



УКРАЇНА

(19) UA (11) 44237 (13) C2

(51) 6 C07C277/08, 279/10, 279/22,  
A61K31/155МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІОПИС  
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) АРИЛБЕНЗОІЛГУАНІДИНИ, СПОСІБ ЇХ ОТРИМАННЯ, ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ

1

2

(21) 95083913

(22) 23 08 1995

(24) 15 02 2002

(31) P4430213 4

(32) 28 08 1994

(33) DE

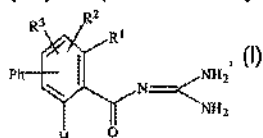
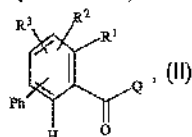
(46) 15 02 2002, Бюл. № 2, 2002 р

(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 0612723, C 07 C 279/22 EP 0604852, C 07  
C 279/22 EP 0603650, C 07 C 279/22 EP 0556673,  
C 07 C 279/22 EP 0556672, C 07 C 279/22 US  
342874, C 07 C 279/22 DE 4318756 C 07 C 279/22/

(57) 1 Арилбензоилгуанидины формулы (I)

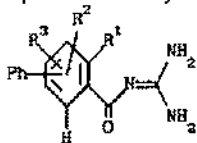
где  $R^1$  - обозначает  $A$ ,  $CF_3$ , Гал, $R^2$  и  $R^3$  каждый независимо друг от друга обо-  
значает  $H$ , Гал,  $A$ ,  $SO_n - R^6$ ,  $SO_2NR^4R^5$ ,  $Ph$ . $R^4$  обозначает  $H$ ,  $A$ ,  $CF_3$ ,  $Ph$ , $R^5$  обозначает  $H$  или  $A$ , $R^6$  обозначает  $A$ , $A$  обозначает алкил с 1-6 C-атомами, $Ph$  обозначает незамещенный или одно-, двух-  
 $F$ ,  $Cl$ ,  $Br$ ,  $I$  или трехкратно замещенный с помо-  
щью  $A$ ,или  $CF_3$  фенил, $n$  обозначает 1 или 2,Гал обозначает фтор, хлор, бром или йод  
и их физиологически приемлемые соли2 Арилбензоилгуанидины по п 1, представляю-  
щие собой(а) N-диаминометипен-2-метил-4-(4-метилфенил)-  
5-метилсульфонилбензамид,(б) N-диаминометипен-2-этил-4-(4-метилфенил)-5-  
метилсульфонилбензамид,(в) N-диаминометипен-2-метил-3-  
метилсульфонил-4-(2-метилфенил)-бензамид,(г) N-диаминометипен-2-этил-3-метилсульфонил-  
4-фенилбензамид3 Арилбензоилгуанидины по пп 1 и 2 в качестве  
ингибитора цеплюлярного  $Na^+/H^+$  - антиносите-  
ля4 Способ получения арилбензоилгуанидинов  
формулы (I) по п 1, а также их солей, отличаю-  
щийся тем, что соединение формулы (II)где  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  и  $Ph$  имеют вышеуказанные зна-  
чения, $Q$  обозначает  
 $Cl$ ,  $Br$ ,  $OA$ ,  $O - CO - A$ ,  $O - CO - Ph$ ,  $OH$  или дру-  
гую реакционноспособную, этерифицированнуюдо сложноэфирной  $OH$ -группу, соответственно  
легко нуклеофильно замещаемую удаляемую  
группу,вводят во взаимодействие с гуанидином и, в слу-  
чае необходимости, полученное основание фор-  
мулы I путем обработки кислотой превращают в  
одну из его солей5 Фармацевтическая композиция, обладающая  
свойством ингибитора цеплюлярного  $Na^+/H^+$  -антиносителя, содержащая биологически актив-  
ное вещество, носитель и вспомогательное веще-  
ство, отличающаяся тем, что в качестве биологи-  
чески активного вещества она содержит по  
меньшей мере одно соединение общей формулы  
(I) по п 1 и/или одну из его физиологически при-  
емлемых солей в эффективном количестве

(13) C2

(11) 44237

(19) UA

Изобретение относится к орто-замещенным арилбензилгуанидинам формулы (I)



где  $R^1$  — обозначает A,  $CF_3$ , Гал,  
 $R^2$  и  $R^3$  каждый независимо друг от друга обозначают H, Гал, A,  $-SO_n-R^6$ ,  $-SO_2NR^4R^5$ , Ph,  
 $R^4$  обозначает H, A,  $CF_3$ , Ph,  
 $R^5$  обозначает H или A,  
 $R^6$  обозначает A,  
 A обозначает алкил с 1 — 6 C-атомами,  
 X обозначает O, S или  $NR^5$ ,  
 Ph обозначает незамещенный или одно-, двух- или трехкратно замещенный с помощью A, F, Cl, Br, I или  $CF_3$  фенил,  
 $n$  равно 1 или 2, и

Гал обозначает фтор, хлор, бром или иод, 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 целлюлярного  $Na^+/H^+$ -антиносителя (Antiporters), т.е. о биологически активных веществах, которые подавляют механизм обмена  $Na^+/H^+$  в клетках (Dusing и др Med Klin 87, 378 — 384 (1992)) и которые таким образом представляют хорошие антиаритмические средства, пригодные в особенности для лечения аритмий, которые появляются как следствие недостатка кислорода

Самым известным биологически активным веществом группы ацилгуанидинов является Амилоприд Это вещество, однако, обладает понижающим кровяное давление и салуретическим действием, что в особенности нежелательно при лечении нарушений ритма сердца, в то время как антиаритмические свойства выражены только очень слабо Сверх того, подобные по структуре соединения известны, например, из европейского патента 0416499

