



УКРАЇНА

(19) UA (11) 41393 (13) C2

(51) 7 C07C277/08, C07C279/10

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

(54) ПОХІДНІ АЛКЕНІЛБЕНЗОІЛГУАНІДИНУ, СПОСІБ ЇХ ОДЕРЖАННЯ, ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ, СПОСІБ ЇЇ ОДЕРЖАННЯ

(21) 96083321

(22) 21.08.1996

(24) 17.09.2001

(31) 19531138.8

(32) 24.08.1995

(33) DE

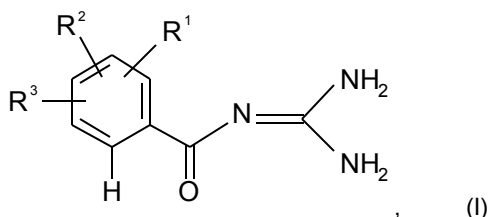
(46) 17.09.2001, Бюл. № 8, 2001 р.

(72) Геріке Рольф, DE, Баумгарт Манфред, DE,
Мінк Клаус-Отто, DE, Байер Норберт, DE

(73) МЕРК ПАТЕНТ ГМБХ, DE

(56) EP, A, 0577024, 05.01.1994

(57) 1. Производные алкенилбензоилгуанидина формулы I



где R¹ и R² обозначают каждый, независимо друг от друга, H, Hal, A, CN, NO₂, CF₃, CH₂F, CHF₂, C₂F₅, CH₂CF₃ или SO_n-R⁴;
R³ обозначает -CR⁵=CR⁶R⁷, -C(R⁶R⁵)-CR⁷=CR⁹R⁸, -C(R⁶R⁵)-C(R⁷R⁸)-CR⁹=CR¹⁰R¹¹ или циклоалкенил с 3-7 атомами углерода, или циклоалкенилалкил с 4-8 атомами углерода;

R⁴ обозначает A или Ph;R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰ и R¹¹ обозначают каждый, независимо друг от друга, H или A;

A обозначает алкил с 1-6 атомами углерода;

Hal обозначает F, Cl, Br или I;

Ph обозначает фенил незамещенный или замещенный одно-, двух- или трехкратно остатками A, OA, NR⁴R⁵, F, Cl, Br, J или CF₃; и

n обозначает 1 или 2;

и их физиологически приемлемые соли.

2. Производные алкенилбензоилгуанидина по п. 1, представляющие собой

(a). N-диаминометилден-2-метил-4-(1-циклопентен-3-ил)-5-метилсульфонилбензамид;

(b). N-диаминометилден-2-метил-4-(1-пропен-1-ил)-5-метилсульфонилбензамид;

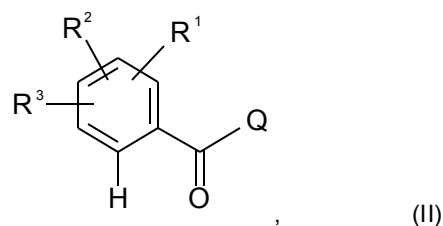
(c). N-диаминометилден-2-метил-4-этилен-5-метилсульфонилбензамид;

(d). N-диаминометилден-2-метил-4-(1-циклопентен-1-ил)-5-метилсульфонилбензамид;

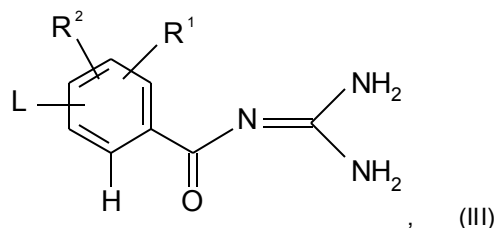
(e). N-диаминометилден-2-метил-4-(1-пропен-3-ил)-5-метилсульфонилбензамид;

(f). N-диаминометилден-2-метил-4-(1-циклогексен-3-ил)-5-метилсульфонилбензамид,
и их физиологически приемлемые соли.

3. Способ получения производных алкенилбензоилгуанидина формулы I по п. 1 и их солей, отличающийся тем, что соединение формулы II



где R¹, R² и R³ имеют вышеуказанные значения, и Q обозначает Cl, Br, OA, O-CO-A, O-CO-Ph, OH или другую реакционноспособную сложноэфирфицированную OH-группу, или легко нуклеофильно замещаемую отходящую группу, вводят во взаимодействие с гуанидином, или бензоилгуанидин формулы III



где R¹ и R² имеют вышеуказанные значения; и L обозначает F, Cl, Br или I,
вводят во взаимодействие с ненасыщенным углеводородным соединением формулы IV:



где R³ имеет указанное значение,
в присутствии катализатора на основе переходного металла и, в случае необходимости, активатора,

(13) C2

(11) 41393

(19) UA

или соединение, соответствующее формуле I, которое вместо одного или нескольких атомов водорода содержит одну или несколько восстанавливаемых групп, как например группу алкинила, и/или одну или несколько дополнительных С-С-и/или С-N-связей, обрабатывают восстанавливающим средством,

или соединение, соответствующее формуле I, которое вместо одного или нескольких атомов водорода содержит одну или несколько сольволизированных групп, обрабатывают сольволизующим средством,

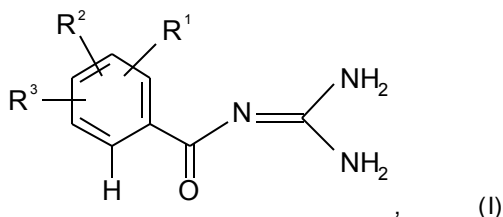
или остаток R^3 изомеризацией превращают в другой остаток R^3 , причем перегруппировывают двойную связь под воздействием катализатора на основе переходного металла и/или карбонила металла,

и/или полученное основание формулы I превращают в одну из его солей обработкой кислотой.

4. Способ получения фармацевтических композиций, **отличающийся** тем, что эффективное количество соединения формулы I по п. 1 и/или одной из его физиологически приемлемых солей приводят в подходящую дозировочную форму вместе по меньшей мере с одним жидким, твердым или полужидким веществом-носителем или вспомогательным веществом.

5. Фармацевтическая композиция, **отличающаяся** тем, что в качестве активного вещества содержит по меньшей мере одно соединение общей формулы I по п. 1 и/или одну из его физиологически приемлемых солей в эффективном количестве.

Изобретение относится к производным алкил-бензоилгуанидина формулы I:



где R^1 и R^2 , каждый независимо друг от друга, означает H, Hal, A, CN, NO₂, CF₃, CH₂F, CHF₂, C₂F₅, CH₂CF₃ или SO_n-R⁴;

R^3 обозначает -CR⁵=CR⁶R⁷, -C(R⁶R⁵)-CR⁷=CR⁹R⁸, -C(R⁶R⁵)-C(R⁷R⁸)-CR⁹=CR¹⁰R¹¹ или циклоалкил с 3-7 C-атомами или циклоалкилалкил с 4-8 C-атомами;

R^4 обозначает A или Ph;

R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} и R^{11} , каждый независимо друг от друга, означает H или A;

A обозначает алкил с 1-6 C-атомами;

Hal обозначает F, Cl, Br или I;

Ph обозначает незамещенный или замещенный одно-, двух- или трехкратно остатками A, OA, NR⁴R⁵, F, Cl, Br, I или CF₃фенил; и

n обозначает 1 или 2, и k их физиологически не вызывающим опасений солям.

В основе изобретения стояла задача получения новых соединений с ценными свойствами, особенно таких, которые можно применять для изготовления лекарственных средств.

Было найдено, что соединения формулы I и их физиологически не вызывающие опасений соли при хорошей переносимости имеют ценные фармацевтические свойства.

