



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 45949

(13) C2

(51) 6 C07D213/64

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

(54) ГЕТЕРОЦИКЛИЛОКСИБЕНЗОІЛГУАНІДИНИ, СПОСІБ ЇХ ОДЕРЖАННЯ (ВАРІАНТИ), ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ ТА СПОСІБ ЇЇ ОДЕРЖАННЯ

1

2

(21) 95062830

(22) 16 06 1995

(24) 15 05 2002

(31) P 44 21 495 2

(32) 20 06 1994

(33) DE

(46) 15 05 2002, Бюл. № 5, 2002 р

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

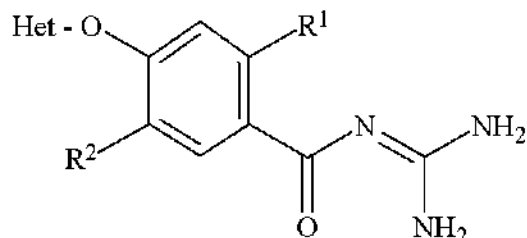
(73) МЕРК ПАТЕНТ ГМБХ, DE

(56) SU 577978, 25 10 1977

EP 416499 A2, 13 05 1991

(57) SU 577978, 25 10 1977

EP 416499, A2, 13 05 1991

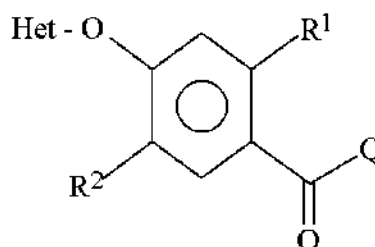
1 Гетероциклоксибензоилгуанидини формулы
(I)

, (I)

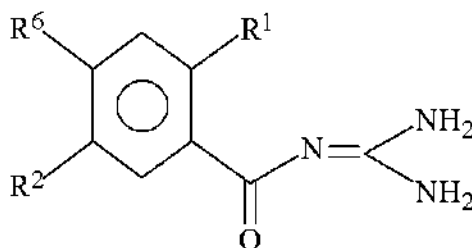
где R¹ обозначает H или A,R² обозначает SO₂A или NO₂,A обозначает C₁₋₆-алкил,

Het обозначает пиридил или замещенный хлором пиридил,

а также их физиологически приемлемые соли

2 Гетероциклоксибензоилгуанидини по п 1,
представляющие собой N-диаминотиллен-3-
метилсульфонил-4-(2-пиридилокси)бензамид, N-
диаминотиллен-3-метилсульфонил-4-(3-
пиридилокси)бензамид, N-диаминотиллен-3-
метилсульфонил-4-(3-пиридилокси)-6-
этилбензамид, а также их физиологически прием-
лемые соли3 Соединения формулы (I) по п 1, проявляющие
ингибирующую активность механизма Na⁺/H⁺-
обмена4 Способ получения гетероциклоксибензоил-
гуанидиновых производных формулы (I) по п 1, атакже их солей, отличающийся тем, что соедине-
ние формулы (II)

, (II)

где R¹, R² и Het имеют указанные значения,
Q обозначает Cl, Br, OA, O-CO-A, O-CO-Ph, OH
или другую реакционноспособную, этерифициро-
ванную до сложноэфирной OH-группу, легко нук-
леофильно замещаемую удаляемую группу,
подвергают взаимодействию с гуанидином с вы-
делением полученного основания формулы (I) или
путем обработки кислотой превращают в одну из
его солей5 Способ получения гетероциклоксибензоил-
гуанидиновых производных формулы (I) по п 1, а
также их солей, отличающийся тем, что бензоил-
гуанидин формулы (III)

, (III)

где R¹ и R² имеют указанные значения,
R⁶ обозначает Cl, F, NO₂ или другую, нуклеофиль-
но удаляемую группу, вводят во взаимодействие с
гетероциклическим соединением формулы (IV)

Het-O-L, (IV)

где Het имеет указанное значение,

L обозначает (CH₃)₃-Si, катион щелочного метал-
ла, NH₄⁺, Ag⁺ или Cu⁺,с выделением полученного основания формулы (I)
или путем обработки кислотой превращают в одну
из его солей

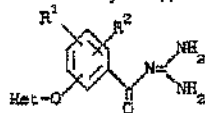
(13) C2

(11) 45949

(19) UA

6 Фармацевтическая композиция, обладающая ингибирующей активностью в отношении механизма Na^+/H^+ -обмена, отличающаяся тем, что она содержит по меньшей мере одно соединение общей формулы (I) по п 1 и/или одну из его физиологически приемлемых солей в эффективном количестве

Изобретение относится к гетероциклиоксибензоилгуанидинам формулы (I)



где R^1 и R^2 , каждый независимо друг от друга, обозначают водород, фтор, хлор, бром, иод, А, CN , NO_2 , CF_3 , C_2F_5 , CH_2CP_3 , $-\text{SO}_2\text{NR}^3$, $-\text{SO}_2\text{NR}^3\text{R}^4$, Ph, OPh, Het, или $-\text{X}-\text{R}^3$,

R^3 обозначает H, А, циклоалкил с 5-7 С-атомами, циклоалкилметил с 6-8 С-атомами, CF_3 , CH_2CF_3 , Ph или $-\text{CH}_2\text{Ph}$,

R^4 обозначает H или А, или, однако,

R^3 и R^4 вместе также обозначают алкилен с 4-5 С-атомами, причем одна CH_2 -группа также может быть заменена на O, S, NH, N-A или $\text{N}-\text{CH}_2\text{Ph}$,