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

Предлагаемые согласно изобретению вещества настоящего изобретения обладают хорошим кардиопротекторным действием и поэтому особенно пригодны для лечения инфаркта, профилактики инфаркта и для лечения стенокардии Далее, вещества противодействуют любым патологическим гипоксическим и ишемическим повреждениям, так что можно лечить вызываемые благодаря этому первичные или вторичные заболевания Биологически активные вещества также хорошо пригодны для профилактики применений

На основании защитных действий этих веществ при патологических гипоксических или ишемических ситуациях следуют дальнейшие

возможности применения при хирургических вмешательствах с целью защиты временно недостаточно снабжаемых 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 предохранительного предотвращения эссенциальной гипертонии

Далее, эти соединения также можно использовать в качестве терапевтических средств при обусловленных пролиферацией клеток заболеваниях, как артериосклероз, вызываемые диабетом более 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  $Na^+/H^+$ -антиносителя, например в эритроцитах, тромбоцитах или лейкоцитах

Действия соединений можно определить с помощью само по себе известных методов, которые указаны, например, N Escobales и I Figueroa в I Membrane Biol 120, 41 — 49 (1991) или L Counillon, W Scholz, H I Lang и I Pouyssegur в 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 человека и ветеринарии Далее, они могут найти применение в качестве промежуточных продуктов для получения других биологически активных веществ лекарственных средств

В указанных формулах

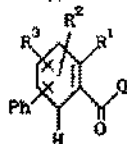
A обозначает разветвленную или неразветвленную алкильную группу с 1—6, предпочтительно 1 — 4, в особенности 1, 2 или 3 C-атомами, в особенности предпочтительно метил, далее предпочтительно этил, пропил, изопропил, бутил, изобутил, далее предпочтительно втор-бутил, трет-бутил, пентил, изопентил (3-метилбутил), гексил или изо-гексил (4-метилпентил),

$R^1$  обозначает предпочтительно A, или Гал, в особенности Br или Cl, далее, однако, также предпочтительно  $CF_3$ ,

$R^2$  и  $R^3$  предпочтительно обозначают, независимо друг от друга, H, A, Cl, Br, особенно предпочтительно один из обоих остатков обозначает  $H_3C-SO_2-$  в то время как другой предпочтительно является водородом

$R^4$  обозначает предпочтительно, также как и  $R^5$ , H или A

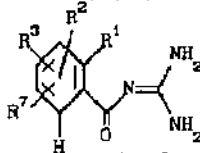
Предметом изобретения далее является способ получения соединений вышеуказанной формулы (I), а также их солей, отличающийся тем, что соединения формулы (II)



где  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  и Ph имеют вышеуказанные значения и

Q, обозначает Cl, Br, OA, O—CO—A, O—CO—Ph, OH или другую реакционноспособную, этерифицированную до сложно-эфирной

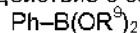
ОН-группу, соответственно легко нуклеофильно замещаемую удаляемую группу, вводят во взаимодействие с гуанидином, или бензоилгуанидин формулы (III)



где  $R^1$ ,  $R^2$  и  $R^3$  имеют вышеуказанные значения, и

$R^7$  обозначает Cl, Br, I или O—SO<sub>2</sub>—R<sup>8</sup>, и

$R^8$  обозначает A, Ph или CF<sub>3</sub>, вводят во взаимодействие с соединением формулы (IV)



где  $R^9$ , смотря по обстоятельствам, обозначает H, A или вместе обозначают алкилен с 2 — 4 C-атомами,

или иначе соответствующее формуле (I) соединение, которое, однако, вместо одного или нескольких атомов водорода содержит одну или несколько восстанавливаемых групп и/или одну или несколько дополнительных OC— и/или C—N-связей, обрабатывают восстановителем,

или иначе 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 кислотой превращают в одну из его солей. Соединение формулы (I), впрочем, получают само по себе известными способами, которые описаны в литературе (например, в справочных изданиях, как Губен—Вейль "Методы органической химии", изд. Georg-Thieme, Штутгарт, Organic Reactions, John Wiley & Sons, Inc., New York, 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 Cl или —O—CH<sub>3</sub>, вводят во взаимодействие с гуанидином. Особенно пригодны варианты реакции, при которых свободную карбоновую кислоту формулы (II) (Q=OH) само по себе известным образом превращают в соответствующее активированное производное и его затем непосредственно, без промежуточного выделения, вводят во взаимодействие с гуанидином. Способы, при которых не нужно осуществлять промежуточного выделения, представляют собой,

например, активирование с помощью карбонилдиимидазола, дициклогексилкарбодиимиды или варианты Mukayama (Angew. Chem. 91, 788 — 812 (1979)).

Карбоновые кислоты формулы (II) как правило известны. Их в особенности получают путем перекрестных сочетаний в присутствии катализатора на основе палладия, как, например, сочетание по Suzuki (Synlett 207, 1992). Предпочтительными катализаторами являются, например, Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> или (Ph<sub>3</sub>P)<sub>2</sub>PdCl<sub>2</sub>.

Карбоновые кислоты формулы (II) далее получают путем нуклеофильного ароматического замещения, исходя из пригодных производных бензойной кислоты, путем введения их во взаимодействие с соответствующими арилборными кислотами или сложными эфирами арилборных кислот формулы (IV). Взаимодействие осуществляют по аналогии с реакцией соединений формул (III) и (IV). Это взаимодействие описывается ниже.

