидина формулы (I)



где R<sup>1</sup> обозначает метил или этил;

R<sup>2</sup> обозначает водород, линейный или разветвленный C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкильный или алкенильный остаток, C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>-циклоалкил, бензил или незамещенный или одно-, двух- или трехкратно замещенный метилом, метокси-группой, амино-группой, F, Cl, Br, или CF<sub>3</sub> фенил;

а также к их физиологически приемлемым солям.

В основу изобретения положена задача получения новых соединений с ценными свойствами, в особенности таких, которые можно применять для приготовления лекарственных средств.

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

В случае новых соединений речь идет об ингибиторах клеточного Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> – антипереносчика, т.е. о биологически активных веществах, которые ингибируют механизм Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> – обмена в клетках (Düsing и др., Med. Klin. 87, 378–384 (1992)) и которые таким образом представляют собой хорошие антиаритмические средства. В особенности они пригодны для лечения аритмий, которые появляются как следствие недостатка кислорода.

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

Сверх того, известны структурно-подобные соединения, например, из европейского патента EP-04 16 499.

Предметом изобретения являются соединения формулы (I), а также их физиологически приемлемые соли.

Предлагаемые согласно изобретению вещества настоящей заявки обладают хорошим кардиозащитным действием и поэтому особенно пригодны для лечения инфаркта, профилактики инфаркта и для лечения стенокардии. Далее, вещества противодействуют всем патологическим гипоксическим и ишемическим повреждениям, так что можно лечить вызываемые благодаря им первичные или вторичные заболевания. Биологически активные вещества также хорошо пригодны для профилактических применений.

Из защитной активности этих веществ при гетологических гипоксических или ишемических ситуациях вытекают дальнейшие возможности применения при хирургических вмешательствах для защиты временно менее снабжаемых (кровью) органов, при трансплантациях органов для защиты извлекаемых органов, при ангиопластических вмешательствах в сосуды или сердце, при ишемиях нервной системы, при терапии шоковых состояний и для профилактического предотвращения эссенциальной гипертензии.

Далее, соединения также можно использовать в качестве терапевтических средств в случае обусловленных пролиферацией клеток заболеваний, 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 Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> – антипереносчика, например, в эритроцитах, тромбоцитах или лейкоцитах.

Активность соединений можно определять с помощью само по себе известных методов, которые, например, указываются в N.Escobales и J. Figueroa в J. Membrane Biol. 120, 41–49 (1991) или L. Counillon, W. Scholig, H.J. Lang, и J. Ponsysegur. Mol. Pharmacol. 44, 1041–1045 (1993).

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

Соединения поэтому можно применять в качестве биологически активных веществ лекарственных средств в медицине и ветеринарии. Далее, они могут найти применение в качестве промежуточных продуктов для получения других ценных биологически активных веществ лекарственных средств.

R<sup>2</sup> предпочтительно обозначает метил, этил или фенил; далее, однако также предпочтительно

бензил или циклоалкил с 3-, 5- или 6-атомами углерода, в особенности, следовательно, циклопропил, цикlopентил или циклогексил. Если  $R^2$  обозначает фенил, то он предпочтительно незамещен или однократно замещен фтором или хлором.

Соответственно этому, предметом изобретения являются в частности те соединения формулы (I), в которых по меньшей мере один из указанных остатков имеет одно из вышеуказанных предпочтительных значений. Некоторыми предпочтительными соединениями формулы (I) являются следующие:

N-диаминометилен-2-метил-4-фенокси-5-метилсульфонилбензамид;

N-диаминометилен-2-этил-4-фенокси-5-метилсульфонилбензамид;

N-диаминометилен-2-метил-4-гидрокси-5-метилсульфонилбензамид;

N-диаминометилен-2-этил-4-гидрокси-5-метилсульфонилбензамид;

N-диаминометилен-2-метил-4-бензилокси-5-метилсульфонилбензамид;

N-диаминометилен-2-этил-4-бензилокси-5-метилсульфонилбензамид;

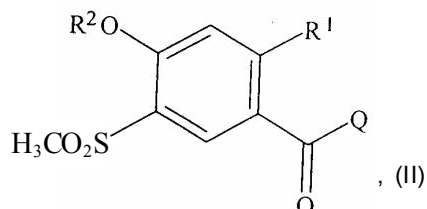
N-диаминометилен-2-этил-4-метокси-5-метилсульфонилбензамид;

N-диаминометилен-2-этил-4-циклопропилок-си-5-метилсульфонилбензамид;

N-диаминометилен-2-этил-4-циклопентилок-си-5-метилсульфонилбензамид;

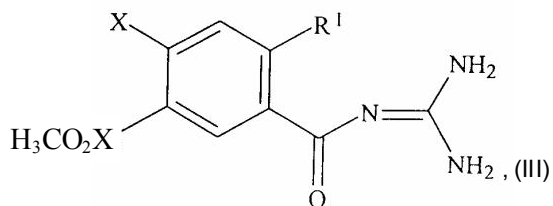
N-диаминометилен-2-этил-4-циклогексилок-си-5-метилсульфонилбензамид.