R^5 обозначает А или Ph,

А обозначает алкил с 1-6 С-атомами,

X обозначает O, S или NR^4 ,

Ph обозначает незамещенный или одно-, двух- или трехкратно замещенный на А, ОА, NR^3R^4 , F, Cl, Br, или CF_3 фенил,

Het обозначает насыщенный или ненасыщенный пяти- или шестичленный гетероциклический остаток с 1-4 атомами N, O и/или S, который может быть незамещен или может быть одно- или двухкратно замещен F, Cl, Br, CF_3 , А, OH, ОА, NR^3R^4 , NO_2 , CN и/или карбонильным кислородом, и

n обозначает 1 или 2,

а также к их физиологически приемлемым солям

В основу изобретения положена задача нахождения новых соединений с ценными свойствами, в особенности таких, которые могут применяться для приготовления лекарственных средств

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

В случае новых соединений речь идет об ингибиторах цитоплазматического Na^+/H^+ - антипортера (антипереносчика), т.е. о биологически активных веществах, которые ингибируют механизм Na^+/H^+ -обмена в клетках (Dusing и др. Med Klin 87, 378-384 (1992)) и которые таким образом представляют собой хорошие антиаритмические средства, пригодные в особенности для лечения аритмий, которые появляются как следствие недостатка кислорода

Самым известным биологически активным веществом из группы ацилгуанидинов является Амилорид. Это вещество, однако, в первую оче-

редь обладает понижающим кровяное давление и сапуретическим действием, что в особенности нежелательно при лечении нарушений сердечного ритма, в то время как антиаритмические свойства выражены только очень слабо

Сверх того, известны структурно подобные соединения, например, из европейского патента №0416499

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

На основании защитных действий этих веществ при патологических гипоксических или ишемических ситуациях существуют другие возможности их применения при хирургических вмешательствах для защиты временно недостаточно снабжаемых кровью органов, при трансплантации органов для защиты извлекаемых органов, при ангиопластических вмешательствах в сосуды или в сердце, при ишемиях нервной системы, при терапии шоковых состояний и для профилактического предотвращения эссенциальной гипертензии

Далее, соединения также можно использовать в качестве терапевтических средств при обусловленных пролиферацией клеток заболеваниях, как артериосклероз, диабетические поздние осложнения, опухолевые заболевания, фибротические заболевания, в особенности легких, печени и почек, а также гипертрофия и гиперплазия органов. Сверх того, вещества пригодны для диагностического применения с целью распознавания заболеваний, которые сопровождаются повышенной активностью Na^+/H^+ -антипортера, например, в эритроцитах, тромбоцитах или лейкоцитах

Действия соединений можно определять с помощью само по себе известных методов, которые указаны, например, N Escobales и L Figueroa в J Membrane Biol 120, 41-49 (1991) или L Counillon, W Scholz, H J Lang и J Pouyssegur в Mol Pharmacol 44, 1041-1045 (1993)

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

Вследствие вышесказанного, соединения можно применять в качестве биологически активных веществ лекарственных средств в медицине и

ветеринарии. Далее, они могут найти применение в качестве промежуточных продуктов для получения других биологически активных веществ лекарственных средств.

В указанных формулах "А" обозначает линейную или разветвленную алкильную группу с 1-6, предпочтительно 1-4, в особенности с 1, 2 или 3-мя С-атомами, в особенности предпочтительно метил, далее предпочтительно этил, пропил, изопропил, бутил, изобутил, далее предпочтительно втор-бутил, трет-бутил, центил, изопентил (3-метилбутил), гексил или изогексил (4-метилпентил).

R^1 и R^2 предпочтительно обозначают независимо друг от друга H, $A-SO_2$, A, CP_3 , Cl, Br, CN или OA. Особенно предпочтительно один из обоих остатков обозначает H_3C-SO_2 -, в то время как другой имеет одно из вышеуказанных предпочтительных значений или, однако, обозначает водород. Один из обоих остатков R^1 и R^2 предпочтительно находится в положении 3 или 6 бензоильной группы. Особенно предпочтительно, однако, расположение, при котором один остаток находится в орто-положении, а другой в мета-положении к амидной группе, причем, однако, оба остатка как правило не расположены непосредственно рядом друг с другом. Если один из остатков обозначает $A-SO_2$ -, то он находится предпочтительно в мета-положении. Особенно предпочтительна также бензоильная группа, которая в положении 3 содержит метилсульфонильный остаток, а в положении - алкильную группу, предпочтительно метил или этил.

R^3 и R^4 предпочтительно обозначают H или A.

В случае, если R^3 и R^4 вместе обозначают алкиден, то алкиленовая группа предпочтительно неразветвлена, в особенности предпочтительно обозначает $-(CH_2)_k$ -, причем "k" обозначает 4 или 5, однако также предпочтительно представляет собой $-(CH_2)_2-O-(CH_2)_2$ -, $-(CH_2)_2-NH-(CH_2)_2$ -, $-(CH_2)_2-NA-(CH_2)_2$ -, $-CH_2-O-(CH_2)_2$ -, $-CH_2-NH-(CH_2)_2$ или $-CH_2-NA-(CH_2)_2$ соответственно, $-CO-(CH_2)_3$ -, $-CO-(CH_2)_4$ или $-CH_2-CO-(CH_2)_2$.

Ph обозначает предпочтительно незамещенный или однократно замещенный хлором, бромом, группами A, OA, NH_2 , NHA , NA_2 или CF_3 фенил.

