



УКРАЇНА

(19) UA (11) 43834 (13) C2

(51) 6 C07D211/58, 401/04, 401/12,
A61K31/445МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІДвидається під
відповідальність
власника
патенту

(54) 4-АМИНО-1-ПИПЕРИДИЛБЕНЗОІЛГУАНІДИНИ, СПОСІБ ЇХ ОДЕРЖАННЯ (ВАРІАНТИ), ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ НА ЇХ ОСНОВІ ТА СПОСІБ ЇЇ ОДЕРЖАННЯ

1

2

(21) 95028120

(22) 08 02 1995

(24) 15 01 2002

(46) 15 01 2002, Бюл. № 1, 2002 р

(31) Р 44 04 183 7

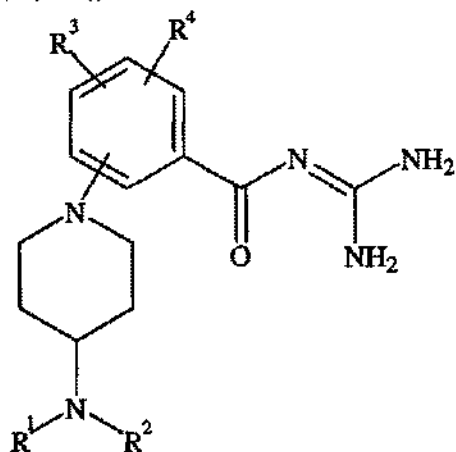
(32) 10 02 1994

(33) DE

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

(73) МЕРК ПАТЕНТ ГМБХ, DE

(56) EP 0556872 A1, 1993 EP 0416499 A2, 1991

Машковский М. Д. Лекарственные средства – М
Медицина, 1987, ч 1, с. 403-405(57) 1 4-Амино-1-пиперидилбензоилгуанидины
формулы (I)

где

R¹ и R² каждый независимо друг от друга обозначают H, A, Ph, Ph-alk, CO-A, CO-Ph, CO-Гет или известную из химии пептидов защитную для аминогруппы группу, илиR¹ и R² вместе также обозначают алкилен с 4-5 С-атомами, причем одна или две CH₂-группы могут быть заменены на -O-, -S-, -CO-, -NH-, -NA- и/или >N-CH₂-Ph и в случае необходимости бензольное кольцо может быть приконденсировано таким образом, что образуется дигидроиндолильный, тетрагидрохинолинильный, тетрагидроизохинолинильный, или дигидробензимидазольный остаток,R³ и R⁴ каждый независимо друг от друга обозначают H, A, Гал, -X-R⁵, CN, NO₂, CF₃, CH₂-CF₃, SO_n-R⁷ или SO₂-NR⁵R⁶R⁵ обозначает H, A, CF₃, CH₂-CF₃, Ph, Ph-alk, C₅-C₇-циклоалкил или C₅-C₇-циклоалкил-alk,R⁶ обозначает H или A, илиR⁵ и R⁶ вместе обозначают алкилен с 4-5 С-атомами, причем одна CH₂-группа может быть за-менена на -O-, -S-, -NH-, NA-, или >N-CH₂-Ph,R⁷ обозначает A или Ph,X обозначает O, S или N-R⁶,

A обозначает алкил с 1-6 С-атомами,

alk обозначает алкилен с 1-4 С-атомами,

Гал обозначает фтор, хлор, бром или йод,

Ph обозначает незамещенный или одно-, двух или трехкратно замещенный A, OA, Гал, CF₃, NH₂, NHA или NA₂ фенил,

Гет обозначает насыщенный или ненасыщенный, пяти- или шестичленный гетероциклический остаток с 1-4 атомами азота, кислорода и/или серы, и n обозначает 1 или 2,

а также их физиологически приемлемые соли
2 Соединения по п. 1, представляющие собой

(a) N-диаминотетрагидро-4-(4-амино-пиперидино)-3-метилсульфонил-бензамид,

(б) N-диаминотетрагидро-4-(4-ацетидампиперидино)-3-метилсульфонил-бензамид,

(в) N-диаминотетрагидро-4-[4-(2,3-дигидро-2-оксо-3-метилбензимидазол-1-ил)-пиперидино]-3-метилсульфонил-бензамид,

(г) N-диаминотетрагидро-4-(4-трет-бутоксикарбониламинопиперидино)-3-метилсульфонил-бензамид,

а также их физиологически приемлемые соли

3 Соединения формулы (I) по п. 1 или их физиологически приемлемые соли, применяемые для приготовления лекарственного средства

4 Соединения формулы (I) по п. 1 или их физиологически приемлемые соли, применяемые при борьбе с заболеваниями

5 Соединения формулы (I) по п. 1, применяемые для приготовления лекарственных средств для лечения аритмий, стенокардии, инфарктов, а также для профилактической обработки указанных показаний

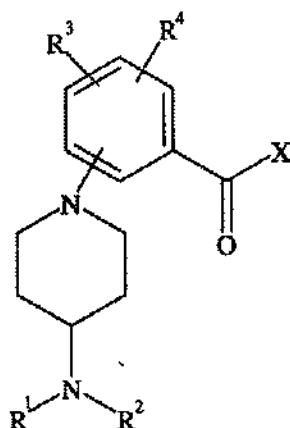
6 Способ получения производных 4-амино-1-пиперидилбензоил-гуанидина формулы (I), а так-

(13) C2

(11) 43834

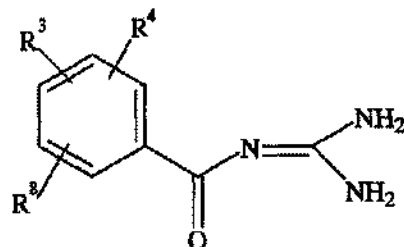
(19) UA

же их солей, отличающийся тем, что соединение формулы (II)



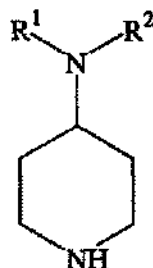
где R^1, R^2, R^3 и R^4 имеют вышеуказанные значения и X обозначает $Cl, Br, OA, O-CO-A, O-CO-Ph, OH$ или другую реакционно-способную, этерифицированную до сложноэфирной, OH -группу, соответственно легко нуклеофильно замещаемую удаляемую группу, вводят во взаимодействие с гуанидином

7 Способ получения производных 4-амино-1-пиперидилбензоил-гуанидина формулы (I), а также их солей, отличающийся тем, что бензоилгуанидин формулы (III)



где

R^3 и R^4 имеют вышеуказанные значения и R^8 обозначает Cl, F, NO_2 или другую нуклеофильно вытесняемую группу, вводят во взаимодействие с производными пиперидина формулы (IV)



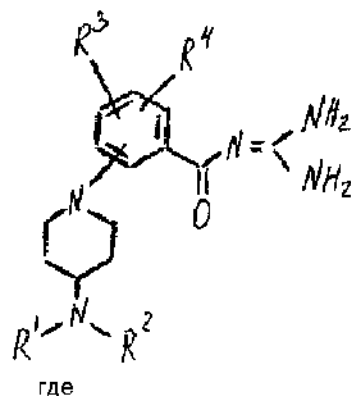
где R^1 и R^2 имеют указанные значения

8 Способ получения производных 4-амино-1-пиперидилбензоил-гуанидина формулы (I), а также их солей, отличающийся тем, что иное соответствующее формуле (I) соединение, которое, однако вместо одного или нескольких атомов водорода содержит одну или несколько сольволизующих групп, обрабатывают сольволизующим средством, и/или полученное основание формулы 1 путем обработки кислотой превращают в одну из его солей

9 Способ получения фармацевтических композиций, отличающийся тем, что эффективное количество соединения формулы (I) по п 1 и/или одной из его физиологически приемлемых солей вместе по меньшей мере с одним твердым, жидким или полужидким носителем, или вспомогательным веществом доводят до пригодной дозировочной формы