В случае новых соединений речь идет об ингибиторах клеточного Na⁺/H⁺-антиносителя, т. е. об активных веществах, которые тормозят Na⁺/H⁺-механизм обмена клеток (Düsing et al., Med. Klin., 87, 378-384 (1992)) и представляют, следовательно, хорошие противоритмические средства, применяемые особенно для лечения аритмий, которые появляются вследствие недостатка кислорода.

Самое известное активное вещество группы ацилгуанидинов представляет Амилорид. Однако, это вещество обладает, главным образом, понижающим кровяное давление действием и салуретическим действием, что нежелательно особенно при лечении нарушений сердечного ритма, в то время как противоритмические свойства выражены лишь очень слабо.

Кроме того, соединения с подобной структурой известны, например, из европейского патента 0416499.

Предметом изобретения являются соединения формулы I и их физиологически не вызывающие опасений соли.

Вещества по изобретению данной заявки проявляют хорошую кардио-защитную активность и применяются поэтому особенно для лечения инфарктов, для профилактики инфарктов и для лечения стенокардии. Далее, эти вещества противодействуют всем патологическим гипоксическим и ишемическим поражениям, так что при их помощи можно лечить первично или вторично вызванные заболевания. Активные вещества пригодны также для профилактических применений.

На основании защитной активности этих веществ при патологических гипоксических или ишемических ситуациях вытекают и другие возможности применения при хирургических вмешательствах для защиты временно недостаточно снабженных кровью органов, при трансплантациях органов для защиты взятых органов, при ангиопластических сердечно-сосудистых вмешательствах, при ишемиях нервной системы, при терапии шоковых состояний и для профилактического предупреждения эссенциальной гипертонии.

Далее, соединения можно применять также как терапевтические средства при обусловленных пролиферацией клеток заболеваниях, артериосклерозе, диабетических поздних осложнениях, опухолевых заболеваниях, фиброзных заболеваниях, особенно легких, печени и почек, а также гипертонии и гиперплазии органов. Кроме того, эти вещества пригодны для диагностического применения для распознавания заболеваний, которые сопровождаются повышенной активностью Na⁺/H⁺-

антиносителя, например в эритроцитах, тромбоцитах или лейкоцитах.

Активность соединений можно определять при помощи известных методов, которые указаны, например, N. Escobales and J. Figuera в J. Membrane Biol., 120, 41-49 (1991) или Z. Counillon, W. Scholz, H. J. Zang и J. Pousseur в Mol. Pharm., 4:1, 1041-1045 (1993).

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

Поэтому эти соединения могут использоваться как активные вещества лекарственных средств в медицине и в ветеринарии. Далее, они могут находить применение как промежуточные продукты для изготовления других активных веществ лекарственных средств.

В указанных формулах:

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

R¹ обозначает, предпочтительно, H, A или Hal, особенно Br или Cl. Особенно предпочтительно R¹ обозначает метил или этил. Но преимущественно также CH₂F, CHF₂, CF₃ или C₂F₅; R¹ находится, предпочтительно, в орто-положении к группе гуанидина.

R² обозначает, предпочтительно, A-SO₂, CF₃ Cl Br или NO₂. Особенно предпочтительно R² обозначает H₃C-SO₂. Остаток R² находится предпочтительно в 3- или 5-положении к группе бензоилгуанидина.

R³ обозначает, предпочтительно, -CR⁵=CR⁶R⁷ или -C(R⁵R⁶)-CR⁷=CR⁸R⁹. Далее R³ обозначает также, предпочтительно, циклопропил, циклобутил, 3-циклопентил, 4-циклопентил, 3-или 4-циклогексил, 3-, 4- или 5-циклопентил или соответствующее производное циклоалкилметила.

R⁴ обозначает преимущественно метил, этил или фенил.

Ph обозначает, предпочтительно, незамещенный или замещенный однократно остатками Cl, Br, A, OA, NH₂, NHA, NA₂ или CF₃ фенил.

R⁵-R¹¹ обозначают предпочтительно, каждый независимо друг от друга, H и/или A, в частности водород и/или метил.

Hal обозначает предпочтительно F, Cl или Br.

В общем, действительно, что все остатки, как например R⁵-R¹¹, которые встречаются много раз, могут быть одинаковыми или различными, т. е. независимо друг от друга.

Соединения могут существовать как цис-/транс-изомеры. Данное изобретение включает как смеси, так и чистые цис- и транс-формы соединений. Далее, соединения могут существовать также как рацематы, которые можно разделять на энантиомеры.

В соответствии с этим, предметом изобретения являются, в частности, такие соединения формулы I, в которых по меньшей мере один из названных остатков имеет вышеуказанные предпоч-

тительные значения. Некоторые предпочтительные группы соединений могут быть выражены нижеприведенными формулами Ia-Ih, которые соответствуют формуле I и в которых не обозначенные подробнее остатки имеют указанное в формуле I значение, где, однако:

в Ia - R¹ обозначает A, и

R² обозначает -SO₂-A, NO₂ или CF₃;

в Ib - R¹ обозначает H или Hal, и

R² обозначает NO₂A, NO₂ или CF₃;

в Ic - R¹ обозначает A или H,

R² обозначает -SO₂A, и

R³ обозначает -CR⁵=CR⁶R⁷, с R⁵-R⁷ соответственно, независимо друг от друга, обозначающими H или метил;

в Id - R¹ обозначает A или H,

R² обозначает -SO₂-A, и

R³ обозначает -C(R⁵R⁶)-CR⁷=CR⁸R⁹, с R⁵-R⁹, которые соответственно, независимо друг от друга, обозначают H или метил;

в Ie - R¹ обозначает A или H,

R² обозначает -SO₂A, и

R³ обозначает -C(R⁵R⁶)-CR⁷R⁸-CR⁹=CR¹⁰R¹¹, с R⁵-R¹¹, которые соответственно, независимо друг от друга, обозначают H или метил;

в If - R¹ обозначает H или A и находится в орто-положении к группе бензоилгуанидина, и

R² обозначает -SO₂-A и находится в мета-положении к группе бензоилгуанидина;

в Ig - R³ обозначает циклоалкил с 3-7 C-атомами и находится в пара-положении к амидной группе, и

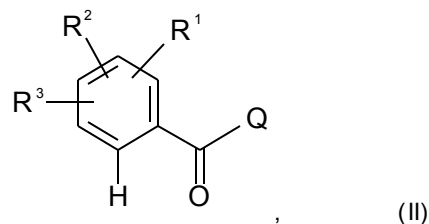
R² находится в мета-положении к амидной группе и обозначает -SO₂-A;

в Ih - R¹ обозначает A или H,

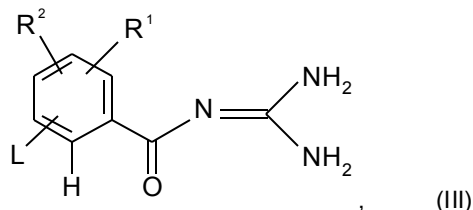
R² обозначает -SO₂-A;

R³ обозначает циклоалкил с 3-7 C-атомами и R³ находится в пара-положении к группе бензоилгуанидина.

Далее, предметом изобретения является способ получения соединений формулы I по п. 1 и их солей, отличающийся тем, что соединение формулы II:



где R¹, R² и R³ имеют указанные выше значения, и Q обозначает Cl, Br, OA, O-CO-A, O-CO-Ph, OH или другую реакционноспособную, сложноэтерифицированную OH-группу, или легко нуклеофильно замещаемую отходящую группу, превращают с гуанидином, или что бензоилгуанидин формулы III:



где R^1 и R^2 имеют вышеуказанные значения, и L обозначает F, Cl, Br или I, превращают с ненасыщенным углеводородным соединением формулы IV:



где R^3 имеет указанное выше значение, в присутствии катализатора на основе переходного металла, и, в случае необходимости, активатора, или что соответствующее формуле I соединение, которое однако вместо одного или нескольких атомов водорода содержит одну или несколько восстанавливаемых групп, как например группу алкинила, и/или одну или несколько дополнительных C-C- и/или C-N-связей, обрабатывают восстанавливающим средством, или что соответствующее формуле I соединение, которое однако вместо одного или нескольких атомов водорода содержит одну или несколько сольволизуемых групп, обрабатывают сольволизирующим средством, или что остаток R^3 превращают в другой остаток R^3 изомеризацией, причем двойную связь под воздействием катализатора на основе переходного металла и/или карбонила металла перегруппировывают, и/или что полученное основание формулы I обработкой кислотой превращают в одну из его солей.