R^5 предпочтительно обозначает A, в особенности метил или, однако, предпочтительно также незамещенный фенил.

Остаток "X" обозначает предпочтительно O или NH.

Het обозначает предпочтительно 2- или 3-фурил, 2- или 3-тиенил, 1- или 2- или 3-пирролил, 1-, 2-, 4- или 5-имидазолил, 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-изотиазолил, 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 быть также частично или полностью гидрированы. Следовательно, Het также можно обозначать 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-, -2-, -3-, -4- или -5-пирролил, 2,5-дигидро-1-, -2-, -3-, -4- или -5-пирролил, 1-, 2- или 3-пирропидинил, 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-пиперидил, 2-, 3- или 4-морфолинил, тетрагидро-2-, -3- или -4-пиранил, 1,4-диоксанил, 1,3-диоксан-2-, -4- или -5-ил, гексагидро-1-, -3- или -4-пиридазинил, гексагидро-1-, -2-, -4- или -5-пиримидинил, 1-, 2-, или 3-пиперазинил, 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.

Для всего изобретения имеет значение то, что все без исключения остатки, как например Het и Ph, которые имеются в многократном количестве, могут быть одинаковыми или разными.

Соответственно этому, предметом изобретения являются, в частности, те соединения формулы (I), в которых по меньшей мере один из указанных остатков имеет одно из вышеуказанных предпочтительных значений. Некоторые предпочтительные группы соединений могут отвечать нижеследующим формулам (Ia) - (Ih), которые соответствуют формуле (I), и где подробнее не указанные остатки имеют указанное для формулы (I) значение, где, однако

в Ia R^1 обозначает H и R^2 обозначает $-SO_2-CH_3$, $-SO_2-NH_2$ или феноксигруппу в замещенной или незамещенной форме,

в Ib R^1 обозначает H и R^2 обозначает CF_3 или CN,

в Ic один из остатков R^1 или R^2 обозначает $-SO_2-CH_3$, а другой остаток обозначает A, CF_3 , Cl, Br, CN или OA,

в Id один из остатков R^1 или R^2 обозначает $-SO_2-CH_3$, а O-Het обозначает 2-, 3- или пиридилоксигруппу, которая незамещена или одно- или двукратно замещена с помощью A, OH, Cl, Br или NO_2 ,

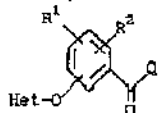
в le один из остатков R^1 или R^2 обозначает CF_3 или CN и O-Het обозначает 3-пиридилоксигруппу,

в If один из остатков R^1 или R^2 обозначает $-SO_2-CH_3$ и O-Het обозначает 2-пиразинилокси-, 3- или 4-пиридазинилокси-, 2-пиримидинилокси- или 4-пиримидинилоксигруппу,

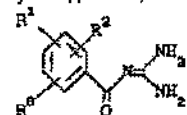
в Ig остаток O-Het находится в пара-положении к гуанидинкарбонильной группе и R¹ или R² обозначает -SO₂-CH₃.

в Ih один из остатков R¹ или R² обозначает SO₂-CH₃, в то время как другой обозначает H, A или Cl, и O-Het обозначает 3-пиридилокси-группу

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



где R¹, R² и Het имеют вышеуказанные значения, и Q, обозначает Cl, Br, OA, O-CO-A, O-CO-Ph, OH или другую реакционноспособную, превращенную в сложно-эфирную OH-группу соответственно, легко нуклеофильно замещаемую удаляемую группу, вводят во взаимодействие с гуанидином, или бензоилгуанидин формулы (III)



где R¹ и R² имеют вышеуказанные значения, R⁶ обозначает Cl, F, NO₂ или другую нуклеофильно удаляемую группу, вводят во взаимодействие с гетероциклическим соединением формулы (IV)

Het - O - L,

где Het имеет указанное значение, и

L обозначает H, (CH₃)₃-Si, катион щелочного металла, NH₄⁺, Ag⁺ или Cu⁺, или соответствующее обычно формуле (I) соединение, которое, однако, вместо одного или нескольких атомов водорода содержит одну или несколько восстанавливаемых групп и/или одну или несколько дополнительных C-C- и/или C-N-связей, обрабатывают с помощью восстановителя,

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

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

Соединения формулы (I) получают впрочем само по себе известными способами, которые описаны в литературе (например, в стандартных работах, как Губен-Вейль "Методы органической химии", изд Georg Thieme, Штутгарт, Organic Reactions, John Wiley and Sons Inc, New York, а также в вышеуказанной заявке на патент), а именно при реакционных условиях, которые известны и пригодны для указанных взаимодействий. При этом также можно использовать сами по себе известные, здесь подробнее не упомянутые варианты

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

Предпочтительно соединения формулы (I) получают тем, что активированное производное карбоновой кислоты формулы (II), причем Q особенно предпочтительно обозначает Cl или -O-CH₃, вводят во взаимодействие с гуанидином. Особенно пригодны варианты реакции, в случае которых свободную кислоту формулы (II) (Q=OH) само по себе известным образом превращают в соответствующее активированное производное и затем его непосредственно, без промежуточного выделения, вводят во взаимодействие с гуанидином. Способы, при которых промежуточное выделение не нужно, представляют собой, например, активирование с помощью карбонилдиимидзола, дициклогексилкарбодиимида или варианты Makayama (Angew. Chem 91, 788-812 (1979))

Карбоновые кислоты формулы (II) получают путем нуклеофильного ароматического замещения, исходя из пригодных производных бензойной кислоты путем введения их во взаимодействие с соответствующими гетероциклическими соединениями формулы (IV). Взаимодействие осуществляют по аналогии с реакцией соединений формул (III) и (IV). Это взаимодействие описывается ниже

