



УКРАЇНА

(19) UA (11) 58617 (13) C2

(51) 7 C07D295/182, C07D207/327,  
C07D213/79, C07D307/46, A61K31/495

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ

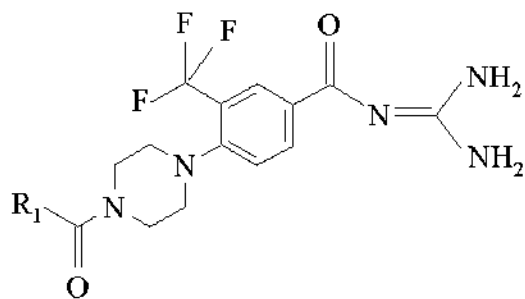
## ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) ПОХІДНІ БЕНЗОІЛГУАНІДИНУ, СПОСІБ ЇХНЬОГО ОДЕРЖАННЯ ТА ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ

1

2

- (21) 2001042724  
(22) 16 09 1999  
(24) 15 08 2003  
(86) PCT/EP99/06857, 16 09 1999  
(31) 198 43 498 8  
(32) 22 09 1998  
(33) DE  
(46) 15 08 2003, Бюл. № 8, 2003 р  
(72) Рус Отто (помер), DE, Блех Стефан-Маттіас, DE, Бюргер Еріх, DE, Ейкмейер Крістіан, DE  
(73) БЬОРИНГЕР ІНГЕЛЬХАЙМ ФАРМА КГ, DE  
(56) RU, 2181720, 2000  
(57) І Похідні бензоілгуанідину загальної формули



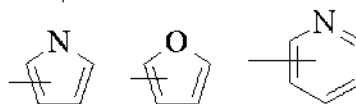
в якій

R<sub>1</sub> може позначати C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> алкіл, гетероарил, незаміщений або одно- або багато-заміщений розгалуженою або нерозгалуженою C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкільною групою, циклоалкільною групою, розгалуженою або нерозгалуженою C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкоксигрупою, NH<sub>2</sub>-групою або первинною або вторинною аміногрупою, трифторметильною групою, ціано- або нітрогрупою або галогеном, арил, незаміщений або одно- або багато-заміщений розгалуженою або нерозгалуженою C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкільною групою, розгалуженою або нерозгалуженою C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкоксигрупою, NH<sub>2</sub>-групою або первинною або вторинною аміногрупою, трифторметильною групою, ціано- або нітрогрупою або галогеном або 5- або 6-членним гетероарильним залишком, що може містити один, два, три, чотири або п'ять гетероатомів із групи, що включає азот, кисень або сірку, причому ці гетероатоми можуть бути ідентичними або різними,

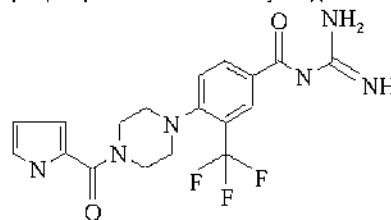
алкіларил, незаміщений або одно- або багато-заміщений в арильний /або алкільний частині цієї структури розгалуженою або нерозгалуженою C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкільною групою, розгалуженою або нерозгалуженою C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкоксигрупою, NH<sub>2</sub>- групою або первинною або вторинною аміногрупою, трифторметильною групою, ціано- або нітрогрупою або галогеном,

необов'язково у формі окремих таутомерів або необов'язково енантіомерів та їхніх сумішей, а також у вигляді вільних основ або відповідних кислотно-адитивних солей з фармакологічно прийнятними кислотами

2 Сполуки загальної формули I за п. 1, які відрізняються тим, що R<sub>1</sub> може позначати незаміщене фенільне кільце або фенільне кільце, що може бути заміщене фтором або метильною, трифторметильною, метоксигрупою або піролілним залишком, або може являти собою



3 Сполука загальної формули I за п. 1, яка відрізняється тим, що являє собою 4-(4-(2-піропілкарбоніл)-1-піперазиніл)-3-трифторметилбензоіл-гуанідинметансульфонат



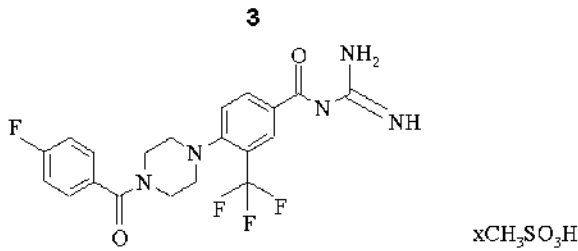
xCH<sub>3</sub>SO<sub>3</sub>H

4 Сполука загальної формули I за п. 1, яка відрізняється тим, що являє собою 4-(4-(4-фторфенілкарбоніл)-1-піперазиніл)-3-трифторметилбензоіл-гуанідинметансульфонат

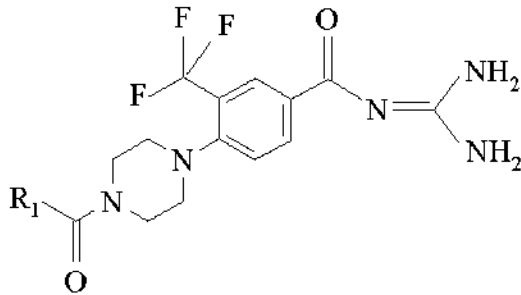
(13) C2

(11) 58617

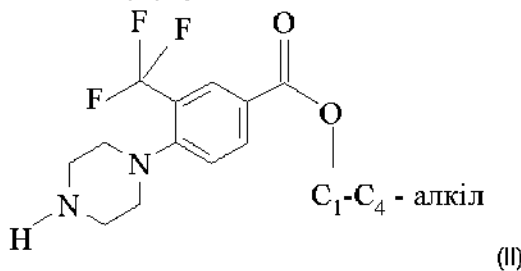
(19) UA



### 5 Спосіб одержання сполук загальної формули (I)



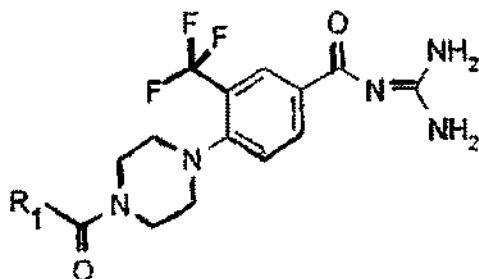
який відрізняється тим, що ефір 4-(1-пиперазиніл)-3-трифторметилбензойної кислоти загальної формули II