10 Фармацевтическая композиция, обладающая активностью Na^+H^+ -антипортера, отличающаяся тем, что она содержит эффективное количество по меньшей мере одного соединения общей формулы (I) по п 1 и/или одной из его физиологически приемлемых солей

Изобретение относится к 4-амино-1-пиперидилбензоилгуанидинам формулы (I)



где

R^1 и R^2 каждый независимо друг от друга обозначают $H, A,$

$Ph, Ph-alk, CO-A, CO-Ph, CO-G$ или известную из химии пептидов защитную для амино-группы группу,

R^1 и R^2 вместе также обозначают алкилен с 4-5 C -атомами, причем одна или две CH^2 -группы могут быть заменены на $-O-, -S-, -CO-, -NH-, -NA-$ и/или $>N-CH_2-Ph$ и в случае необходимости бензольное кольцо может быть приконденсировано таким образом, что образуется дигидроиндолил-, тетрагидроизохинолинильный или дигидробензимидазольный остаток

R^3 и R^4 каждый независимо друг от друга обозначают $H, A,$

Гал, $-X- Y_5, CN, NO_2, CF_3, CH_2-CF_3, S_nO -R_7$ или

SO₂-NR⁵R⁶,
 R⁵ обозначает H, A, CF₃, CH₂-CF₃, Ph, Ph-alk,
 C₅-C₇-циклоалкил или C₅-C₇-циклоалкил-alk,
 R⁶ обозначает H или A, или
 R⁵ или R⁶ вместо также обозначают алкилен с
 4-5 C-атомами, причем одна CH₂-группа может
 быть заменена на -O-, -S-, -NH-, или >N-CH₂-Ph,
 R⁷ обозначает A или Ph,
 X обозначает O, S или N - R⁶,
 A обозначает алкил с 1-6 C-атомами,
 alk обозначает алкилен с 1-4 C-атомами,
 Гал обозначает F, Cl, Br или I,
 Ph обозначает незамещенный или одно-, двух
 или трехкратно замещенный A, OA, Гал, CF₃, NH₂,
 NHA или NA₂ фенил,

Гет обозначает насыщенный или ненасыщенный
 пяти- или шести членный гетероциклический
 остаток с 1-4 атомами азота, кислорода и/или се-
 ры, и

"n" обозначает 1 или 2,

а также к их физиологически приемлемым со-
 лям

В основу изобретения положена задача полу-
 чения новых соединений с ценными свойствами, в
 особенности таких, которые могут применяться
 для получения лекарственных средств

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

В отношении новых соединений речь идет об
 ингибиторах клеточного Na⁺/H⁺-антипортера
 (Antiporters), т.е. о биологически активных веще-
 ствах, которые ингибируют механизм Na⁺/H⁺-обме-
 на клеток (Dusing и др., Med Klin 87, 378-384, 1982)
 в которые таким образом представляют собой
 хорошие антиаритмические средства, которые в
 особенности пригодны для лечения аритмий, про-
 исходящих вследствие недостатка кислорода

Самым известным биологически активным
 веществом из группы ацилгуанидинов является
 амилорид. Это вещество, однако, обладает в пер-
 вую очередь снижающим кровяное давление и
 салуретическим действием, что особенно нежела-
 тельно при лечении нарушений ритма сердца, в то
 время как антиаритмические свойства выражены
 только очень слабо

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

Предлагаемые согласно изобретению веще-
 ства настоящей заявки обладают хорошим кар-
 диозащитным действием и поэтому особенно при-
 годны для лечения инфаркта, профилактики
 инфаркта и для лечения стенокардии. Далее, ве-
 щества противодействуют всем патологическим
 гипоксическим и ишемическим повреждениям, так
 что можно лечить вызываемые благодаря этому
 первичные или вторичные заболевания. Биологи-
 чески активные вещества также хорошо пригодны
 для предохранительных применений

На основании защитных действий этих ве-
 ществ при патологических гипоксических и ише-
 мических ситуациях существуют дальнейшие воз-
 можности применения при хирургических
 вмешательствах для защиты временно менее

обеспеченных для существования органов, при
 трансплантациях для защиты извлеченных орга-
 нов, при антиопластических вмешательствах в
 сосуды или сердце, при ишемиях нервной систе-
 мы, при терапии шоковых состояний и для пре-
 вентивного предотвращения эссенциальной ги-
 пертонии

Далее, соединения также можно применять в
 качестве терапевтических средств в случае обу-
 словленных пролиферацией клеток заболеваний,
 как артериосклерозы, поздние диабетические ос-
 ложнения, опухолевые заболевания, фибротиче-
 ские заболевания, в особенности легких, печени и
 почек, а также гипертрофии и гиперплазии орга-
 нов. Сверх того, вещества пригодны для диагно-
 стического применения с целью распознавания
 заболеваний, которые сопровождаются повышен-
 ной активностью Na⁺/H⁺-антипортера, например, в
 эритроцитах, тромбоцитах или лейкоцитах

Воздействия соединений можно определять с
 помощью само по себе известных методов, кото-
 рые указываются, например, NE Scobles и
 Y Figueroa в Y Membrane Biol 120, 41-49 (1991) или
 L Gounillon, W Scholz, H L Land и Y Poussegur 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 каче-
 стве биологически активных лекарственных
 средств в медицине человека в ветеринаров. Да-
 лее, их можно применять в качестве промежуточ-
 ных продуктов для получения других биологически
 активных веществ лекарственных средств

В указанных формулах "A" обозначает пред-
 почтительно неразветвленную алкильную группу с
 1-6, предпочтительно 1-4, в особенности 1, 2 или 3
 C-атомами, в частности, предпочтительно метил,
 далее предпочтительно этил, пропил, изопропил,
 бутил, изобутил, далее предпочтительно втор-
 бутил, трет-бутил, пентил, изопентил (3-
 метилбутил), гексил или изогексил (4-
 метилпентил)

В случаях, если R¹ и R² вместе обозначают ал-
 килин, то алкиленовая группа предпочтительно
 неразветвлена, в частности, предпочтительно
 представляет собой -(CH₂)_n, причем «n» = 4 или 5,
 однако, также предпочтительно обозначает -
 (CH₂)₂-O-(CH₂)₂, -(CH₂)₂-NH-(CH₂)₂, -(CH₂)₂-NA-
 (CH₂)₂, -CH₂-O-(CH₂)₂, -CH₂-NH-(CH₂)₂, или -CH₂-
 NA-(CH₂)₂- соответственно, -CO-(CH₂)₃, -CO-(CH₂)₄
 или CH₂-CO-(CH₂)₂-

Далее, образуемая R¹ и R² алкиленовая цепь,
 оба конца которой связаны с общим N-атомом,
 может быть связана с бензольным кольцом таким
 образом, что получается дигидроиндопильный,
 тетрагидрохинопильный, тетрагидроизохинопиль-
 ный или дигидробензимидазопильный остаток

Если R¹ и R² представляют собой независи-
 мые друг от друга остатки, то они, предпочтитель-
 но, каждый обозначают водород, A, COA, CO-Ph
 или CO-2-, -3- или -4-пиридил. Далее, предпочти-
 тельны соединения формулы (1), в которых один
 из остатков R¹ и R² обозначает водород, в то вре-
 мя как другой обозначает само по себе известную
 группу, защитную для аминогруппы

Выражение «защитная для аминогруппы группа» общеизвестно и относится к группам, которые пригодны для защиты (блокирования) аминогруппы от химических превращений, которые, однако, легко удаляются после того, как в других местах молекулы прошла желательная химическая реакция. Типичными для таких групп являются в особенности незамещенные или замещенные ацильные, арильные, арампоксиметильные или арамкильные группы. Их вид и размер, впрочем, не критические, однако, предпочтительны группы с 1-20, в особенности 1-8 C атомами. Выражение "ацильная группа" в связи с настоящим способом нужно понимать в самом широком смысле. Оно включает производимые от алифатических, арамфатических, ароматических или гетероциклических карбоновых кислот или сульфокислот ацильные группы, а также в особенности алкоксикарбонильные, арилоксикарбонильные и, прежде всего арамлоксикарбонильные группы. Примерами такого рода ацильных групп являются алканойл, как ацетил, пропионил, бутирил, арамканойл, как фенилацетил, ароил, как бензойл или толуйл, арилоксиалканойл, как ФОА (феноксияцетил), алкоксикарбонил, как метоксикарбонил, этоксикарбонил, 2,2,2-три-хлорэтоксикарбонил, БОК (трет-бутоксикарбонил), 2-иодэтоксикарбонил, арамкилоксикарбонил, как КБз (карбобензоксид), 4-метоксибензилоксикарбонил, ФМОК (9-флуоренилметоксикарбонил), арилсульфонил, как Мтр (4-метокси-2,3,6-триметилфенилсульфонил). Предпочтительными защитными для аминогрупп группами являются БОК, далее КБз, ФМОК, бензил и ацетил.