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



где  $R^1$  и  $R^2$  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; и

A обозначает алкил с 1–6 C-атомами, вводят во взаимодействие с гуанидином; или бензоилгуанидин формулы (III):



где  $R^1$  имеет вышеуказанные значения, а X обозначает F, Cl, Br, J или другую пригодную удаляемую группу,

вводят во взаимодействие со спиртом, соответственно фенолом, формулы (IV):



где  $R^2$  имеет указанное значение, в случае необходимости после предшествующего перевода в алкоголь;

или спирт (фенол) формулы (I), где  $R^2 = H$ , а  $R^1$  имеет указанное значение, вводят во взаимодействие с соединением формулы  $R^2 - X$ , где  $R^2$  и X имеют указанные значения;

или обычно соответствующее формуле (I) 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 (I) соединение, которое, однако, вместо одного или нескольких атомов водорода содержит одну или несколько сольволизуемых групп, обрабатывают с помощью сольволизующего средства;

и/или полученное основание формулы (I) путем обработки с помощью кислоты превращают в одну из его солей.

Соединения формулы (I) впрочем получают само по себе известными способами, которые описываются в литературе (например, в 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 заявке на патент), а именно при реакционных условиях, которые известны и пригодны для указанных взаимодействий. При этом также можно использовать само по себе известные, здесь подробнее не упомянутые, варианты.

Исходные вещества в желательном случае также можно получать *in situ*, таким образом, что их не выделяют из реакционной смеси, а тотчас вводят во взаимодействие далее до получения соединений формулы (I).

Предпочтительно, соединения формулы (I) получают тем, что активированное производное карбоновой кислоты формулы (II), причем Q особенно предпочтительно обозначает хлор или -O-CH<sub>3</sub>, вводят во взаимодействие с гуанидином. Особенно пригодны также варианты реакции, в случае которых свободная карбоновая кислота формулы (II) (Q=OH) само по себе известным образом превращается в соответствующее активированное производное и его затем непосредственно, без промежуточного выделения, вводят во взаимодействие с гуанидином. Способы, при которых излишне промежуточное выделение, представляют собой, например, активирование с помощью карбонилдиимидзола, дициклогексилкарбодиимида или по варианту Makayama (Angew. Chem., 91, 788–812 (1979)).

Карбоновые кислоты и производные карбоновых кислот формулы (II) как правило известны. В особенности их получают тем, что соответствующее производное 2-алкил-4-галоген-5-метилсульфонилбензойной кислоты вводят во взаимодействие с алкоголем или фенолом, который производится от спирта или фенола формулы (IV).

Взаимодействие осуществляют по аналогии с реакцией соединения формулы (III) с соединением формулы (IV). Оно описывается ниже.

Взаимодействие реакционноспособного 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, однако, являются метанол, ТГФ, диметоксизетан, диоксан или приготовляемые из них смеси, а также вода. В качестве реакционной температуры пригодны, например, температуры от 20°C до температуры кипения растворителя. Времена реакций составляют от 5 минут до 12 часов. Целесообразно при реакции 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 (I) по п. 1, далее, можно получать тем, что бензоилгуанидин формулы (III) вводят во взаимодействие с соединением формулы (IV). Исходные вещества формулы (III) можно получать путем взаимодействия соответствующим образом замещенных бензойных кислот или производимых от них реакционноспособных производных кислот, как, например, галоидангидриды, сложные эфиры или ангидриды, с гуанидином, при реакционных условиях, которые сами по себе известны и общеприняты для получения амидов. Опять особенно пригодны такие варианты реакции, которые указаны выше для взаимодействия соединения формулы (II) с гуанидином.

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) или при взаимодействии соединения формулы (III) с соединением формулы (IV) также целесообразно работать в присутствии основания или с избытком основной компоненты. В качестве оснований предпочтительно пригодны, например, гидроксиды, карбонаты, алкоголяты щелочных или щелочноземельных металлов или органические основания, как триэтиламин или пиридин, которые также применяются в избытке и тогда одновременно могут служить в качестве растворителя.