(II)

Даний винахід стосується похідних бензоілгуанідину нового типу загальної формули I, способу їхнього одержання та їхнього застосування у виготовленні лікарських засобів

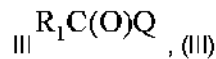
У нижченаведеній загальній формулі I



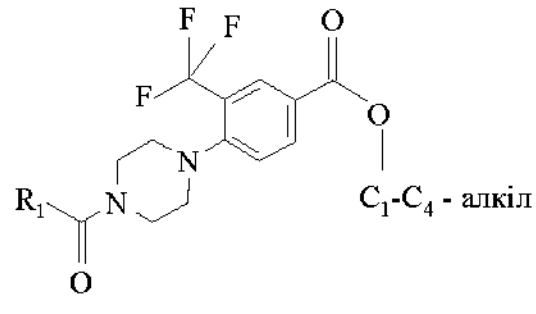
(I)

$R_1$  може означати  $C_1-C_8$  алкіл, гетероарил, незаміщений або одно- чи багатозаміщений розгалуженою або нерозгалуженою  $C_1-C_4$  алкільною групою, циклоалкільною групою, розгалуженою або нерозгалуженою  $C_1-C_4$  алкоксигрупою,  $NH_2$ -групою або первинною чи вторинною аміногрупою, трифторметильною групою, ціано-

піддають взаємодії зі сполукою загальної формули



в який Q позначає заміщену азотом піперазину групу, яку відщеплюють, необов'язково в присутності допоміжних речовин, переважно карбонілдімідазолу, і одержане в результаті похідне бензойної кислоти загальної формули IV



(IV)

суспендують у відповідному, переважно безводному, розчиннику, переважно в диметилформаміді, та в суміші з розчином або суспензією основи, переважно гідриду натрію, у відповідному безводному розчиннику, переважно в диметилформаміді, змішують із сіллю гуанідину, переважно гідрохлоридом гуанідину, і на завершення продукт реакції виділяють, а при необхідності за допомогою фармакологічно прийнятної кислоти утворюють необхідну кислотну-адитивну сіль

6 Фармацевтична композиція, яка відрізняється тим, що вона містить у своєму складі сполуку за будь-яким з пп 1-4 та її кислотну-адитивну солі разом із звичайними допоміжними речовинами та носіями

або нітрогрупою або галогеном,

арил, незаміщений або одно- чи багатозаміщений розгалуженою або нерозгалуженою  $C_1-C_4$  алкільною групою, розгалуженою або нерозгалуженою  $C_1-C_4$  алкоксигрупою,  $NH_2$ -групою або первинною чи вторинною аміногрупою, трифторметильною групою, гідрокси-, ціано- або нітрогрупою або галогеном, або 5- чи 6-членним гетероарильним залишком, який може містити один, два, три, чотири або п'ять гетероатомів із групи, що включає азот, кисень або сірку, причому ці гетероатоми можуть бути ідентичними або відрізнятися один від одного, алкіларил, незаміщений або одно- чи багатозаміщений в арильний /або алкільний частині цієї структури розгалуженою або нерозгалуженою  $C_1-C_4$  алкільною групою, розгалуженою або нерозгалуженою  $C_1-C_4$  алкоксигрупою,  $NH_2$ -групою або первинною чи вторинною аміногрупою, трифторметильною групою, ціано- або нітрогрупою або галогеном,

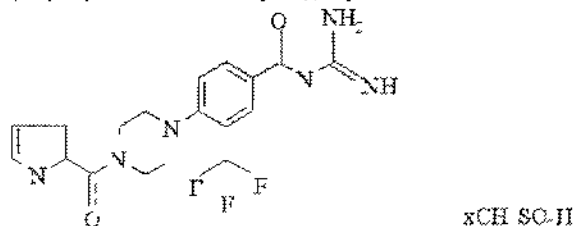
необов'язково, у формі окремих таутомерів або, необов'язково, енантіомерів і їхніх сумішей, а також у формі вільних основ або відповідних кислотно-адитивних солей із фармакологічно придатними кислотами

Бажаними, за даним винаходом, є сполуки за-

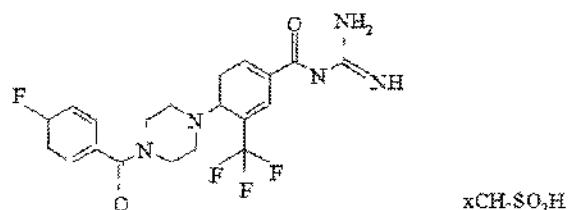
гальної формули I, у якій R<sub>1</sub> може означати неза-  
міщене фенільне кільце або фенільне кільце, за-  
міщене фтором або метальною, трифторметиль-  
ною, метоксигрупою або піропільним залишком,  
або може означати



Особливо бажані такі сполуки метансульфо-  
нат 4-(4-(2-піропількарбоніл)-1-піперазиніл)-3-  
трифторметилбензоілгуанідину



метансульфонат 4-(4-(4-фторфенілкарбоніл)-  
1-піперазиніл)-3-трифторметилбензоілгуанідину



C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкіл, відповідно, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> алкіл, являє со-  
бою в основному розгалужений або нерозгалуже-  
ний вуглеводневий радикал з 1-4, відповідно, 1-8,  
атомами вуглецю, який необов'язково може бути  
заміщеним одним або кількома атомами галогену,  
бажано фтором, причому атоми галогену можуть  
бути ідентичними або відрізнятися один від одно-  
го. Як приклади можна навести такі вуглеводневі  
радикали: метил, етил, пропіл, 1-метилетил (ізо-  
пропіл), н-бутил, 1-метилпропіл, 2-метилпропіл,  
1,1-диметилетил, пентил, 1-метилбутил, 2-  
метилбутил, 3-метилбутил, 1,1-диметилпропіл,  
1,2-диметилпропіл, 2,2-диметилпропіл, 1-  
етилпропіл, гексил, 1-метилпентил, 2-  
метилпентил, 3-метилпентил, 4-метилпентил, 1,1-  
диметилбутил, 1,2-диметилбутил, 1,3-  
диметилбутил, 2,2-диметилбутил, 2,3-  
диметилбутил, 3,3-диметилбутил, 1-етилбутил, 2-  
етилбутил, 1,1,2-триметилпропіл, 1,2,2-  
триметилпропіл, 1-етил-1-метилпропіл і 1-етил-2-  
метилпропіл.