R^3 и R^4 каждый независимо друг от друга предпочтительно обозначают H, A, $-SO_2-A$, $-SO_2-NH_2$, $-SO_2-Ph$, Гал, в особенности хлор или бром, $-O-Ph$, о- или п-хлор-фенокси или, однако, C/F, соответственно CF_3 , особенно предпочтительно $-SO_2-CH_3$ и метил.

Группа "alk" предпочтительно обозначает $-CH_2-$ или $-CH_2-CH_2-$.

«Гал» предпочтительно обозначает хлор или бром, в то время как Ph предпочтительно обозначает незамещенный или однократно замещенный Гал, A Oa, NH_2 , NHa, NA_2 или CF_3 фенил.

«Гет» предпочтительно представляет собой 2- или 3-фурил, 2- или 3-тиенил, 1-, 2- или 3-пирролил, 1-, 2-, 4- или 5-имид-азолил, 1-, 3-, 4- или 5-пиразолил, 2-, 4- или 5-оксазолил, 3-, 4- или 5-изоксазолил, 2-, 4- или 5-тиазолил, 3-, 4- или 5-изо-тиазолил, 2-, 3- или 4-пиридил, 2-, 4-, 5- или 6-пиримидинил, далее предпочтительно 1, 2, 3-триазол-1-, -4- или -5-ил, 1, 2, 4-триазол-1-, -3- или -5-ил, 1- или 5-тетразолил, 1, 2, 3-оксадиазол-4- или -5-ил, 1,2,4-оксадиазол-3- или -5-ил, 1,3,4-тиадиазол-2- или -5-ил, 1, 2, 4-тиадиазол-3- или -5-ил, 1, 2, 3-тиадиазол-4- или -5-ил, 2-, 3-, 4-, 5- или 6-2H-тиопиранил, 2-, 3- или 4-4H-тиопиранил, 3- или 4-пиридазинил, пиразинил, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- или 7-бензофурил, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- или 7-бензотиенил, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- или 7-индолил, 1-, 2-, 4- или 5-бензимидазолил, 1-, 3-, 4-, 5-, 6- или 7-бензопиразолил, 2-, 4-, 5-, 6- или 7-бензоксазолил, 3-, 4-, 5-, 6- или 7-бензизоксазолил, 2-, 4-, 5-, 6- или 7-бензтиазолил, 2-, 4-, 5- 6- или 7-

бензизотиазолил, 4-, 5-, 6- или 7-бенз-2,1,3-оксадиазолил, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- или 8-хинолинил, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- или 8-изохинолинил, 1-, 2-, 3-, 4- или 9-карбазолил, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8- или 9-акридинил, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- или 8-циннолинил, 2-, 4-, 5-, 6-, 7- или 8-хиназолинил. Гетероциклические остатки могут также быть частично или полностью гидрированы. «Тет», следовательно, также может представлять собой 2,3-дигидро-2-, -3-, -4- или -5-фурил, 2,5-дигидро-2-, -3-, -4- или -5-фурил, тетрагидро-2- или -3-фурил, 1,3-диоксолан-4-ил, тетрагидро-2- или -3-тиенил, 2,3-дигидро-1-, -3-, -3-, -4- или -5-пирролил, 2,5-дагидро-1-, -2-, -3-, -4- или -5-пирропил, 1-, 2- или 3-пирролидинил, тетрагидро-1-, -2- или -4-имидазолил, 2,3-дигидро-1-, -2-, -3-, -4- или -5-пиразолил, тетрагидро-1-, -3- или -4-пиразолил, 1-, 4-дигидро-1-, -2-, -3- или -4-пиридил, 1,2,3,4-тетрагидро-1-, -2-, -3-, -4-, -5- или -6-пиридил, 1,2,3,6-тетрагидро-1-, -2-, -3-, -4-, -5- или -6-пиридил, 1-, 2-, 3- или 4-пиперидинил, 2-, 3- или 4-морфолинил, тетрагидро-2-, -3- или -4-пиранил, 1-, диоксанил, 1,3-диоксан-2-, -4- или -5-ил, гексагидро-1-, или -4-пиридазинил, гексагидро-1-, -2-, -4- или -5-пиримидинил, 1-, 2- или 3-пиперанизинил, 1,2,3,4-тетрагидро-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- или -8-хинолинил, 1, 2, 3, 4-тетрагидро-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7-, или -8-изохинолинил.

Соответственно этому, в объем изобретения в особенности входят те соединения формулы (1), в которых, по меньшей мере, один из указанных остатков имеет одно из предпочтительных вышеуказанных значений. Некоторые предпочтительные группы соединений могут быть выражены ниже следующими формулами (Ia) + (Ih), которые соответствуют формуле (1) и где подробнее не указанные остатки имеют указанное в случае формулы (1) значение, где, однако

в Ia R^1 и R^2 каждый обозначают H и R^3 — SO_2CH_3 , $-SO_2-NH_2$ или фенокси-группу в замещенной или незамещенной форме,

в Ib $R^1 = H$, $R^2 = БОК$ и R^3 или R^4 обозначают $-SO_2-CH_3$, $-SO_2-NH_2$ или

замещенную или незамещенную фенокси-группу,

в Ic один из остатков R^1 или R^2 обозначает H, а другой остаток

обозначает $-CO-Ph$, $-CO-Гет$ или A, в Id R^1 и R^2 вместе обозначают $-(CH_2)_4-$, $-(CH_2)_5-$, $-CO-(CH_2)_3-$, $-CO-(CH_2)_4-$, $-CH_2-CO-(CH_2)_2-$, $-CH_2-CO-(CH_2)_3-$, $-(CH_2)_2-CO-(CH_2)_2-$, $-(CH_2)_2-NH-(CH_2)_2-$, $-(CH_2)_2-NA-(CH_2)_2-$, $-(CH_2)_2-O-(CH_2)_2-$, $-CH_2-NH-(CH_2)_2-$, $-CH_2-NA-(CH_2)_2-$, или $-CH_2-O-(CH_2)_2-$,

в Ie замещенная пиперидиновая группа находится в п-положении

к гуанидинокарбонильной группе,

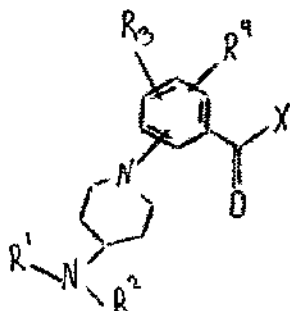
в If замещенная пиперидиновая группа находится в м-положении к гуанидинокарбонильной группе,

в Ig замещенная пиперидиновая группа находится в о-положении к гуанидинокарбонильной группе,

в Ih R^4 обозначает CH_3 и находится в о-положении к гуанидинокарбонильной группе.

