



УКРАЇНА

(19) UA (11) 44238 (13) C2

(51) B C07C63/06, 311/16, 311/29, 255/61,
279/10, A61K31/155, 31/235МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД(54) ОРТОЗАМІЩЕНІ ПОХІДНІ БЕНЗОЙНОЇ КИСЛОТИ, СПОСІБ ЇХ ОДЕРЖАННЯ (ВАРІАНТИ), СПОСІБ
ОДЕРЖАННЯ ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ КОМПОЗИЦІЇ

1

2

(21) 95083919

(22) 23 08 1995

(24) 15 02 2002

(31) P 44 30 212 6

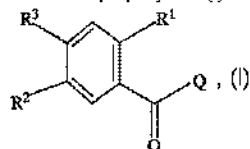
(32) 28 08 1994

(33) DE

(46) 15 02 2002, Бюл. № 2, 2002 р

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

(73) МЕРК ПАТЕНТ ГМБХ, DE

(56) EP 4167499, 1991 Машковский М.Д. Лекарст-
венные средства -М Медицина 1986 т 1, с 418(57) 1 Ортозамещенные производные бензойной
кислоты формулы (I)

где

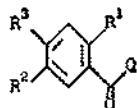
 $\text{R}^1 - \text{A}$, гал (гал- обозначает $\text{F}, \text{Cl}, \text{Br}$) или
 $-\text{X}-\text{R}^4$, $\text{R}^2 - -\text{SO}_n - \text{R}_6$ или $-\text{SO}_2\text{NR}^4\text{R}^5$, $\text{R}^3 - \text{CN}$ или Hal , $\text{Q} - -\text{N}=\text{C}(\text{NH}_2)_2, \text{OA}$ или OH , $\text{R}^4 - \text{H}$ или A , $\text{R}^5 - \text{H}$ или A , $\text{R}^6 - \text{A}$, A - алкил с 1-6 атомами углерода, $\text{X}-\text{O}$ или NR^5 , $n = 2$,а также их физиологически совместимые соли, а
указанное соединение представляет собой Na^+/H^+ антипорт2 Производные по п. 1, представляющие собой N-
диаминометилен-2-метил-4-бром-5-метилсульфонилбензамид, N-диаминометилен-2-
метил-4-хлор-5-метилсульфонилбензамид, N-
диаминометилен-2-метил-4-циан-5-
метилсульфонилбензамид, N-диаминометилен-2-
этил-4-бром-5-метилсульфонилбензамид, N-
диаминометилен-2-этил-4-хлор-5-
метилсульфонилбензамид, N-диаминометилен-2-
метил-4-фтор-5-метилсульфонилбензамид, N-
диаминометилен-2-этил-4-фтор-5-
метилсульфонилбензамид, а также их физиологи-
чески совместимые соли3 Способ получения ортозамещенных производ-
ных бензойной кислоты формулы (I) по п. 1, где
 $\text{Q} - \text{OH}$, отличающийся тем, что сложный эфир
формулы (I), в котором Q означает OA и R^1, R^2 и R^3 имеют значения по п. 1, омыляют4 Способ получения ортозамещенных производ-
ных бензойной кислоты формулы (I) по п. 1, где
 $\text{Q} - \text{OA}$ или $-\text{N}=\text{C}(\text{NH}_2)_2$, отличающийся
тем, что карбоновую кислоту формулы (I), в кото-
рой $\text{Q} - \text{OH}$ и R^1, R^2 и R^3 имеют указанные в
п. 1 значения, этерифицируют или переводят в
ацилгуанидин5 Способ получения ортозамещенных производ-
ных бензойной кислоты формулы (I) по п. 1, отли-
чающийся тем, что соединение формулы (I) пе-
реводят путем обработки кислотой или
основанием в его физиологически совместимые
соли6 Способ получения фармацевтической компози-
ции, обладающей кардиозащитным действием,
путем смешения активного вещества с по мень-
шей мере одним твердым, жидким или полужид-
ким носителем или вспомогательным компонен-
том, отличающийся тем, что в качестве
активного вещества используют соединение фор-
мулы (I) по п. 1, где $\text{Q} - -\text{N}=\text{C}(\text{NH}_2)_2, \text{OA}$
и/или одну из его физиологически совместимых
солей

(13) C2

(11) 44238

(19) UA

Изобретение относится к ортозамещенным производным бензойной кислоты формулы I



где R^1 - A, Hal, $-X-R^4$,
 R^2 - $-SO_n-R^6$ или $-SO_2NR^4R^5$,
 R^3 - CN, Hal,
 Q - $-N=C(NH_2)_2$, OA, OH,
 R^4 означает H, A,
 R^5 - H или A,
 R^6 - A,
 A - алкил с 1-6 C-атомами,
 X - O, или NR^5 ,

$n = 2$, а также фармацевтически совместимые соли этих производных

В основу данного изобретения поставлена задача изыскать новые соединения с ценными свойствами, в частности такие, которые пригодны для изготовления лекарственных средств или в качестве промежуточных продуктов для изготовления прочих активных веществ

Оказалось, что соединения формулы I, в частности такие, в которых Q означает $-N=C(NH_2)_2$, и их физиологически совместимые соли при хорошей совместимости обладают ценными фармакологическими свойствами

Далее соединения формулы I особенно пригодны в качестве промежуточных продуктов, пригодных для использования при синтезе других, не заявленных здесь ингибиторов клеточного Na^+/H^+ антипорта типа ацилгуанидина

Под этими новыми соединениями имеются в виду ингибиторы такого типа, которые в качестве активного начала тормозят механизм обмена вышеуказанных ионов натрия и водорода в клетках (см Dusing et al, Med Klin 87, 378-384 (1992)) и тем самым являются хорошими препаратами против аритмии, пригодными, в частности, для лечения аритмии различных видов, обусловленных недостатком кислородного питания

Наиболее известным активным веществом группы ацилгуанидинов является амилорид. Однако это вещество обладает, прежде всего, способностью понижать кровяное давление и мочегонным действием, что нежелательно, в частности, в лечении нарушений ритмики сердца, в то же время антиаритмическое действие этого вещества выражено лишь весьма слабо

Известны аналогичные по структуре соединения, например из патента EP 0416499

Соединения типа ацилгуанидина по данному изобретению обладают хорошим кардиозащитным действием и потому пригодны особенно для лечения инфарктов, их профилактики и для лечения стенокардии. Кроме того, они эффективны против всякого рода патологических гипоксических и ишемических нарушений, так что они пригодны для лечения обусловленных ими прямо или посредственно болезней. Такие активные вещества

хорошо пригодны в профилактических целях

С учетом защитного эффекта этих веществ при патологических гипоксических или ишемических ситуациях этим обусловлены и прочие возможности их применения при хирургических вмешательствах - для защиты органов тела оперируемых, временно находящихся в состоянии пониженного кровоснабжения, при пересадке органов для защиты извлекаемых органов, при ангиопластических хирургических вмешательствах на сердце или кровеносных сосудах, при ишемиях нервной системы, при терапии шоковых состояний, а также для превентивного предотвращения эссенциальной гипертонии

Кроме того, эти соединения можно применять в качестве терапевтических средств при таких заболеваниях, обусловленных пролиферацией клеток, как атеросклероз, поздние диабетические осложнения, опухолевые заболевания, фибротические заболевания, в частности легких, печени и почек, а также гипертрофии и гиперплазии органов. Далее они пригодны для диагностики болезней, сопровождающихся повышенной активностью натриево-водородного антипорта, например в эритроцитах, тромбоцитах или лейкоцитах

Активность таких соединений можно выявить посредством известных методов, описанных, например, в таких публикациях, как N Escobales and J Figeroa J Membrane Biol 120, 41-49 (1991), L Counillon, W Scholz, HJ Lang and J Pouyssegur Mol Pharmacol 44, 1041-1045 (1993)

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

Поэтому соединения формулы I, в частности, производные ацилгуанидина, могут быть применены как активное начало в лекарственных препаратах в медицине и в ветеринарии. Кроме того, они пригодны в качестве промежуточных продуктов для изготовления прочих активных веществ для лекарственных препаратов, в частности для таких, которые являются ингибиторами натриево-водородного клеточного антипорта

Предметом изобретения являются ортозамещенные производные бензойной кислоты формулы I, а также их физиологически совместимые соли