Особенно пригодными соединениями формулы (IV) являются, например, 2-, 3- или 4-гидроксипиридины, которые в случае необходимости могут содержать дополнительные заместители, далее, однако, также 2-гидроксипиразины, 2-, 4- или 5-гидроксипиримидины или 3- или 4-гидроксипиридазины. В особенности триметилсилилокси-производные указанных гетероциклов представляют собой пригодные в качестве соединений формулы (IV) компоненты реакции

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

Пригодные растворители указываются ниже для взаимодействия соединений формул (III) и (IV). Особенно предпочтительными растворителями являются, однако, метанол, ТГФ, диметоксизтан, диоксан или получаемые из них смеси, а также вода. В качестве реакционной температуры пригодны, например, температуры в пределах от 20°C до температуры кипения растворителя. Время реакции составляет от 5 минут до 12 часов. Целесообразно при реакции использовать связывающее кислоту средство. 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, избытка гуанидина

Соединения формулы (I) по п 1 формулы изобретения, далее, можно получать тем, что бензоилгуанидин формулы (III) вводят во взаимодействие с соединением формулы (IV). Исходные вещества формулы (III) можно получать просто путем взаимодействия соответствующим образом замещенных бензойных кислот или производимых от них реакционноспособных производных кислот, как например галоидангидриды, сложные эфиры

или ангидриды кислот, с гуанидином в реакционных условиях, которые сами по себе известны и обычны для получения амидов. Особенно пригодны опять такие варианты реакций, которые указаны выше для взаимодействия соединения формулы (II) с гуанидином.

Соединения формулы (IV), точно так же, как способы их получения, сами по себе известны. Если они неизвестны, то их можно получать само по себе известными способами.

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

При получении соединения формулы (II), при введении во взаимодействие соединения формулы (II) с гуанидином или при взаимодействии соединений формул (III) и (IV), также целесообразно работать в присутствии оснований или с избытком основной компоненты. В качестве оснований предпочтительно пригодны, например, гидроксиды, карбонаты, алкоголяты щелочных и щелочно-земельных металлов или органические основания, как триэтиламин или пиридин, которые также применяются в избытке, и тогда одновременно могут служить в качестве растворителя.

В качестве инертных растворителей в особенности пригодны спирты, как метанол, этанол, изопропанол, *n*-бутанол или трет-бутанол, простые эфиры, как диэтиловый эфир, диизопропиловый эфир, тетрагидрофуран (ТГФ) или диоксан, простые гликолевые эфиры, как простой этиленгликольмонометиловый или -моноэтиловый эфир (метилгликоль или этилгликоль), простой этиленгликольдиметиловый эфир (диглим), кетоны, как ацетон или бутанон, нитриды, как ацетонитрил, нитросоединения, как нитрометан или нитробензол, сложные эфиры, как этилацетат, амиды, как гексаметил-триамид фосфорной кислоты, сульфоксиды, как диметилсульфоксид (ДМСО), хлорированные углеводороды, как дихлорметан, хлороформ, трихлорэтилен, 1,2-дихлорэтан или четыреххлористый углерод, углеводороды, как бензол, толуол или ксилол. Далее, пригодны смеси этих растворителей друг с другом.

Особенно предпочтительный вариант осуществления состоит в том, что избыток гетероциклического соединения формулы (IV) в форме триметилсилилокси-производного непосредственно, без добавки растворителей, вводят во взаимодействие с бензоилгуанидином формулы (III) при температурах 100° - 400°C, особенно предпочтительно при 100° - 200°C.

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

Например, H-атом можно путем галогенирования заменять на атом галогена или посредством нитрования заменять на нитро-группу и/или нитро-группу можно восстанавливать до amino-группы и/или amino- или гидроксильную группу можно алкилировать или ацилировать и/или бензильный остаток можно гидрогенолитически отщеплять (например, с помощью H_2 в присутствии катализа-

тора, 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.

Аналогичное имеет значение для галогенирования, которое можно осуществлять, например, с помощью элементарного хлора или брома в одном из обычных инертных растворителей при температурах 0° - 30°C.

Первичную или вторичную amino-группу и/или OH-группу путем обработки с помощью алкилирующих средств можно превращать в соответствующую вторичную или третичную amino-группу и/или алкоксильную группу. В качестве алкилирующих средств пригодны, например, соединения формул A-Cl, A-Br или A-I, или соответствующие сложные эфиры серной или сульфоновой кислоты, как метилхлорид, метилбромид, метилиодид, диметилсульфат, метил-*p*-толуолсульфонат. Далее, например, одну или две металльные группы можно вводить с помощью формальдегида в присутствии муравьиной кислоты. Алкилирование целесообразно осуществляют в присутствии или в отсутствии одного из указанных инертных растворителей, например, ДМФ, при температурах примерно 0° - примерно 120°C, причем также можно добавлять катализатор, предпочтительно основание, как трет-бутилат калия или NaH.