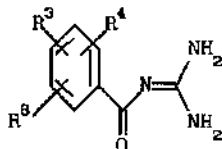
Предметом изобретения далее является спо-

соб получения соединений формулы (1) по п 1 формулы изобретения, отличающийся тем, что соединение формулы (II)



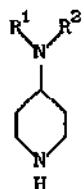
где R^1 , R^2 , R^3 и R^4 имеют вышеуказанные значения и X обозначает Cl, Br, OA, O-CO-A, O-CO-Ph, OH или другую реакционноспособную, сложноэфирно-этерифицированную OH-группу, соответственно легко нуклеофильно замещаемую, удаляемую группу,

вводят во взаимодействие с гуанидином, или бензоилгуанидин формулы (III)



где R^3 и R^4 имеет вышеуказанные значения, и R^5 обозначает F, Cl, NO_2 или другую нуклеофильно вытесняемую группу,

вводят во взаимодействие с пиперидиновым производным формулы (IV)



где R^1 и R^2 имеют указанные значения, или иное соответствующее формуле (1) соединение, которое, однако, вместо одного или нескольких атомов водорода содержит одну или несколько восстанавливаемых групп и/или одну или несколько дополнительных C-C- и/или C-N- связей, обрабатывают восстановителем,

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

и/или полученное основание формулы (1) путем обработки кислотой превращают в одну из его солей

При осуществлении способа используют приемы, которые описаны в литературе (например, в стандартных работах, как Губен-Вейль Методы органической химии, изд. Georg-Thieme, Штутгарт, Organic Reactions, John Wiley and Sons Ync, New York, а также в вышеуказанной патентной заявке), а именно при реакционных условиях, которые известны и пригодны для указанных превращений. При этом можно использовать также

само по себе известные, здесь подробнее не упомянутые, варианты

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

Предпочтительно соединения формулы (I) получают тем, что активированное производное карбоновой кислоты формулы (II), причем X особенно предпочтительно обозначает хлор или $-O-CH_3$, вводят во взаимодействие с гуанидином. Особенно пригодны варианты реакции, при которых свободную карбоновую кислоту формулы (II) ($X = OH$) 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 промежуточное выделение, представляют собой, например, активирование с помощью карбонилдидимдазола, дициклогексилкарбодиимида или *Mu Kayama* (Angew. Chem. 91, 788-812, 1979), причем последний особенно пригоден

Карбоновые кислоты формулы (II) получают путем нуклеофильного ароматического замещения, исходя из пригодных производных бензойной кислоты, путем введения во взаимодействие с соответствующими *p*-замещенными пиперидинами формулы (1У). Взаимодействие осуществляют по аналогии с реакцией соединения формулы (III) с пиперидиновым производным формулы (1У) и оно описывается ниже

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

Пригодные растворители указываются ниже соединений формулы (III) с соединениями формулы (1У). Особенно предпочтительными растворителями являются, однако, метанол, ТГФ, диметоксизтан, диоксан или получаемые из них смеси, а также вода. В качестве температуры реакции пригодны температуры от 20°C до температуры кипения растворителя. Времена реакции составляют от 5 минут до 12 часов. При реакции целесообразно нужно использовать кислотулавлитель. Для этой цели пригодны любые виды оснований, которые сами не мешают реакции. Особенно пригодно, однако, применение неорганических оснований, как карбонат калия, или органических оснований, как триэтиламин или пиридин, или, однако, избыток гуанидина

Соединения формулы (I) до п 1 формулы изобретения, далее, можно получать тем, что бензоилгуанидин формулы (III) вводят во взаимодействие с пиперидином формулы (1У). Исходные вещества формулы (III) можно получать простым образом путем взаимодействия соответственно замещенных бензойных кислот или производимых от них реакционно-способных производных, как, например, галогидангидриды, сложные эфиры или ангидриды, с гуанидином, при реакционных условиях, которые известны и общепотребительны

для получения амидов

Пиперидины формулы (1У), также как способы их получения, сами по себе известны. Если они неизвестны, то их можно получать само по себе известными способами. Так, например, 4-аминопиридин можно гидрировать до соответствующего 4-аминопиперидина и затем в случае необходимости превращать его далее для получения различных N-замещенных 4-аминопиперидинов

Предпочтительными реакциями при этом являются реакции алкилирования и ацилирования, в особенности также введение защитных групп. Далее, возможно, что в 4-галогенпиперидине атом галогена заменяют группой $-NR^1N^2$, причем R^1 в R^2 имеют указанные значения. Особенно предпочтительны реакции с циклическими атомами, как пирролидин, или первичными или вторичными ароматическими аминами, как, например, анилин, или производимыми от них производными

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

При получении соединения формулы (II), в случае взаимодействия соединения (II) с гуанидином или при взаимодействии соединения формулы (III) с соединением формулы (1У) целесообразно работать в присутствии основания или с избытком основной компоненты. В качестве оснований предпочтительно пригодны, например, гидроксиды, карбонаты, алколяты щелочных или щелочноземельных металлов, или органические основания, как триэтиламин или пиридин, которые применяются также в избытке и тогда одновременно могут служить в качестве растворителя

В качестве инертных растворителей в особенности пригодны спирты, как метанол, этанол, изопропанол, н-бутанол или трет-бутанол, простые эфиры, как диизотропиловый эфир, тетрагидрофуран (ТГФ) или диоксан, простые гликолевые эфиры, как этиленгликольмонометилловый или — монометилловый простой эфир (метилгликоль или этилгликоль), этиленгликольдиметилловый простой эфир (диглимы), кетоны, как ацетон или бутанон, нитрилы, как ацетонитрил, нитросоединения, как нитрометан или нитробензол, сложные эфиры, как этилацетат или гексаметилтриамид фосфорной кислоты (гексаметапол), сульфоксиды, как диметилсульфоксид (ДМСО), хлорированные углеводороды, как дихлорметан, хлороформ, трихлорэтилен, 1,2-дихлорэтан или тетрагидрид углерода, углеводороды, как бензол, толуол или ксилол. Далее, пригодны смеси этих растворителей друг с другом

Особенно предпочтительный вариант состоит в том, что вещества, без добавки растворителей, прямо сплавляют вместе при температурах 100-400°C, особенно предпочтительно при 100-200°C

Производные с первичной или вторичной аминогруппой (R^1 и/или $R^2 = H$) целесообразно вводят во взаимодействие в защищенной форме, независимо от того, проводится ли реакция в присутствии растворителя или в расплаве

В качестве защитных групп принимают во внимание обычные защитные для аминогруппы группы, которые применяются, например, в химии пептидов. Некоторыми характерными группами являются, например, 2-алкокси-этокси-метил, как 2-метокси-этокси-метил (МЭМ), отщепляется, например, с помощью $ZnBr_2$ или $TiCl_4$ в дихлорметане), или 2-триалкилсилил-этокси-метил, как 2-триметилсилил-этокси-метил ("СЭМ", отщепляется, например, с помощью F-ионов). Особенно предпочтителен, правда, трет-бутоксикарбонил ("БОК", отщепляется с помощью H^+)

Далее, в соединении формулы (I) один или несколько остатков R^1 , R^2 , R^3 и/или R^4 можно превращать в другие остатки R^1 , R^2 , R^3 и/или R^4

Например, можно H-атом путем галогенирования заменить на атом галогена или путем нитрования заменить на нитро-группу и/или нитро-группу восстановить до аминогруппы и/или амино-или гидроксильную группу алкилировать или ацилировать и/или бензильный остаток гидрогенилизировать (например, с помощью H_2 в присутствии катализатора, как палладий, или с помощью формиата аммония в метаноле)

Нитрование проводят при обычных условиях, например, с помощью смеси из концентрированной HNO_3 и концентрированной H_2SO_4 , при температурах 0-30°C