В приведенных здесь формулах A означает разветвленную или неразветвленную алкильную группу с 1-6, предпочтительно с 1-4 C-атомами, или более предпочтительно с 1, 2 или 3 атомами углерода, в частности метил и этил, далее предпочтительно пропил, изопропил, бутил, изобутил, далее предпочтительно втор бутил, трет бутил, пентил, изопентил (3-метилбутил), гексил или изогексил (4-метилпентил). В этой формуле R^1 означает предпочтительно A, причем A имеет вышеуказанные, особо предпочтительные значения, далее также предпочтительно OA, CF_3 , хлор, бром, NH_2 или CN, R^2 означает особенно предпочтительно SO_2A , SO_2NH_2 или CN, R^3 - предпочтительно фтор, но особенно предпочти-

тельно бром или хлор, а также А, особенно метил, CN или CHO, R^4 и R^5 означают предпочтительно независимо друг от друга H или A

Если R^4 и R^5 вместе означают алкилен, то алкиленовая группа является предпочтительно неразветвленной, в частности, предпочтительно $-(CH_2)_k$, причем $k = 4$ или 5 , однако предпочтительно и $-(CH_2)_2-O-(CH_2)_2$, $-(CH_2)_2-NH-(CH_2)_2$, $-(CH_2)_2-NA-(CH_2)_2$, $-(CH_2)_2-O(CH_2)_2$, $-CH_2NH-(CH_2)_2$ или $-CH_2-NA-(CH_2)_2$ или $-CO-(CH_2)_3$, $-CO-(CH_2)_4$ или $-CH_2-CO-(CH_2)_2$

Ph означает фенил, предпочтительно незамещенный или замещенный хлором, бромом, А, О, NH_2 , NHA , NA_2 или CF_3 ,

R^6 означает предпочтительно А, в частности метил или же незамещенный фенил,

R^7 и R^8 означают предпочтительно независимо друг от друга водород,

радикал X означает предпочтительно О или NH ,

Q означает $-N=C(NH_2)_2$, если речь идет об активных веществах с хорошими фармакологическими свойствами

Для случая особо пригодных промежуточных продуктов для синтеза активных веществ в структуре лекарственных препаратов Q означает, помимо гуанидинила, особо предпочтительно хлор, бром, OH или OA, а также $-O-CO-A$ или $-O-CO-Ph$,

Ac означает преимущественно алканоил 1-6 атомами углерода, в частности формил, ацетил, пропионил, бутирил, изобутирил, валероил или капронил, далее также предпочтительно бензоил, толуил или 1- или 2-нафтоил,

n означает предпочтительно 2

Как общее правило, все радикалы, многократно имеющиеся в этих соединениях, могут быть одинаковыми или различными

В соответствии с этим предметом данного изобретения являются, в частности, такие соединения формулы I, в которых по меньшей мере один из вышеназванных радикалов имеет одно из вышеназванных предпочтительных значений. Некоторые предпочтительные группы соединений могут соответствовать нижеприведенным формулам Ia-Ih, соответствующим формуле I и в которых не означенные подробно радикалы, имеют приведенные в формуле I значения, но в которых

- в формуле Ia R^1 означает А, и R означает $-SO_2-CH_3$ или $-SO_2-NH_2$ или $-SO_2-NA_2$,

- в формуле Ib R^1 означает А, хлор, бром, NH_2 , OH или О А и R^2 означает SO_2CH_3 ,

- в формуле Ic R^1 означает А, хлор или бром, и R^3 означает CN, CHO, хлор или бром,

- в формуле Id R означает SO_2-CH_3 , $-SO_2NH_2$ или SO_2-NA_2 и R^3 означает А, фтор, хлор, бром или CN,

- в формуле Ie R^2 означает А, R^2 - $-SO_2-CH_3$ и R^3 - А, фтор, хлор, бром или CN,

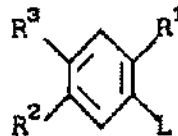
- формуле If R^1 означает А, R^2 - $-SO_2-NH_2$ или $-SO_2N(CH_3)_2$ и R^3 - А, фтор, хлор или бром,

- в формуле Ig R^1 означает CH_3 или C_2H_5 , R^3 - фтор, хлор, бром, CHO или COA и $R_2-SO_2-CH_3$,

- в формуле Ih R^1 и R^3 независимо друг от друга означают Hal или CN. Далее предпочтительны такие соединения, в которых радикалы R^1 , R^2 и R^3 имеют предпочтительные значения в формулах Ia-

Ih, но в которых, однако, Q одновременно означает $-N=C(NH_2)_2$

Предметом изобретения является, кроме того, способ получения ортозамещенных производных бензойной кислоты вышеприведенной формулы I, а также их солей, отличающийся тем, что соединение формулы II



где R^1 , R^2 и R^3 имеют вышеуказанные значения и L означает CH_3 , CH_2OH , CHO или фенил, путем окисления преобразуют в соединение формулы I или тем, что соединение формулы II, в которой L означает CN, путем гидролиза преобразуют в соединение формулы I, или тем, что соединение формулы II, в которой R^2 - водород и L означает CO_2 , путем хлорсульфирования с последующим восстановлением и алкилированием преобразуют в соединение формулы I, или тем, что соединение формулы I выделяют из одного из его функциональных производных путем обработки сольволизующим или гидрогенизирующим средством, или тем, что

производные бензойной кислоты, соответствующие формуле I, в которой, однако, отсутствует один из радикалов R^1 , R^2 и R^3 , путем алкилирования, ацилирования, галогенирования или нитрирования переводят в соединение формулы I, или тем, что

один радикал R, R и/или Q преобразуют в другой радикал R^1 , R^2 , R^3 и/или О путем

- омыления сложного эфира формулы I или
- путем этерификации карбоновой кислоты формулы I и перевода в ангидрид или в кислотный галогенид или в ацилгуанидин, или

- путем каталитического гидрирования CN-группы, или

- путем гидролиза нитрильной группировки в карбамоильную или в кислотную группу, или

- путем преобразования нитрильной группы в тиокарбамоильную группу, а также тем, что

соединение формулы I путем обработки кислотой или основанием переводят в одну из его солей

Соединения формулы I в остальном получают известными способами, описанными в специальной литературе (см., например, такие стандартные публикации, как Houben-Weyl Methoden der organischen Chemie, Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart, Organic Reactions, John Wiley & Sons, Inc New York), а также в вышеназванной патентной заявке. В частности, их получают при таких условиях реакции, которые ранее известны и пригодны для вышеназванных преобразований. При этом возможно использование и самих по себе известных, не рассмотренных здесь подробно вариантов.

Исходные вещества могут быть получены при желании и in situ так, что их не выделяют из реакционной смеси, а сразу преобразуют в соединение формулы I.

В частности, соединения формулы I предпочтительно получают путем окисления соединения формулы I при $L = CH_3$, CH_2OH , CHO или фенил

Окисление метилзамещенных производных бензойной кислоты возможно, например азотной кислотой или марганцевокислым калием. Первичные спирты формулы II можно переводить в соответствующие кислоты, например посредством Ag_2O , KMnO_4 , CrO_3 или иных известных сильных окислителей. Кроме того, удается, например посредством обычных окислителей или, например, реакцией Каниццаро переводить соответствующие замещенные бензальдегиды формулы II в соответствующие кислоты или их соли. Кроме того, возможно прямое преобразование альдегидов формулы II в соответствующие сложные эфиры посредством, например, $\text{Al}(\text{OC}_2\text{H}_5)_3$. Далее можно переводить в соответствующие кислоты бифенилы с соответствующим образом замещения путем окисления с помощью RuO_4 .

При окислении речь всегда идет об известных способах, описанных, например, в публикации H March *Adv Org Chem*, 3 ed., John Wiley & Sons (1985).

Соединения формулы I можно получать, кроме того, посредством электрофильных реакций замещения на ароматических соединениях, если могут быть исключены прочие побочные реакции. Например, в условиях реакции Фриделя-Крафта их можно хлорировать, бромировать, алкилировать или ацилировать, для чего соответствующий галоген или алкилхлорид, или алкилбромид при катализе кислот Льюиса, например AlCl_3 , FeBr_3 или Fe или же наружный алкилхлорид в присутствии кислоты Льюиса подвергают взаимодействию с соединением формулы I, подлежащему переводу в производное, при температурах в диапазоне 30-150°C, предпочтительно 50 - 150°C, в инертном растворителе, например в углеводородах, ТГФ или в тетрагидрометане.

Соединения формулы I можно получать путем их выделения из их функциональных производных путем сольволиза, в частности гидролиза или посредством гидрогенолиза.