Бажаними, якщо не зазначене інше, є  
(нижч)алкільні радикали з 1-4 атомами вуглецю,  
такі, як метил, етил, пропіл, ізопропіл, н-бутил, 1-  
метилпропіл, 2-метилпропіл або 1,1-диметилетил.

Алкокси являє собою, в основному, зв'язану за  
допомогою атома кисню прямоланцюгову або роз-  
галужену алкільну групу. Бажаною є  
(нижч)алкоксигрупа з 1-4 атомами вуглецю. Особ-  
ливо бажаною є метоксигрупа.

Арил являє собою, в основному, ароматичний  
радикал із 6-10 атомами вуглецю, у тому числі й у  
різних композиціях (сполук), при цьому аромати-

чна сполука може бути заміщеною однією або кі-  
лькама (нижч)алкільними групами, трифтормети-  
льними групами, ціаногрупами, алкоксигрупами,  
нітрогрупами, аміногрупами і/або одним або кіль-  
кома атомами галогену, що можуть бути ідентич-  
ними або відрізнятися один від одного, бажаним  
арильним радикалом є необов'язково заміщений  
фенільний радикал, при цьому бажані такі заміс-  
ники: галоген, такий, як фтор, хлор або бром, ціа-  
ногрупа, а також підроксил, бажаним галогеном, за  
даним винаходом, є фтор. Арильний замісник,  
бажано феніл, може, крім того, бути заміщеним 5-  
або 6-членним гетероарильним радикалом, який  
може містити один, два, три, чотири або п'ять ге-  
тероатомів із групи, що включає азот, кисень і сір-  
ку, при цьому гетероатоми можуть бути ідентич-  
ними або відрізнятися один від одного.

Аралкіль являє собою, в основному, зв'язаний  
за допомогою алкільного ланцюга арильний  
радикал із 7-14 атомами вуглецю, при цьому аро-  
матична сполука може бути заміщеною однією або  
кількома (нижч)алкільними групами, алкоксигру-  
пами, нітрогрупами, аміногрупами і/або одним або  
кількома атомами галогену, що можуть бути іден-  
тичними або відрізнятися один від одного. Бажа-  
ними є аралкільні радикали з 1-6 атомами вуглецю  
в аліфатичному фрагменті і 6 атомами вуглецю в  
ароматичному фрагменті. Бажаними аралкільними  
радикалами є, якщо не зазначене інше, бензил,  
фенетил і фенілпропіл.

Галоген, якщо не зазначене інше, являє собою  
фтор, хлор, бром, йод, бажаними з яких є фтор,  
хлор або бром.

Аміногрупа, якщо не зазначене інше, являє  
собою функціональну NH<sub>2</sub>-групу, що необов'язково  
може бути заміщеною одним або двома C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> ал-  
кільними, арильними або аралкільними радикала-  
ми, що можуть бути ідентичними або відрізнятися  
один від одного. Відповідно, алкіламіногрупа являє  
собою, наприклад, метиламіно, етиламіно, пропі-  
ламіно, 1-метилпенетиламіно, бутиламіно, 1-  
метилпропіламіно, 2-метилпропіламіно або 1,1-  
диметилетиламіно. Діалкіламіногрупа, у свою чер-  
гу, являє собою, наприклад, диметиламіно, діети-  
ламіно, дипропіламіно, дибутиламіно, ді(1-  
метилетил)аміно, ді(1-метилпропіл)аміно, ді(2-  
метилпропіл)аміно, етилметиламіно, метилпропі-  
ламіно.

Циклоалкіль являє собою, в основному, наси-  
чений або ненасичений циклічний вуглеводневий  
радикал із 5-9 атомами вуглецю, який необов'яз-  
ково може бути заміщеним одним або кількома,  
атомами галогену, що можуть бути ідентичними  
або відрізнятися один від одного, бажано фтором.  
Бажаними є циклічні вуглеводневі радикали з 3-6  
атомами вуглецю. Як приклади можна навести  
циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклопен-  
теніл, циклогексил, циклогексеніл, циклогептил,  
циклогептеніл, циклогептадієніл, циклооктил, цик-  
лооктеніл, циклооктадієніл і циклононіл.

Гетероарил, за вищенаведеним визначенням,  
являє собою, в основному, 5-8-членне кільце, яке  
може містити у функції гетероатомів кисень, сірку  
і/або азот і з яким може бути сконденсованим інше  
ароматичне кільце. Бажаними є 5- і 6-членні аро-  
матичні кільця, які містять атом кисню, атом сірки

і/або до двох атомів азоту і, необов'язково, є сконденсованими з бензольним ядром