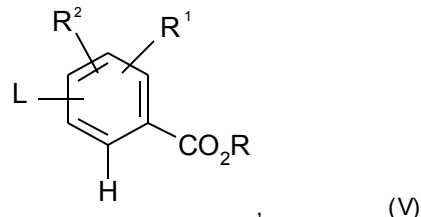
Впрочем, соединения формулы I получают известными методами, которые описаны в литературе (например, Houben-Weyl, Методы органической химии, изд. Георга Тима, Штуттгарт; Органические реакции, John Wiley & Sons, Inc., Нью-Йорк; а также в вышеуказанной заявке на патент), а именно при условиях реакции, которые известны и пригодны для названных превращений. При этом можно использовать также известные, не упомянутые здесь подробнее, варианты.

Исходные вещества, в случае необходимости, можно получать также *in situ* таким образом, что их не выделяют из реакционной смеси, а сразу превращают до соединения формулы I.

Соединения формулы I получают преимущественно в результате того, что активированное производное карбоновой кислоты формулы II, причем Q особенно предпочтительно обозначает Cl или -C-CH₃, превращают с гуанидином. Особенно пригодны также варианты реакций, при которых свободную карбоновую кислоту II (Q=OH) превращают известным образом до соответствующего активированного производного, и последнее непосредственно, без промежуточного выделения, приводят в реакцию с гуанидином. Методы, при которых промежуточное выделение не требуется, представляют, например, активирование с карбонилдимидазолом, дициклогексилкарбодиимидом или вариант Mukayama (Ongew. Chem., 91, 788-812 (1979)).

Карбоновые кислоты и производные карбоновой кислоты формулы II, как правило, известны. Их получают, в частности, реакцией Хекка, J. Org. Chem., 46, 1067 (1981) или перекрестными сочетаниями, катализированными Pd. Предпочтительными катализаторами являются, например, Pd(PPh₃)₄, (Ph₃P)₂PdCl₂, Pd(CH₃COO)₂ или Pd-(II)-[1,1'-бис-дифенилфосфин] ферроцен]-хлорид, предпочтительно в присутствии CuI.

Далее, карбоновые кислоты формулы II или их производные получают, подвергая подходящие производные бензойной кислоты формулы V:



где R^1 , R^2 и L имеют указанные значения, и

R обозначает H или A, металлизации и затем превращению с соответствующим алкенилгалогенидом. Подходящим основанием для металлизации является, например, диизопропиламид лития.

При вышеуказанных перекрестных сочетаниях производное карбоновой кислоты или производное сложного эфира формулы (V), где L обозначает предпочтительно Cl, Br или I, превращают с металлоорганическим соединением алкенила, которое получают металлизацией в месте нахождения, в присутствии подходящего металлического катализатора, особенно названного выше.

Превращение происходит по аналогии с реакцией соединений III и IV. Они описаны ниже.

Однако, соединения формулы II получают особенно предпочтительно по описанной, например в J. Org. Chem., 46, 1067, (1981), реакции Хекка, причем, например, соединения формулы V, где L обозначает Br или I, превращают с циклическим или линейным соединением алкенила в присутствии соли Pd-II, например ацетата, и фосфина, например три-*o*-толилфосфина.

Превращение реакционноспособного производного карбоновой кислоты формулы II с гуанидином происходит известным образом предпочтительно в протонном или апротонном, полярном или неполярном, инертном органическом растворителе.

Ниже названы подходящие растворители для превращения соединений III и IV. Однако, особенно предпочтительными растворителями являются метанол, тетрагидрофуран, диметоксиэтан, диоксан или получаемые из них смеси, а также вода. Температурой реакции является, например, температура между 20° и точкой кипения растворителя. Время реакции составляет между 5 минутами и 12 часами. Целесообразно применять при реакции ловушку кислоты. Для этого используют такие виды оснований, которые не мешают реакции. Однако, особенно выгодно применение неорганических оснований, как карбонат калия, или органических оснований, как триэтиламин или пиридин, или же избыток гуанидина.

Далее, соединения формулы I по п. 1 можно получать превращением бензоилгуанидина формулы III с соединением формулы IV. Исходные вещества формулы III можно получать простым способом превращения соответственно замещенных бензойных кислот или образуемых из реакционноспособных производных кислоты, как например, галоидангидриды кислоты, сложные эфиры или ангидриды, с гуанидином, при условиях реакции, которые общеизвестны для получения амидов.

Особенно пригодны такие варианты реакции, которые указаны для превращения соединения II с гуанидином.

Соединения формулы IV, как и методы их получения, известны. Если они неизвестны, их можно получать известными методами.

Получение соединения II и превращение соединения III с соединением формулы IV проводят известным образом, предпочтительно в протонном или апротонном, полярном, инертном органическом растворителе.

При получении II или при превращении III с IV целесообразно работать также в присутствии основания или с избытком основного компонента. В качестве оснований применяют предпочтительно, например, гидроксиды щелочного или щелочноземельного металла, карбонаты щелочного или щелочноземельного металла, или органические основания, как триэтиламин или пиридин, которые применяют также в избытке и которые в этом случае одновременно могут служить растворителями.

В качестве инертных растворителей применяются особенно спирты, как метанол, этанол, изопропанол, н-бутанол; простые эфиры, как простой диэтиловый эфир, простой диизопропиловый эфир, тетрагидрофуран или диоксан; простые гликолевые эфиры, как простой этиленгликольмонометиловый эфир или простой этиленгликольмоноэтиловый эфир (метилгликоль или этилгликоль), этиленгликольдиметиловый простой эфир (диглим); кетоны, как ацетон или бутанон; нитрилы, как ацетонитрил; нитросоединения, как нитрометан или нитробензол; сложные эфиры, как этил ацетат; амиды, как гексаметилтриамид фосфорной кислоты; сульфоксиды, как диметилсульфоксид; хлорированные углеводороды, как ди-хлорметан, хлороформ, трихлорэтилен, 1,2-дихлорэтан или четыреххлористый углерод; углеводороды, как бензол, толуол или ксилол. Далее пригодны смеси этих растворителей друг с другом.

Реакция Хекка требует обычно повышенных температур (100°-150°C).

Особенно предпочтительный принцип работы при превращении III с IV заключается в том, что соответствующий бензоилгуанидин и ненасыщенное углеводородное соединение вместе с Pd(II)-катализатором и с производным трифенилфосфина растворяют в ДМФ и затем нагревают. Если алкен газообразный, то в течение всего времени реакции вводят газ. В этом случае можно осуществлять превращение в автоклаве.

Далее, соединения формулы I можно получать высвобождением их из их функциональных производных сольволизом, особенно гидролизом или также гидрогенолизом.

Предпочтительные исходные вещества для сольволиза или гидрогенолиза представляют такие вещества, которые соответствуют формуле I, но вместо одной или нескольких свободных аминно- и/или гидроксигрупп содержат соответствующие защищенные аминно- и/или гидроксигруппы, предпочтительно такие, которые вместо Н-атома, связанного с Н-атомом, несут защищенную аминогруппу, особенно такие, которые вместо HN-группы несут R'-N-группу, где R' обозначает защищен-

ную аминогруппу, и/или такие, которые вместо Н-атома гидроксигруппы несут защищенную гидроксигруппу, например такие, которые соответствуют формуле I, однако, вместо OH-группы несут OR"-группу, где R" обозначает защищенную гидроксигруппу.