Особенно предпочтительными для гидролиза являются соединения формулы I, имеющие в своей структуре нитрильную группу, или такие соединения формулы II, в которых L означает CN. Такие соединения можно гидролизовать в карбоновую кислоту в известных условиях реакции, например в сернокислой среде, через соответствующее производное амидакарбоновой кислоты или же путем нагрева с сильными кислотами или основаниями.

Другими предпочтительными исходными веществами для сольволиза или гидрогенолиза являются такие, которые, соответствуя формуле I, не имеют, однако, одной или нескольких свободных амино- и/или гидроксильных групп, в частности такие, которые вместо атома водорода, связанного с атомом азота, содержат защитную аминогруппу, в частности такие соединения, которые вместо группы HN содержат группу $\text{R}'\text{-N}$, где R' означает аминозащитную группу, а также такие, в которых вместо атома водорода гидроксильной группы содержится гидроксизащитная группа, например такие, которые, соответствуя формуле I, вместо группы $-\text{COOH}$ содержат группу $-\text{COOR}''$, где R'' означает гидроксизащитную группу.

Молекула исходного вещества может содержать также одинаковые или различные защищенные аминогруппы и/или гидроксигруппы. В случае различных защитных групп они могут быть во многих случаях селективно отщеплены.

Выражение "аминозащитная группа" общеизвестно и относится к группам, пригодным для защиты (блокировки) аминогруппы от химических замещений, но которые легко удалимы после проведения нужной химической реакции в другом месте молекулы. Типичными для таких групп являются, в частности, незамещенные или замещенные ацильные, арильные (например, 2,4-динитрофенильные), аралкоксиметильные (например, бензилоксиметильные) или аралкильные группы (например, бензил, 4-нитробензил, трифенилметил) группы. Поскольку аминозащитные группы после необходимой реакции (или последовательности реакций) удаляются, то их характер и величина в остальном не являются критическими, однако предпочтительны таковые с 1 - 20, предпочтительно с 1 - 8 атомами углерода.

Выражение "ацильная группа" должна пониматься во взаимосвязи с описываемым здесь способом в самом широком смысле. Это выражение включает в себя ацильные группы, производные от алифатических, ароматических, ароматических или гетероциклических карбоновых или сульфоновых кислот, а также, в частности, алкоксикарбонильные, арипоксикарбонильные и в первую очередь аралкоксикарбонильные группы. Примерами таких ацильных групп служат алканойл (ацетил, пропионил, бутирил), далее аралканойл (например, фенилацетил), ароил (бензойл или толуил), арипоксиалканойл (феноксиацетил), алкоксикарбонил (метокси-карбонил), этоксикарбонил, 2,2,2-трихлорэтоксикарбонил, изопропоксикарбонил, трет-бутоксикарбонил, 2-йодэтоксикарбонил) аралкилоксикарбонил (бензилоксикарбонил, 4-метоксибензилоксикарбонил, 9-фторэтилметокси-карбонил). Предпочтительными аминозамещенными группами являются трет-бутоксикарбонил, 2,4-динитрофенил и бензилоксиметил, далее бензилоксикарбонил и ацетил.

Выражение "гидроксизащитная группа" также общеизвестно и относится к группам, способным защищать гидроксигруппу от химических преобразований, но которые легко удалимы после завершения нужной химической реакции на другом месте молекулы. Типичными для таких групп являются вышеназванные незамещенные или замещенные арильные, аралкильные или ацильные, а также алкильные группы. Природа и величина гидроксизащитных групп не критическая, так что они после завершения нужной химической реакции или последовательности реакций могут быть удалены. Предпочтительны группы с 1 - 20, особенно с 1 - 10, атомами углерода. Примерами гидроксизащитных групп служат, в частности, трет-бутил, бензил, пара-нитро-бензоил, паратолуолсульфонил и ацетил, причем бензил и ацетил особенно предпочтительны.

Используемые в качестве исходных веществ функциональные производные соединений формулы I можно получать обычными способами, например, описанными в вышеназванных стандарт-

ных публикациях и патентных заявках

Выделение соединений формулы I из их функциональных производных удается в зависимости от используемой защитной группы, например путем взаимодействия с сильными кислотами, целесообразно с трифторуксусной или с хлорноватой кислотой, а также с другими сильными неорганическими кислотами, например с соляной или серной, с сильными органическими карбоновыми кислотами, например с трихлоруксусной или с сульфоновыми кислотами (бензойной или паратолуолсульфоновой). Взаимодействие возможно, кроме того, в присутствии дополнительного инертного растворителя, но не всегда необходимо

В качестве инертных растворителей пригодны предпочтительно органические, например карбоновые кислоты (уксусная), простые эфиры (тетрагидрофуран или диоксан), амиды (диметилформамид), гапогенизированные углеводороды, например дихлорметан, далее спирты (метанол, этанол или изопропанол), а также вода. Пригодны также смеси вышеназванных растворителей. Трифторуксусная кислота используется предпочтительно в избытке без добавления другого растворителя, хлорноватую кислоту применяют в виде смеси уксусной кислоты с 70%-ной хлорноватой кислотой в соотношении 9:1. Температура реакции отщепления - в диапазоне приблизительно от 0 до 50°C, предпочтительно 15 - 30°C, т.е. при комнатной температуре

Группа трет-бутоксикарбонила может быть отщеплена, предпочтительно, например, 40%-ной трифторуксусной кислотой в дихлорметане или 3-5н раствором соляной кислоты в диоксане при температуре 15-60°C, группа 9-фторэтилметоксикарбонила поддается отщеплению посредством 5-20%-ного раствора диметилamina, диэтил амина или пиперидина в диметилформамиде при 15 - 50°C. Отщепление группы 2,4-динитрофенила возможно, например, и посредством 3 - 10%-ного раствора 2-меркаптоэтанола в диметилформамиде/ воде при 15-30°C

Гидрогенолитически отщепляемые защитные группы, например, бензилоксиметил, бензилоксикарбонил или бензил, можно отщеплять, например, путем обработки водородом в присутствии катализатора, например, из благородного металла (палладия, целесообразно угольном носителе). При этом в качестве растворителя пригодны вышеназванные, например, спирты (метанол или этанол) или амиды (диметилформамид). Гидрогенолиз проводят, как правило, при температурах приблизительно 0 и 100°C и давлениях в диапазоне приблизительно 1 и 200 бар, предпочтительно при 20 - 30°C и 1 - 10 бар. Гидрогенолиз группы бензилоксикарбонила хорошо удается, например, на 5 - 10%-ном катализаторе (угольный носитель) в метаноле при 20 - 30°C

Кроме того, в соединении формулы I можно преобразовать один из радикалов R^1 , R^2 , R^3 и/или Q в какой-либо (какие-либо) другие радикалы R^1 , R^2 , R^3 и/или Q

Можно, например, произвести омыление сложного эфира формулы I, где Q = OA, целесо-

образно путем сольволиза каким-нибудь самим по себе известным способом, например гидроокисью натрия или калия в диоксане/воде при температурах в диапазоне 0 - 40°C, предпочтительно при 10 - 30°C

Далее можно восстанавливать циановые группы в аминометильные. Такое восстановление целесообразно производить посредством каталитического гидрирования, например, на никеле Ранини при температурах между 0 и 100°C, предпочтительно при 10 - 30°C, и при давлениях от 1 до 200 бар, преимущественно при нормальном давлении, в инертном растворителе, например в низшем спирте (метанол или этанол), целесообразно в присутствии аммиака. При ведении процесса, например при 20°C и 1 бар, в исходном материале остаются в наличии бензилэфирные или н-бензильные группы. При желании отщепить их гидрогенолитически целесообразно использовать катализатор на основе благородного металла, предпочтительно палладиевого на угольном носителе, причем в раствор можно добавить кислоту, например уксусную, а также воду

Для этерификации кислоту формулы I можно обработать избытком спирта, предпочтительно в присутствии какой-либо сильной кислоты, например соляной или серной, при температурах в диапазоне 0 - 100°C, предпочтительно 20 - 50°C

Можно далее путем взаимодействия с сероводородом перевести нитрильную группу в тиокарбамоильную группу, предпочтительно при температурах в диапазоне от -10 до +50°C и при длительности реакции от нескольких минут до 3 суток в соответствующих растворителях или смесях растворителей при непрерывном подводе газообразного сероводорода