Особенно пригодными соединениями формулы (IV) являются, например, фенилборная кислота и 2-, 3- или 4-алкилфенилборные кислоты или их сложные алкиловые эфиры, которые в случае необходимости могут содержать дополнительные заместители.

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, диметоксиметан, диоксан или получаемые из них смеси, а также вода. В качестве реакционной температуры пригодны, например, температуры от 20°C до температуры кипения растворителя. Время реакции составляет от 5 минут до 12 часов. При реакции целесообразно использовать акцептор кислоты. Для этой цели пригодны любые виды оснований, которые сами не мешают протеканию 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 формулы изобретения далее можно получать тем, что бензоилгуанидин формулы (III) вводят во взаимодействие с соединением формулы (IV). Исходные вещества формулы (II) можно получать простым образом путем взаимодействия соответственно замещенных бензойных кислот или получаемых из них реакционноспособных производных кислот, как, например, галоидангидриды кислоты, сложные эфиры или ангидриды, с гуанидином при реакционных условиях, которые само по себе известны и общеупотребительны для получения амидов. Особенно пригодны опять такие варианты реакции, которые указаны выше для взаимодействия соединения формулы (II) с гуанидином.

Соединения формулы (IV), так же 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), при взаимодействии соединения формулы (II) с гуанидином 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 могут применяться в избытке и тогда одновременно могут служить в качестве растворителя.

В качестве инертных растворителей пригодны в особенности спирты, как метанол, этанол, изопропанол, *n*-бутанол или трет-бутанол, простые эфиры, как диэтиловый эфир, диизопропиловый эфир, тетрагидрофуран (ТГФ) или диоксан, простые гликолевые эфиры, как этиленгликольмонометиловый или -моноэтиловый простой эфир (метилгликоль или этилгликоль), этиленгликольдиметиловый 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 четыреххлористый углерод, углеводороды, как бензол, толуол или ксилол. Далее, пригодны смеси этих растворителей друг с другом.

Особенно предпочтительная методика работы при введении во взаимодействие соединений формул (III) с соединениями формулы (IV) состоит в том, что соответствующий бензоилгуанидин суспендируют в инертном растворителе, как, например, толуол, обрабатывают с помощью тетракис(трифенилфосфин) палладия-(0) и затем прикапывают борную кислоту или соответствующий сложный эфир борной кислоты (сочетание по Suzuki).

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

Предпочтительными исходными веществами для сольволиза, соответственно гидрогенолиза, являются такие, которые иначе 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 HN-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 находиться также несколько одинаковых или разных защищенных amino- и/или гидроксильных групп. Если имеющиеся защитные группы отличаются друг от друга, то их можно отщеплять во многих случаях селективно.

Выражение "защитная для amino-функции группа" общеизвестно и относится к группам, которые пригодны для защиты (блокирования) amino-групп от химических взаимодействий, которые, однако, легко удаляются после того, как в другом месте молекулы прошла желательная химическая реакция. Типичными для таких групп являются в особенности незамещенные или замещенные ацильные, арильные (например, 2,4-динитрофенил (DNP)), аралкоксиметильные (например, бензоилоксиметил (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, однако, предпочтительны таковые 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, арилатических, ароматических или гетероциклических карбоновых кислот или сульфокислот ацильные группы, а также в особенности алкоксикарбонильные, арилоксикарбонильные и прежде всего аралкоксикарбонильные группы. Примерами такого рода ацильных групп являются алканойл, как ацетил, пропионил, бутирил, аралканойл, как фенилацетил, ароил, как бензоил или толуил, арилоксиалканойл, как феноксиацетил, алкоксикарбонил, как метоксикарбонил, этоксикарбонил, 2,2,2-трихлорэтоксикарбонил, изопропоксикарбонил, трет-бутоксикарбонил (BOC), 2-иодэтоксикарбонил, аралкилоксикарбонил, как бензилоксикарбонил (CBZ), 4-метоксибензилоксикарбонил, 9-флуоренилметоксикарбонил (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 гидроксильной 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 замещенные, арильные, аралкильные или ацильные группы, далее также алкильные группы. Природа и величина защитных для гидроксильной функции групп не критические, так как после желательной химической реакции или последовательности реакций их снова удаляют, предпочти-

тельны группы с 1 – 20, в особенности 1 – 10, С-атомами. Примерами защитных для гидроксильной функции групп, между прочим, являются трет-бутил, бензил, п-нитробензоил, п-толуолсульфонил и ацетил, причем особенно предпочтительны бензил и ацетил.

Используемые в качестве исходных веществ функциональные производные соединений формулы (I) можно получить обычными способами, которые описаны, например, в указанных стандартных работах и заявках на патенты, например путем введения во взаимодействие соединений, которые соответствуют формулам (II) и (III), причем однако по меньшей мере одно из этих соединений вместо одного Н-атома содержит защитную группу.

Высвобождение соединений формулы (I) из их функциональных производных осуществляют в зависимости от используемой защитной группы, например, с помощью сильных кислот, целесообразно с помощью трифторуксусной кислоты или хлорной кислоты, однако, также с помощью других сильных неорганических кислот, как соляная кислота или серная кислота, сильных органических карбоновых кислот, как трихлоруксусная кислота, или сульфокислот, как бензол- или п-толуолсульфокислота. Присутствие дополнительного инертного растворителя возможно, однако не всегда необходимо.