В молекуле исходного вещества могут быть несколько одинаковых или различных защищенных аминно- и/или гидроксигрупп. Если имеющиеся защищенные группы отличаются друг от друга, их можно во многих случаях избирательно отщеплять.

Выражение "защитная аминогруппа" общеизвестно и относится к группам, которые; могут защищать (блокировать) аминогруппу от химических превращений, которые, однако, можно легко удалять, после того, как требуемая химическая реакция была осуществлена на другом месте молекулы. Типичными для таких групп являются особенно незамещенные или замещенные ацил-, арил- (например, 2,4-динитрофенил (DNP)), аралкоксиметил- (например, бензилоксиметил (BOM)) или аралкил-группы (например, бензил, 4-нитробензил, трифенилметил). Так как защитные аминогруппы после требуемой реакции (или последовательности реакций) удаляют, их вид и размер не является критическим; предпочитают, однако, такие группы; с 1-20, особенно с 1-8 С-атомами. Выражение "группа ацила" в связи с, данным изобретением следует понимать в самом широком смысле. Оно включает группы ацила, образованные от алифатических, арилифатических, ароматических или гетероциклических карбоновых кислот или сульфокислот, и в частности алкоксикарбонил-, арилоксикарбонил- и прежде всего аралкоксикарбонил-группы. Примерами для подобных групп ацила являются алканоил, как ацетил, пропионил, бутирил; аралканоил, как фенилацетил; ароил, как бензоил или толил; арилоксиалканоил, 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 аминогруппами являются BOC, DNP и BOM, затем CBZ, бензил и ацетил.

Выражение "защитная гидроксигруппа" также общеизвестно и относится к группам, которые пригодны, чтобы защищать гидроксигруппу от химических превращений, которые, однако, можно легко удалять, после того, как требуемая химическая реакция была осуществлена на другом месте молекулы. Типичными для таких групп являются вышеупомянутые незамещенные или замещенные арил-, аралкил- или ацилгруппы, затем также алкилгруппы. Природа и размер защитных гидроксигрупп не является критическим, так как их после требуемой химической реакции или последовательности реакций снова удаляют, предпочтительны группы с 1-20, особенно с 1-10 С-атомами. Примерами для защитных гидроксигрупп являются, в частности, трет.-бутил, бензил, п-нитробензоил, п-толуолсульфонил и ацетил, причем особенно предпочитают бензил и ацетил.

Предпочитаемые в качестве исходных веществ функциональные производные соединений формулы I можно получать обычными методами, которые описаны, например, в выше названных трудах и в заявках на патенты, например превращением соединений, которые соответствуют 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 осуществляют, в зависимости от использованной защитной группы, например с сильными кислотами, целесообразно с трифторуксусной кислотой или с хлорной кислотой, но также с другими сильными неорганическими кислотами, как соляная кислота или серная кислота, с сильными органическими кислотами, как трихлоруксусная кислота или сульфокислоты, как бензол- или п-толуолсульфокислота. Присутствие дополнительного инертного растворителя возможно, но не всегда требуется.

В качестве инертных, растворителей применяются предпочтительно органические, например карбоновые, кислоты, как уксусная кислота; простые эфиры, как тетрагидрофуран (THF) или диоксан; амиды, как диметилформамид (DMF); галогенированные углеводороды, как дихлорметан; затем также спирты, как метанол, этанол или изопропанол, а также вода. Далее, используют смеси вышеуказанных растворителей. Трифторуксусную кислоту применяют предпочтительно в избытке без добавки другого растворителя, хлорную кислоту применяют в форме смеси из уксусной кислоты и 70%-ой хлорной кислоты в отношении 9:1. Температуры реакции для расщепления составляют предпочтительно между около 0° и около 50°; предпочтительно работают между 15° и 30° (комнатная температура).

ВОС-группу можно отщеплять, например, предпочтительно с 40%-ой трифторуксусной кислотой в дихлорметане или приблизительно с 3-5 н HCl в диоксане при 15°-60°, FMOC-группу приблизительно с 5-20%-ным раствором диметиламина, диэтиламина или пиперидина в DMF при 15°-50°. Отщепление DNP-группы удается, например, также приблизительно, с 3-10%-ным раствором 2-меркаптоэтанола в DMF / воде при 15°-30°.

Удаляемые гидрогенолизом защитные группы (например, BOM, CBZ или бензил) можно отщеплять обработкой водородом в присутствии катализатора (например, катализатора на основе благородного металла, как палладий, предпочтительно на носителе, как уголь). В качестве растворителей применяются вышеуказанные, в частности, например, спирты, как метанол или этанол, или амиды, как DMF. Гидрогенолиз проводят, как правило, при температурах между около 0° и 100°, и при давлениях между около 1 и 200 бар, предпочтительно при 20°-30° и при 1-10 бар. Гидрогенолиз CBZ-группы хорошо удается, например, на 5-10%-ном Pd-C в метаноле при 20°-30°.

Далее, соединения формулы I получают переводом соответствующей предварительной стадии соединения формулы I через восстановление в другое соединение. Так, например, соединение, которое соответствует соединению формулы I, но вместо R³ имеет алкильный заместитель, можно

переводить частичным каталитическим гидрированием в соединение формулы I. Подобные восстановления проводят преимущественно с газообразным водородом в присутствии катализатора, как например, Pd, Pt, катализатора Линдлара и т.д.

Далее, соединение формулы I можно переводить в другое соединение формулы изомеризацией двойной связи в заместителе R³. Изомеризацию целесообразно осуществлять в присутствии катализатора в теплом состоянии. Подходящими катализаторами являются, например, соли Pt или Pd, другие катализаторы на основе переходного металла, или карбонилы металлов. Особенно предпочитают, например, бис(бензонитрил)-палладий(II)-хлорид. Метод описан Durvasula и др., в *Tetrahedron Lett.* 22, 2337 (1981).

Далее, основание формулы I с кислотой можно переводить в соответствующую кислую аддитивную соль. Для этого превращения применяют кислоты, которые дают физиологически не вызывающие опасений соли. Так, можно применять неорганические кислоты, например серную кислоту, азотную кислоту; галоидводородные кислоты, как хлористоводородную кислоту или бромистоводородную кислоту; фосфорные кислоты, как ортофосфорную кислоту; сульфаминовую кислоту, затем органические кислоты, особенно алифатические, алициклические, арилифатические, ароматические или гетероциклические одно- или многоосновные карбоновые, сульфокислоты или серные кислоты, например 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, глюконовая кислота, аскорбиновая кислота, никотиновая кислота, изоникотиновая кислота, метан- или этансульфокислота, этандисульфокислота, 2-окси-этансульфокислота, бензолсульфокислота, п-толуолсульфокислота, нафталин-моно- и нафталин-дисульфокислоты, лаурилсерная кислота.

Соединения формулы I и их физиологически не вызывающие опасений соли можно применять для изготовления фармацевтических лекарственных форм, особенно нехимическим путем. При этом, их приводят в соответствующую дозировочную форму по меньшей мере вместе с твердым и/или полужидким веществом-носителем или вспомогательным веществом и, в случае необходимости, в комбинации с одним или несколькими другими активными веществами.

Далее, предметом изобретения являются средства, в частности фармацевтические лекарственные формы, содержащие по меньшей мере соединение формулы I и/или одну из его физиологически не вызывающих опасений солей.