В качестве растворителя пригодны, в частности, и спирты, например метанол, этанол, изопропанол, н-бутанол или трет-бутанол, простые эфиры (диэтилэфир, диизопропилэфир, тетрагидрофуран или диоксан), гликольэфиры (этиленгликольмонометил) или моноэтилэфиры (метилгликоль или этилгликоль), этиленгликольдиметилэфир (диплимы), кетоны (ацетон или бутанон), нитрилы (ацетонитрил), нитросоединения (нитрометан или нитробензол), сложные эфиры, например этилацетат или гексаметилтриамид фосфорной кислоты, сульфоксиды (диметилсульфоксид), хлорированные углеводороды, например дихлорметан, хлороформ, трихлорэтилен, 1,2-дихлорэтан или углететрахлорид, такие углеводороды, как бензол, толуол или ксилол. Пригодны также смеси этих растворителей друг с другом. Особенно пригодны пиридин, триэтиламин или диметилформамид или их смеси

Далее пригодное соединение формулы I, в котором Q не есть гуанидинил, путем взаимодействия с гуанидином может быть переведено в ацилгуанидин

Взаимодействие реакционноспособного производного карбоновой кислоты формулы II с гуанидином производится самим по себе известным способом, предпочтительно в протическом или апротическом полярном или неполярном инертном органическом растворителе

Пригодны в качестве растворителя метанол,

тетрагидрофуран, диметоксиэтан, диоксан или их смеси, а также вода. Реакция протекает при температурах между 20°C и температурой кипения соответствующего растворителя. Длительность реакции колеблется от 5 мин до 12 ч. Целесообразно добавлять при реакции уловитель кислоты. Для этого пригодны любые виды оснований, которые сами по себе не нарушают реакции. Однако особенно пригодно использование органических оснований, например триэтиламина или пиридина, или же избыток гуанидина.

Основание формулы I посредством кислоты можно перевести в соответствующую кислотоаддитивную соль. Для этого пригодны, в частности, такие кислоты, которые дают физиологически совместимые соли. Могут быть использованы, например, неорганические кислоты, например серная, азотная, галоидоводородная кислота (хлороводородная или бромоводородная), фосфорные кислоты (ортофосфорная), сульфаминовые кислоты, далее органические кислоты, в частности алифатические, алициклические, ароматические, ароматические или гетероциклические одно- или многоосновные карбоновые, сульфоновые или серные кислоты, например муравьиная, уксусная, трифтор-уксусная, пропионовая, пивалиновая, диэтилуксусная, малоновая, янтарная, пимелиновая, фумаровая, малеиновая, молочная, винная, яблочная, лимонная, глюконовая, аскорбиновая, никотиновая, изоникотиновая, метан- или этансульфоновая, этандисульфоновая, 2-гидроксиэтансульфоновая, бензолсульфоновая, паратолуолсульфоновая кислота, нафталин-моно- и нафталиндисульфоновая кислоты, а также лаурилсерная кислота. Соли физиологически несовместимыми кислотами, например пикраты, могут быть использованы для выделения и/или очистки соединений формулы I.

Свободные основания формулы I можно при желании выделять из их солей, например обработкой сильными основаниями (гидроксид натрия или калия), карбонатом натрия или калия.

Соединения формулы I и их физиологически совместимые соли можно использовать для получения фармацевтических препаратов, в частности нехимическим путем. Для этого необходимо перевести их вместе с по меньшей мере одним твердым, жидким и/или полужидким носителем или целевой добавкой и при необходимости в комбинации с одним или несколькими прочими активными веществами в соответствующую дозировочную форму.

Предметом данного изобретения являются далее средства, в частности фармацевтические, содержащие по меньшей мере одно соединение формулы I, в котором Q означает гуанидинил и/или одну из его физиологически совместимых солей.

Такие композиции применимы в качестве лекарственных препаратов в медицине или в ветеринарии. В качестве материалов-носителей пригодны органические или неорганические вещества, пригодные для приема внутрь, например орального, парентерального или местного (топического) приема, а также не реагируют с рассматриваемыми новыми соединениями, например

вода, растительное масло, бензилспирты, полиэтиленгликоли, глицерин-триацетат, желатин, углеводы (лактоза, крахмал), стеарат магния, тальк, паноллин, вазелин. Для орального приема таких препаратов служат в особенности таблетки, драже, капсулы, сиропы, соки или капли, для ректальных препаратов служат свечи, а для парентерального приема служат растворы, преимущественно маслянистые или водные растворы, далее суспензии, эмульсии или имплантаты, для топического применения служат мази, кремы, пасты, лосьоны, гели, аэрозоли, пены, растворы (например, в спиртах - в этаноле или изопропанол, ацетонитриле, диметилформамиде, диметилацетамиде, 1,2-пропандиоле или в их смесях друг с другом и/или с водой), а также пудры. Новые соединения могут быть также лиофилизированы, и полученные лиофилизаты пригодны, например, для получения препаратов для инъекций.

В частности, для топического применения пригодны также липосомальные композиции. Указанные рецептуры можно стерилизовать и/или вводить в них вспомогательные компоненты/консерваторы, стабилизаторы и/или смачиватели, эмульгаторы, соли для воздействия на осмотическое давление, буферные субстанции, красители, вкусовые и/или ароматизирующие добавки. Они могут при необходимости содержать также одно или несколько прочих активных веществ, например один или несколько витаминов.

Соединения формулы I и их физиологически совместимые соли можно вводить как людям, так и животным, в частности таким млекопитающим, как обезьяны, собаки, кошки, крысы или мыши, и использовать при терапевтическом лечении, для борьбы с болезнями, в частности при терапии и/или профилактике нарушении сердечно-сосудистой системы. По этой причине они пригодны для лечения аритмий, особенно если таковые обусловлены кислородной недостаточностью, для лечения стенокардии, инфарктов, ишемий нервной системы и для превентивного лечения.

Далее эти вещества могут быть использованы в качестве терапевтических препаратов при таких заболеваниях, при которых имеют значение пролиферация клеток, например при атеросклерозе, последствиях диабета, опухолевых заболеваниях, фиброзах, а также при гипертрофиях органов и гиперплазиях органов.

Причем вещества по данному изобретению применяются, как правило, по аналогии с ранее известными препаратами против аритмий, например, с априндином, предпочтительно в дозах приблизительно от 0,01 до 5 мг, предпочтительно от 0,02 до 0,5 мг на дозу. Суточная доза составляет приблизительно от 0,0001 до 0,1 мг, предпочтительно от 0,0003 до 0,01 мг на 1 кг веса тела пациента. Специальная доза для каждого конкретного пациента зависит, однако, от различных факторов, например от эффективности использованного специального соединения, от возраста, веса тела, от общего состояния здоровья, пола, особенности пищи, от времени дня и от способа принятия лекарства, от скорости выделения, от комбинации лекарств и от тяжести конкретного заболевания, для лечения которого проводится данная терапия.

Предпочтителен оральнй прием

В нижеследующих примерах выражение "обычная обработка" означает следующее

При необходимости, добавляя воду, производят экстракцию органическим растворителем (этилацетат), отделение, высушивают органическую фазу над сульфатом натрия, фильтруют, упаривают и очищают способом хроматографии и/или кристаллизацией

Пример 1 Раствор 200г 4-хлор-2-метил-бензойной кислоты и 410г хлорсульфоновой кислоты перемешивают в продолжение 6ч при 140°C и затем выливают эту реакционную смесь на лед. Отсасывают осадок и порциями вводят в суспензию 447г сульфата натрия в 1170мл воды при 10°C, при одновременном добавлении едкого натра, так что обеспечивается показатель pH - 9. Затем продолжают перемешивание в течение 3ч и после этого производят подкисление при охлаждении льдом. Образовавшийся осадок снова отсасывают и вместе с 610г метилйода вводят смесь из 575мл метанола 350мл воды. Устанавливают pH 9 и упаривают в продолжении 36ч, прежде чем удаляют растворитель, и далее обрабатывают обычным образом. Получают сложный метилэфир 2-метил-4-хлор-5-метилсульфонил-бензойной кислоты с точкой плавления 151°C

Аналогично взаимодействием с хлорсульфоновой кислотой посредством восстановления и метилирования, получают

- из 2-этил-4-хлор-бензойной кислоты сложный метиловый эфир 2-этил-4-хлор-5-метилсульфонил-бензойной кислоты с точкой плавления 98 - 100°C,

- из 2,4-дихлор-бензойной кислоты сложный метиловый эфир 2,4-дихлор-5-метилсульфонил-бензойной кислоты с точкой плавления 155 - 156°C,