В качестве инертных растворителей в частности пригодны 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 этиленгликольмономерный или -моноэтиловый простой эфир (метилгликоль или этилгликоль), этиленгликольдиметил-простой эфир (диглим); кетоны, как ацетон или бутанон; нитрилы, как ацетонитрил; нитросоединения, как нитрометан или нитробензол;

сложные эфиры, как этилацетат; амиды, как гексаметилтриамид 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.

Также соединения формулы (I) можно получать тем, что их высвобождают из их функциональных производных путем сольволиза, в особенности гидролиза, или путем гидрогенолиза.

Предпочтительными исходными веществами для сольволиза, соответственно, гидрогенолиза, являются такие, которые обычно соответствуют формуле (I), однако, вместо одной или нескольких свободных amino- и/или гидроксильных групп содержат соответствующие защищенные amino- и/или гидроксильные группы, предпочтительно такие, которые вместо H-атома, который связан с N-атомом, содержат защитную для amino-функции группу, в особенности такие, которые вместо NH-группы содержат R' – N-группу, где R' обозначает защитную для amino-функции группу, и/или такие, которые вместо H-атома гидроксильной группы содержат защитную для гидроксильной функции группу, например, такие, которые соответствуют формуле (I), однако, вместо OH-группы содержат OR"-группу, где R" обозначает защитную для гидроксильной функции группу.

В молекуле исходного вещества могут также находиться несколько – одинаковых или разных – защищенных amino- и/или гидроксильных групп. В случае, если имеющиеся защитные группы отличаются друг от друга, то во многих случаях их можно отщеплять селективно.

Выражение "защитная для amino-функции группа" общеизвестно и относится к группам, которые пригодны для защиты (блокирования) amino-функции от химических взаимодействий и которые, однако, легко удаляются, после того, как в другом месте молекулы прошла желательная химическая реакция. Типичными для таких групп являются в частности незамещенные или замещенные ацильные, арильные (например, как 2,4-динитрофенил [DNP]), аралкоксиметильные (например, как бензилоксиметил [BOM]) или аралкильные группы (например, бензил, 4-нитробензил, трифенилметил). Так как защитные для amino-функции группы после желательной реакции (или последовательности реакций) удаляются, их род и величина, впрочем, не критические; предпочтительно, однако, группы с 1–20, в особенности 1–8 C-атомами. Выражение "ацильная группа" в связи с настоящим способом нужно понимать в самом широком смысле. Оно охватывает производимые от алифатических, арилифатических, ароматических или гетероциклических карбоновых кислот или сульфокислот ацильные группы, также, как в особенности алкоксикарбонильные, арилоксикарбонильные или прежде всего аралкоксикарбонильные группы. Примерами такого рода ацильных групп являются алканоильная группа, как ацетил, пропионил, бутирил; аралканоильная группа, как фенилацетил; ароильная группа, как бензоил или толуил; арилоксиалканоильная группа, как феноксиацетил; алкоксикарбонильная группа, как меток-

сикарбонил, этоксикарбонил, 2,2,2-трихлорэтокси-карбонил, изопропоксикарбонил, трет.-бутоксикарбонил (BOC), 2-иодэтоксикарбонил; аралкилокси-карбонил, как бензилоксикарбонил (CBZ), 4-меток-сисбензилоксикарбонил, 9-флуоренилметоксикар-бонил (FMOC). Предпочтительными защитными для amino-функции группами являются BOC, DNP и BOM, далее, CBZ, бензил и ацетил.

Выражение "защитная для гидроксильной функции группа" также общеизвестно и относится к группам, которые пригодны для защиты гидрок-сильной группы от химических взаимодействий, которые, однако, легко удаляются, после того, как в другом месте молекулы прошла желательная химическая реакция. Типичными для таких групп являются вышеуказанные, незамещенные или за-мещенные, арильные, аралкильные или ацильные группы, далее, также алкильные группы. Природа и величина защитных для гидроксильной функции групп не критические, так как они снова удаляются после протекания желательной химической реак-ции или последовательности реакций; предпочти-тельны группы с 1–20, в особенности с 1–10 C-атомами. Примерами защитных для гидроксиль-ной функции групп являются, между прочим, трет.-бутил, бензил, п-нитробензоил, п-толуолсульфо-нил и ацетил, причем бензил и ацетил особенно предпочтительным.

Применяемые в качестве исходных веществ функциональные производные соединений формулы (I) можно получать обычными способами, ко-торые описываются, например, в указанных стан-дартных работах и патентной заявке, например, путем взаимодействия соединений, которые соот-ветствуют формулам (II) и (III), причем, однако, по меньшей мере одно из этих соединений содержит защитную группу вместо H-атома.