В качестве инертных растворителей предпочтительно пригодны органические, например карбоновые, кислоты, как уксусная кислота, простые эфиры, как тетрагидрофуран (ТГФ) или диоксан, амиды, как диметилформамид (ДМФ), галогенированные углеводороды, как дихлорметан, далее также спирты, как метанол, этанол или изопропанол, а также вода. Далее, принимают во внимание смеси вышеуказанных растворителей. Трифторуксусную кислоту предпочтительно применяют в избытке без добавки другого растворителя, перхлорную кислоту используют в форме смеси из уксусной кислоты и 70%-ной перхлорной кислоты в соотношении 9:1. Температуры реакции расщепления целесообразно составляют примерно 0° – 50°C, предпочтительно работают при 15° – 30°C (комнатная температура). ВОО-группу можно отщеплять, например, предпочтительно с помощью 40%-ной трифторуксусной кислоты в дихлорметане или с помощью примерно 3 – 5 Н НСl в диоксане при 15° – 60°C, FMOC-группу можно отщеплять с помощью примерно 5 – 20%-ного раствора диметиламина, диэтиламина или пиперидина в ДМФ при 15 – 50°C. Отщепление DNP-групп осуществляют, например, также с помощью примерно 3 – 10%-ного раствора 2-меркаптоэтанола в смеси ДМФ с водой при 15 – 30°C.

Гидрогенолитически удаляемые защитные группы (например, BOM, CBZ или бензил) можно отщеплять, например, путем обработки с помощью водорода в присутствии катализатора (например, катализатора на основе благородного металла, как палладий, целесообразно на носителе, как уголь). В качестве растворителей при этом пригодны вышеуказанные, в особенности, например, спирты, как метанол или этанол, или амиды, как ДМФ. Гидрогенолиз как правило осуществляют

при температурах примерно 0 – 100°C и давлениях примерно 1 – 200 бар, предпочтительно при 20 – 30°C и давлении 1 – 10 бар. Гидрогенолиз CBZ-группы хорошо протекает, например, в присутствии 5 – 10%-ного палладия-на-угле в метаноле при 20 – 30°C.

Основание формулы (I) далее с помощью кислоты можно переводить в соответствующую соль присоединения кислоты. Для этого превращения принимают во внимание кислоты, которые дают физиологически приемлемые соли. Так, можно применять неорганические кислоты, например серную кислоту, азотную кислоту, галогеноводородные 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-гидроксиэтансульфокислота, бензолсульфокислота, п-толуолсульфокислота, нафталин-моно- и -дисульфокислоты, лаурилсерная кислота.

Соединения формулы (I) и их физиологически приемлемые соли можно применять для приготовления фармацевтических композиций, в особенности не химическим 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 дозировочной формы.

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

Эти композиции можно применять в качестве лекарственного средства в медицине или ветеринарии. В качестве носителей применяют органические или неорганические вещества, которые пригодны для кишечного (например, орального), парентерального или топического введения и не реагируют с новыми соединениями, например, как вода, растительные масла, бензиловые спирты, полиэтиленгликоли, триацетат глицерина, желатина, углеводы, как лактоза или крахмал, стеарат магния, 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, распыляемые препараты, пены, аэрозоли, растворы (например, растворы в спиртах, как этанол или изопропанол, ацетонитриле, ДМФ, диметилацетамиде, 1,2-пропандиоле или их смесях друг с другом и/или с водой) или порошки (пудры). Новые соединения можно также лиофилизировать и полученные лиофилизаты применять, например, для приготовления препаратов для инъекции.

В особенности для топического применения принимают во внимание также липосомные композиции. Указанные композиции могут быть стерилизованы и/или могут содержать вспомогательные вещества, как консерванты, стабилизаторы и/или смачиватели, эмульгаторы, соли для влияния на осмотическое давление, буферные вещества, красители, придающие скользкость (таблеткам) вещества, вкусовые вещества и/или ароматизирующие вещества. Если желательно, они также могут содержать 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 особенности млекопитающим, как обезьяны, собаки, копей, крысы или мыши, и применять при лечении человеческого или животного организма, а также при борьбе с заболеваниями, в особенности при терапии и/или профилактике нарушений сердечно-сосудистой системы. Поэтому они пригодны для лечения аритмий, в особенности, когда они вызваны недостатком кислорода, стенокардии, 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 артериосклероз, поздние осложнения вследствие диабета, опухолевые заболевания, фиброзы, а также гипертрофии и гиперплазии органов.

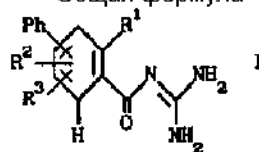
При этом предлагаемые согласно изобретению вещества как правило вводят по аналогии с известными антиаритмическими средствами, например как Апридин, предпочтительно в дозах примерно 0,01 – 5 мг, в особенности 0,02 – 0,5 мг, на дозировочную единицу. Суточная доза предпочтительно составляет 0,0001 – 0,1,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

#### Фармакологические данные

Фармакологическую активность предлагаемых соединений определяли *in vitro*, величина  $IC_{50}$  соответствует 50% ингибирования  $Na^+/H^+$ -антипорта ( $Na^+$ -поглощения). Все соединения являются ин-

гибиторами  $Na^+$ -поглощения, определяемого активностью  $Na^+/H^+$ -антипорта, в наномолярной области.

Общая формула



Далее см. таблицу (в конце описания)

В нижеследующих примерах выражение "обычная обработка" обозначает добавлять, если необходимо, воду, экстрагируют органическим растворителем, как этилацетат, разделяют, органическую фазу сушат над сульфатом натрия, отфильтровывают, выпаривают и очищают путем хроматографии и/или кристаллизации.