Галогенирование можно осуществлять, например, с помощью элементарного хлора или брома в одном из обычных инертных растворителей, при температурах примерно 0-30°C

Первичную или вторичную аминогруппу и/или OH-группу путем обработки с помощью алкилирующих средств можно превращать в соответствующую вторичную или третичную аминогруппу и/или алкоксильную группу. В качестве алкилирующих средств пригодны, например, соединения формул $A-Cl$, $A-Br$ или $A-J$, или соответствующие сложные эфиры серной кислоты или сульфослоны, как метилхлорид, метилбромид, метилиодид, диметил-сульфат, метил-п-толуолсульфонат. Далее, можно вводить, например, одну или две метильные группы с помощью формальдегида в присутствии муравьиной кислоты. Алкилирование целесообразно осуществлять в присутствии или отсутствии одного из указанных растворителей, например, как ДМФ, при температурах примерно 0° + примерно 120°C, причем также можно добавлять катализатор, предпочтительно основание, как трет-бутилат калия или NaH

В качестве ацилирующих средств для ацилирования Мино- или гидроксильных групп целесообразно пригодны галогениды (например, хлориды или бромиды) или ангидриды карбоновых кислот формулы $Ac-OH$, например, ацетангидрид, пропеонхлорид, изобутирилбромид, смешанный ангидрид муравьиной и уксусной кислот, бензоилхлорид. При ацилировании возможна добавка основания, как пиридин или триэтиламин. Ацилируют целесообразно в присутствии или отсутствии инертного растворителя, например, углеводорода, как толуол, нитрила, как ацетонитрил, амида, как ДМФ, или избытка третичного основания, как пиридин или триэтиламин, при температурах примерно 0-160°C, предпочтительно при 20-120°C

Формилирование также осуществляют с помощью муравьиной кислоты в присутствии пиридина

Основание формулы (I) с помощью кислоты можно переводить в соответствующую соль при соединении кислоты. Для этого превращения принимают во внимание кислоты, которые дают физиологически приемлемые соли. Так, можно применять неорганические кислоты, например, как серная кислота, азотная кислота, галогеноводородные кислоты, как соляная или бромоводородная кислота, фосфорные кислоты, как ортофосфорная кислота, сульфаминовая кислота, далее, органические кислоты, в особенности алифатические, алициклические, арилатические, 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, пимелиновая кислота, фумаровая 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-гидроксизетансульфокислота, бензолсульфокислота, п-толуолсульфокислота, нафталин-моно- и -ди-сульфокислоты, лаурилсерная кислота

Соединения формулы (I) и их физиологически приемлемые соли могут применяться для приготовления фармацевтических композиций, в особенности нехимическим путем. При этом их вместе по меньшей мере с одним твердым, жидким и/или полужидким носителем или вспомогательным веществом и в случае необходимости в комбинации с одним или несколькими другими биологически активными веществами можно переводить в природную дозировочную форму

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 могут применяться в качестве лекарственных средств в медицине человека или ветеринарии. В качестве носителей принимают во внимание органические или неорганические вещества, которые пригодны для кишечного, 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 (кишечного) 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, желе, пульверизируемые препараты, пены, аэрозоли, растворы (например, растворы в спиртах, как этанол или изо-

пропанол, ацетонитрила, ДМФ, диметилацетамида, 1,2-пропандиола или их смеси друг с другом и/или с водой) или порошки. Новые соединения также можно лиофилизировать и полученные лиофилизаты применять, например, для приготовления препаратов для инъекций. В особенности для топического применения принимают во внимание также липосомальные композиции. Указанные композиции могут быть стерилизованы и/или могут содержать вспомогательные вещества, как желирующие средства, консерванты, стабилизаторы и/или смачиватели, эмульгаторы, соли для влияния на осмотическое давление, буферные вещества, красители, вкусовые и/или ароматизирующие вещества. Если желательно, они могут также 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, кошки, крысы или мыши, и применять при терапевтической обработке организма человека или животного, а также при борьбе с заболеваниями, в особенности при терапии и/или профилактике нарушений сердечно-сосудистой системы. Поэтому они пригодны для лечения аритмии, в особенности, когда они возникают вследствие недостатка кислорода, стенокардии, инфарктов, ишемии нервной системы, как, например, инсульт или отек головного мозга, шоковых состояний и для профилактики

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

При этом предлагаемые согласно изобретению вещества, как правило, вводятся 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 примерно 0,0001-0,1, в особенности 0,0003-0,01 мг/кг веса тела. Специальная доза для каждого определенного пациента, однако, зависит от самых различных факторов, например, от эффективности используемого специального соединения, от возраста, веса тела, общего состояния здоровья, пола, стоимости, момента и пути введения, от скорости выделения, комбинации лекарственных средств и тяжести соответствующего заболевания, которое имеет значение для терапии. Предпочтительно оральное введение

В нижеследующих примерах выражение "обычная обработка" обозначает

если необходимо, добавляют воду, экстрагируют с помощью органического растворителя, как этилацетат, отделяют, органическую фазу сушат над сульфатом натрия, отфильтровывают, выпаривают и очищают путем хроматографии и/или кристаллизации

Ниже, как в вышеуказанные, все значения температуры даны в °C

Пример I

Раствор 550 мг метилового эфира 3-метилсульфонил-4-(4-БОК-аминопиперидино)-бензойной кислоты (т пл = 149°-150°C) получается путем взаимодействия 3-метилсульфонил-4-хлорбензойной кислоты с 4-БОК-аминопиперидином в расплаве в последующей этерификации до сложного эфира продукта с помощью метилиодида с K_2CO_3 в диметилформамиде (МДФ) и 383 мг гуанидина в 6 мл метанола (абсолютного) перемешивают в течение 45 минут при 60°C. После удаления растворителя в обычной обработке получают N-диаминометилден-3-метилсульфонил-4-(4-БОК-амино-пиперидино)-бензамид. Т пл = 224°-226°C.

Аналогичным образом, путей введения во взаимодействие гуанидина

с метиловым эфиром 3-аминосульфонила-4-(4-БОК-амино-пиперидино)-бензойной кислоты получают 3-аминосульфонила-4-(4-БОК-амино-пиперидино)-бензоилгуанидин,

с метиловым эфиром 3-метилсульфонил-4-(4-N, N-диметил-амино-пиперидино) бензойной кислоты получают N-диаминометилден-3-метилсульфонил-4-(4-N, N-диметил-амино-пиперидино) бензамид, т пл 249°-252°C,

с метиловым эфиром 3-метилсульфонил-4-(4-БОК-амино-пиперидино) -5-хлор-бензойной кислоты получают N-диаминометилден-3-метилсульфонил-4-(4-БОК-амино-пиперидино)-5-хлорбензамид,

с метиловым эфиром 2-(4-БОК-аминопиперидино)-5-метилсульфо-нилбензойной кислоты получают N-диаминометилден-2-(4-БОК-аминопиперидино)-5-метилсульфонилбензамид,

с метиловым эфиром 3-метилсульфонил-4-(4-БОК-4-N-метиламино-пиперидино) бензойной кислоты получают N-диаминометилден-3-метилсульфонил-4-(4-БОК-4-N-метиламинопиперидино)-бензамид,

с метиловым эфиром 3-(4-БОК-аминопиперидино)-5-метилсульфонилбензойной кислоты получают N-диаминометилден-3-(4-БОК-аминопиперидино)-5-метилсульфонил-бензамид,

с метиловым эфиром 3-(4-БОК-аминопиперидино)-4-метилсульфонил-бензойной кислоты получают N-диаминометилден-3-(4-БОК-аминопиперидино)-4-метилсульфонилбензамид,

с метиловым эфиром 3-(4-БОК-аминопиперидино)-4(2-хлорфенокси)-бензойной кислоты получают N-диаминометилден-3-(4-БОК-аминопиперидино)-4(2-хлорфенокси)-бензамид,