Основание формулы (I) с помощью кислоты можно переводить в соответствующую соль при соединении кислоты. Для этого превращения применяют кислоты, которые дают физиологически приемлемые соли. Так, можно применять неорганические кислоты, например, серную кислоту, азотную кислоту, галогенводородные кислоты, как соляная кислота или бромоводородная кислота, фосфорные кислоты, как ортофосфорная кислота, сульфаминовую кислоту, далее органические кислоты, в особенности алифатические, алициклические, ароматические, ароматические или гетероциклические, одно- или многоосновные карбоновые, сульфоновые или серные кислоты, например, как муравьиная кислота, уксусная кислота, пропионовая кислота, пивалиновая кислота, диэтилуксусная кислота, малоновая кислота, янтарная кислота, цимелиновая кислота, фумаровая кислота, малеиновая кислота, молочная кислота, винная кислота, яблочная кислота, бензойная кислота, салициловая кислота, 2- или 3-фенилпропионовая кислота, лимонная кислота, глюконовая кислота, аскорбиновая кислота, никотиновая кислота, изоникотановая кислота, метан- или этансульфокислота, этандисульфокислота, 2-гидроксизетансульфокислота, бензолсульфокислота, *p*-толуолсульфокислота, нафталинмоно- и дисульфокислоты, 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 биоло-

гически активными веществами доводят до пригодной дозировочной формы

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

Эти композиции можно применять в качестве лекарственного средства в медицине и ветеринарии. В качестве носителей применяют органические или неорганические вещества, которые пригодны для энтерального (например, орального), парентерального или топического введения и не реагируют с новыми соединениями, например как вода, растительные масла, бензиловые спирты, полиэтиленгликоли, триацетат глицерина, желатина, углеводороды, как лактоза или крахмал, стеарат магния, тальк, ланолин, вазелин. Для орального применения служат в особенности таблетки, драже, капсулы, сиропы, соки и капли, для ректального применения служат свечи, для парентерального применения служат растворы, предпочтительно масляные или водные растворы, далее суспензии, эмульсии или имплантаты, для топического применения служат мази, кремы, пасты, лосьоны, гели, пульверизируемые препараты, пены, аэрозоли, растворы (например, растворы в спиртах, как этанол или изопропанол, ацетонитриле, ДМФ, диметилацетамиде, 1,2-пропандиоле или их смесях друг с другом и/или с водой) или порошки. Новые соединения можно также лиофилизировать и полученные лиофилизаты применять, например, для приготовления препаратов для инъекций.

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

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

Вещества, далее, можно применять в качестве терапевтических средств в случае заболеваний, при которых играют роль пролиферации клеток, как артериосклероз, поздние диабетические осложнения, опухолевые заболевания, фиброзы,

а также гипертрофии и гиперплазии органов.

При этом предлагаемые согласно изобретению вещества как правило вводят по аналогии с известными антиаритмическими средствами, например как Апридин, предпочтительно в дозах примерно 0,01 - 5 мг, в особенности 0,02 - 0,5 мг, на дозировочную единицу. Суточная доза предпочтительно составляет примерно 0,0001 - 0,1, в особенности 0,0003 - 0,01 мг на 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 применение.

В нижеследующих примерах выражение "обычная обработка" обозначает добавляють, если необходимо, воду,

экстрагируют с помощью органического растворителя, как этилацетат,

отделяють,

органическую фазу сушат над сульфатом натрия,

отфильтровывают,

выпаривают и очищают путем хроматографии и/или кристаллизации.

Пример 1

Раствор 540 мг 3-метилсульфонил-4-(1,6-дигидро-6-оксо-3-пиридазинилокси)-бензойной кислоты (получают путем взаимодействия 3-метилсульфонил-4-хлор-бензойной кислоты с 3-триметилсилилокси-6-оксо-1,6-дигидропиридазином) и 300 мг карбонилдиимидазола в 15 мл ТГФ перемешивают в течение 2 часов при комнатной температуре и затем этот раствор добавляют к 383 мг гуанидина. Перемешивают следующие 2 часа. После обычной обработки получают N-диаминометил-3-метилсульфонил-4-(1,6-дигидро-6-оксо-3-пиридазинилокси)бензамид. Т.пл. 268° - 270°C.

Аналогичным образом, путем введения во взаимодействие гуанидина с 3-метилсульфонил-4-(2-пиридинилокси)бензойной кислотой, получают N-диаминометил-3-метилсульфонил-4-2-пиридинилокси)бензамид,

с 3-метилсульфонил-4-(пиразинилокси)-бензойной кислотой получают N-диаминометил-3-метилсульфонил-4-(2-пиразинилокси)-бензамид, т.пл. 253° - 254°C,

с 3-метилсульфонил-4-(4-пиридинилокси)бензойной кислотой получают N-диаминометил-3-метилсульфонил-4-(4-пиридинилокси)бензамид,

с 3-метилсульфонил-4-(5-пиридинилокси)бензойной кислотой получают N-диаминометил-3-метилсульфонил-4-(5-пиридинилокси)бензамид,

с 3-метилсульфонил-4-(3-пиридазинилокси)бензойной кислотой получают N-диаминометил-3-метилсульфонил-4-(3-пиридазинилокси)бензамид,

с 3-метилсульфонил-4-(4-

пиридазинилокси)бензойной кислотой получают N-диаминотетрагидро-3-метилсульфонил-4-(4-пиридазинилокси)-бензамид,

с 3-метилсульфонил-4-(1,6-дигидро-6-оксо-3-пиридазинилокси)-6-метилбензойной кислотой получают N-диаминотетрагидро-3-метилсульфонил-4-(1,6-дигидро-6-оксо-3-пиридазинилокси)-6-метилбензамид,

с 3-метилсульфонил-4-(1,6-дигидро-6-оксо-3-пиридазинилокси)-6-этилбензойной кислотой получают N-диаминотетрагидро-3-метилсульфонил-4-(1,6-дигидро-6-оксо-3-пиридазинилокси)-6-этилбензамид,