#### Пример 1

Раствор 1,8 г метилового эфира 2-метил-4-(4-метилфенил)-5-метилсульфонилбензойной кислоты (получают путем взаимодействия метилового эфира 3-метилсульфонил-4-бром-6-метилбензойной кислоты с толилборной кислотой) и 1,5 г гуанидина в 50 мл метанола кипятят в течение 5 часов и затем растворитель удаляют. Остаток обрабатывают водой, остающийся кристаллизат отсасывают и обрабатывают разбавленным раствором гидроксида натрия. Твердый остаток отфильтровывают, перекристаллизуют из этанола и получают N-диаминометилен-2-метил-4-(4-метилфенил)-5-метилсульфонилбензамид. Тпл 222 – 224°C.

Аналогичным образом, путем взаимодействия гуанидина с метиловым эфиром 2-этил-4-(4-метилфенил)-5-метилсульфонилбензойной кислоты получают

N-диаминометилен-2-этил-4-(4-метилфенил)-5-метилсульфонилбензамид, с метиловым эфиром 2-пропил-4-(4-метилфенил)-5-метилсульфонилбензойной кислоты получают N-диаминометилен-2-пропил-4-(4-метилфенил)-5-метилсульфонилбензамид,

с метиловым эфиром 2-изопропил-4-(4-метилфенил)-5-метилсульфонилбензойной кислоты получают N-диаминометилен-2-изопропил-4-(4-метилфенил)-5-метилсульфонилбензамид,

с метиловым эфиром 2-бутил-4-(4-метилфенил)-5-метилсульфонилбензойной кислоты получают N-диаминометилен-2-бутил-4-(4-метилфенил)-5-метилсульфонилбензамид,

с метиловым эфиром 2-(2-бутил)-4-(4-метилфенил)-5-метилсульфонилбензойной кислоты получают N-диаминометилен-2-(2-бутил)-4-(4-метилфенил)-5-метилсульфонилбензамид,

с метиловым эфиром 2-метил-4-фенил-5-метилсульфонилбензойной кислоты получают N-диаминометилен-2-метил-4-фенил-5-метилсульфонилбензамид,

с метиловым эфиром 2-этил-4-фенил-5-метилсульфонилбензойной кислоты получают N-диаминометилен-2-этил-4-фенил-5-метилсульфонилбензамид,

с метиловым эфиром 2-пропил-4-фенил-5-метилсульфонилбензойной кислоты получают N-

диаминометилен-2-пропил-4-фенил-5-метилсульфонилбензамид,

с метиловым эфиром 2-изопропил-4-фенил-5-метилсульфонилбензойной кислоты получают N-диаминометилен-2-изопропил-4-фенил-5-метилсульфонилбензамид,

с метиловым эфиром 2-бутил-4-фенил-5-метилсульфонилбензойной кислоты получают N-диаминометилен-2-бутил-4-фенил-5-метилсульфонилбензамид,

с метиловым эфиром 2-(2-бутил)-4-фенил-5-метилсульфонилбензойной кислоты получают N-диаминометилен-2-(2-бутил)-4-фенил-5-метилсульфонилбензамид,

с метиловым эфиром 2-этил-4-(3-метилфенил)-5-метилсульфонилбензойной кислоты получают N-диаминометилен-2-этил-4-(3-метилфенил)-5-метилсульфонилбензамид,

с метиловым эфиром 2-хлор-4-(4-метилфенил)-5-метилсульфонилбензойной кислоты получают N-диаминометилен-2-хлор-4-(4-метилфенил)-5-метилсульфонилбензамид,

с метиловым эфиром 2-бром-4-(4-метилфенил)-5-метилсульфонилбензойной кислоты получают N-диаминометилен-2-бром-4-(4-метилфенил)-5-метилсульфонилбензамид,

с метиловым эфиром 2-фторметил-4-(4-метилфенил)-5-метилсульфонилбензойной кислоты получают N-диаминометилен-2-фторметил-4-(4-фенил)-5-метилсульфонилбензамид,

с метиловым эфиром 2-трифторметил-4-(4-метилфенил)-5-метилсульфонилбензойной кислоты получают N-диаминометилен-2-трифторметил-4-(4-метилфенил)-5-метилсульфонилбензамид,

с метиловым эфиром 2-пентафторэтил-4-(4-метилфенил)-5-метилсульфонилбензойной кислоты получают N-диаминометилен-2-пентафторэтил-4-(4-метилфенил)-5-метилсульфонилбензамид,

с метиловым эфиром 2-метокси-4-(4-метилфенил)-5-метилсульфонилбензойной кислоты получают N-диаминометилен-2-метокси-4-(4-метилфенил)-5-метилсульфонилбензамид,

с метиловым эфиром 2-циан-4-(4-метилфенил)-5-метилсульфонилбензойной кислоты получают N-диаминометилен-2-циан-4-(4-метилфенил)-5-метилсульфонилбензамид,

с метиловым эфиром 2-нитро-4-(4-метилфенил)-5-метилсульфонилбензойной кислоты получают N-диаминометилен-2-нитро-4-(4-метилфенил)-5-метилсульфонилбензамид,

с метиловым эфиром 2-этинил-4-(4-метилфенил)-5-метилсульфонилбензойной кислоты получают N-диаминометилен-2-этинил-4-(4-метилфенил)-5-метилсульфонилбензамид

#### Пример 2

700мг N-диаминометилен-2-метил-4-(4-метилфенил)-5-метилсульфонилбензамида (получают согласно примеру 1) суспендируют в 50мл воды и при перемешивании смешивают с 1,8мл 1 N раствора HCl. После фильтрации и лиофилизации получают N-диаминометилен-2-метил-4-(4-метилфенил)-5-метилсульфонилбензамид в виде гидрохлорида Т пл 205°C