- из 2-метил-4-бром-бензойной кислоты сложный метиловый эфир 2-метил-4-бром-5-метилсульфонил-бензойной кислоты с точкой плавления 150°C,

- из 2-бром-4-метил-бензойной кислоты сложный метиловый эфир 2-бром-4-метил-5-метилсульфонил-бензойной кислоты с точкой плавления 150°C,

- из 2-бром-4-метил-бензойной кислоты сложный метиловый эфир 2-бром-4-метил-5-метилсульфонил-бензойной кислоты с точкой плавления 160 - 165°C

- из 2-этил-4-бром-бензойной кислоты сложный метиловый эфир 2-этил-4-бром-5-метилсульфонил-бензойной кислоты,

- из 2-этил-4-хлор-бензойной кислоты сложный метиловый эфир 2-этил-4-хлор-5-метилсульфонил-бензойной кислоты,

- из 2-этил-4-5-фтор-бензойной кислоты сложный метиловый эфир 2-этил-4-хлор-5-метилсульфонил-фтор-бензойной кислоты,

- из 2-хлор-4-фтор-бензойной кислоты сложный метиловый эфир 2-хлор-4-фтор-5-метилсульфонил-бензойной кислоты с точкой плавления 137 - 138°C,

- из 2-метокси-4-хлор-бензойной кислоты сложный метиловый эфир 2-метокси-4-хлор-5-метилсульфонил-бензойной кислоты,

- из 2-фторметокси-4-хлор-бензойной кислоты сложный метиловый эфир 2-фтор-метокси-4-хлор-5-метилсульфонил-бензойной кислоты,

- из 2-дифторметил-4-хлор-бензойной кислоты сложный метиловый эфир 2-дифторметил-4-хлор-5-метилсульфонил-бензойной кислоты,

- из 2-этинил-4-бром-бензойной кислоты сложный метиловый эфир 2-этинил-4-бром-5-метилсульфонил-бензойной кислоты,

- из 2-этинил-4-метил-бензойной кислоты сложный метиловый эфир 2-этинил-4-метил-5-метилсульфонил-бензойной кислоты,

- из 2-нитро-4-фтор-бензойной кислоты сложный метиловый эфир 2-нитро-4-фтор-5-метилсульфонил-бензойной кислоты,

- из 2-метокси-4-формил-бензойной кислоты сложный метиловый эфир 2-метокси-4-формил-5-метилсульфонил-бензойной кислоты,

- из 2-дифторметил-4-формил-бензойной кислоты сложный метиловый эфир 2-дифторметил-4-формил-5-метилсульфонил-бензойной кислоты,

- из 2-этил-4-хлор-бензойной кислоты сложный метиловый эфир 2-этинил-4-хлор-5-метилсульфонил-бензойной кислоты,

- из 2-циан-4-метил-бензойной кислоты сложный метиловый эфир 2-циан-4-метил-5-метилсульфонил-бензойной кислоты,

- из 2-пентафторэтил-4-фтор-бензойной кислоты сложный метиловый эфир 2-пентафторэтил-4-фтор-5-метилсульфонил-бензойной кислоты,

- из 2-метил-4-фтор-бензойной кислоты сложный метиловый эфир 2-метил-4-фтор-5-метилсульфонил-бензойной кислоты,

- из 2-циан-4-формил-бензойной кислоты сложный метиловый эфир 2-циан-4-формил-5-метилсульфонил-бензойной кислоты

Пример 2 10г сложного метилового эфира 2-метил-4-хлор-5-метилсульфонил-бензойной кислоты вносят при охлаждении льдом в смесь из 30мл концентрированной соляной кислоты и 200мл метанола и перемешивают в течение 2ч. Образовавшийся осадок отсасывают и перекристаллизуют из метанола. Получают 2-метил-4-хлор-5-метилсульфонил-бензойную кислоту с точкой плавления 217 - 218°C

Аналогичным способом получают путем омыления

- из сложного метилового эфира 2-этил-4-хлор-5-метилсульфонил-бензойной кислоты 2-этил-4-хлор-5-метилсульфонил-бензойную кислоту с точкой плавления 180 - 183°C,

- из сложного метилового эфира 2,4-дихлор-5-метилсульфонил-бензойной кислоты 2,4-дихлор-5-метилсульфонил-бензойную кислоту с точкой плавления 208°C,

- из сложного метилового эфира 2-метил-4-бром-5-метилсульфонил-бензойной кислоты 2-метил-4-бром-метилсульфонил-бензойную кислоту с точкой плавления 221 - 222°C,

- из сложного метилового эфира 2-бром-4-метил-5-метилсульфонил-бензойной кислоты 2-бром-4-метил-5-метилсульфонил-бензойную кислоту с точкой плавления 209 - 212°C,

- из сложного метилового эфира 2-хлор-4-фтор-5-метилсульфонил-бензойной кислоты 2-

хлор-4-фтор-5-метилсульфонил-бензойную кислоту с точкой плавления 213 - 215°C,

- из сложного метилового эфира 2-метокси-4-хлор-5-метилсульфонил-бензойной кислоты 2-метокси-4-хлор-5-метилсульфонил-бензойную кислоту с точкой плавления 236 - 237°C,

- из сложного метилового эфира 2-фтор-метил-4-хлор-5-метилсульфонил-бензойной кислоты 2-фторметил-4-хлор-5-метилсульфонил-бензойную кислоту,

- из сложного метилового эфира 2-этил-4-бром-5-метилсульфонил-бензойной кислоты 2-этил-4-бром-5-метилсульфонил-бензойную кислоту,

- из сложного метилового эфира 2-метил-4-фтор-5-метилсульфонил-бензойной кислоты 2-метил-4-фтор-5-метилсульфонил-бензойную кислоту,

- из сложного метилового эфира 2-этил-4-фтор-5-метилсульфонил-бензойной кислоты 2-этил-4-фтор-5-метилсульфонил-бензойную кислоту,

- из сложного метилового эфира 2-диформетил-4-фтор-5-метилсульфонил-бензойной кислоты 2-диформетил-4-фтор-5-метилсульфонил-бензойную кислоту,

- из сложного метилового эфира 2-этинил-4-бром-5-метилсульфонил-бензойной кислоты 2-этинил-4-бром-5-метилсульфонил-бензойную кислоту,

- из сложного метилового эфира 2-этинил-4-метил-5-метилсульфонил-бензойной кислоты 2-этинил-4-метил-5-метилсульфонил-бензойную кислоту,

- из сложного метилового эфира 2-нитро-4-фтор-5-метилсульфонил-бензойной кислоты 2-нитро-4-фтор-5-метилсульфонил-бензойную кислоту,

- из сложного метилового эфира 2-метокси-4-формил-5-метилсульфонил-бензойной кислоты 2-метокси-4-формил-5-метилсульфонил-бензойную кислоту,

- из сложного метилового эфира 2-диформетил-4-формил-5-метилсульфонил-бензойной кислоты 2-диформетил-4-формил-5-метилсульфонил-бензойную кислоту,

- из сложного метилового эфира 2-этинил-4-хлор-5-метилсульфонил-бензойной кислоты 2-этинил-4-хлор-5-метилсульфонил-бензойной кислоты

- из сложного метилового эфира 2-циан-4-метил-5-метилсульфонил-бензойной кислоты 2-циан-4-метил-5-метилсульфонил-бензойную кислоту,

- из сложного метилового эфира 2-пентафторметил-4-фтор-5-метилсульфонил-бензойной кислоты 2-пентафторметил-4-фтор-5-метилсульфонил-бензойную кислоту,

- из сложного метилового эфира 2-циан-4-формил-5-метилсульфонил-бензойной кислоты 2-циан-4-формил-5-метилсульфонил-бензойную кислоту

Пример 3 15г сложного метилового эфира 2-этил-4-хлор-5-метилсульфонил-бензойной кислоты перемешивают в 100мл метанола и 50мл едкого натра в течение 1ч при комнатной температуре

Затем реакционную смесь сгущают и смешивают с 200мл ледяной воды

После подкисления концентрированной соляной кислотой отсасывают образовавшийся осадок, промывают его эфиром и высушивают. Получают 2-этил-4-хлор-5-метилсульфонил-бензойную кислоту с точкой плавления 180 - 183°C