с 3-метилсульфонил-4-(1,6-дигидро-6-оксо-3-пиридазинилокси)-6-хлор-бензойной кислотой получают N-диаминотетрагидро-3-метилсульфонил-4-(1,6-дигидро-6-оксо-3-пиридазинилокси)-6-хлор-бензамид,

с 3-метилсульфонил-4-(1,6-дигидро-6-оксо-3-пиридазинилокси)-6-изопропил-бензойной кислотой получают N-диаминотетрагидро-3-метилсульфонил-4-(1,6-дигидро-6-оксо-3-пиридазинилокси)-6-изопропил-бензамид,

с 3-метилсульфонил-4-(1,6-дигидро-6-оксо-3-пиридазинилокси)-6-трифторметил-бензойной кислотой получают N-диаминотетрагидро-3-метилсульфонил-4-(1,6-дигидро-6-оксо-3-пиридазинилокси)-6-трифторметил-бензамид

Пример 2

К раствору 326мг гуанидина в 15мл метанола добавляют 1,1г метилового эфира 3-метилсульфонил-4-(2-пиридиллокси)бензойной кислоты [получают путем взаимодействия 3-метилсульфонил-4-хлорбензойной кислоты с 2-гидроксипиридином и последующей этерификации до сложного эфира продукта с помощью метилиодида/ K_2CO_3 в диметилформамиде (ДМФ)] Перемешивают 45 минут при 50°C и после удаления растворителя и обычной обработки получают N-диаминотетрагидро-3-метилсульфонил-4-(2-пиридиллокси)-бензамид, из которого после обработки разбавленным водным раствором HCl и сушки вымораживанием получают соответствующий гидрохлорид, т пл 247° - 250°C

Аналогичным образом, путем введения во взаимодействие гуанидина с метиловым эфиром 3-метилсульфонил-4-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидро-3-пиридазинилокси)-бензойной кислоты получают N-диаминотетрагидро-3-метилсульфонил-4-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидро-3-пиридазинилокси)-бензамид, гидрохлорид, т пл > 270°C, т пл (основание) 235° - 237°C,

с метиловым эфиром 3-метилсульфонил-4-(1-изопропил-6-оксо-1,6-дигидро-3-пиридазинилокси)-бензойной кислоты получают N-диаминотетрагидро-3-метилсульфонил-4-(1-изопропил-6-оксо-1,6-дигидро-3-пиридазинилокси)-бензамид, гидрохлорид,

с метиловым эфиром 3-метилсульфонил-4-(3-пиридиллокси)-бензойной кислоты получают N-диаминотетрагидро-3-метилсульфонил-4-(3-пиридиллокси)-бензамид, гидрохлорид, т пл 250°C, т пл (основание) 222° - 224°C,

с метиловым эфиром 3-метилсульфонил-4-(1-пропил-6-оксо-1,6-дигидро-3-пиридазинилокси)-бензойной кислоты получают N-диаминотетрагидро-3-метилсульфонил-4-(1-пропил-6-оксо-1,6-дигидро-3-пиридазинилокси)-бензамид, гидрохлорид,

3-метилсульфонил-4-(1-пропил-6-оксо-1,6-дигидро-3-пиридазинилокси)-бензамид, гидрохлорид,

с метиловым эфиром 3-метилсульфонил-4-(2-пиридиллокси)-6-метил-бензойной кислоты получают N-диаминотетрагидро-3-метилсульфонил-4-(2-пиридиллокси)-6-метил-бензамид, гидрохлорид,

с метиловым эфиром 3-метилсульфонил-4-(2-пиридиллокси)-6-этил-бензойной кислоты получают N-диаминотетрагидро-3-метилсульфонил-4-(2-пиридиллокси)-6-этил-бензамид, гидрохлорид,

с метиловым эфиром 3-метилсульфонил-4-(2-пиридиллокси)-6-хлор-бензойной кислоты получают N-диаминотетрагидро-3-метилсульфонил-4-(2-пиридиллокси)-6-хлор-бензамид, гидрохлорид,

с метиловым эфиром 3-метилсульфонил-4-(3-пиридиллокси)-6-этил-бензойной кислоты получают N-диаминотетрагидро-3-метилсульфонил-4-(3-пиридиллокси)-6-этил-бензамид, т пл 219° - 223°C,

с метиловым эфиром 3-метилсульфонил-4-(3-пиридиллокси)-6-хлор-бензойной кислоты получают N-диаминотетрагидро-3-метилсульфонил-4-(3-пиридиллокси)-6-хлор-бензамид, т пл 215° - 216°C,

с метиловым эфиром 3-нитро-4-(3-пиридиллокси)-6-метил-бензойной кислоты получают N-диаминотетрагидро-3-метилсульфонил-4-(3-пиридиллокси)-6-метил-бензамид, т пл 197° - 198°C,

с метиловым эфиром 3-метилсульфонил-4-(1-этил-6-оксо-1,6-дигидро-3-пиридазинил)-бензойной кислоты получают N-диаминотетрагидро-3-метилсульфонил-4-(1-этил-6-оксо-1,6-дигидро-3-пиридазинилокси)-бензамид, гидрохлорид,

с метиловым эфиром 3-трифторметил-4-(3-пиридиллокси)-бензойной кислоты получают N-диаминотетрагидро-3-метилсульфонил-4-(3-пиридиллокси)-бензамид, гидрохлорид,

с метиловым эфиром 3-циан-4-(3-пиридиллокси)-бензойной кислоты получают N-диаминотетрагидро-3-метилсульфонил-4-(3-пиридиллокси)-бензамид, гидрохлорид,