Высвобождение соединений формулы (I) из их функциональных производных – в зависимости от используемой защитной группы – осуществ-ляют, например, с помощью сильных кислот, це-лесообразно с помощью трифторуксусной кислоты или хлорной кислоты, однако, также с помощью других сильных неорганических кислот, как соля-ная кислота, или серная кислота, сильных органи-ческих карбоновых кислот, как трихлоруксусная кислота, или сульфокислот, как бензол- или п-то-луолсульфокислота. Присутствие дополнительного инертного растворителя возможно, но не всегда требуется.

В качестве инертных растворителей пред-почтительно пригодны органические, например, карбоновые, кислоты, как уксусная кислота; прос-тые эфиры, как тетрагидрофуран (ТГФ) или диок-сан; амиды, как диметилформамид (ДМФ); галоге-нированные углеводороды, как дихлорметан; да-лее, также спирты, как метанол, этанол или изоп-ропанол, а также вода. Далее, принимают во вни-мание смеси вышеуказанных растворителей. Трифторуксусную кислоту предпочтительно при-меняют в избытке без другого растворителя, хлор-ную кислоту применяют в форме смеси из уксу-сной кислоты и 70%-ной хлорной кислоты в соотно-шении 9:1. Температуры реакции отщепления це-лесообразно составляют примерно 0: примерно 50°C; предпочтительно работают в температурном интервале 15–30°C (комнатная температура).

BOC-группу можно отщеплять, например, предпочтительно с помощью 40%-ной трифторук-сусной кислоты в дихлорметане или с помощью примерно 3–5 н HCl в диоксане при 15–60°C; FMOC-группу – с помощью примерно 5–20%-ного раствора диметиламина, диэтиламина или пипе-ридина в ДМФ при 15–50°C. Отщепление DNP-группы осуществляли, например, также с помощ-ью примерно 3–10%-ного раствора 2-меркапто-этанола в смеси ДМФ с водой при 15–30°C.

Гидрогенолитически удаляемые защитные группы (например, BOM, CBZ или бензил) можно отщеплять, например, путем обработки водоро-дом в присутствии катализатора (например, ката-лизатора на основе благородного металла, как палладий, целесообразно на носителе, как уголь). В качестве растворителей при этом пригодны вы-шеуказанные, в особенности, например, спирты, как метанол, или этанол, или амиды, как ДМФ. Гидрогенолиз, как правило, осуществляют при температуре примерно 0–100°C и давлениях при-мерно 1–200 бар, предпочтительно при 20–30°C и давлении 1–10 бар. Гидрогенолиз CBZ-группы хо-рошо протекает, например, на 5–10%-ном палла-дии-на-угле в метаноле при 20–30°C.

Основание формулы (I), далее, с помощью кислоты можно переводить в соответствующую соль присоединения кислоты. Для этого взаимо-действия применяют кислоты, которые дают фи-зиологически приемлемые соли. Так, можно при-менять неорганические кислоты, например, сер-ную кислоту, азотную кислоту; галогенводород-ные кислоты, как соляная кислота или бромово-дородная кислота; фосфорные кислоты, как орто-фосфорная кислота; сульфаминовую кислоту; далее, органические кислоты, в особенности али-фатические, алициклические, арилифатические, ароматические или гетероциклические одно- или многоосновные карбоновые, сульфоновые или серные кислоты, например, как муравьиная ки-слота, уксусная кислота, пропионовая кислота, пи-валиновая кислота, диэтилуксусная кислота, ма-лоновая кислота, янтарная кислота, пимелиновая кислота, фумаровая кислота, малеиновая ки-слота, молочная кислота, винная кислота, яблочная кислота, бензойная кислота, салициловая ки-слота, 2- или 3-фенил-пропионовая кислота, лимон-ная кислота, глюконовая кислота, аскорбиновая кислота, никотиновая кислота, изоникотиновая кислота, метан- или этан-сульфо-кислота, этанди-сульфо-кислота, 2-гидрокси-этансульфо-кислота, бензолсульфо-кислота, п-толуолсульфо-кислота, нафталин-моно- и дисульфокислоты, лаурилсер-ная кислота.

Соединения формулы (I) и их физиологичес-ки приемлемые соли можно применять для полу-чения фармацевтических композиций, в частности нехимическим путем. При этом их вместе по мень-шей мере с одним твердым, жидким и/или полу-жидким носителем или вспомогательным веществ-ом и, в случае необходимости, в комбинации с одним или несколькими другими биологически ак-тивными веществами можно доводить до пригод-ной дозировочной формы.