Аналогичным образом, из свободных оснований получают следующие гидрохлориды

N-диаминометилен-2-этио-4-(4-метилфенил)-5-метилсульфонилбензамид-гидрохлорид,

N-диаминометилен-2-пропил-4-(4-метилфенил)-5-метилсульфонилбензамид-гидрохлорид,

N-диаминометилен-2-изопропил-4-(4-метилфенил)-5-метилсульфонилбензамид-гидрохлорид,

N-диаминометилен-2-бутил-4-(4-метилфенил)-5-метилсульфонилбензамид-гидрохлорид,

N-диаминометилен-2-(2-бутил)-4-(4-метилфенил)-5-метилсульфонилбензамид-гидрохлорид,

N-диаминометилен-2-этил-4-фенил-5-метилсульфонилбензамид-гидрохлорид,

N-диаминометилен-2-пропил-4-фенил-5-метилсульфонилбензамид-гидрохлорид,

N-диаминометилен-2-изопропил-4-фенил-5-метилсульфонилбензамид-гидрохлорид,

N-диаминометилен-2-бутил-4-фенил-5-метилсульфонилбензамид-гидрохлорид,

N-диаминометилен-2-(2-бутил)-4-фенил-5-метилсульфонилбензамид-гидрохлорид,

N-диаминометилен-2-метил-4-фенил-5-метилсульфонилбензамид-гидрохлорид,

N-диаминометилен-2-хлор-4-(4-метилфенил)-5-метилсульфонилбензамид-гидрохлорид,

N-диаминометилен-2-бром-4-(4-метилфенил)-5-метилсульфонилбензамид-гидрохлорид,

N-диаминометилен-2-фторметил-4-(4-метилфенил)-5-метилсульфонилбензамид-гидрохлорид,

N-диаминометилен-2-трифторметил-4-(4-метилфенил)-5-метилсульфонилбензамид-гидрохлорид,

N-диаминометилен-2-пентафторэтил-4-(4-метилфенил)-5-метилсульфонилбензамид-гидрохлорид,

N-диаминометилен-2-метокси-4-(4-метилфенил)-5-метилсульфонилбензамид-гидрохлорид,

N-диаминометилен-2-циан-4-(4-метилфенил)-5-метилсульфонилбензамид-гидрохлорид,

N-диаминометилен-2-нитро-4-(4-метилфенил)-5-метилсульфонилбензамид-гидрохлорид,

N-диаминометилен-2-этинил-4-(4-метилфенил)-5-метилсульфонилбензамид-гидрохлорид

#### Пример 3

К суспензии 6,02г N-диаминометилен-2-метил-4-бром-5-метилсульфонилбензамида (получают путем взаимодействия 2-метил-4-бром-5-метилсульфонилбензоилхлорида с гуанидином в присутствии триэтиламина) в 100мл толуола последовательно добавляя 10мг тетракис-(трифенилфосфин)-Pd(O), а также 1,8г Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, растворенных в 15мл воды, и реакционную смесь нагревают до 50 – 60°C. Затем прика-

пывают 3г 3-метилфенилборной кислоты, растворенных в 20мл этанола, и перемешивают 2 часа при 90°C. После фильтрации, удаления растворителя и обычной обработки получают N-диаминометилен-2-метил-(3-метилфенил)-5-метилсульфонилбензамид, из которого после обработки с помощью разбавленного водного раствора HCl или метансульфокислоты и сушки вымораживанием получают соответствующий гидрохлорид или метансульфонат.

Аналогичным образом, исходя из N-диаминометилен-2-метил-4-бром-5-метилсульфонилбензамида, путем введения его во взаимодействие с 2,4-диметилфенилборной кислотой получают N-диаминометилен-2-метил-4-(2,4-диметилфенил)-5-метилсульфонилбензамид-гидрохлорид,

с 2,4-дихлорфенилборной кислотой получают N-диаминометилен-2-метил-4-(2,4-дихлорфенил)-5-метилсульфонилбензамид, т.пл. 209 – 211°C,

с 4-метоксифенилборной кислотой получают N-диаминометилен-2-метил-4-(4-метоксифенил)-5-метилсульфонилбензамид-гидрохлорид,

с 4-фторфенилборной кислотой получают N-диаминометилен-2-метил-4-(4-фторфенил)-5-метилсульфонилбензамид с т.пл. 235 – 237°C, метансульфонат его имеет т.пл. 191 – 194°C,

с 3,5-бис-(трифторметилфенил)борной кислотой получают N-диаминометилен-2-метил-4-(3,5-бис-(трифторметилфенил))-5-метилсульфонилбензамид с т.пл. 190 – 194°C, его метансульфонат имеет т.пл. 150°C,

с 3-бромфенилборной кислотой получают N-диаминометилен-2-метил-4-(3-бромфенил)-5-метилсульфонилбензамид-гидрохлорид,

с 2,4-диметоксифенилборной кислотой получают N-диаминометилен-2-метил-4-(2,4-диметоксифенил)-5-метилсульфонилбензамид-гидрохлорид,

с 3,5-дихлорфенилборной кислотой получают N-диаминометилен-2-метил-4-(3,5-дихлорфенил)-5-метилсульфонилбензамид с т.пл. 215 – 218°C, его метансульфонат имеет т.пл. 231–233°C.

#### Пример 4

1,0г 2-этил-3-метилсульфонил-4-фенилбензойной кислоты (получают путем взаимодействия метилового эфира 2-этил-3-метилсульфонил-4-бромбензойной кислоты с фенилборной кислотой в присутствии тетракис-(трифенилфосфин)-Pd(O) и последующего омыления) растворяют в 15мл 1-метилпирролидона, смешивают с 0,67г 1-метил-2-хлорпиридинийхлорида и перемешивают в течение 15 минут. После этого добавляют 0,9г гуанидиний-хлорида, а также 2,6мл диизопропилэтиламина и перемешивают в течение 1 часа при комнатной температуре. После обычной обработки получают N-диаминометилен-2-этил-3-метилсульфонил-4-фенилбензамид.