Лекарственные формы можно применять как лекарственные средства в медицине или в ветеринарии. Как вещества-носители применяют органические или неорганические вещества, которые пригодны для кишечного (например орального), парентерального или местного применения и которые не вступают в реакции с новыми соедине-

ниями, например вода, растительные масла, бензиловые спирты, полиэтиленгликоли, глицерин-триацетат, желатина, углеводы, как лактоза 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 маслянистые или водные растворы, затем суспензии, эмульсии или имплантаты, для местного применения служат мази, кремы, пасты, лосьоны, гели, распылители, пены, аэрозоли, растворы (например в спиртах, как этанол или изопропанол, ацетонитрил, DMF, диметилацетамид, 1,2-пропандиол или их смесях друг с другом и/или с водой) или пудры. Новые соединения можно также подвергать лиофилизации и полученные продукты лиофилизации применять, например, для изготовления препаратов для инъекций.

Для местного применения используют особенно также липосомальные лекарственные формы. Указанные лекарственные формы могут быть стерилизованы и содержат и/или вспомогательные вещества, как смазывающие средства, консерванты, стабилизаторы и/или вещества с высокой поверхностной активностью, эмульгаторы, соли для влияния на осмотическое давление, буферные вещества, красители, вкусовые вещества и/или ароматические вещества. Они могут, если требуется, содержать также одно или несколько других активных веществ, например один или несколько витаминов.

Соединения формулы I и их физиологически не вызывающие опасений соли можно назначать человеку или животным, в частности млекопитающим, как обезьяны, собаки, кошки, крысы или мыши, и применять при терапевтическом лечении организма человека или животного, а также при борьбе с заболеваниями, в частности при терапии и/или при профилактике нарушений сердечно-сосудистой системы. Поэтому они применяются для лечения аритмий, особенно, если последние вызваны недостатком кислорода, стенокардии, инфарктов, ишемий нервной системы, как например инсульта или отеков головного мозга, шоковых состояний и для профилактического лечения.

Вещества могут применяться как терапевтические средства при заболеваниях, при которых играет роль пролиферация клеток, как артериосклероз, диабетические поздние осложнения, опухолевые заболевания, фиброзы и гипертрофии и гиперплазии органов, особенно при заболеваниях предстательной железы.

При этом соединения по изобретению назначают, как правило, по аналогии с известными противоаритмическими средствами, например Ариндин, предпочтительно при дозах между около 0,01 и 5 мг, в частности между 0,02 и 0,5 мг на единицу дозировки. Ежедневная дозировка составляет предпочтительно между около 0,0001 и 0,1 особенно между 0,0003 и 0,01 мг/кг веса тела. Однако, специальная доза для каждого определенного пациента зависит от самых различных факторов, например, от эффективности примененного специального соединения, от возраста, от веса тела, от общего состояния здоровья, от пола, от питания, от времени и способа назначения, от скоро-

сти выделения, от комбинации лекарственных веществ и от тяжести соответствующего заболевания, которое лечат. Предпочитают оральное применение.

В нижеследующих примерах "обычная переработка" означает: добавляют, если требуется, воду, экстрагируют органическим растворителем, как этилацетат, сушат органическую фазу над сульфатом натрия, фильтруют, выпаривают и очищают хроматографией и/или кристаллизацией.

Пример 1

К раствору 1,2 г хлорангидрида 2-метил-4-(1-циклопентен-3-ил)-5-метилсульфонил-бензойной кислоты (полученного превращением сложного метилового эфира 2-метил-4-бром-5-метилсульфонилбензойной кислоты с циклопентаном в присутствии Pd-(II)-ацетата и три-о-толилфосфина, отделением двух изомеров при помощи Prebag® - фильтрующего патрона из высококачественной стали 250-50, выполненного ZiChroprep RP-18; элюент 0,1 M NaH_2PO_4 -буферный раствор/ацетонитрил 9:1 с повышающимся градиентом 1:1, и последующим омылением и переводом в хлорангидрид кислоты с SOCl_2) в 20 мл простого этиленгликольдиметилового эфира добавляют при охлаждении льдом свежий раствор гуанидина, полученный из 5,6 г хлористого гуанидина и 1,6 г натрия, в 40 мл простого этиленгликольдиметилового эфира и перемешивают два часа при комнатной температуре. Затем выливают реакционную смесь на ледяную воду, подкисляют, промывают сложным этиловым эфиром уксусной кислоты и устанавливают величину pH раствора на 10. После, обычной переработки получают N-диаминометилен-2-метил-4-(1-циклопентен-3-ил)-5-метилсульфонил-бензамид, который можно перекристаллизовать из ацетонитрила/простого диэтилового эфира, т. пл. 212°-214°.

Аналогично получают превращением гуанидина:

с хлорангидридом 2-метил-4-(1-пропен-1-ил)-5-метилсульфонил-бензойной кислоты;

N-диаминометилен-2-метил-4-(1-пропен-1-ил)-5-метилсульфонилбензамид, т. пл. 202°-204°;

с хлорангидридом 2-метил-4-этинил-5-метилсульфонил-бензойной кислоты;

N-диаминометилен-2-метил-4-этинил-5-метилсульфонил-бензамид;

с хлорангидридом 2-метил-4-(1-пропен-2-ил)-5-метилсульфонил-бензойной кислоты;

N-диаминометилен-2-метил-4-(1-пропен-2-ил)-5-метилсульфонил-бензамид, т. пл. 168°;

с хлорангидридом 2-метил-4-(1-пропен-3-ил)-5-метилсульфонил-бензойной кислоты;

N-диаминометилен-2-метил-4-(1-пропен-3-ил)-5-метилсульфонил-бензамид;

с хлорангидридом 2-метил-4-(1-бутен-4-ил)-5-метилсульфонил-бензойной кислоты;

N-диаминометилен-2-метил-4-(1-бутен-4-ил)-5-метилсульфонил-бензамид;

с хлорангидридом 2-метил-4-(2-метил-1-пропен-1-ил)-5-метилсульфонил-бензойной кислоты;

N-диаминометилен-2-метил-4-(2-метил-1-пропен-1-ил)-5-метилсульфонил-бензамид;

с хлорангидридом 2-метил-4-(2-бутен-1-ил)-5-метилсульфонил-бензойной кислоты;

N-диаминометил-2-метил-4-(2-бутен-1-ил)-5-метилсульфонил-бензамид;
 с хлорангидридом 2-метил-4-(2-бутен-2-ил)-5-метилсульфонил-бензойной кислоты;

Н-диаминометил-2-метил-4-(2-бутен-2-ил)-5-метилсульфонил-бензамид;
с хлорангидридом 2-метил-4-(3-метил-2-бутен-2-ил)-5-метилсульфонил-бензойной кислоты;

N-диаминометилден-2-метил-4-(3-метил-2-бутен-2-ил)-5-метилсульфонил-бензамид;
с хлорангидридом 2-метил-4-(1-бутен-3-ил)-5-метилсульфонил-бензойной кислоты;

N-диаминометилден-2-метил-4-(1-бутен-3-ил)-5-метилсульфонил-бензамид, т. пл. 186°-188°;
с хлорангидридом 2-метил-4-(1-бутен-1-ил)-5-метилсульфонил-бензойной кислоты;

N-диаминометил-2-метил-4-(1-бутен-1-ил)-5-метилсульфонил-бензамид;
с хлорангидридом 2-метил-4-(1-бутен-2-ил)-5-метилсульфонил-бензойной кислоты;

Н-диаминометил-2-метил-4-(1-бутен-2-ил)-5-метилсульфонил-бензамид;
с хлорангидридом 2-метил-4-(1-бутен-3-ил)-5-метилсульфонил-бензойной кислоты;

Н-диаминометил-2-метил-4-(1-бутен-3-ил)-5-метилсульфонил-бензамид;
с хлорангидридом 2-метил-4-(1-пентен-1-ил)-5-метилсульфонил-бензойной кислоты;

N-диаминометил-2-метил-4-(1-пентен-1-ил)-5-метилсульфонил-бензамид;
с хлорангидридом 2-метил-4-(2-пентен-1-ил)-5-метилсульфонил-бензойной кислоты;

с хлорангидридом 2-метил-4-(3-пентен-1-ил)-5-метилсульфонил-бензойной кислоты;

Н-диаминотиметилен-2-метил-4-(3-пентен-1-ил) -5-метилсульфонил-бензамид;
с хлорангидридом 2-метил-4-(1-циклопентен-4-ил)-5-метилсульфонил-бензойной кислоты;

с хлорангидридом, 2-метил-4-(1-гексен-1-ил)-5-метилсульфонил-бензойной кислоты;

с хлорангидридом 2-метил-4-(2-гексен-1-ил)-5-метилсульфонил-бензойной кислоты;

с хлорангидридом 2-метил-4-(3-гексен-1-ил)-5-метилсульфонил-бензойной кислоты;

Н-диаминотимлен-2-метил-4-(3-гексен-1-ил)-5-метилсульфонил-бензамид.