Предметом изобретения, далее, являются средства, в особенности фармацевтические ком-позиции, содержащие по меньшей мере одно сое-

динение формулы (I) и/или одну из его физиологически приемлемых солей.

Эти композиции можно применять в качестве лекарственных средств в медицине или ветеринарии. В качестве носителей принимают во внимание органические или неорганические вещества, которые пригодны для кишечного (например, орального), парентерального или топического введения и не реагируют с новыми соединениями, например, воду, растительные масла, бензиловые спирты, полиэтиленгликоли, триацетат глицерина, желатину, углеводы, как лактоза или крахмал, стеарат магия, тальк, ланолин, вазелин. Для орального применения служат в особенности 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, ацетонитриле, ДМФ, диметилацетамиде, пропан-1,2-диоле или их смесях друг с другом и/или с водой) или пудры. Новые соединения можно также лиофилизировать и полученные лиофилизаты применять, например, для приготовления препаратов для инъекций.

В особенности для топического применения принимают во внимание также липосомальные композиции. Указанные композиции могут быть стерилизованы и/или могут содержать вспомогательные вещества, как вещества, придающие скользкость; консерванты, стабилизаторы и/или смачиватели, эмульгаторы, соли для влияния на осмотическое давление, буферные вещества, красители, вкусовые вещества и/или ароматизирующие вещества. Если желательно, они могут содержать также одно или несколько других биологически активных веществ, например, один или несколько витаминов.

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

Вещества, далее, можно использовать в качестве терапевтических средств при заболеваниях, при которых играют роль пролиферации клеток, как артериосклерозы, диабетические поздние осложнения, опухолевые заболевания, фиброзы, а также гипертрофии и гиперплазии органов, в особенности при заболеваниях простаты.

При этом предлагаемые согласно изобретению вещества вводят по аналогии с известными антиаритмическими средствами, как, например, Апридин, предпочтительно в дозах примерно 0,01–5 мг, в особенности 0,02–0,5 мг на дозиро-

вочную единицу. Суточная доза предпочтительно составляет примерно 0,0001–0,1, в особенности 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, стоимости, момента и пути введения, от скорости выделения, комбинации лекарственных веществ и тяжести соответствующего заболевания, которое имеет значение для терапии. Предпочтительно оральное применение.

В нижеследующих примерах "обычная обработка" обозначает:

Добавляют, если необходимо, воду; экстрагируют органическим растворителем, как этилацетат; органическую фазу отделяют, сушат над сульфатом натрия, отфильтровывают, выпаривают и очищают путем хроматографии и/или кристаллизации.

#### Пример 1.

Раствор 1,4 г метилового эфира 2-метил-4-этоксифенил-5-метилсульфонил-бензойной кислоты получают путем взаимодействия 2-метил-4-хлор-5-метилсульфонил-бензойной кислоты с этилатом натрия и последующей этерификации до сложного эфира) и 1,5 г гуанидина в 50 мл метанола кипятят в течение 5 часов и после этого растворитель удаляют. Остаток обрабатывают водой, образующиеся кристаллы отсасывают и обрабатывают разбавленным раствором гидроксида натрия. Твердый остаток отфильтровывают, перекристаллизовывают из этанола и получают N-диаминометилен-2-метил-4-этоксифенил-5-метилсульфонил-бензамид. Т. пл. = 201–203°C.

Аналогичным образом, путем введения во взаимодействие гуанидина

с метиловым эфиром 2-этил-4-этоксифенил-5-метилсульфонил-бензойной кислоты получают N-диаминометилен-2-этил-4-этоксифенил-5-метилсульфонил-бензамид;

с метиловым эфиром 2-метил-4-изопропоксифенил-5-метилсульфонил-бензойной кислоты получают N-диаминометилен-2-метил-4-изопропокси-5-метилсульфонил-бензамид; т. пл. 185–188°C;

с метиловым эфиром 2-метил-4-трет.-бутоксифенил-5-метилсульфонил-бензойной кислоты получают N-диаминометилен-2-метил-4-трет.-бутоксифенил-5-метилсульфонил-бензамид, т. пл. 205–207°C;

с метиловым эфиром 2-этил-4-бутоксифенил-5-метилсульфонил-бензойной кислоты получают N-диаминометилен-2-метил-4-бутоксифенил-5-метилсульфонил-бензамид;

с метиловым эфиром 2-метил-4-(2-бутоксифенил)-5-метилсульфонил-бензойной кислоты получают N-диаминометилен-2-метил-4-(2-бутоксифенил)-5-метилсульфонил-бензамид;