Як особливі гетероциклічні системи можна навести, наприклад, такі акридиніл, акридоніл, алкілпіридиніл, антрахіноніл, аскорбіл, азаазуленіл, азабензантраценіл, азабензантреніл, азахризеніл, азапиклазиніл, азаіндопіл, азанафтаценіл, азанафталеніл, азапреніл, азатрифеніленіл, азеїніл, азиноіндопіл, азинопіропіл, бензакридиніл, бензазапініл, бензофурил, бензонафтиридиноїл, бензопіраноніл, бензопіраніл, бензопіроніл, бензохінолініл, бензохінолізініл, бензотієпініл, бензотіофеніл, бензилізохінолініл, біпрідиніл, бутиролактаміл, капролактаміл, карбазоліл, карболініл, катехініл, хроменопіроніл, хромонопіраніл, кумариніл, кумароніл, декагідрохінолініл, декагідрохінолоніл, діазаантраценіл, діазафенантреніл, дибензазапініл, дибензофураніл, дибензотифеніл, дихроміленіл, дигідрофураніл, дигідроізокумариніл, дигідроізохінолініл, дигідропіраніл, дигідропіридиніл, дигідропіридоніл, дигідропіроніл, дигідротіопіраніл, дипіриленіл, діоксантиленіл, енантолактаміл, флаваніл, флавопіл, флуораніл, флуоресценіл, фурандіоніл, фуранохроманіл, фураноніл, фуранохінолініл, фураніл, фурупіраніл, фурупіроніл, гетероазуленіл, гексагідропіразиноїзохінолініл, гідрофураніл, гідрофураноніл, гідроіндопіл, гідропіраніл, гідропіридиніл, гідропіропіл, гідрохінолініл, гідротіохроманіл, гідротіофеніл, індопізидиніл, індопізиніл, індопіл, ізатиніл, ізатогеніл, ізобензофурандіоніл, ізобензофураніл, ізохроманіл, ізофлавопіл, ізоіндопіл, ізоіндолобензазапініл, ізоіндопіл, ізохінолініл, ізохінуклідиніл, лактаміл, лактоніл, малемідил, моноазабензонафтеніл, нафталеніл, нафтимідазопіридиндіоніл, нафтиндопізинеїоніл, нафтодигідропіраніл, нафтофураніл, нафтиридиніл, оксепініл, оксиндопіл, оксоленіл, пергідрозолопіридиніл, пергідроіндопіл, фенантрахіноніл, фталідеїзохінолініл, фталімідил, фталоніл, піперидиніл, піперидоніл, пропініл, паразиніл, піраноазиніл, піраноазоліл, піранопірандіоніл, піранопіридиніл, піранохінолініл, піранопіразиніл, піраніл, піразолопіридиніл, піридинетіоніл, піридинонафталеніл, піридинопіридиніл, піридиніл, піридоконіл, піридоніндопіл, піридопіридиніл, піридопіримідиніл, піридопіропіл, піридохінолініл, піроніл, пірокопініл, піролідініл, піролізидиніл, піролізініл, піролодіазиніл, піролоніл, піролопіримідиніл, піролохінолоніл, піропіл, хінакридоніл, хінолініл, хінолізидиніл, хінолізініл, хінолоніл, хінуклідиніл, родамініл, спірокумариніл, сукцинімідил, сульфопіліл, сульфопеніл, тетрагідрофураніл, тетрагідроізохінолініл, тетрагідропіраніл, тетрагідропіридиніл, тетрагідротіапіраніл, тетрагідротіофеніл, тетрагідротіопіраноніл, тетрагідротіопіраніл, тетроніл, тіафеніл, тіахроманіл, тіадекалініл, тіанафтеніл, тіапіраніл, тіапіроніл, тіазолопіридиніл, тієнопіридиніл, тієнопіропіл, тієнотіофеніл, тієпініл, тіохроманіл, тіокумариніл, тіопіраніл, триазаантраценіл, триазиноіндопіл, триазолопіридиніл, тропаніл, ксантеніл, ксантоніл, ксантидроліл, аденініл, алоксаніл, алоксазиніл, антраніл, азабензантреніл, азабензонафтеніл, азанафтаценіл, азафеноксазиніл, азапуриніл, азиніл, азолаазиніл, азопіл, барбітурова кислота, бензазиніл, бензімідазолетіоніл, бензімідазолоніл, бензізотіазоліл, бензізок-

сазоліл, бензоцинолініл, бензодіазоциніл, бензодіоксоланіл, бензодіоксоліл, бензопіридазиніл, бензотіазепініл, бензотіазиніл, бензотіазоліл, бензоксазиніл, бензоксазоліноніл, бензоксазоліл, цінолініл, депсидиніл, діазафенантреніл, діазепініл, діазиніл, дибензоксазепініл, дигідробензімідазоліл, дигідробензотіазиніл, дигідрооксазоліл, дигідропіридазиніл, дигідропіримідиніл, дигідротіазиніл, діоксаніл, діоксеніл, діоксепініл, діоксиноніл, діоксоланіл, діоксолоніл, діоксоліперазиніл, дипіримідопіразиніл, дитіоланіл, дитіоленіл, дитіоліл, флавініл, фуропіримідиніл, глюкоціамідиніл, гуанініл, гексагідропіразиноїзохінолініл, гексагідропіридазиніл, пдантионіл, гідроімідазоліл, гідропіразиніл, гідропіразоліл, гідропіридазиніл, гідропіримідиніл, імідазолініл, імідазоліл, імідазохіназолініл, імідазотіазоліл, індазолебензопіразоліл, індоксазеніл, інозиніл, ізоалоксазиніл, ізотіазоліл, ізоксазолідиніл, ізоксазоліноніл, ізоксазолініл, ізоксазоліл, ізоксазоліл, лумазиніл, метилтімініл, метилпурациліл, морфолініл, нафтимідазоліл, оротицил, оксатаніл, оксатіоланіл, оксазиноніл, оксазолідиноніл, оксазолідиніл, оксазолідоніл, оксазоліноніл, оксазолініл, оксазолоніл, оксазоліперимідиніл, оксазоліл, пергідроцинолініл, пергідропіропазиніл, пергідропіролотіазиніл, пергідротіазиноніл, перимідиніл, феназиніл, фенотіазиніл, феноксацініл, феноксазиніл, феноксазоніл, фталазиніл, піперазіндіоніл, піперазіндіоніл, поліхіноксалініл, птеридиніл, птериніл, пуриніл, піразиніл, піразолідиніл, піразолідоніл, піразоліноніл, піразолініл, піразолобензодіазепініл, піразолоніл, піразолопіримідиніл, піразолотіазиніл, піразоліл, піридазиніл, піридазоніл, піридопіразиніл, піридопіримідиніл, піримідинетіоніл, піримідиніл, піримідоніл, піримідоазепініл, піримідоптеридиніл, піролобензодіазепініл, піролодіазиніл, піролопіримідиніл, хіназолідиніл, хіназоліноніл, хіназолініл, хіноксалініл, сультаміл, сультиніл, сультоніл, тетрагідрооксазоліл, тетрагідропіразиніл, тетрагідропіридазиніл, тетрагідрохіноксалініл, тетрагідротіазоліл, тіазепініл, тіазиніл, тіазолідиноніл, тіазолідиніл, тіазоліноніл, тіазолініл, тіазолобензімідазоліл, тіазоліл, тієнопіримідиніл, тіазолідиноніл, тимініл, триазолопіримідиніл, урациліл, ксантиніл, ксилітопіл, азабензонафтеніл, бензофуроксаніл, бензотіадазиніл, бензотіазепіноніл, бензотіазоліл, бензоксадазиніл, діоксадазиніл, діадазоліл, дитіазоліл, фуразаніл, фуроксаніл, гідротіазоліл, гідрокситризиніл, оксадазиніл, оксадазоліл, оксатіазиноніл, оксатіазоліл, пентазиніл, пентазоліл, попіоксадазоліл, сидоніл, тетраоксаніл, тетразепініл, тетразиніл, тетразоліл, тіадазиніл, тіадазолініл, тіадазоліл, тіадіоксазиніл, тіатриазиніл, тіатріазоліл, тіазаепініл, тіазиноіндопіл, тіазиніл, тіазоліндіоніл, тіазолініл, тіазоліл, триоксаніл, трифенодіоксазиніл, трифенодитіазиніл, тріадазепініл, трітіаніл або тріоксоланіл