Аналогичным образом, из 2-метил-3-метилсульфонил-4-(3-хлорфенил)бензойной кислоты получают N-диаминометилен-2-метил-3-метилсульфонил-4-(3-хлорфенил)-бензамид,

из сложного эфира 2-нитро-3-метилсульфонил-4-(4-метоксифенил)-бензойной кислоты получают N-диаминометилен-2-нитро-3-метилсульфонил-4-(4-метоксифенил)-бензамид,

из 2-циан-3-метилсульфонил-4-фенилбензойной кислоты получают N-диаминометилен-2-циан-3-метилсульфонил-4-фенилбензамид,

из 2-этинил-3-метилсульфонил-4-(4-хлорфенил)-бензойной кислоты получают N-диаминометилен-2-этинил-3-метилсульфонил-4-(4-хлорфенил)-бензамид,

из 2-фтор-3-метилсульфонил-4-фенилбензойной кислоты получают N-диаминометилен-2-фтор-3-метилсульфонил-4-фенилбензамид,

из 2-диформетил-3-метилсульфонил-4-фенилбензойной кислоты получают N-диаминометилен-2-диформетил-3-метилсульфонил-4-фенилбензамид,

из 2-фторметил-3-метилсульфонил-4-(4-метилфенил)-бензойной кислоты получают N-диаминометилен-2-фторметил-3-метилсульфонил-4-(4-метилфенил)-бензамид,

#### Пример 5

Аналогично примеру 4, путем взаимодействия 1,0г 2-этил-3-аминосulфонил-4-

фенилбензойной кислоты (получают путем взаимодействия метилового эфира 2-этил-3-аминосulфонил-4-бромбензойной кислоты с фенилборной кислотой в присутствии тетракис-(трифенилфосфин)-Pd(O) и последующего омыления) с 0,9г гуанидинийхлорида получают N-диаминометилен-2-этил-3-аминосulфонил-4-фенилбензамид. Аналогичным образом, из метилового эфира 2-метил-3-аминосulфонил-4-(3-хлорфенил)-бензойной кислоты получают N-диаминометилен-2-метил-3-аминосulфонил-4-(3-хлорфенил)-бензамид,

из 2-нитро-3-аминосulфонил-4-(4-метоксифенил)-бензойной кислоты получают N-диаминометилен-2-нитро-3-аминосulфонил-4-(4-метоксифенил)-бензамид,

из 2-циан-3-аминосulфонил-4-фенилбензойной кислоты получают N-диаминометилен-2-циан-3-аминосulфонил-4-фенилбензамид,

из 2-этинил-3-аминосulфонил-4-(4-хлорфенил)-бензойной кислоты получают N-диаминометилен-2-этинил-3-аминосulфонил-4-(4-хлорфенил)-бензамид,

из 2-фтор-3-аминосulфонил-4-фенилбензойной кислоты получают N-диаминометилен-2-фтор-3-аминосulфонил-4-фенилбензамид,

из 2-диформетил-3-аминосulфонил-4-фенилбензойной кислоты получают N-диаминометилен-2-диформетил-3-аминосulфонил-4-фенилбензамид,

из 2-фторметил-3-аминосulфонил-4-(4-метилфенил)бензойной кислоты получают N-диаминометилен-2-фторметил-3-аминосulфонил-4-(4-метилфенил)-бензамид.

#### Пример 6

Аналогично примеру 1, путем взаимодействия 1,8г метилового эфира 2-метил-4-(4-метилфенил)-5-аминосulфонилбензойной кислоты (получают путем взаимодействия метило-

вого эфира 3-аминосульфонил-4-бром-6-метилбензойной кислоты с толилборной кислотой) с 1,5г гуанидина в метаноле получают N-диаминотетил-2-метил-4-(4-метилфенил)-5-аминосульфонил-бензамид

Аналогичным образом, путем взаимодействия гуанидина с метиловым эфиром 2-этил-4-(4-метилфенил)-5-аминосульфонил бензойной кислоты получают N-диаминотетил-2-этил-4-(4-метилфенил)-5-аминосульфонил бензамид,

с метиловым эфиром 2-пропил-4-(4-метилфенил)-5-аминосульфонилбензойной кислоты получают N-диаминотетил-2-пропил-4-(4-метилфенил)-5-аминосульфонилбензамид,

с метиловым эфиром 2-изопропил-4-(4-метилфенил)-5-аминосульфонилбензойной кислоты получают N-диаминотетил-2-изопропил-4-(4-метилфенил)-5-аминосульфонилбензамид,

с метиловым эфиром 2-бутил-4-(4-метилфенил)-5-аминосульфонилбензойной кислоты получают N-диаминотетил-2-бутил-4-(4-метилфенил)-5-аминосульфонилбензамид,

с метиловым эфиром 2-(2-бутил)-4-(4-метилфенил)-5-аминосульфонилбензойной кислоты получают N-диаминотетил-2-(2-бутил)-4-(4-метилфенил)-5-аминосульфонилбензамид,

с метиловым эфиром 2-этил-4-фенил-5-аминосульфонилбензойной кислоты получают N-диаминотетил-2-этил-4-фенил-5-аминосульфонилбензамид,

с метиловым эфиром 2-пропил-4-фенил-5-аминосульфонилбензойной кислоты получают N-диаминотетил-2-пропил-4-фенил-5-аминосульфонилбензамид,