с метиловым эфиром 2-метил-4-циклопентоксифенил-5-метилсульфонил-бензойной кислот получают N-диаминометилен-2-метил-4-циклопентоксифенил-5-метилсульфонил-бензамид; т. пл. 238–241°C;

с метиловым эфиром 2-метил-4-(2-пентоксифенил)-5-метилсульфонил-бензойной кислоты получают N-диаминометилен-2-метил-4-(2-пентоксифенил)-5-метилсульфонил-бензамид;

с метиловым эфиром 2-метил-4-(3-пентоксифенил)-5-метилсульфонил-бензойной кислоты полу-

чают N-диаминометилен-2-метил-4-(3-пентокси)-5-метилсульфонил-бензамид;

с метиловым эфиром 2-метил-4-циклогексипокси-5-метилсульфонил-бензойной кислоты получают N-диаминометилен-2-метил-4-циклогексипокси-5-метилсульфонил-бензамид, т.пл. 224–226°C;

с метиловым эфиром 2-метил-4-циклопропокси-5-метилсульфонил-бензойной кислоты получают N-диаминометилен-2-метил-4-циклопропокси-5-метилсульфонил-бензамид;

с метиловым эфиром 2-этил-4-метокси-5-метилсульфонил-бензойной кислоты получают N-диаминометилен-2-этил-4-метокси-5-метилсульфонил-бензамид, т. пл. 192–195°C;

с метиловым эфиром 2-этил-4-изопропокси-5-метилсульфонил-бензойной кислоты получают N-диаминометилен-2-этил-4-изопропокси-5-метилсульфонил-бензамид;

с метиловым эфиром 2-этил-4-пропокси-5-метилсульфонил-бензойной кислоты получают N-диаминометилен-2-этил-4-пропокси-5-метилсульфонил-бензамид;

с метиловым эфиром 2-этил-4-бутокси-5-метилсульфонил-бензойной кислоты получают N-диаминометилен-2-этил-4-бутокси-5-метилсульфонил-бензамид;

с метиловым эфиром 2-этил-4-(2-бутокси)-5-метилсульфонил-бензойной кислоты получают N-диаминометилен-2-этил-4-(2-бутокси)-5-метилсульфонил-бензамид;

с метиловым эфиром 2-этил-4-трет.-бутокси-5-метилсульфонил-бензойной кислоты получают N-диаминометилен-2-метил-4-трет.-бутокси-5-метилсульфонил-бензамид;

с метиловым эфиром 2-этил-4-пентокси-5-метилсульфонил-бензойной кислоты получают N-диаминометилен-2-этил-4-пентокси-5-метилсульфонил-бензамид;

с метиловым эфиром 2-этил-4-(2-пентокси)-5-метилсульфонил-бензойной кислоты получают N-диаминометилен-2-этил-4-(2-пентокси)-5-метилсульфонил-бензамид;

с метиловым эфиром 2-этил-4-(3-пентокси)-5-метилсульфонил-бензойной кислоты получают N-диаминометилен-2-этил-4-(3-пентокси)-5-метилсульфонил-бензамид;

с метиловым эфиром 2-этил-4-циклопропокси-5-метилсульфонил-бензойной кислоты получают N-диаминометилен-2-этил-4-циклопропокси-5-метилсульфонил-бензамид;

с метиловым эфиром 2-этил-4-циклопентокси-5-метилсульфонил-бензойной кислоты получают N-диаминометилен-2-этил-4-циклопентокси-5-метилсульфонил-бензамид;

с метиловым эфиром 2-этил-4-циклогексипокси-5-метилсульфонил-бензойной кислоты получают N-диаминометилен-2-этил-4-циклогексипокси-5-метилсульфонил-бензамид.

#### Пример 2.

3,0 г N-диаминометилен-2-этил-4-фтор-5-метилсульфонил-бензамида [получают путем взаимодействия метилового эфира 2'-этил-4-фтор-5-метилсульфонил-бензойной кислоты с гуанидином] и 1,5 г метилата натрия в 25 мл метанола кипятят в течение 16 ч. После обычной обработки получают N-диаминометилен-2-этил-4-ме-

токси-5-метилсульфонил-бензамид, т. пл. 192–195°C.

Аналогичным образом, путем взаимодействия метилата натрия с N-диаминометилен-2-метил-4-хлор-5-метилсульфонил-бензамидом получают N-диаминометилен-2-метил-4-метокси-5-метилсульфонил-бензамид. Т. пл. 189–190°C.