Сполуки цього типу уже відомі з викладеної німецької заявки 19601303 8

Подібні сполуки, завдяки їхній інпбукуючій дії щодо у функції  $\text{Na}^+/\text{H}^+$  - обміну в клітинах, можна застосовувати у функції біологічно активних речовин у лікарських засобах, або як проміжні продукти при одержанні таких активних речовин. Сполуки за даним винаходом ефективні при аритміях, що ви-

никають, наприклад, як результат гіпоксії. Крім того, їх можна застосовувати при хворобах, зумовлених різноманітними типами ішемії (приклади: серцева, мозкова ішемія, ішемія шлунково-кишкового тракту, така, як мензентеріальна тромбоз/емболія, легенева, ниркова ішемія, ішемія печінки, ішемія кістякової мускулатури). Прикладами таких хвороб є ішемічна хвороба серця, інфаркт міокарда, стенокардія, стійка стенокардія, шлуночкові аритмії, підшлуночкові аритмії, серцева недостатність та ін. Запропоновані сполуки в цих випадках можна застосовувати, крім того, як додаткові засоби при операціях із шунтування (накладення байпасу), при операціях на відкритому серці, при операціях, які вимагають припинення кровопостачання серця, при трансплантаціях серця. До хвороб, зумовлених різноманітними типами ішемії, відносяться також емболія в системі легеневого кровообігу, гостра або хронічна ниркова недостатність, інфаркт головного мозку, порушення реперфузії при відновленому кровопостачанні відповідних ділянок головного мозку після усунення (лізису) закупорень судин і гострі та хронічні порушення кровотоку в головному мозку. В цих випадках вищезгадані сполуки ефективні також у комбінації з тромболітичними засобами, такими, як трет-ПА, стрептокіназа й урокіназа.

При реперфузії судин ішемічного серця (наприклад, після нападу стенокардії або інфаркту міокарда) можуть мати місце необоротні ушкодження кардіоміоцитів в ураженій ділянці. У цьому випадку сполуки за даним винаходом виявляють за певних умов кардіозахисну дію.

Функціональне призначення запропонованих сполук у випадках ішемії полягає також у їхній здатності запобігати ушкодженням пересаджуваних органів (наприклад, для захисту такого трансплантата, як, наприклад, печінка, нирка, серце або легень, до, під час і після імплантації, а також при зберіганні трансплантатів), які можуть мати місце під час операції з пересадження. Крім того, сполуки за даним винаходом виявляють захисну дію як лікарські засоби при проведенні ангіопластичних операцій на серці та на судинах периферичної системи кровообігу.

При есенційній гіпертонії і діабетичній нефропатії рівень обміну протонів натрію в клітинах підвищується, тому запропоновані в даному винаході сполуки можна застосовувати як інгібітори такого обміну для попередження наведених захворювань.

Запропоновані у даному винаході сполуки відрізняються, крім цього, надзвичайно ефективною інгібуючою дією щодо проліферації клітин, тому вони становлять інтерес як лікарські засоби для лікування захворювань, при яких проліферація клітин відіграє первинну або вторинну роль, і їх можна застосовувати у функції засобів проти ракових захворювань, доброякісних пухлин або, наприклад, при гіпертрофії передміхурової залози, атеросклерозу, гіпертрофії та гіперплазії відповідних органів, фіброзах і пізніх діабетичних ускладненнях.

Також відомо, що сполуки цього типу можуть діяти на рівень сироваткових ліпопротеїнів у крові.

Несподіваним чином було встановлено, що

сполуки загальної формули I мають у порівнянні з уже відомими з рівня техніки похідними бензоілгуанідину перевагу, яка полягає в тому, що поряд із підвищеною ефективністю їх можна вводити, за умови хорошої сумісності, оральним шляхом.

Активні речовини загальної формули I можна застосовувати у формі водних розчинів для ін'єкцій (наприклад, для внутрішньовенного, внутрішньом'язового або підшкірного введення), у формі таблеток, супозиторіїв, мазей, пластирів для черезшкірного введення, аерозолів для інгаляції через дихальні шляхи або як аерозоль для носової порожнини.

Одна таблетка або один супозиторій містить активну речовину в кількості від 5 до 200 мг, бажано від 10 до 50 мг. При інгаляції разова доза містить від 0,05 до 20 мг, у бажаному варіанті від 0,2 до 5 мг. При парентеральній ін'єкції разова доза містить від 0,1 до 50 мг, бажано від 0,5 до 20 мг. У разі потреби, зазначені дози можна призначати відповідно для багаторазового введення протягом доби.

Нижче на прикладах наведено склад деяких фармацевтичних препаратів з умістом активної речовини.