Пример 4 2г 1-хлор-2-метилсульфонил-4,5-диметилбензола (полученного по примеру 1 из 1-хлор-3,4-диметилбензола путем взаимодействия с хлорсульфоновой кислотой, сульфитом натрия и метилиодидом) вместе с 40мл 15%-ной азотной кислоты нагревают в автоклаве в продолжении 5ч при 132°C. Затем эту реакционную смесь экстрагируют этилэфиром уксусной кислоты и далее обрабатывают обычным способом. Получают 2-метил-4-хлор-5-метилсульфонил-бензойную кислоту с точкой плавления 217 - 218°C

Пример 5 8,3г 2-метил-4-хлор-5-метилсульфонил-бензойной кислоты смешивают с 70мл N-метилпирролидона и 7,4 CuCN и перемешивают эту смесь в продолжение 3 суток при 150°C. Затем реакционную смесь вливают в 250мл воды и обрабатывают далее обычным способом. После перекристаллизации из метанола получают 2-метил-4-циан-5-метилсульфонил-бензойную кислоту с точкой плавления 248 - 249°C

Аналогично путем взаимодействия с CuCN

- с 2-этил-4-хлор-5-метилсульфонил-бензойной кислотой 2-этил-4-циан-5-метилсульфонил-бензойную кислоту,

- с 2,4-дихлор-5-метилсульфонил-бензойной кислотой 2,4-дигидро-5-метилсульфонил-бензойную кислоту,

- с 2-хлор-4-фтор-5-метилсульфонил-бензойной кислотой 2-хлор-4-циан-5-метилсульфонил-бензойную кислоту,

- с 2-хлор-4-фтор-5-метилсульфонил-бензойной кислотой 2-хлор-4-циан-метилсульфонил-бензойную кислоту,

- с 2-метокси-4-хлор-5-метилсульфонил-бензойной кислотой 2-метокси-4-циан-5-метилсульфонил-бензойную кислоту,

- с 2-фторметил-4-хлор-5-метилсульфонил-бензойной кислотой 2-фторметил-4-циан-5-метилсульфонил-бензойную кислоту,

- с 2-диформетил-4-хлор-5-метилсульфонил-бензойной кислотой 2-диформетил-4-хлор-5-метилсульфонил-бензойной кислотой 2-диформетил-4-циан-5-метилсульфонил-бензойную кислоту,

- с 2-этинил-4-хлор-5-метилсульфонил-бензойной кислотой 2-этинил-4-хлор-5-метилсульфонил-бензойную кислоту,

- с 2-пентафторэтил-4-хлор-5-метилсульфонил-бензойной кислотой 2-пентафторэтил-4-циан-5-метилсульфонил-бензойную кислоту

Пример 6 50г 2,4-дихлор-5-метилсульфонил-бензойной кислоты (ее получают по примеру 2) вместе с 500мл 32%-ного водного раствора аммиака нагревают в автоклаве в течение 12ч при 180°C и давлении 30бар. Затем эту реакционную смесь сливают на лед, подкисляют концентрированной соляной кислотой и вываривают с метанолом. Получают 2-амино-4-хлор-5-метилсульфонил-бензойную кислоту с точкой

плавления 264 - 286°C

Пример 7 5,8г 2-бром-4-фтор-5-метилсульфонил-бензойной кислоты вместе с 3,7мл метилиодида и 8,3г карбоната калия перемешивают в 20мл диметилформамида в продолжении 12ч при комнатной температуре

Затем реакционную смесь сгущают и смешивают с 50мл воды. Образующийся при этом осадок отсасывают и высушивают. Получают сложный метиловый эфир 2-бром-4-фтор-5-метилсульфонил-бензойной кислоты с точкой плавления 126°C

Пример 8 74,1г 2-метил-4-бром-5-метилсульфонил-бензойной кислоты (ее получают взаимодействием 2-метил-4-бром-бензойной кислоты с хлор-сульфоновой кислотой) перемешивают при 10°C на протяжении 1,5ч в 170мл 32%-ного водного раствора аммиака, а затем перемешивают при комнатной температуре в течение 3ч. После этого реакционную смесь сгущают, смешивают с 50мл воды и подкисляют концентрированной соляной кислотой. Образовавшийся при этом осадок отсасывают и перекристаллизуют из метанола. Получают 2-метил-4-бром-5-аминосulфонил-бензойную кислоту с точкой плавления 237°C

Аналогично путем взаимодействия с аммиаком получают

- с 2-этил-4-бром-5-хлорсульфонил-бензойной кислотой 2-этил-4-бром-5-аминосulфонил-бензойную кислоту,
- с 2-пропил-4-бром-5-хлорсульфонил-бензойной кислотой 2-пропил-4-бром-5-аминосulфонил-бензойную кислоту,
- с 2-изопропил-4-хлор-5-хлорсульфонил-бензойной кислотой, 2-изопропил-4-хлор-5-аминосulфонил-бензойную кислоту,
- с 2-пропил-4-фтор-5-аминосulфонил-бензойной кислотой 2-пропил-4-фтор-5-аминосulфонил-бензойную кислоту,
- с 2-метокси-4-бром-5-аминосulфонил-бензойной кислотой 2-метокси-4-бром-5-аминосulфонил-бензойную кислоту,
- с 2-циан-4-хлор-5-аминосulфонил-бензойной кислотой 2-циан-4-хлор-5-аминосulфонил-бензойную кислоту,
- с 2-изопропил-4-фтор-5-аминосulфонил-бензойной кислотой 2-изопропил-4-фтор-5-аминосulфонил-бензойную кислоту,
- с 2-бутил-4-фтор-5-аминосulфонил-бензойной кислотой 2-бутил-4-фтор-5-аминосulфонил-бензойной кислотой 2-бутил-4-фтор-5-аминосulфонил-бензойную кислоту,
- с 2-этил-4-фтор-5-аминосulфонил-бензойной кислотой 2-этил-4-фтор-5-аминосulфонил-бензойную кислоту,
- с 2-нитро-4-бром-5-аминосulфонил-бензойной кислотой 2-нитро-4-бром-5-аминосulфонил-бензойную кислоту,
- с 2-этинил-4-хлор-5-аминосulфонил-бензойной кислотой 2-этинил-4-хлор-5-аминосulфонил-бензойную кислоту,
- с 2-трифторметил-4-фтор-5-аминосulфонил-бензойной кислотой 2-трифторметил-4-фтор-5-аминосulфонил-бензойную кислоту,

- с 2-фторметил-4-бром-5-аминосulфонил-бензойной кислотой 2-фторметил-4-бром-5-аминосulфонил-бензойную кислоту,

- с 2-фторметил-4-формил-5-хлорсульфонил-бензойной кислотой 2-фторметил-4-формил-5-аминосulфонил-бензойную кислоту,

- с 2-дифторметил-4-бром-5-хлорсульфонил-бензойной кислотой 2-дифторметил-4-бром-5-аминосulфонил-бензойную кислоту,

- с 2-пентафторэтил-4-хлор-5-хлорсульфонил-бензойной кислотой 2-пентафторэтил-4-хлор-5-аминосulфонил-бензойную кислоту,

- с пентафторэтил-4-фтор-5-хлорсульфонил-бензойной кислотой 2-пентафторэтил-4-фтор-5-аминосulфонил-бензойную кислоту

Пример 9 7г 2-метил-4-бром-аминосulфонил-бензойной кислоты (получают по примеру 8) кипятят в растворе соляной кислоты в метаноле в продолжении 5ч. Затем реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры, сгущают и далее обрабатывают обычным способом. После перекристаллизации из метанола получают сложный метилэфир 2-метил-4-бром-5-аминосulфонил-бензойной кислоты с точкой плавления 198 - 200°C

Аналогичным способом путем матерификации соединений из примера 8 с метанолом получают