с метиловым эфиром 3-(4-БОК-аминопиперидино)-4-хлорбензойной кислоты получают N-диаминометилден-3-(4-БОК-аминопиперидино)-4-хлорбензамид,

с метиловым эфиром 2-метилсульфонил-4-(4-БОК-амино-пиперидино)-бензойной кислоты получают N-диаминометилден-2-метилсульфонил-4-(4-БОК-амино-пиперидино) бензамид,

с метиловым эфиром 2-(4-БОК-аминопиперидино)-3-метилсульфонил-бензойной кислоты получают N-диаминометилден-2-(4-БОК-аминопиперидино)-3-метилсульфонил-бензамид,

с метиловым эфиром 3-метилсульфонил-4-(4-

пирролидино-пиперидино)-бензойной кислоты получают N-диаминометилден-3-метилсульфо-нил-4-(4-пирролидино-пиперидино)-бензамид, т пл 255°C,

с метиловым эфиром 2-(4-БОК-аминопиперидино)-6-метилсульфонил-бензойной кислоты получают N-диаминометилден-2-(4-БОК-аминопиперидино)-6-метилсульфонил-бензамид,

с метиловым эфиром 3-аминосульфонила-4-метил-5-(4-БОК-амино-пиперидино)-бензойной кислоты получают 3-аминосульфонила-4-метил-5-(4-БОК-амино-пиперидино)-бензоилгуанидин,

с метиловым эфиром 2-метилсульфонил-3-(4-БОК-амино-пиперидино)-бензойной кислоты получают N-диаминометилден-2-метилсульфонил-3-(4-БОК-амино-пиперидино)-бензамид,

с метиловым эфиром 2-метилсульфонил-5-(4-БОК-амино-пиперидино)-бензойной кислоты получают N-диаминометилден-2-метилсульфонил-5-(4-БОК-амино-пиперидино)-бензамид,

с метиловым эфиром 2-(2-хлорфенокси)-3-(4-БОК-амино-пиперидино)-бензойной кислоты получают N-диаминометилден-2-(2-хлорфенокси)-3-(4-БОК-амино-пиперидино)-бензамид,

с метиловым эфиром 2-(2-хлорфенокси)-5-(4-БОК-амино-пиперидино)-бензойной кислоты получают N-диаминометилден-2-(2-хлорфенокси)-5-(4-БОК-амино-пиперидино)-бензамид,

с метиловым эфиром 3-(4-БОК-аминопиперидино)-5-(2-хлорфенокси) бензойной кислоты получают N-диаминометилден-3-(4-БОК-аминопиперидино)-5-(2-хлорфенокси)-бензамид,

с метиловым эфиром 3-метилсульфонил-4-(4-пиперидино-пиперидино) бензойной кислоты получают N-диаминометилден-3-метилсульфонил-4-(4-пиперидино-пиперидино)-бензамид, т пл 255°C.

Пример 2

Аналогично примеру I, исходя из метилового эфира 3-метилсульфонил-4-[4-(3-N-метил-2,3-дигидро-бензимидазол-2-он-1-ил)-пиперидино]-бензойной кислоты [получается путем взаимодействия 3-метилсульфонил-4-хлорбензойной кислоты с 4-(3-N-метил-2,3-дигидро-бензимидазол-2-он-1-ил)-пиперидином в расплаве и последующей этерификации до сложного эфира продукта с помощью метилиодида с K_2CO_3 в диметилформамиде (ДМФ)] путем введения во взаимодействие с гуанидином получают 1-[1-(4-диаминометилден-карбамоил-2-метилсульфонил-фенил)-пиперидин-4-ил]-2, 3-дигидро-3-метил-бензимидазол-2-он, из которого после обработки с помощью разбавленного водного раствора HCl получают соответствующий гидрохлорид гидрохлорид. Т пл = 217°-220°C.

Аналогичным образом, путем взаимодействия гуанидина с метиловым эфиром 3-метилсульфонил-4-[4-(3-оксо-пирролидино)-пиперидино] бензойной кислоты получают N-диаминометилден-3-метилсульфонил-4-[4-(2-оксо-пирролидино)-пиперидино]-бензамид.

Пример 3

3, 4g N-диаминометилден-3-метилсульфонил-4-(4-БОК-амино-пиперидино)-бензамида (т пл 224°-226°C) растворяют в 2 N растворе HCl в диоксане

и перемешивают 1,5 часа при комнатной температуре. Затем кристаллический остаток отсасывают и получают, после промывки диоксаном, N-диаминометил-3-метилсульфонил-4-(4-аминопиперидино)-бензамид-тригидро-хлорид. Тпл = 232°-240°C.

Аналогичным образом путем удаления БОК-защитных групп

из N-диаминометил-3-метилсульфонил-4-(4-БОК-амино-пиперидино)-бензамида получают N-диаминометил-3-аминосульфони-4-(4-аминопиперидино)-бензамид, тпл 240°C (разложение),

из N-диаминометил-3-метилсульфонил-4-(4-БОК-амино-пиперидино)-5-хлорбензамида получают N-диаминометил-3-метилсульфонил-4-(4-аминопиперидино)-5-хлорбензамид-дигидрохлорид, тпл 230°C,

из N-диаминометил-2-(4-БОК-аминопиперидино)-5-метилсульфонил-бензамида получают N-диаминометил-2-(4-аминопиперидино)-5-метилсульфонил-бензамид-дигидрохлорид, тпл 305°-310°C,

из N-диаминометил-3-(4-БОК-аминопиперидино)-5-метилсульфонил-бензамида получают N-диаминометил-3-(4-аминопиперидино)-5-метилсульфонилбензамид,

из N-диаминометил-3-(4-БОК-аминопиперидино)-4-метил-5-метилсульфонил-бензамида получают N-диаминометил-3-(4-аминопиперидино)-4-метил-5-метилсульфонил-бензамид,

из N-диаминометил-3-(4-БОК-аминопиперидино)-4-метилсульфонил-бензамида получают N-диаминометил-3-(4-аминопиперидино)-4-метилсульфонил-бензамид-дигидрохлорид, тпл 225°C,

из N-диаминометил-3-(4-БОК-аминопиперидино)-4-(2-хлорфенокси)-бензамида получают N-диаминометил-3-(4-аминопиперидино)-4-(2-хлорфенокси) бензамид,

из N-диаминометил-3-(4-БОК-аминопиперидино)-4-хлорбензамида получают N-диаминометил-3-(4-аминопиперидино)-4-хлорбензамид,

из N-диаминометил-3-метилсульфонил-4-(4-БОК-4-П-метиламино-пиперидино)-бензамида получают N-диаминометил-3-метилсульфонил-4-(2-N-метиламино-пиперидино)-бензамид, тпл 245°-248°C,

из N-диаминометил-2-метилсульфонил-4-(4-БОК-амино-пиперидино)-бензамида получают N-диаминометил-2-метилсульфонил-4-(4-аминопиперидино)-бензамид,,

из N-диаминометил-2-(4-БОК-аминопиперидино)-3-метилсульфонил-бензамида получают N-диаминометил-2-(4-аминопиперидино)-3-метилсульфонил-бензамид,

из N-диаминометил-2-(4-БОК-аминопиперидино)-6-метилсульфонил-бензамида получают N-диаминометил-2-(4-аминопиперидино)-6-метилсульфонил-бензамид,

из N-диаминометил-3-аминосульфони-4-метил-5-(4-БОК-амино-пиперидино)-бензамида получают N-диаминометил-3-аминосульфони-4-метил-5-(4-аминопиперидино)-бензамид,

из N-диаминометил-2-метилсульфонил-3-(4-

БОК-амино-пиперидино)-бензамида получают N-диаминометил-2-метилсульфонил-3-(4-аминопиперидино)-бензамид,