#### Таблетки

активна речовина загальної формули I	20,0 мг
стеарат магнію	1,0 мг
кукурудзяний крохмаль	62,0 мг
лактоза	83,0 мг
полівінілпіролідон	1,6 мг

#### Розчин для ін'єкції

активна речовина загальної формули I	0,3 г
хлорид натрію	0,9 г
вода для ін'єкцій	до 100 мл

Цей розчин можна стерилізувати стандартними методами. Водний розчин для введення в носову порожнину або для інгаляції.

активна речовина загальної формули I	0,3 г
хлорид натрію	0,9 г
хлорид бензалконію	0,01 мг
вода очищена	до 100 мл

Представлений розчин придатний для введення у формі аерозолі в порожнину носа або для введення через дихальні шляхи з використанням інгалятора, за допомогою якого утворюється аерозоль з розміром частинок від 2 до 6 мкм.

#### Капсули для інгаляції

Зі сполук загальної формули I у мікронізованій формі (розмір частинок здебільшого від 2 до 6 мкм), необов'язково з домішками мікронізованих субстанцій-носіїв, наприклад, лактози, виготовляють капсули з твердою желатиною оболонкою. Для інгаляції використовують звичайні інгалятори, призначені для порошкової інгаляції. У кожній капсулі міститься, наприклад, від 0,2 до 20 мг активної речовини загальної формули I і 0 - 40 мг лактози.

#### Інгаляційний аерозоль

активна речовина загальної формули I	1 частина
соевий лецитин	0,2 частини
суміш пропелентів	до 100 частин

Цю композицію у бажаному варіанті поміщають в аерозольні балончики з дозуючим клапаном,

при цьому розраховано, що за одне натискання видається доза в 0,5мг. При призначенні інших дозувань доцільно застосовувати композиції з більш високим або з більш низьким умістом активної речовини.

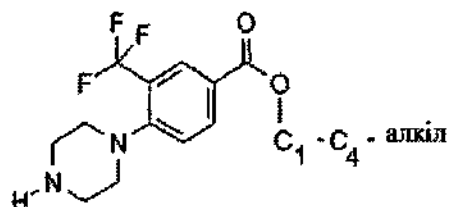
Мазь (склад г/100г мазі)

активна речовина загальної формули I	2г
димпича соляна кислота	0,011г
піросульфід натрію	0,05г
суміш з рівних частин цетилового спирту і стеаринового спирту	20г
білий вазелін	5г
синтетична бергамотна олія	0,075 г
дистильована вода	до 100мл

Із зазначених інгредієнтів за звичайною технологією виготовляють відповідну мазь.

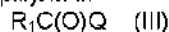
Способи одержання сполук за даним винаходом узагалі відомі з рівня техніки, так, наприклад, запропоновані сполуки можна одержувати в такий спосіб:

Ефіри 4-(1-піперазиніл)-3-трифторметилбензойної кислоти загальної формули II

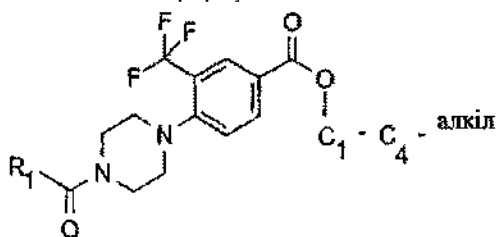


(II)

уводять у взаємодію зі сполукою загальної формули III



де Q означає відхідну групу, що є заміненою піперазинним азотом, необов'язково в присутності допоміжних речовин, бажано карбонілдімідазолу, одержуючи в результаті похідну бензойної кислоти загальної формули IV



(IV)

яку суспендують у відповідному, бажано безводному, розчинникові, в бажаному варіанті в диметилформаміді, і змішують із сумішшю з розчину або суспензії основи, бажано гідриду натрію, у відповідному безводному розчинникові, бажано диметилформаміді, й солі гуанідину, бажано гідрохлориду гуанідину, і на завершення виділяють необхідний продукт реакції.

Нижче даний винахід докладно пояснюється на наведених прикладах

Приклади  
Метилловий ефір 4-фтор-3-трифторметилбензойної кислоти

До 35,4г (170 ммоль) 4-фтор-3-трифторметилбензойної кислоти в 250мл метанолу з паралельним охолодженням льодом протягом 25 хв при 5°C домішують 68мл SOCl<sub>2</sub>. По завершенні процесу додавання реакційну суміш протягом наступних 3 год нагрівають зі зворотним холодильником. Потім розчин охолоджують до кімнатної температури й упарюють в умовах вакууму. Маслянистий залишок розчиняють у 200мл діетилового ефіру й екстрагують водою, NaHCO<sub>3</sub>-розчином і повторно водою. Об'єднані органічні фази сушать над сульфатом магнію й упарюють в умовах вакууму.

Вихід 29,0г (77%)

Метилловий ефір 4-(4-бензил-1-піперазиніл)-3-трифторметилбензойної кислоти

7г (31,5 ммоль) метилового ефіру 4-фтор-3-трифторметилбензойної кислоти розчиняють у 60мл сухого диметилсульфоксиду (ДМСО) і змішують із 5,55г (31,5 ммоль) N-бензилпіперазину й 4,35г (31,5 ммоль) карбонату калію. Цю суміш перемішують протягом 12 год при 90°C. Після охолодження суміш зливають у 200мл води і тричі екстрагують етиловим ефіром оцтової кислоти (оцтовим ефіром). Об'єднані органічні фази промивають водою і насиченим розчином хлориду натрію, сушать над сульфатом магнію і відганяють в умовах вакууму. Залишок хроматографують на силікагелі за допомогою суміші оцтового ефіру й н-гептану.

Вихід 3,93г (33%)

Метилловий ефір 4-(1-піперазиніл)-3-трифторметилбензойної кислоти 20,2г (53,3 ммоль) метилового ефіру 4-(4-бензил-1-піперазиніл)-3-трифторметилбензойної кислоти розчиняють у 200мл метанолу і змішують із 2г паладію на вугіллі, після чого протягом 1,4 год гідрують при 70°C і тиску водню 5 бар. Потім розчин відфільтровують вакуум-фільтрацією через целлут і відганяють в умовах вакууму.