- сложный метиловый эфир 2-этил-4-бром-5-аминосulфонил-бензойной кислоты,
- сложный метиловый эфир 2-пропил-4-бром-5-аминосulфонил-бензойной кислоты,
- сложный метиловый эфир 2-изопропил-4-хлор-5-аминосulфонил-бензойной кислоты,
- сложный метиловый эфир 2-пропил-4-фтор-5-аминосulфонил-бензойной кислоты,
- сложный метиловый эфир 2-метокси-4-бром-5-аминосulфонил-бензойной кислоты,
- сложный метиловый эфир 2-циан-4-хлор-5-аминосulфонил-бензойной кислоты,
- сложный метиловый эфир 2-изопропил-4-фтор-5-аминосulфонил-бензойной кислоты,
- сложный метиловый эфир 2-пропил-4-фтор-5-аминосulфонил-бензойной кислоты,
- сложный метиловый эфир 2-бутил-4-фтор-5-аминосulфонил-бензойной кислоты,
- сложный метиловый эфир 2-этил-4-фтор-5-аминосulфонил-бензойной кислоты,
- сложный метиловый эфир 2-нитро-4-бром-5-аминосulфонил-бензойной кислоты,
- сложный метиловый эфир 2-этинил-4-хлор-5-аминосulфонил-бензойной кислоты,
- сложный метиловый эфир 2-трифторметил-4-фтор-5-аминосulфонил-бензойной кислоты,
- сложный метиловый эфир 2-фторметил-4-бром-5-аминосulфонил-бензойной кислоты,
- сложный метиловый эфир 2-фторметил-4-формил-5-аминосulфонил-бензойной кислоты,
- сложный метиловый эфир 2-дифторметил-4-бром-5-аминосulфонил-бензойной кислоты,
- сложный метиловый эфир 2-пентафторэтил-4-хлор-5-аминосulфонил-бензойной кислоты,
- сложный метиловый эфир 2-пентафторэтил-4-фтор-5-аминосulфонил-бензойной кислоты

Пример 10 Аналогично примеру 8 получают путем взаимодействия диметиламина со следующими соединениями

- с 2-этил-4-бром-5-хлорсульфонил-бензойной кислоты 2-этил-4-бром-5-N,N-

диметиламиносульфонил-бензойную кислоту,
 - с 2-пропил-4-бром-5-хлорсульфонил-бензойной кислотой 2-пропил-4-бром-5-N,N-диметиламиносульфонил-бензойную кислоту,
 с 2-изопропил-4-хлор-5-хлорсульфонил-бензойной кислотой 2-изопропил-4-хлор-5-N,N-диметиламиносульфонил-бензойную кислоту,
 - с 2-пропил-4-фтор-5-хлорсульфонил-бензойной кислотой 2-пропил-4-хлор-5-N,N-диметиламиносульфонил-бензойную кислоту,
 - с 2-метокси-4-бром-5-хлорсульфонил-бензойной кислотой 2-метокси-4-бром-5-N,N-диметиламиносульфонил-бензойную кислоту,
 - с 2-циан-4-хлор-5-хлорсульфонил-бензойной кислотой 2-циан-4-хлор-5-N,N-диметиламиносульфонил-бензойную кислоту,
 - с 2-изопропил-4-фтор-5-хлорсульфонил-бензойной кислотой 2-изопропил-4-фтор-5-N,N-диметиламиносульфонил-бензойную кислоту,
 - с 2-бутил-4-фтор-5-хлорсульфонил-бензойной кислотой 2-бутил-4-фтор-5-N,N-диметиламиносульфонил-бензойную кислоту,
 - с 2-этил-4-фтор-5-хлорсульфонил-бензойной кислотой 2-этил-4-фтор-5-N,N-диметиламиносульфонил-бензойную кислоту,
 - с 2-нитро-4-бром-5-хлорсульфонил-бензойной кислотой 2-нитро-4-бром-5-N,N-диметиламиносульфонил-бензойную кислоту,
 - с 2-этинил-4-хлор-5-хлорсульфонил-бензойной кислотой 2-этинил-4-хлор-5-N,N-диметиламиносульфонил-бензойную кислоту,
 - с 2-трифторметил-4-фтор-5-хлорсульфонил-бензойной кислотой 2-трифторметил-4-фтор-5-N,N-диметиламиносульфонил-бензойную кислоту,
 - с 2-фторметил-4-бром-5-хлорсульфонил-бензойной кислотой 2-фторметил-4-бром-5-N,N-диметиламиносульфонил-бензойную кислоту,
 - с 2-фторметил-4-формил-5-хлорсульфонил-бензойной кислотой 2-фторметил-4-формил-5-N,N-диметиламиносульфонил-бензойную кислоту,
 - с 2-дифторметил-4-бром-5-хлорсульфонил-бензойной кислотой 2-фторметил-4-бром-5-N,N-диметиламиносульфонил-бензойную кислоту,
 - с 2-пентафторэтил-4-хлор-5-хлорсульфонил-бензойной кислотой 2-пентафторэтил-4-хлор-5-N,N-диметиламиносульфонил-бензойную кислоту,
 - с 2-пентафторэтилен-4-фтор-5-хлорсульфонил-бензойной кислотой 2-пентафторэтил-4-фтор-5-N,N-диметиламиносульфонил-бензойную кислоту

Пример 11 Аналогично примеру 9 получают путем этерификации соединение из примера 10 метанолом следующие соединения

сложный метиловый эфир 2-этил-4-бром-5-14,14-диметиламино-сульфонил-бензойной кислоты,
 - сложный метиловый эфир-2-изопропил-4-хлор-5-N,N-диметиламино-сульфонил-бензойной кислоты,
 - сложный метиловый эфир 2-пропил-4-фтор-5-N,N-диметиламино-сульфонил-бензойной кислоты,
 - сложный метиловый эфир 2-метокси-4-бром-5-N,N-диметиламино-сульфонил-бензойной кислоты,
 - сложный метиловый эфир 2-циан-4-хлор-5-

N,N-диметиламино-сульфонил-бензойной кислоты,

- сложный метиловый эфир 2-изопропил-4-фтор-5-N,N-диметиламино-сульфонил-бензойной кислоты,
 - сложный метиловый эфир 2-бутил-4-фтор-5-N,N-диметиламино-сульфонил-бензойной кислоты,
 - сложный метиловый эфир 2-этил-4-фтор-5-N,N-диметиламино-сульфонил-бензойной кислоты,
 - сложный метиловый эфир 2-этинил-4-хлор-N,N-диметиламино-сульфонил-бензойной кислоты,
 - сложный метиловый эфир 2-трифторметил-4-фтор-5-N,N-диметил-аминсульфонил-бензойной кислоты,
 - сложный метиловый эфир 2-фторметил-4-бром-5-N,N-диметиламино-сульфонил-бензойной кислоты,
 - сложный метиловый эфир 2-фторметил-4-формил-5-N,N-диметиламино-сульфонил-бензойной кислоты,
 - сложный метиловый эфир 2-дифторметил-4-бром-5-N,N-диметиламино-сульфонил-бензойной кислоты,
 - сложный метиловый эфир 2-пентафторэтил-4-хлор-5-N,N-диметиламино-сульфонил-бензойной кислоты,
 - сложный метиловый эфир 2-пентафторэтил-4-фтор-5-N,N-диметил-аминсульфонил-бензойной кислоты

Пример 12 1,0г 2-метил-4-циан-5-метилсульфонил-бензойной кислоты (полученной по примеру 5) растворяют в 15мл 1-метил-пирролидона, смешивают с 0,67г 1-метил-2-хлорпиридинийхлорида и смешивают при работающей мешалке в продолжение 15мин. Затем добавляют в смесь 1 эквивалент хлорида гуанидина и 2,6мл диизопропилэтиламина, и эту смесь перемешивают в течение 1ч при комнатной температуре. После обычной последующей обработки получают после хроматографии на кремнегеле (флэш-способ, этил ацетат/10%-ный метанол) и затем обрабатывают соляной кислотой. Получают М-диаминометил-2-метил-4-циан-5-метилсульфонил-бензамил, гидрохлорид с точкой плавления 227 - 228°C

Аналогичным образом получают путем взаимодействия гуанидинийхлорида следующие соединения

- с 2-этил-4-циан-5-метилсульфонил-бензойной кислотой N-диамино-метил-2-этил-4-циан-5-метилсульфонил-бензамид, гидрохлорид,
 - с 2,4-дициан-5-метил сульфони-бензойной кислотой N-диамино-метил-2,4-дициан-5-метилсульфонил-бензамид,
 - с 2-метокси-4-циан-5-метилсульфонил-бензойной кислотой N-диаминометил-2-метокси-4-циан-5-метилсульфонил-бензамид,
 - с 2-фторметил-4-циан-5-метилсульфонил-бензойной кислотой N-диаминометил-2-фторметил-4-циан-5-метилсульфонил-бензамид,
 - с 2-дифторметил-4-циан-5-метилсульфонил-бензойной кислотой N-диаминометил-2-дифторметил-4-циан-5-метилсульфонил-

бензамид,

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

- с 2-этинил-4-циан-5-метилсульфонил-бензойной кислотой N-диаминометил-2-этинил-4-циан-5-метилсульфонил-бензамид