с метиловым эфиром 3-пентафторэтил-4-(3-пиридиллокси)-бензойной кислоты получают N-диаминотетрагидро-3-метилсульфонил-4-(3-пиридиллокси)-бензамид, гидрохлорид,

с метиловым эфиром 3-(2,2,2-трифторэтил)-4-(3-пиридиллокси)-бензойной кислоты получают N-диаминотетрагидро-3-метилсульфонил-4-(3-пиридиллокси)-бензамид, гидрохлорид

Пример 3

1,5г

4-Хлор-N-диаминотетрагидро-3-метилсульфонил-6-этил-бензамида (получают путем взаимодействия гуанидина с 3-метилсульфонил-4-хлор-6-этил-бензойной кислотой), 10мл триметилсилилоксипиридина и 2,9г K_2CO_3 перемешивают в течение 3 часов при 140°C в закрытой колбе После охлаждения отделяют твердый остаток, промывают с помощью небольшого количества диэтилового эфира и растворяют в 50мл воды После обычной обработки получают N-диаминотетрагидро-3-метилсульфонил-6-этил-4-(3-пиридиллокси)-бензамид т пл 219° - 223°C

Пример 4

6,1г N-Диаминотетрагидро-3-метилсульфонил-4-фтор-бензамида (получают путем взаимодействия метилового эфира 3-метилсульфонил-4-фтор-бензойной кислоты с гуанидином) вместе с 40мл 3-триметил-силилоксипиридина в присутствии 12г

K_2CO_3 в закрытой трубке встряхивают в течение 6 часов при $157^\circ C$. После охлаждения путем декантации удаляют избыточное количество силиевого соединения и остаток промывают эфиром. Затем твердый остаток растворяют в 50 мл воды, встряхивают с этилацетатом и органическую фазу обрабатывают как обычно. Получают N-диаминотилеи-3-метилсульфонил-4-(3-пиридилокси)-бензамид, т.пл. $222^\circ - 224^\circ C$.

Пример 5

700 мг N-Диаминотилеи-3-метилсульфонил-4-(1,6-дигидро-6-оксо-3-пиридазинилокси)-бензамида (т.пл. $268^\circ - 270^\circ C$) суспендируют в 50 мл воды и при перемешивании смешивают с 1,8 мл 1 N HCl. После отфильтровывания и лиофилизации получают N-диаминотилеи-3-метилсульфонил-4-(1,6-дигидро-6-оксо-3-пиридазинилокси)-бензамид, гидрохлорид, т.пл. $> 250^\circ C$. Аналогичным образом,

из N-диаминотилеи-3-метилсульфонил-6-этил-4-(3-пиридилокси)-бензамида получают N-диаминотилеи-3-метилсульфонил-6-этил-4-(3-пиридилокси)-бензамид, дигидрохлорид, т.пл. $> 250^\circ C$,

из N-диаминотилеи-3-метилсульфонил-4-(3-пиридилокси)-бензамида получают N-диаминотилеи-3-метилсульфонил-4-(3-пиридилокси)-бензамид, гидрохлорид, т.пл. $> 250^\circ C$.

Пример 6

1,0 г 3-Метилсульфонил-4-(3-пиридилокси)-6-метил-бензойной кислоты (получают путем взаимодействия 3-метилсульфонил-4-хлор-6-метил-бензойной кислоты с 3-гидроксо-пиридином) растворяют в 15 мл 1-метил-пирролидона, смешивают с 0,87 г 1-метил-2-хлор-пиридинийхлорида и перемешивают в течение 15 минут. Затем добавляют 0,9 г гуанидинийхлорида, а также 2,6 мл N-этилдиизопропиламина и перемешивают 1 час при комнатной температуре. После обычной обработки получают N-диаминотилеи-3-метилсульфонил-4-(3-пиридилокси)-6-метил-бензамид, т.пл. $221^\circ - 224^\circ C$. Аналогичным образом,

из 2-метил-3-метилсульфонил-4-(3-пиридилокси)-бензойной кислоты получают N-диаминотилеи-2-метил-3-метилсульфонил-4-(3-пиридилокси)-бензамид, т.пл. $214^\circ - 216^\circ C$,

из 3-метилсульфонил-4-(3-пиридилокси)-6-пропил-бензойной кислоты получают N-диаминотилеи-3-метилсульфонил-4-(3-пиридилокси)-6-пропил-бензамид,

из 3-метилсульфонил-4-(3-пиридилокси)-6-трифторметил-бензойной кислоты получают N-диаминотилеи-3-метилсульфонил-4-(3-пиридилокси)-6-трифторметил-бензамид,

из 3-метилсульфонил-4-(3-пиридилокси)-6-хлор-бензойной кислоты получают N-диаминотилеи-3-метилсульфонил-4-(3-пиридилокси)-6-хлор-бензамид,

из 3-метилсульфонил-4-(3-пиридилокси)-6-бром-бензойной кислоты получают N-диаминотилеи-3-метилсульфонил-4-(3-пиридилокси)-6-бром-бензамид, из 3-

метилсульфонил-4-(3-пиридилокси)-6-циан-бензойной кислоты получают N-диаминотилеи-3-метилсульфонил-4-(3-пиридилокси)-6-циан-

бензамид,

из 3-метилсульфонил-4-(3-пиридилокси)-6-метокси-бензойной кислоты получают N-диаминотилеи-3-метилсульфонил-4-(3-пиридилокси)-6-метокси-бензамид.