Пример 2

Аналогично примеру 1 превращением 1,8 г хлорангидрида 2-этил-4-(1-циклопентен-3-ил)-5-метилсульфонил-бензойной кислоты с гуанидином получают после обычной переработки N-диаминометилен-2-этил-4-(1-циклопентен-3-ил)-5-метилсульфонил-бензамид, который можно перекристаллизовывать из ацетонитрила/простого диэтилового эфира.

Аналогично получают превращением гуанидина:

с хлорангидридом 2-этил-4-(1-пропен-1-ил)-5-метилсульфонил-бензойной кислоты;

N-диаминометилден-2-этил-4-(1-пропен-1-ил)-5-метилсульфонил-бензамид;
с хлорангидридом 2-этил-4-этинил-5-метил-сульфонил-бензойной кислоты;

N-диаминотимил-2-этил-4-этилен-5-метил-
сульфонил-бензамид;
с хлорангидридом 2-этил-4-(1-пропен-2-ил)-5-
метилсульфонил-бензойной кислоты;

Н-диаминотиметилен-2-этил-4-(1-пропен-2-ил)-5-метилсульфонил-бензамид;
с хлорангидридом 2-этил-4-(1-пропен-3-ил)-5-метилсульфонил-бензойной кислоты;

Н-диаминометил-2-этил-4-(1-пропен-3-ил)-5-метилсульфонил-бензамид;
с хлорангидридом 2-этил-4-(1-бутен-4-ил)-5-метилсульфонил-бензойной кислоты;

с хлорангидридом 2-этил-4-(2-этил-1-пропен-1-ил)-5-метилсульфонил-бензойной кислоты;

с хлорангидридом 2-этил-4-(2-бутен-1-ил)-5-метилсульфонил-бензойной кислоты;

Н-диаминотимил-2-этил-4-(2-бутен-1-ил)-5-метилсульфонил-бензамид;
с хлорангидридом 2-этил-4-(2-бутен-2-ил)-5-метилсульфонил-бензойной кислоты;

Н-диаминотимил-2-этил-4-(2-бутен-2-ил)-5-метилсульфонил-бензамид;
с хлорангидридом 2-этил-4-(3-метил-2-бутен-2-ил)-5-метилсульфонил-бензойной кислоты;

Н-диамinomетилeн-2-этил-4-(3-метил-2-бутeн-2-ил)-5-метилсульфонил-бензамид;
с хлорангидридом 2-этил-4-(1-бутeн-3-ил)-5-метилсульфонил-бензойной кислоты;

с хлорангидридом 2-этил-4-(1-бутен-1-ил)-5-метилсульфонил-бензойной кислоты;

с хлорангидридом 2-этил-4-(1-бутен-2-ил)-5-метилсульфонил-бензойной кислоты;

с хлорангидридом 2-этил-4-(1-бутен-3-ил)-5-метилсульфонил-бензойной кислоты;

Н-диаминометилен-2-этил-4-(1-бутен-3-ил)-5-метилсульфонил-бензамид;
с хлорангидридом 2-этил-4-(1-пентен-1-ил)-5-метилсульфонил-бензойной кислоты;

N-диаминотимлен-2-этил-4-(1-пентен-1-ил)-5-метилсульфонил-бензамид:

N-диаминотилден-2-этил-4-(2-пентен-1-ил)-5-метилсульфонил-бензамид;

с хлорангидридом 2-этил-4-(3-пентен-1-ил)-5-метилсульфонил-бензойной кислоты;
N-диаминометилена-2-этил-4-(3-пентен-1-ил)-5-метилсульфонил-бензамид;

с хлорангидридом 2-этил-4-(1-гексен-1-ил)-5-метилсульфонил-бензойной кислоты;
N-диаминотимил-2-этил-4-(1-гексен-1-ил) метилсульфонил-бензамид;

підприємств, які не мають спеціалізованих підрозділів, що займаються збиранням та сортуванням відходів.

с хлорангидридом 2-этил-4-(2-гексен-1-ил)-5-метилсульфонил-бензойной кислоты;

N-диаминометилен-2-этил-4-(2-гексен-1-ил)-5-метилсульфонил-бензамид;

с хлорангидридом 2-этил-4-(3-гексен-1-ил)-5-метилсульфонил-бензойной кислоты;

N-диаминометилен-2-этил-4-(3-гексен-1-ил)-5-метилсульфонил-бензамид.

Пример 3

К суспензии 32 г N-диаминометилен-2-метил-4-бром-5-метилсульфонил-бензамида (получаемого превращением 2-метил-4-бром-5-метилсульфонил-бензоилхлорида с гуанидином), 40 мл триэтиламина, 0,4 г Pd-II-ацетата, 0,8 г три-о-толилфосфина и 80 мл диметилформамида добавляют 80 мл цикlopентана и нагревают реакционную смесь 8 часов до 100°-110°. Затем удаляют растворитель, смешивают с 300 мл воды, подкисляют, промывают несколько раз сложным эфиром уксусной кислоты и устанавливают pH раствора равным 10.

После обычной переработки получают смесь изомеров N-диаминометилен-2-метил-4-(1-циклопентен-3-ил)-5-метилсульфонил-бензамида (88%) и N-диаминометилен-2-метил-4-(1-циклопентен-4-ил)-5-метилсульфонил-бензамида (15%). Для отделения изомеров смесь подают на Prebar® - фильтрующий патрон из высококачественной стали 250-50, наполненный LiChroprep RP-18, и элюируют с 0,1 M NaH₂PO₄-буферным раствором/ацетонитрилом в отношении 9:1 с возрастающим градиентом до отношения 1:1.

Изимер 1: N-Диаминометилен-2-метил-4-(1-циклопентен-3-ил)-5-метилсульфонил-бензамид, т. пл. 212°-214°.

Изимер 2: N-диаминометилен-2-метил-4-(1-циклопентен-4-ил)-5-метилсульфонил-бензамид.

Пример 4

700 мг N-диаминометилен-2-метил-4-(1-циклопентен-3-ил)-5-метилсульфонил-бензамида (получаемого по примеру 1, т. пл. 212°-214°) растворяют в 20 мл ацетона и смешивают при перемешивании с 6,1 мл метансульфокислоты. После фильтрования и лиофилизации получают N-диметиламинометилен-2-метил-4-(1-циклопентен-3-ил)-5-метилсульфонил-бензамид, метансульфонат, т. пл. 202°-204°.

Аналогично из свободных оснований получают следующие метансульфонаты:

N-диаминометилен-4-(1-циклопентен-3-ил)-5-метилсульфонил-бензамид, метансульфонат, т. пл. 225°;

N-диаминометилен-2-метил-4-(1-циклопентен-4-ил)-5-метилсульфонил-бензамид, метилсульфонат, т. пл. 186°;

N-диаминометилен-2-метил-4-(1-циклопентен-1-ил)-5-метилсульфонил-бензамид, метансульфонат, т. пл. 218°-220°;

N-диаминометилен-2-метил-4-(1-бутен-3-ил)-5-метилсульфонил-бензамид, метансульфонат, т. пл. 122°;

N-диаминометилен-2-метил-4-(1-пропен-1-ил)-5-метилсульфонил-бензамид, метансульфонат, т. пл. 207°-209°;

N-диаминометилен-4-(1-пропен-1-ил)-5-метилсульфонил-бензамид, метансульфонат, т. пл. 250°-252°;

N-диаминометилен-2-метил-4-(1-пропен-2-ил)-5-метилсульфонил-бензамид, метансульфонат, т. л. 172°.