#### Пример 3.

700 мг N-диаминометилен-2-этил-4-метокси-5-метилсульфонил-бензамида (получают согласно примеру 2) суспендируют в 50 мл воды и при перемешивании смешивают с 1,8 мл 1 н HCl. После отфильтровывания и лиофилизации получают N-диаминометилен-2-этил-4-метокси-5-метилсульфонил-бензамид-гидрохлорид. Т. пл. 217–220°C.

Аналогичным образом, из свободного основания получают:

N-диаминометилен-2-метил-4-этокси-5-метилсульфонил-бензамид-гидрохлорид; т. пл. 218–219°C;

N-диаминометилен-2-метил-4-изопропокси-5-метилсульфонил-бензамид-гидрохлорид; т. пл. 219–220°C;

N-диаминометилен-2-метил-4-циклопентокси-5-метилсульфонил-бензамид-гидрохлорид, т. пл. >250°C;

N-диаминометилен-2-метил-4-циклогексипокси-5-метилсульфонил-бензамид-гидрохлорид, т. пл. 185–187°C;

N-диаминометилен-2-метил-4-бензилокси-5-метилсульфонил-бензамид-гидрохлорид; аморфный;

N-диаминометилен-2-метил-4-метокси-5-метилсульфонил-бензамид-гидрохлорид, аморфный.

#### Пример 4.

1,8 г 2-метил-4-фенокси-5-метилсульфонил-бензойной кислоты (получают путем взаимодействия 2-метил-4-хлор-5-метилсульфонил-бензойной кислоты с фенолятом натрия при 180°C) вместе с 25 мл SOCl<sub>2</sub> кипятят в течение 3-х часов. Прозрачный раствор концентрируют и остаток растворяют в 20 мл этиленгликольдиметилового простого эфира. Эту реакционную смесь медленно при комнатной температуре добавляют к 2,5 г гуанидина, растворенным в 30 мл этиленгликольдиметилового простого эфира, и дополнительно перемешивают три часа. Затем раствор концентрируют наполовину, смешивают с 50 мл воды, подкисляют и обрабатывают как обычно. Получают N-диаминометилен-2-метил-4-фенокси-5-метилсульфонил-бензамид. Т. пл. 248–250°C.

После суспендирования основания в 50 мл воды и обработки с помощью 1,8 мл 1 н HCl при перемешивании, получают, после фильтрации и лиофилизации, N-диаминометилен-2-метил-4-фенокси-5-метилсульфонил-бензамид в виде гидрохлорида. Т. пл. >250°C.

#### Пример 5.

Аналогично примеру 4 путем взаимодействия 2-метил-4-(2-хлорфенокси)-5-метилсульфонил-бензойной кислоты (получают путем взаимодействия 2-метил-4-хлор-5-метилсульфонил-бензойной кислоты с 2-хлор-фенолятом натрия при 180°C) с SOCl<sub>2</sub> и последующего взаимодействия с гуанидином получают N-диаминометилен-2-метил-4-(2-хлор-фенокси)-5-метилсульфонилбензамид, т. пл. 188–191°C.





2-этил-4-(2-метокси-фенокси)-5-метилсульфонил-бензойной кислоты получают N-диаминометилен-2-этил-4-(2-метокси-фенокси)-5-метилсульфонил-бензамид;

2-этил-4-(3-трифторметил-фенокси)-5-метилсульфонил-бензойной кислоты получают N-диаминометилен-2-этил-4-(3-трифторметил-фенокси)-5-метилсульфонил-бензамид;

2-этил-4-(4-трифторметил-фенокси)-5-метилсульфонил-бензойной кислоты получают N-диаминометилен-2-этил-4-(4-трифторметил-фенокси)-5-метилсульфонил-бензамид;

2-этил-4-(2-трифторметил-фенокси)-5-метилсульфонил-бензойной кислоты получают N-диаминометилен-2-этил-4-(2-трифторметил-фенокси)-5-метилсульфонил-бензамид;

2-этил-4-(3-метил-фенокси)-5-метилсульфонил-бензойной кислоты получают N-диаминометилен-2-этил-4-(3-метил-фенокси)-5-метилсульфонил-бензамид;

2-этил-4-(4-метил-фенокси)-5-метилсульфонил-бензойной кислоты получают N-диаминометилен-2-этил-4-(4-метил-фенокси)-5-метилсульфонил-бензамид;

2-этил-4-(2,4-диметил-фенокси)-5-метилсульфонил-бензойной кислоты получают N-диаминометилен-2-этил-4-(2,4-диметил-фенокси)-5-метилсульфонил-бензамид;

2-этил-4-(2-метил-фенокси)-5-метилсульфонил-бензойной кислоты получают N-диаминометилен-2-этил-4-(2-метил-фенокси)-5-метилсульфонил-бензамид.