с метиловым эфиром 2-изопропил-4-фенил-5-аминосульфонилбензойной кислоты получают N-диаминотетил-2-изопропил-4-фенил-5-аминосульфонилбензамид,

с метиловым эфиром 2-бутил-4-фенил-5-аминосульфонилбензойной кислоты получают N-диаминотетил-2-бутил-4-фенил-5-аминосульфонилбензамид,

с метиловым эфиром 2-(2-бутил)-4-фенил-5-аминосульфонилбензойной кислоты получают N-диаминотетил-2-(2-бутил)-4-фенил-5-аминосульфонилбензамид,

с метиловым эфиром 2-этил-4-(4-метилфенил)-5-аминосульфонилбензойной кислоты получают N-диаминотетил-2-этил-4-(4-метилфенил)-5-аминосульфонилбензамид,

с метиловым эфиром 2-хлор-4-(4-метилфенил)-5-аминосульфонилбензойной кислоты получают N-диаминотетил-2-хлор-4-(4-метилфенил)-5-аминосульфонилбензамид,

с метиловым эфиром 2-бром-4-(4-метилфенил)-5-аминосульфонилбензойной кислоты получают N-диаминотетил-2-бром-4-(4-метилфенил)-5-аминосульфонилбензамид,

с метиловым эфиром 2-фторметил-4-(4-метилфенил)-5-аминосульфонилбензойной кислоты получают N-диаминотетил-2-фторметил-4-(4-метилфенил)-5-аминосульфонилбензамид,

с метиловым эфиром 2-трифторметил-4-(4-метилфенил)-5-аминосульфонилбензойной ки-

слоты получают N-диаминотетил-2-трифторметил-4-(4-метилфенил)-5-аминосульфонилбензамид

с метиловым эфиром 2-пентафторэтил-4-(4-метилфенил)-5-аминосульфонилбензойной кислоты получают N-диаминотетил-2-пентафторэтил-4-(4-метилфенил)-5-аминосульфонилбензамид,

с метиловым эфиром 2-метокси-4-(4-метилфенил)-5-аминосульфонилбензойной кислоты получают N-диаминотетил-2-метокси-4-(4-метилфенил)-5-аминосульфонилбензамид,

с метиловым эфиром 2-циан-4-(4-метилфенил)-5-аминосульфонилбензойной кислоты получают N-диаминотетил-2-циан-4-(4-метилфенил)-5-аминосульфонилбензамид

с метиловым эфиром 2-нитро-4-(4-метилфенил)-5-аминосульфонилбензойной кислоты получают N-диаминотетил-2-нитро-4-(4-метилфенил)-5-аминосульфонилбензамид,

с метиловым эфиром 2-этинил-4-(4-метилфенил)-5-аминосульфонилбензойной кислоты получают N-диаминотетил-2-этинил-4-(4-метилфенил)-5-аминосульфонилбензамид

#### Пример 7

Аналогично примеру 1, путем взаимодействия гуанидина с метиловым эфиром 2-трифторметил-5-фенилбензойной кислоты получают N-диаминотетил-2-трифторметил-5-фенилбензамид, т пл 195°C (гидрохлорид),

с метиловым эфиром 2-бром-5-фенилбензойной кислоты получают N-диаминотетил-2-бром-5-фенилбензамид, т пл 204°C (гидрохлорид),

с этиловым эфиром 2-метил-5-фенилбензойной кислоты получают N-диаминотетил-2-метил-5-фенилбензамид, т пл 184°C (гидрохлорид),

с метиловым эфиром 2-метил-5-(4-метилфенил)-бензойной кислоты получают N-диаминотетил-2-метил-5-(4-метилфенил)-бензамид, т пл 168°C (гидрохлорид)

Нижеследующие примеры относятся к фармацевтическим композициям

Пример А Стекланные пузырьки с препаратом для инъекции

В растворе из 100г биологически активного вещества формулы (I) и 5г диатрийгидрофосфата в 3л дважды перегнанной (бидистиллированной) воды с помощью 2 Н соляной кислоты устанавливают рН 6,5, раствор стерильно фильтруют, заполняют им стекланные пузырьки для препарата для инъекций, в стерильных условиях лиофилизируют и стерильно закрывают. Каждый стекланный пузырек с препаратом для инъекций содержит 5мг биологически активного вещества

#### Пример Б Свечи

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

#### Пример В Раствор

Готовят раствор из 1г биологически активного вещества формулы (I), 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 рН 6,8, доливают до 1л и стерилизуют путем облучения. Этот раствор можно применять, например, в форме глазных капель.

**Пример Г. Мазь**

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

**Пример Д. Таблетки**

Смесь из 1кг биологически активного вещества формулы (I), 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 (I) обычным образом вносят в капсулы из твердой желатины так, что каждая капсула содержит 20мг биологически активного вещества.

**Пример 3. Ампулы**

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

Таблица

Пример	T <sub>пл</sub> [°C]	R <sup>2</sup>	R <sup>1</sup>	Ph	IC <sub>50</sub> [nM] <sup>1</sup>
2	205	5-SO <sub>2</sub> Me	Me	4-(4-Me-Ph)	25
7	195	H	CF <sub>3</sub>	4-Ph	19
7	204	H	Br	4-Ph	12
7	184	H	Me	4-Ph	11
3	191 – 194	5-SO <sub>2</sub> Me	Me	4-(4-F-Ph)	32

R<sup>3</sup>=H

<sup>1)</sup> 50% ингибирования Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup>-антипорта (Na<sup>+</sup>-поглощения)