Пример 7

Аналогично примеру 2, путем взаимодействия гуанидина с метиловым эфиром 3-метилсульфонил-4-(6-метил-3-пиридилокси)-бензойной кислоты (получают путем взаимодействия 3-метилсульфонил-4-хлор-бензойной кислоты с 6-метил-3-триметилсилилоксипиридином и последующей этерификации до сложного эфира продукта с помощью метилиодида $/K_2CO_3$ в ДМФ) получают N-диаминотилеи-3-метилсульфонил-4-(6-метил-3-пиридилокси)-бензамид, т.пл. $197^\circ - 199^\circ C$.

Аналогичным образом, путем введения во взаимодействие гуанидина

с метиловым эфиром 3-метилсульфонил-4-(2-нитро-3-пиридилокси)-бензойной кислоты получают N-диаминотилеи-3-метилсульфонил-4-(2-нитро-3-пиридилокси)-бензамид,

с метиловым эфиром 3-метилсульфонил-4-(2-гидроксо-3-пиридилокси)-бензойной кислоты получают N-диаминотилеи-3-метилсульфонил-4-(2-гидроксо-3-пиридилокси)-бензамид,

с метиловым эфиром 3-метилсульфонил-4-(2-гидроксо-5-хлор-3-пиридилокси)-бензойной кислоты получают N-диаминотилеи-3-метилсульфонил-4-(2-гидроксо-5-хлор-3-пиридилокси)-бензамид,

с метиловым эфиром 3-метилсульфонил-4-(5-хлор-3-пиридилокси)-6-метил-бензойной кислоты получают N-диаминотилеи-3-метилсульфонил-4-(5-хлор-3-пиридилокси)-6-метил-бензамид, т.пл. $208^\circ - 210^\circ C$,

с метиловым эфиром 3-метилсульфонил-4-(2-бром-2-пиридилокси)-бензойной кислоты получают N-диаминотилеи-3-метилсульфонил-4-(2-бром-3-пиридилокси)-бензамид,

с метиловым эфиром 3-метилсульфонил-4-(4-метил-3-пиридилокси)-бензойной кислоты получают N-диаминотилеи-3-метилсульфонил-4-(4-метил-3-пиридилокси)-бензамид,

с метиловым эфиром 3-метилсульфонил-4-(5-хлор-3-пиридилокси)-бензойной кислоты получают N-диаминотилеи-3-метилсульфонил-4-(5-хлор-3-пиридилокси)-бензамид, т.пл. $233^\circ C$,

с метиловым эфиром 3-метилсульфонил-4-(4-гидроксо-3-пиридилокси)-бензойной кислоты получают N-диаминотилеи-3-метилсульфонил-4-(4-гидроксо-3-пиридилокси)-бензамид,

с метиловым эфиром 3-метилсульфонил-4-(2-нитро-4-пиридилокси)-бензойной кислоты получают N-диаминотилеи-3-метилсульфонил-4-(2-нитро-4-пиридилокси)-бензамид,

с метиловым эфиром 3-метилсульфонил-4-(2-гидроксо-4-пиридилокси)-бензойной кислоты получают N-диаминотилеи-3-метилсульфонил-4-(2-гидроксо-4-пиридилокси)-бензамид,

с метиловым эфиром 3-метилсульфонил-4-(2-оксо-1-пиридилокси)-бензойной кислоты получают N-диаминотилеи-3-метилсульфонил-4-(2-оксо-1-пиридилокси)-бензамид,

с метиловым эфиром 3-метилсульфонил-4-

(2,5-диоксо-1-пирролидинилокси)-бензойной кислоты получают N-диаминометил-3-метилсульфонил-4-(2,5-диоксо-1-пирролидинилокси)-бензамид

Нижеследующие примеры относятся к фармацевтическим композициям

Пример А Стекланные пузырьки с препаратом для инъекции

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

Пример Б Свечи

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

Пример В Раствор

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

Пример Г Мазь

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

Пример Д Таблетки

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

Пример Е Драже

Аналогично примеру Д, прессуют таблетки, на которые затем обычным образом наносят покрытие из сахарозы, картофельного крахмала, талька, траганта и красителя

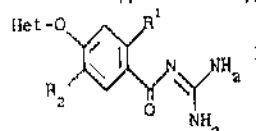
Пример Ж Капсулы

2кг биологически активного вещества формулы (I) обычным образом вносят в твердые желатиновые капсулы так, что каждая капсула содержит 20мг биологически активного вещества

Пример З Ампулы

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

Исследовали соединения общей формулы



Данные приведены в таблице

Таблица

Примеры	Т пл [°C]	R ¹	R ²	Het	IC ₅₀ [кМ] ¹⁾	F ²⁾
3	219 - 223	Et	- SO ₂ CH ₃	пиридин- 3-ил	27	3
6	221 - 224	Me	- SO ₂ CH ₃	пиридин- 3-ил	11	7
2	197 - 198	Me	-NO ₂	пиридин- 3-ил	11	7
7	208 - 210	Me	- SO ₂ CH ₃	5-Cl- пиридин- 3-ил	14	5
соединение сравнения А		H	- SO ₂ CH ₃	3- пиридин- 5-Cl- пиридин- 3-ил	76	1
В		H	- SO ₂ CH ₃	3- пиридин- 5-Cl- пиридин- 3-ил	75	1

¹⁾ 50%-ное ингибирование Na^+/H^+ - антипорта (Na^+ - поглощение)

²⁾ фактор увеличения активности по сравнению с соединениями сравнения А и В