Пример 5

Аналогично примеру 1 превращением 2,2 г хлорангидрида 3-метилсульфонил-4-(1-циклопентен-3-ил)-бензойной кислоты с гуанидином получают после обычной переработки N-диаминометилен-3-метилсульфонил-4-(1-циклопентен-3-ил)-бензамид, который можно перекристаллизовывать из ацетонитрила/простого диэтилового эфира, т. пл. 188°-190°.

Аналогично получают превращением гуанидина:

с хлорангидридом 3-метилсульфонил-4-(1-пропен-1-ил)-бензойной кислоты;

N-диаминометилен-3-метилсульфонил-4-(1-пропен-1-ил)-бензамид, т. пл. 223°-225°;

с хлорангидридом 3-метилсульфонил-4-этил-бензойной кислоты;

N-диаминометилен-3-метилсульфонил-4-этил-бензамид;

с хлорангидридом 3-метилсульфонил-4-(1-пропен-2-ил)-бензойной кислоты;

N-диаминометилен-3-метилсульфонил-4-(1-пропен-2-ил)-бензамид;

с хлорангидридом 3-метилсульфонил-4-(1-пропен-3-ил)-бензойной кислоты;

N-диаминометилен-3-метилсульфонил-4-(1-пропен-3-ил)-бензамид;

с хлорангидридом 3-метилсульфонил-4-(1-бутен-4-ил)-бензойной кислоты;

N-диаминометилен-3-метилсульфонил-4-(1-бутен-4-ил)-бензамид;

с хлорангидридом 3-метилсульфонил-4-(3-метилсульфонил-1-пропен-1-ил)-бензойной кислоты;

N-диаминометилен-3-метилсульфонил-4-(3-метилсульфонил-1-пропен-1-ил)-бензамид;

с хлорангидридом 3-метилсульфонил-4-(2-бутен-1-ил)-бензойной кислоты;

N-диаминометилен-3-метилсульфонил-4-(2-бутен-1-ил)-бензамид;

с хлорангидридом 3-метилсульфонил-4-(2-бутен-2-ил)-бензойной кислоты;

N-диаминометилен-3-метилсульфонил-4-(2-бутен-2-ил)-бензамид;

с хлорангидридом 3-метилсульфонил-4-(3-метил-2-бутен-2-ил)-бензойной кислоты;

N-диаминометилен-3-метилсульфонил-4-(3-метил-2-бутен-2-ил)-бензамид;

с хлорангидридом 3-метилсульфонил-4-(1-бутен-3-ил)-бензойной кислоты;

N-диаминометилен-3-метилсульфонил-4-(1-бутен-3-ил)-бензамид;

с хлорангидридом 3-метилсульфонил-4-(1-бутен-1-ил)-бензойной кислоты;

N-диаминометилен-3-метилсульфонил-4-(1-бутен-1-ил)-бензамид;

с хлорангидридом 3-метилсульфонил-4-(1-бутен-2-ил)-бензойной кислоты;

N-диаминометилен-3-метилсульфонил-4-(1-бутен-2-ил)-бензамид;

с хлорангидридом 3-метилсульфонил-4-(1-бутен-3-ил)-бензойной кислоты;

N-диаминометилен-3-метилсульфонил-4-(1-бутен-3-ил)-бензамид;

с хлорангидридом 3-метилсульфонил-4-(1-пентен-1-ил)-бензойной кислоты;

N-диаминотилеи-3-метилсульфонил-4-(1-пентен-1-ил)-бензамид;

с хлорангидридом 3-метилсульфонил-4-(2-пентен-1-ил)-бензойной кислоты;

N-диаминотилеи-3-метилсульфонил-4-(2-пентен-1-ил)-бензамид;

с хлорангидридом 3-метилсульфонил-4-(3-пентен-1-ил)-бензойной кислоты

N-диаминотилеи-3-метилсульфонил-4-(3-пентен-1-ил)-бензамид;

с хлорангидридом 3-метилсульфонил-4-(1-гексен-1-ил)-бензойной кислоты;

N-диаминотилеи-3-метилсульфонил-4-(1-гексен-1-ил)-бензамид;

с хлорангидридом 3-метилсульфонил-4-(2-гексен-1-ил)-бензойной кислоты;

N-диаминотилеи-3-метилсульфонил-4-(2-гексен-1-ил)-бензамид;

с хлорангидридом 3-метилсульфонил-4-(3-гексен-1-ил)-бензойной кислоты;

N-диаминотилеи-3-метилсульфонил-4-(3-гексен-1-ил)-бензамид.

Пример 6

6,0 г N-диаминотилеи-2-метил-4-этинил-5-метилсульфонил-бензамида, т. пл. 223°-226°С (получаемого превращением сложного метилового эфира 2-метил-4-бром-5-метилсульфонил-бензойной кислоты с Li-ацетилом до сложного метилового эфира 2-метил-4-этинил-5-метилсульфонил-бензойной кислоты и последующим превращением с гуанидином) растворяют в 300 мл ДМФ и в присутствии 450 мг Pd-CaCO₃ (катализатор Линдлара) гидрируют 15 минут в токе водорода (p=1 бар). После обычной переработки получают N-диаминотилеи-2-метил-4-этинил-5-метилсульфонил-бензамид.

Аналогично гидрированием с H₂ в присутствии катализатора Линдлара получают:

с N-диаминотилеи-2-метил-4-(1-пропин-1-ил)-5-метилсульфонил-бензамидом;

N-диаминотилеи-2-метил-4-(1-пропен-1-ил)-5-метилсульфонил-бензамид;

с N-диаминотилеи-2-метил-4-(1-пропин-3-ил)-5-метилсульфонил-бензамидом;

N-диаминотилеи-2-метил-4-(1-пропен-3-ил)-5-метилсульфонил-бензамид;

с N-диаминотилеи-2-этил-4-этинил-5-метилсульфонил-бензамидом;

N-диаминотилеи-2-этил-4-этинил-5-метилсульфонил-бензамид;

с N-диаминотилеи-2-этил-4-(1-пропин-3-ил)-5-метилсульфонил-бензамидом;

N-диаминотилеи-2-этил-4-(1-пропен-3-ил)-5-метилсульфонил-бензамид;

с N-диаминотилеи-2-этил-4-(1-пропин-1-ил)-5-метилсульфонил-бензамидом;

N-диаминотилеи-2-этил-4-(1-пропен-1-ил)-5-метилсульфонилбензамид.

Пример 7

К раствору 1 г N-диаминотилеи-2-метил-4-(1-циклопентен-3-ил)-5-метилсульфонил-бензамида (получаемого по примеру 1) в 20 мл толуола добавляют 80 мг бис (бензонитрил)-Pd(II)-хлорида и кипятят 2 часа с обратным холодильником. Затем после фильтрования, удаления раствори-

теля и обычной переработки получают смесь изомеров, состоящую из 3 изомеров. После предварительной очистки смеси изомеров хроматографией (силикагель/сложный этиловый эфир уксусной кислоты-метанол 9:1) для разделения смесь подают на Prebar^R - фильтрующий патрон из высококачественной стали 250-50, наполненный LiChroprep RP-18, и элюируют с 0,1 M NaH₂PO₄-буферный раствор/ацетонитрил в отношении 9:1 с возрастающим градиентом до отношения 1:1. Получают:

изомер 1: N-диаминотилеи-2-метил-4-(1-циклопентен-3-ил)-5-метилсульфонил-бензамид, т. пл. 184°-186° (14%);

изомер 2: N-диаминотилеи-2-метил-4-(1-циклопентен-1-ил)-5-метилсульфонил-бензамид, т. пл. 138°-140° (42%);

изомер 3: N-диаминотилеи-2-метил-4-(1-циклопентен-4-ил)-5-метилсульфонил-бензамид (44%).