Пример 13. Раствор 1,8г сложного метилового эфира (2-метил-4-бром-5-метилсульфонил-бензойной кислоты) получают по примеру 1 и 1,5г гуанидина кипятят в 50мл метанола в продолжение 5ч и затем удаляют растворитель. Остаток обрабатывают водой, остающийся кристаллизат отсасывают и обрабатывают концентрированным едким натром, фильтруют твердый остаток, перекристаллизуют из этанола. Получают N-диаминометил-2-метил-4-бром-5-метилсульфонил-бензамид с точкой плавления 207 - 208°C

Аналогичным способом получают путем взаимодействия гуанидина следующие соединения

- со сложным метиловым эфиром 2-метил-4-хлор-5-метилсульфонил-бензойной кислоты N-диаминометил-2-метил-4-хлор-5-метилсульфонил-бензамид с точкой плавления 204 - 205°C,

- со сложным метиловым эфиром 2-амино-4-хлор-5-метилсульфонил-бензойной кислоты N-диаминометил-2-амино-4-хлор-5-метилсульфонил-бензамид с точкой плавления 245°C,

- со сложным метиловым эфиром 2,4-дихлор-5-метилсульфонил-бензойной кислоты, N-диаминометил-2,4-дихлор-5-метилсульфонил-бензамида с точкой плавления 189 - 190°C,

- со сложным метиловым эфиром 2-этил-4-хлор-5-метилсульфонил-бензойной кислоты N-диаминометил-2-этил-4-хлор-5-метилсульфонил-бензамид с точкой плавления 160 - 162°C,

- со сложным метиловым эфиром 2-метил-4-бром-5-аминсульфонил-бензойной кислоты N-диаминометил-2-метил-4-бром-5-аминсульфонил-бензамид с точкой плавления 204°C,

- со сложным метиловым эфиром 2-метил-4-бром-5-N,N-диметиламино-сульфонил-бензойной кислоты N-диаминометил-2-метил-4-бром-5-N,N'-диметиламиносульфонил-бензамид с точкой плавления 222 - 223°C,

- со сложным метиловым эфиром 2-хлор-4-фтор-5-метилсульфонил-бензойной кислоты N-диаминометил-2-хлор-4-фтор-метилсульфонил-бензамид,

- со сложным метиловым эфиром 2-метил-4-хлор-5-фенилсульфонил-бензойной кислоты N-диаминометил-2-метил-4-хлор-5-фенилсульфонил-бензамид с точкой плавления 185 - 187°C, 230 - 232°C (гидрохлорид),

- со сложным метиловым эфиром 2-фтор-метил-4-хлор-5-метил-сульфонил-бензойной кислоты N-диаминометил-2-фторметил-4-хлор-5-метилсульфонил-бензамид,

- со сложным метиловым эфиром 2-этил-4-бром-5-метилсульфонил-бензойной кислоты N-диаминометил-2-этил-4-бром-5-

метилсульфонил-бензойной кислоты N-диаминометил-2-этил-4-бром-5-метилсульфонил-бензамид с точкой плавления 169 - 171 °C,

- со сложным метиловым эфиром 2-метил-4-фтор-5-метилсульфонил-бензойной кислоты N-диаминометил-2-метил-4-фтор-5-метилсульфонил-бензамид с точкой плавления 208 - 210°C,

- со сложным метиловым эфиром 2-этил-4-фтор-5-метилсульфонил-бензойной кислоты N-диаминометил-2-этил-4-фтор-5-метилсульфонил-бензамид,

- со сложным метиловым эфиром 2,4-дифтор-5-метилсульфонил-бензойной кислоты N-диаминометил-2,4-дифтор-5-метилсульфонил-бензамид с точкой плавления 260°C,

- со сложным метиловым эфиром 2-этинил-4-бром-5-метилсульфонил-бензойной кислоты N-диаминометил-2-этинил-4-бром-5-метилсульфонил-бензамид,

- со сложным метиловым эфиром 2-нитро-4-фтор-5-метилсульфонил-бензойной кислоты N-диаминометил-2-нитро-4-фтор-5-метилсульфонил-бензамид,

- со сложным метиловым эфиром 2-метокси-4-формил-5-метилсульфонил-бензойной кислоты N-диаминометил-2-метокси-4-формил-5-метилсульфонил-бензамид,

- со сложным метиловым эфиром 2-диформил-4-формил-5-метилсульфонил-бензойной кислоты N-диаминометил-2-диформил-4-формил-5-метилсульфонил-бензамид,

- со сложным метиловым эфиром 2-этинил-4-хлор-5-метилсульфонил-бензойной кислоты N-диаминометил-2-этинил-4-хлор-5-метилсульфонил-бензамид,

- со сложным метиловым эфиром 2-пентафторэтил-4-фтор-5-метилсульфонил-бензойной кислоты N-диаминометил-2-пентафторэтил-4-фтор-5-метилсульфонил-бензамид,

- со сложным метиловым эфиром 2-циан-4-формил-5-метилсульфонил-бензойной кислоты N-диаминометил-2-циан-4-формил-5-метилсульфонил-бензамид

Нижеприведенные примеры относятся к фармацевтическим композициям

Пример А. Ампулы для инъекций. Раствор 100г активного вещества формулы 1 и 5г динатрий фосфата в 2л дважды дистиллированной воды посредством 2N соляной кислоты устанавливают pH = 6,5, стерильно фильтруют, разливают по ампулам для инъекций, лиофилизируют в стерильных условиях и стерильно запаивают. Каждая ампула содержит 5мг активного вещества

Пример Б. Свечи. Смесь из 20г активного вещества формулы I и 100г лецитина и 1400г масла какао разливают в формы и дают охладиться. Каждая свеча содержит 20 мг активного вещества

Пример В. Раствор. Готовят раствор из 1г активного вещества формулы I, 9,38г $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, 28,48г $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$ и 0,1г бензалконийлорида в 940мл дважды дистиллированной воды. Устанавливают pH 6,8, доводят раствор до 1л и стерилизуют облучением. Этот раствор мо-

жет быть использован, например как глазные капли

Пример Г Мазь 500г активного вещества формулы I смешивают с 99,5г вазелина в асептических условиях

Пример Д Таблетки Смесь из 1кг активного вещества формулы I, 4кг лактозы, 1,2кг картофельного крахмала, 0,2кг талька и 0,1кг стеарата магния прессуют обычным способом в таблетки таким образом, чтобы каждая таблетка содержала 10 мг активного вещества

Пример Е Драже Аналогично примеру Д прессуют таблетки, которые затем обычным способом покрывают пленкой из сахарозы, картофельного крахмала, талька, красителя и траганта

Пример Ж Капсулы 2кг активного вещества формулы I заполняют обычным способом в капсулы из твердого желатина так, чтобы каждая капсула содержала 20 мг активного вещества

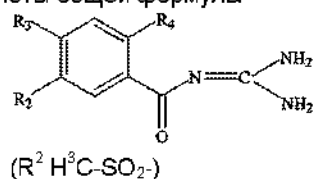
Пример З Ампулы Раствор из 1кг активного вещества формулы I в 60л дважды дистиллированной воды стерильно фильтруют, разливают в ампулы, лиофилизируют стерильно и стерильно запаивают Каждая ампула содержит 10мг активного вещества

Опытные данные приведены в таблице

Эти результаты характеризуют соединения, заявленные в описании в качестве Na^+/H^+ антипортальных ингибиторов Соединения согласно изобретению ингибируют Na^+/H^+ антипорт и, следовательно, приемлемы для того, чтобы предотвращать сердечные заболевания и проявляют хороший кардиопротективный эффект Результаты ясно демонстрируют активность соединений,

эффективных для лечения заболеваний аритмии, инфаркта и патологического и гипоксического повреждения или ишемического повреждения

Орто-замещенные производные бензойной кислоты общей формулы



Примеры	m p [°C]	R ¹	R ²	Соль	IC50[nM] ¹⁾
13	208 - 210	-CH ₃	-F	—	44
13	207 - 208	-CH ₃	-Br	—	12
13	204 - 205	-CH ₃	-Cl	—	25
13	160 - 162	-CH ₂ CH ₃	-Cl	—	83
13	170 - 172	-CH ₂ CH ₃	-Br	—	41
13	245	-NH ₂	-Cl	—	130
12	227 - 228	-CH ₃	-CN	—	70

50% антипортального ингибирования Na^+/H^+ (Na^+ - введение) на эритроцитах кролика

Методика Ингибирование Na^+ введением в эритроциты кролика по методу, описанному в публикации "Dusing и др Медицинская Клиника 87, 378-384 (1992)"