#### Пример 7.

600 мг N-диаминометилен-2-метил-4-метокси-5-метилсульфонил-бензамида (получают согласно примеру 2) в 80 мл пиридина вместе с 1 г пиридин гидрохлорида кипятят в течение 3-х часов. Охлаждают, выпаривают, обрабатывают как обычно и получают N-диаминометилен-2-метил-4-гидрокси-5-метилсульфонил-бензамид, т. пл. >260°C.

#### Пример 8.

1,1 г N-диаминометилен-2-этил-4-бензилокси-5-метилсульфонил-бензамида (получают согласно примеру 6) растворяют в 30 мл толуола и при комнатной температуре в течение часа обрабатывают газообразным водородом (p=1 атм) при каталитическом воздействии 150 мг палладия-на угле (содержание палладия = 1%). Затем реакционную смесь отфильтровывают и после обычной обработки получают N-диаминометилен-2-этил-4-гидрокси-5-метилсульфонил-бензамид.

#### Пример 9.

Аналогично примеру 3, путем воздействия с 1 н. раствором метансульфоната получают следующие метансульфонаты:

N-диаминометилен-2-метил-4-этокси-5-метилсульфонил-бензамид- метансульфонат;

N-диаминометилен-2-метил-4-изопропокси-5-метилсульфонил-бензамид- метансульфонат;

N-диаминометилен-2-метил-4-циклопентокси-5-метилсульфонил-бензамид- метансульфонат;

N-диаминометилен-2-метил-4-циклогексилокси-5-метилсульфонил-бензамид-метансульфонат;

N-диаминометилен-2-метил-4-бензилокси-5-метилсульфонил-бензамид- метансульфонат;

N-диаминометилен-2-метил-4-фенокси-5-метилсульфонил-бензамид-метансульфонат, т.пл. 260–262°C;

N-диаминометилен-2-метил-4-трет.-бутокси-5-метилсульфонил-бензамид-метансульфонат, т.пл. 164–167°C;

N-диаминометилен-2-метил-4-(3-хлорфенокси)-5-метилсульфонил-бензамид-метансульфонат, т.пл. 144°C;

N-диаминометилен-2-метил-4-гидрокси-5-метилсульфонил-бензамид-метансульфонат, аморфный;

N-диаминометилен-2-метил-4-(4-хлорфенокси)-5-метилсульфонил-бензамид-метансульфонат, т.пл. 260°C;

N-диаминометилен-2-метил-4-(2-хлорфенокси)-5-метилсульфонил-бензамид-метансульфонат, т.пл. 217–219°C.

#### Пример 10.

Аналогично примеру 1, путем взаимодействия метилового эфира 2-метил-4-(3-пропен-1-ил)-5-метилсульфонил-бензойной кислоты с гуанидином получают N-диаминометилен-2-метил-4-(3-пропен-1-ил)-5-метилсульфонил-бензамид, т. пл. 207–209°C.

Соответствующий метансульфонат получают по аналогии с примером 9 и он плавится при 187–189°C.

Нижеследующие примеры относятся к фармацевтическим композициям:

#### Пример А:

Стеклянные пузырьки с препаратом для инъекции

В растворе 100 г биологически активного вещества формулы (I) и 5 г динатрийгидрофосфата в 3 л дважды перегнанной воды с помощью 2 н соляной кислоты устанавливают pH = 6,5, раствор стерильно фильтруют, заполняют им стеклянные пузырьки (емкости) для препарата для инъекции, лиофилизируют в стерильных условиях и стерильно закрывают. Каждый стеклянный пузырек с препаратом для инъекции содержит 5 мг биологически активного вещества.

#### Пример Б:

Свечи

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

#### Пример В:

Раствор

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

#### Пример Г:

Мазь

500 мг биологически активного вещества формулы (I) смешивают с 99,5 г вазелина при асептических условиях.

#### Пример Д:

Таблетки

Смесь 1 кг биологически активного вещества формулы (I), 4 кг лактозы, 1,2 кг картофельного крахмала, 0,2 кг талька и 0,1 кг стеарата магния обычным образом прессуют в таблетки, таким образом, что каждая таблетка содержит 10 мг 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 с лекарством

2 кг биологически активного вещества формулы (I) обычным образом наносят в капсулы из твердой желатины, так, что каждая капсула содержит 20 мг биологически активного вещества.

**Пример З:**

Ампулы

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

---

Тираж 50 экз.

Відкрите акціонерне товариство «Патент»

Україна, 88000, м. Ужгород, вул. Гагаріна, 101

(03122) 3 – 72 – 89 (03122) 2 – 57 – 03

---