Пример 8

Аналогично примеру 7, изомеризацией 3,1 г N-диаминотилеи-2-этил-4-(1-циклопентен-3-ил)-5-метилсульфонил-бензамида (получаемого по примеру 2) в присутствии бис (бензонитрил)-Pd(II)-хлорида получают:

изомер 1: N-диаминотилеи-2-этил-4-(1-циклопентен-3-ил)-5-метилсульфонил-бензамид;

изомер 2: N-диаминотилеи-2-этил-4-(1-циклопентен-1-ил)-5-метилсульфонил-бензамид;

изомер 3: N-диаминотилеи-2-этил-4-(1-циклопентен-4-ил)-5-метилсульфонил-бензамид.

Пример 9

Аналогично примеру 1, превращением 1,8 г хлорангидрида 2-метил-4-(1-циклопентен-3-ил)-5-нитро-бензойной кислоты с гуанидином после обычной переработки получают N-диаминотилеи-2-метил-4-(1-циклопентен-3-ил)-5-нитро-бензамид, который можно перекристаллизовывать из ацетонитрила/простого диэтилового эфира.

Аналогично превращением гуанидина получают:

с хлорангидридом 2-метил-4-(1-пропен-1-ил)-5-нитро-бензойной кислоты;

N-диаминотилеи-2-метил-4-(1-пропен-1-ил)-5-нитробензамид;

с хлорангидридом 2-метил-4-этинил-5-нитро-бензойной кислоты;

N-диаминотилеи-2-метил-4-этинил-5-нитробензамид;

с хлорангидридом 2-метил-4-(1-пропен-2-ил)-5-нитро-бензойной кислоты;

N-диаминотилеи-2-метил-4-(1-пропен-2-ил)-5-нитробензамид;

с хлорангидридом 2-метил-4-(1-пропен-3-ил)-5-нитро-бензойной кислоты;

N-диаминотилеи-2-метил-4-(1-пропен-3-ил)-5-нитробензамид;

с хлорангидридом 2-метил-4-(1-бутен-4-ил)-5-нитро-бензойной кислоты;

N-диаминотилеи-2-метил-4-(1-бутен-4-ил)-5-нитробензамид;

с хлорангидридом 2-метил-4-(2-метил-1-пропен-1-ил)-5-нитро-бензойной кислоты;

N-диаминотилеи-2-метил-4-(2-метил-1-пропен-1-ил)-5-нитробензамид;

Н-диаминометил-2-метил-4-(3-гексен-1-ил)-5-нитробензамид.

трифтор-метил-бензамид;
N-диаминотимлен-2-метил-4-(1-пропен-1-ил)-5-
трифтор-метил-бензамид;

с хлорангидридом 2-метил-4-(2-гексен-1-ил)-5-трифтомметил-бензойной кислоты;

N-диаминотиле́н-2-метил-4-(2-гексен-1-ил)-5-трифторметилбензамид;
с хлорангидридом 2-метил-4-(3-гексен-1-ил)-5-трифторметил-бензойной кислоты;

N-диаминотиле́н-2-метил-4-(3-гексен-1-ил)-5-трифторметилбензамид.

Пример 11

Аналогично примеру 1, превращением 1,8 г хлорангидрида 2-метил-4-(1-циклогексен-3-ил)-5-метилсульфонил-бензойной кислоты с гуанидином получают после обычной переработки N-диаминотиле́н-2-метил-4-(1-циклогексен-3-ил)-5-метилсульфонил-бензамид, который можно перекристаллизовывать из ацетонитрила/простого диэтилового эфира.

Аналогично превращением гуанидина получают:

с хлорангидридом 2-метил-4-(1-циклогексен-3-ил)-5-нитро-бензойной кислоты;

N-диаминотиле́н-2-метил-4-(1-циклогексен-3-ил)-5-нитробензамид;

с хлорангидридом 2-метил-4-(1-циклогексен-3-ил)-5-трифторметил-бензойной кислоты;

N-диаминотиле́н-2-метил-4-(1-циклогексен-3-ил)-5-трифторметил-бензамид;

с хлорангидридом 2-этил-4-(1-циклогексен-3-ил)-5-нитро-бензойной кислоты;

N-диаминотиле́н-2-этил-4-(1-циклогексен-3-ил)-5-нитробензамид.

Пример 12

Аналогично примеру 7, изомеризацией 2,3 г N-диаминотиле́н-2-метил-4-(1-циклогексен-3-ил)-5-метилсульфонил-бензамида (получаемого по примеру 11) в присутствии бис-(бензонитрил)-Pd(II)-хлорида получают:

изомер 1: N-диаминотиле́н-2-метил-4-(1-циклогексен-3-ил)-5-метилсульфонил-бензамид;

изомер 2: N-диаминотиле́н-2-метил-4-(1-циклогексен-1-ил)-5-метилсульфонил-бензамид;

изомер 3: N-диаминотиле́н-2-метил-4-(1-циклогексен-4-ил)-5-метилсульфонил-бензамид.

Нижеследующие примеры относятся к фармацевтическим лекарственным формам.

Пример А. Ампулы для инъекций

Раствор 100 г активного вещества формулы I и 5 г динатрийкислыйфосфата в 3 литрах двукратно дистиллированной воды устанавливают при по-

мощи 2 н соляной кислоты до pH 6,5, фильтруют в стерильных условиях, разливают в ампулы для инъекций, подвергают лиофилизации в стерильных условиях и закрывают в стерильных условиях. Каждая ампула для инъекций содержит 5 мг активного вещества.

Пример В: Свечи

Расплавляют смесь 20 г активного вещества формулы I с 100 г соевого лецитина и 1400 г масла какао, наливают в формы и охлаждают. Каждая свеча содержит 20 мг активного вещества.

Пример С: Раствор

Приготавливают раствор из 1 г активного вещества формулы I, 9,38 г $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, 28,48 г $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$ и 0,1 г хлористого бензалкония в 940 мл двукратно дистиллированной воды. Устанавливают pH 6,8, наливают до 1 л и стерилизуют облучением. Этот раствор можно применять в форме глазных капель.

Пример D: Мазь

Смешивают 500 мг активного вещества формулы I с 99,5 г вазелина при асептических условиях.

Пример E: Таблетки

Смесь 1 кг активного вещества формулы I, 4 кг лактозы, 1,2 кг картофельного крахмала, 0,2 кг талька и 0,1 кг стеарата магния прессуют обычным образом в таблетки так, что каждая таблетка содержит 10 мг активного вещества.

Пример F: Драже

Аналогично примеру 1, прессуют таблетки, на которые затем обычным образом наносят покрытие из сахарозы, картофельного крахмала, талька, траганта и красящего вещества.

Пример G: Капсулы

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

Пример H: Ампулы

Раствор 1 кг активного вещества формулы I в 60 л двукратно дистиллированной воды фильтруют в стерильных условиях, заливают в ампулы, подвергают лиофилизации и закрывают в стерильных условиях. Каждая ампула содержит 10 мг активного вещества.

ДП "Український інститут промислової власності" (Укрпатент)
Україна, 01133, Київ-133, бульв. Лесі Українки, 26
(044) 295-81-42, 295-61-97

Підписано до друку _____ 2002 р. Формат 60х84 1/8.
Обсяг _____ обл.-вид. арк. Тираж 50 прим. Зам. _____

УкрІНТЕІ, 03680, Київ-39 МСП, вул. Горького, 180.
(044) 268-25-22