Вихід 14,85г (97%)

Загальні рекомендації зі здійснення реакції сполучення метилового ефіру 4-(1-піперазиніл)-3-трифторметилбензойної кислоти з бензойними кислотами

5 ммоль відповідної карбонової кислоти розчиняють у 30мл абсолютного тетрагидрофурану (ТГФ) і в атмосфері захисного газу змішують при 0°C з 810мг (5 ммоль) карбонілдімідазолу, перемішуючи протягом 2 год при кімнатній температурі (приблизно 25°C). Потім до суміші додають 1,44г (5 ммоль) метилового ефіру 4-(1-піперазиніл)-3-трифторметилбензойної кислоти і продовжують перемішування ще протягом приблизно 12 год. Далі розчин упарюють в умовах вакууму до висихання, й залишок розчиняють за допомогою оцтового ефіру. Після промивання насиченим NaHCO<sub>3</sub>-розчином, насиченим NaCl-розчином і водою органічні фази сушать над MgSO<sub>4</sub> і упарюють в умовах вакууму. Після кристалізації у відповідному розчинникові або після хроматографії на силікагелі з використанням відповідного елюенту одержують такі сполуки.

1 метиловий ефір 4-(4-(3-метоксифенілкарбоніл)-1-піперазиніл)-3-трифторметилбензойної кислоти  
хроматографія на колонці оцтовий ефір/н-гептан (2 1),

вихід 81%,

2 метиловий ефір 4-(4-(2-піролілкарбоніл)-1-піперазиніл)-3-трифторметилбензойної кислоти  
кристалізація з метанолу,

вихід 75%,  $t_{пл}$  149°C,

3 метиловий ефір 4-(4-(4-фторфенілкарбоніл)-1-піперазиніл)-3-трифторметилбензойної кислоти  
хроматографія на колонці оцтовий ефір/н-гептан (2 1),

вихід 77%,

4 метиловий ефір 4-(4-(2-метоксифенілкарбоніл)-1-піперазиніл)-3-трифторметилбензойної кислоти  
хроматографія на колонці оптовий ефір/н-гептан (2 1),

вихід 79%,

5 метиловий ефір 4-(4-(3-трифторметилфенілкарбоніл)-1-піперазиніл)-3-трифторметилбензойної кислоти  
хроматографія на колонці оцтовий ефір/н-гептан (2 1),

вихід 83%,

6 метиловий ефір 4-(4-фенілкарбоніл)-1-піперазиніл)-3-трифторметилбензойної кислоти  
хроматографія на колонці оцтовий ефір/н-гептан (2 1),

вихід 87%,

7 метиловий ефір 4-(4-(2-фурилкарбоніл)-1-піперазиніл)-3-трифторметилбензойної кислоти  
хроматографія на колонці оцтовий ефір/н-гептан (2 1),

вихід 75%,

8 метиловий ефір 4-(4-(3-метилфенілкарбоніл)-1-піперазиніл)-3-трифторметилбензойної кислоти  
хроматографія на колонці оцтовий ефір/н-гептан (2 1),

вихід 79%,

9 метиловий ефір 4-(4-(4-(1-пірил)фенілкарбоніл)-1-піперазиніл)-3-трифторметилбензойної кислоти  
хроматографія на колонці оцтовий ефір/н-гептан (2 1),

вихід 87%,

10 метиловий ефір 4-(4-(2-піридилкарбоніл)-1-піперазиніл)-3-трифторметилбензойної кислоти  
хроматографія на колонці оцтовий ефір/н-гептан (2 1),

вихід 73%

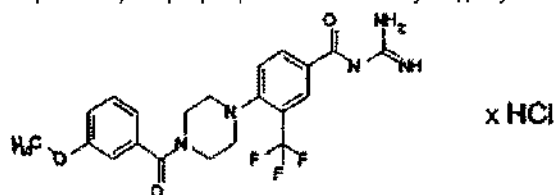
Загальні рекомендації з одержання ацилгуанідинів із відповідних метилових ефірів карбонових кислот

5,09г (127,2 ммоль) 60%-вої HCl у білому (білому) маслі двічі промивають простим ефіром і декантують. Потім додають 200мл абсолютного ДМФ і при перемішуванні й в атмосфері захисного газу додають невеликими порціями 12,15г (127,2 ммоль) гідрохлориду гуанідину. Після перемішування протягом 1 год додають 21,2 ммоль відповідного метилового ефіру і продовжують перемішувати ще протягом 2 год при температурі

приблизно 120°C. Потім суміш охолоджують до кімнатної температури, фільтрують, і фільтрат упарюють в умовах вакууму. Після хроматографії на силікагелі з використанням відповідного елюенту й переведення за допомогою соляної кислоти в простому ефірі або інших фармакологічно придатних кислотах у відповідні солі одержують нижченаведені сполуки (у наведених структурних формулах атоми водню з метою більшої наочності не зазначені, оскільки вони зв'язані з атомом вуглецю або з атомом азоту, і їхня відсутність не утруднює розуміння суті даного винаходу).

Приклад 1

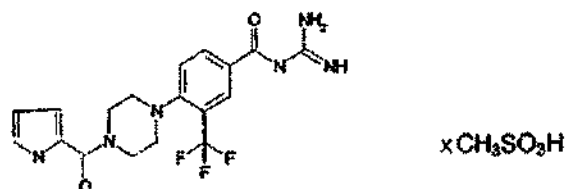
Гідрохлорид 4-(4-(3-метоксифенілкарбоніл)-1-піперазиніл)-3-трифторметилбензоілгуанідину



Зазначену в заголовку сполуку одержують із метилового ефіру 4-(4-(3-метоксифенілкарбоніл)-1-піперазиніл)-3-трифторметилбензойної кислоти, хроматографія на колонці оцтовий ефір/метанол (5 1),  
вихід 71%,  $t_{пл}$  > 200°C, МС (М + Н)<sup>+</sup> = 450 (вільна основа)