из N-диаминометил-2-метилсульфонил-5-(4-БОК-амино-пиперидино)-бензамида получают N-диаминометил-2-метилсульфонил-5-(4-аминопиперидино)-бензамид,

из N-диаминометил-2-(2-хлорфенокси)-3-(4-БОК-амино-пиперидино)-бензамида получают N-диаминометил-2-(2-хлорфенокси)-3-(4-аминопиперидино)-бензамид,

из N-диаминометил-2-(2-хлорфенокси)-5-(4-БОК-амино-пиперидино)-бензамида получают N-диаминометил-2-(2-хлорфенокси)-5-(4-аминопиперидино)-бензамид,

из N-диаминометил-3-(4-БОК-аминопиперидино)-5-(2-хлорфенокси)-бензамида получают N-диаминометил-3-(4-аминопиперидино)-5-(2-хлорфенокси)-бензамид

Пример 4

3,9г N-Диаминометил-3-метилсульфонил-4-(4-аминопиперидино)-бензамид-тригидрохлорида (тпл 232-240°C) растворяют в 50 мл воды и с помощью 1N раствора NaOH устанавливают pH = 12 и перемешивают. Образовавшийся осадок отсасывают, промывают с помощью 5 мл воды и высушивают при 50°C. Получают N-диаминометил-3-метилсульфонил-4-(4-аминопиперидино)-бензамид. Тпл 239-241°C.

Пример 5

2,5г N-Диаминометил-3-метилсульфонил-4-(4-аминопиперидино)-бензамида (тпл 239-241°C) суспендируют в 75мл воды и при перемешивании смешивают с 14,7мл 1N HCl. После удаления растворителя и лиофилизации получают N-диаминометил-3-метилсульфонил-4-(4-аминопиперидино)-бензамид-дигидрохлорид. Тпл > 260°C.

Аналогичным образом, исходя из соответствующих оснований, получают,

N-диаминометил-3-метилсульфонил-4-(4-N,N-диметиламино-пиперидино)-бензамид-дигидрохлорид, тпл 198-206°C.

N-диаминометил-3-метилсульфонил-4-(4-пиперамидо-пиперамидо)-бензамид-дигидрохлорид тпл > 250°C,

3-аминосульфони-4-(4-аминопиперамидо)-бензоилгуаниди-дигидрохлорид, тпл 240°C,

N-диаминометил-3-метилсульфонил-4-(4-пиперамидо-пиперамидо)-бензамид-дигидрохлорид тпл > 250°C,

N-диаминометил-3-метилсульфонил-4-(4-N-метиламино-пиперамидо)-бензамид-дигидрохлорид тпл > 255°C,

Примор 6

2,1 г N-диаминометил-3-метилсульфонил-4-фтор-бензамида [получается путем взаимодействия метилового эфира 3-метилсульфонил-4-фтор-бензойной кислоты с гуанидином] сплавляют вместе с 7,0г 4-БОК-амино-пиперидина при 150°C. После времени расплавления 1,3 часа, смесь охлаждают и остаток после сплавления растворяют в 10 мл смеси дихлорметана с метанолом. Обычная обработка и хроматография на силикагеле (этилацетат/метанол) дают N-диаминометил-3-

метилсульфонил-4-(4-БОК-амино-пиперидино)-бензамид Тпл 225-226°C

Пример 7

1,0г 3-метилсульфонил-4-(4-БОК-амино-пиперидино)-бензойной кислоты получают путем взаимодействия метилового эфира 3-метилсульфонил-4-фтор-бензойной кислоты с 4-БОК-амино-пиперидином и последующего омыления продукта до свободной кислоты растворяют в 15мл 1-метилпирролидона, смешивают с 0,67г 1-метил-2-хлорпиперидинийхлорида и перемешивают в течение 15 минут. Затем добавляют 0,9г гуанидинийхлорида, а также 2,6мл диизоприпилэтиламина и перемешивают 1 час при комнатной температуре. После обычной обработки и после хроматографии на силикагеле (флэш-хроматография, этилацетат/ 10% метанола) получают

N-диаминометилен-3-метилсульфонил-4-(4-БОК-амино-пиперидино)-бензамид

Пример 8

Аналогично примеру 7, путем введения во взаимодействие 3-метилсульфонил-4-(4-ацетамидо-пиперидино)-бензойной кислоты с гуанидинийхлоридом получают N-диаминометилен-3-метилсульфонил-4-(4-ацетамидо-пиперидино)-бензамид-гидрохлорид Тпл 199-203°C

Аналогичным образом, путем введения во взаимодействие с гуанидинийхлоридом, исходя из 3-метилсульфонил-4-(4-бензамидо-пиперидино)-бензойной кислоты получают N-диаминометилен-3-метилсульфонил-4-(4-бензамидо-пиперидино) бензамид, тпл 106-110°C,

из 3-метилсульфонил-4-(4-[4-пиридил-карбоксамидо]-пиперидино)-бензойной кислоты, получают N-диаминометилен-3-метилсульфонил-4-[4-(4-пиридил-карбоксамидо)-пиперидино]-бензамид,

из 3-метилсульфонил-4-(4-формамино-пиперидино)-бензойной кислоты, получают N-диаминометилен-3-метилсульфонил-4-(4-формамино-пиперидино)-бензамид,

из 3-метилсульфонил-4-[3-(4-пиридил-карбоксамидо)-пиперидино]-бензойной кислоты получают диаминометилен-3-метилсульфонил-4-[3-(4-пиридил-карбоксамидо)-пиперидино]-бензамид,

из 3-метилсульфонил-4-(4-п-хлор-бензамидо-пиперидино)-бензойной кислоты, получают N-диаминометилен-3-метилсульфонил-4-(4-п-хлор-бензамидо-пиперидино)-бензамид,

из 3-метилсульфонил-4-[4-(2,4-диметокси-бензамидо)-пиперидино]-бензойной кислоты, получают N-диаминометилен-3-метилсульфонил-4-[4-(2,4-диметокси-бензамидо)-пиперидино]-бензамид,

из 3-метилсульфонил-4-[4-(2,4-дихлор-бензамидо)-пиперидино]-бензойной кислоты, получают N-диаминометилен-3-метилсульфонил-4-[4-(2,4-дихлор-бензамидо)-пиперидино]-бензамид,

из 3-метилсульфонил-4-[4-(2-метокси-4-хлор-бензамидо)-пиперидино]-бензойной кислоты, получают N-диаминометилен-3-метилсульфонил-4-[4-(2-метокси-4хлор-бензамидо)-пиперидино]-бензамид

Пример 9

Аналогично примеру 1 путем взаимодействия метилового эфира 2-метил-4-(4-БОК-амино-пиперидино)-5-метилсульфонил-бензойной кислоты с гуанидином получают N-диаминометилен-2-метил-4-(4-БОК-амино-пиперидино)-5-метилсульфонил-бензамид

Аналогичным образом путем взаимодействия гуанида с метиловым эфиром 2-этил-4-(4-БОК-амино-пиперидино)-5-метилсульфонил-бензойной кислоты получают N-диаминометилен-2-этил-4-(4-БОК-амино-пиперидино)-5-метилсульфонил-бензамид,

с метиловым эфиром 2-трифторметил-4-(4-БОК-амино-пиперидино)-5-метилсульфонил-бензойной кислоты получают N-диаминометилен-2-трифторметил-4-(4-БОК-амино-пиперидино)-5-метилсульфонил-бензамид,

с метиловым эфиром 2-хлор-4-(4-БОК-амино-пиперидино)-5-метилсульфонил-бензойной кислоты получают N-диаминометилен-2-хлор-4-(4-БОК-амино-пиперидино)-5-метилсульфонил-бензамид,

с метиловым эфиром 2-БОК-амино-4-(4-БОК-амино-пиперидино)-5-метилсульфонил-бензойной кислоты получают N-диаминометилен-2-БОК-амино-4-(4-БОК-амино-пиперидино)-5-метилсульфонил-бензамид,

с метиловым эфиром 2-циан-4-(4-БОК-амино-пиперидино)-5-метилсульфонил-бензойной кислоты получают N-диаминометилен-2-циан-4-(4-БОК-амино-пиперидино)-5-метилсульфонил-бензамид,

с метиловым эфиром 2-гидрокси-4-(4-БОК-амино-пиперидино)-5-метилсульфонил-бензойной кислоты получают N-диаминометилен-2-гидрокси-4-(4-БОК-амино-пиперидино)-5-метилсульфонилбензамид,

с метиловым эфиром 3-трифторметил-4-(4-БОК-амино-пиперидино)-бензойной кислоты получают N-диаминометилен-3-трифторметил-4-(4-БОК-амино-пиперидино)-бензамид-тригидрохлорид,

с метиловым эфиром 2-метокси-4-(4-БОК-амино-пиперидино)-5-метилсульфонил-бензойной кислоты получают N-диаминометилен-2-метокси-4-(4-БОК-амино-пиперидино)-5-метилсульфонил бензамид,

с метиловым эфиром 3-метилсульфонил-4-(4-БОК-амино-пиперидино)-5-нитробензойной кислоты получают N-диаминометилен-3-метилсульфонил-4-(4-БОК-амино-пиперидино)-5-нитро-бензамид

Пример 10

Аналогично примеру 3, путей удаления БОК-защитных групп исходя

из N-диаминометилен-2-этил-4-(4-БОК-амино-пиперидино)-5-метилсульфонил-бензамида, получают N-диаминометилен-2-этил-4-(4-амино-пиперидино)-5-метилсульфонил-бензамид,

из N-диаминометилен-2-трифторметил-4-(4-БОК-амино-пиперидино)-5-метилсульфонил-бензамида, получают N-диаминометилен-2-трифторметил-4-(4-амино-пиперидино)-5-метилсульфонил-бензамид,

из N-диаминометилен-2-хлор-4-(4-БОК-амино-пиперидино)-5-метилсульфонил-бензамида, получают N-диаминометилен-2-хлор-4-(4-амино-

пиперидино)-5-метилсульфонил-бензамид-дигидрохлорид, т пл 302-305°C,

из N-диаминотилеи-2-БОН-амино-4-(4-БОН-амино-пиперидино)-5-метилсульфонил-бензаида, получают N-диаминотилеи-2-амино-4-(4-амино-пиперидино)-5-метилсульфонил-бензамид,

из N-диаминотилеи-3-трифторметил-4-(4-БОН-амино-пиперидино)-бензаида, получают N-диаминотилеи-3-трифторметил-4-(4-амино-пиперидино)-бензамид-тригидрохлорид, т пл 235°C,

из N-диаминотилеи-2-метил-4-(4-БОН-амино-пиперидино)-5-метилсульфонил-бензаида, получают N-диаминотилеи-2-метил-4-(4-амино-пиперидино)-5-метилсульфонил-бензамид-дигидрохлорид, т пл 305-310°C,

из N-диаминотилеи-2-циан-4-(4-БОН-амино-пиперидино)-5-метилсульфонил-бензаида, получают N-диаминотилеи-2-циан-4-(4-амино-пиперидино)-5-метилсульфонил-бензамид,

из N-диаминотилеи-2-гидрокси-4-(4-БОН-амино-пиперидино)-5-метилсульфонил-бензаида, получают N-диаминотилеи-2-гидрокси-4-(4-амино-пиперидино)-5-метилсульфонил-бензамид,

из N-диаминотилеи-2-метокси-4-(4-БОН-амино-пиперидино)-5-метилсульфонил-бензаида, получают N-диаминотилеи-2-метокси-4-(4-амино-пиперидино)-5-метилсульфонил-бензамид-дигидрохлорид, т пл 270°C,

из N-диаминотилеи-3-метилсульфони-4-(4-БОН-амино-пиперидино)-5-нитро-бензаида, получают N-диаминотилеи-3-метилсульфони-4-(4-амино-пиперидино)-5-нитробензамид-дихлорид, т пл 264°C

Нижеследующие примеры относятся к фармацевтическим композициям

Пример А Стекланные емкости с препаратом для инъекции

В растворе 100г биологически активного вещества формулы (1) и 5г динатрийгидрофосфата в 3л дважды перегнанной вода с помощью 2Н соляной кислоты устанавливают рН » 6,5, раствор стерильно фильтруют, заполняют им емкости для препарата для инъекции, лиофилизируют в стерильных условиях и стерильно закрывают. Каждая емкость с препаратом для инъекции содержит 5мг биологически активного вещества

Пример Б, Свечи

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

Пример В Раствор

Готовят раствор из 1г биологически активного вещества формулы (1), 9,38г $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, 28,48г $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$ и 0,1г бензальконийхло-

рида в 940мл дважды перегнанной воды. Устанавливают рН = 6,8, доливают до общего объема 1л и стерилизуют путем облучения. Этот раствор можно применять, например, в виде глазных капель

Пример Г Мазь

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

Пример Д Таблетка

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

Пример Е Драже

Аналогично примеру Д прессуют таблетки, которые затем обычным образом покрывают покрытием из сахарозы, картофельного крахмала, талька, траганта и красителя

Пример Ж Капсулы

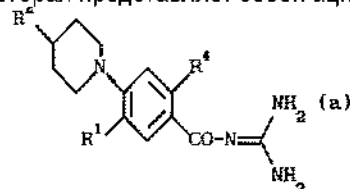
2кг биологически активного вещества формулы (1) обычным образом вносят в капсулы из твердой желатины, так, что каждая капсула содержит 20мг биологически активного вещества

Пример З Ампулы

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

Фармакологические данные

Исследовали биологическую активность 4-амино-1-пиперидил-бензоилгуанидинов общей формулы (а), а также амилорида формулы (б), которая представляет собой ацилгуанидин



Исследование Na^+/H^+ - обмена проводилось на выделенных эритроцитах кроликов согласно методу, описанному L Counillon и др., Mol pharmacol, 44,1041 - 1045 (1993) и W Scholz и др., J Pharmacol, 109, 562- 568(1993). Ингибирование Na^+/H^+ - обмена представлено значением IC 50 в наномолярной концентрации

Получение и выделение эритроцитов кроликов проводили в соответствии с методом, описанным N Escobar и др. J Membrane Biol, 120, 41 - 49 (1991)

Полученные данные представлены в таблице (сокращения Me = метил, Ph= фенил)

примеры	$T_{пл}$ [°C]	R^1	R^2	R^3	R^4	фарм данные
						IC50 [нМ]
1,6	224 - 226	$-\text{SO}_2\text{Me}$	$-\text{NH-BOC}$	H	H	330

примеры	T _{пл} [°C]	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	фарм данные
4	239-241	-SO ₂ Me	-NH ₂	H	H	160
2	217-220	-SO ₂ Me	2,3-дигидро-3-метил-бензимидазол-2-он-1-ил	H	H	130
8	199-203	-SO ₂ Me	-NH-CO-Me	H	H	130
5	198-206	-SO ₂ Me	-Nme ₂	H	H	120
8	106-110	-SO ₂ Me	-NHCOPh	H	H	100
3	230	-SO ₂ Me	-NH ₂	Cl	H	220
1	255-256	-SO ₂ Me	-пиперидино	H	H	140
1	>255	-SO ₂ Me	-пирролидино	H	H	70
10	264	-SO ₂ Me	-NH ₂	NO ₂	H	90
10	235	-NH ₂	-CF ₃	H	H	24
3	245-248	-SO ₂ Me	-NHMe	H	H	150
10	302-305	-SO ₂ Me	4-NH ₂	H	Cl	20
10	305-310	-SO ₂ Me	4-NH ₂	H	Me	7
10	270	-SO ₂ Me	4-NH ₂	H	OMe	73
амилорид						1200