Приклад 2

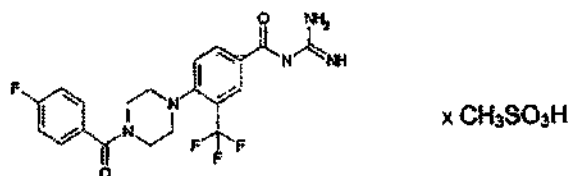
4-(4-(2-піролілкарбоніл)-1-піперазиніл)-3-трифторметилбензоілгуанідинметансульфонат



Зазначену в заголовку сполуку одержують із метилового ефіру 4-(4-(2-піролілкарбоніл)-1-піперазиніл)-3-трифторметилбензойної кислоти, хроматографія на колонці оцтовий ефір/метанол (5 1),  
вихід 66%,  $t_{пл}$  246°C, МС (М + Н)<sup>+</sup> = 409 (вільна основа)

Приклад 3

4-(4-(4-фторфенілкарбоніл)-1-піперазиніл)-3-трифторметилбензоілгуанідинметансульфонат



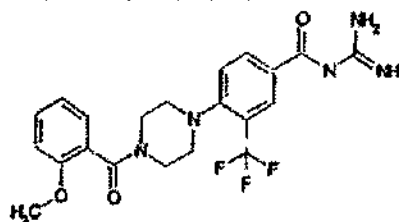
Зазначену в заголовку сполуку одержують із метилового ефіру 4-(4-(4-фторфенілкарбоніл)-1-піперазиніл)-3-трифторметилбензойної кислоти, хроматографія на колонці оцтовий ефір/метанол (5 1),  
вихід 40%,  $t_{пл}$  140°C, МС (М + Н)<sup>+</sup> = 438 (вільна основа)

Приклад 4

Гідрохлорид 4-(4-(2-метоксифенілкарбоніл)-1-

15

піперазиніл)-3-трифторметилбензоілгуанідину

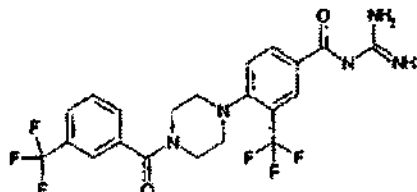
 $\times \text{HCl}$ 

Зазначену в заголовку сполуку одержують із метилового ефіру 4-(4-(2-метоксифенілкарбоніл)-1-піперазиніл)-3-трифторметилбензойної кислоти, хроматографія на колонці оцтовий ефір/метанол (5/1),

вихід 71%,  $t_{\text{пл}}$  219°C (розклад),  $\text{MC } (M + H)^+ = 450$  (вільна основа)

Приклад 5

Гідрохлорид 4-(4-(3-трифторметилфенілкарбоніл)-1-піперазиніл)-3-трифторметилбензоілгуанідину

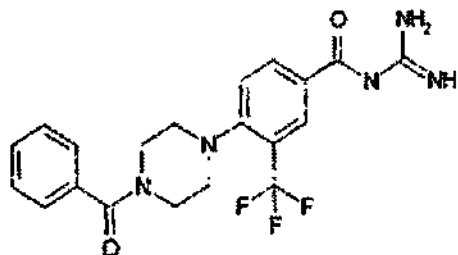
 $\times \text{HCl}$ 

Зазначену в заголовку сполуку одержують із метилового ефіру 4-(4-(3-трифторметилфенілкарбоніл)-1-піперазиніл)-3-трифторметилбензойної кислоти, хроматографія на колонці оцтовий ефір/метанол (5/1),

вихід 25%,  $t_{\text{пл}}$  140°C (розклад),  $\text{MC } (M + H)^+ = 488$  (вільна основа)

Приклад 6

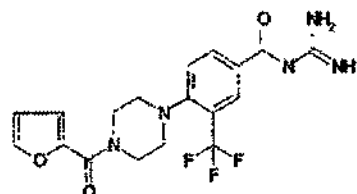
Гідрохлорид 4-(4-фенілкарбоніл-1-піперазиніл)-3-трифторметилбензоілгуанідину

 $\times \text{HCl}$ 

Зазначену в заголовку сполуку одержують із метилового ефіру 4-(4-фенілкарбоніл-1-піперазиніл)-3-трифторметилбензойної кислоти, хроматографія на колонці оцтовий ефір/метанол (5/1), вихід 64%,  $t_{\text{пл}}$  214°C,  $\text{MC } (M + H)^+ = 420$  (вільна основа)

Приклад 7

4-(4-(2-фурилкарбоніл)-1-піперазиніл)-3-трифторметилбензоілгуанідинметансульфонат

 $\times \text{CH}_3\text{SO}_3\text{H}$ 

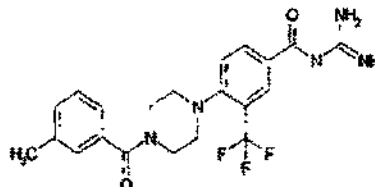
58617

16

Зазначену в заголовку сполуку одержують із метилового ефіру 4-(4-(2-фурилкарбоніл)-1-піперазиніл)-3-трифторметилбензойної кислоти, кристалізація з простого ефіру, вихід 19%,  $t_{\text{пл}}$  190°C (розклад),  $\text{MC } (M + H)^+ = 410$  (вільна основа)

Приклад 8

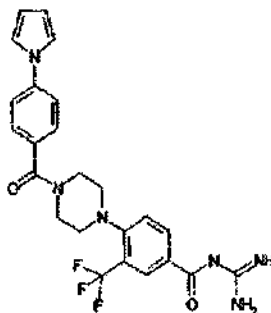
4-(4-(3-метилфенілкарбоніл)-1-піперазиніл)-3-трифторметилбензоілгуанідинметансульфонат

 $\times \text{CH}_3\text{SO}_3\text{H}$ 

Зазначену в заголовку сполуку одержують із метилового ефіру 4-(4-(3-метилфенілкарбоніл)-1-піперазиніл)-3-трифторметилбензойної кислоти, кристалізація з метанолу/оцтового ефіру, вихід 76%,  $t_{\text{пл}}$  199°C,  $\text{MC } (M + H)^+ = 434$  (вільна основа)

Приклад 9

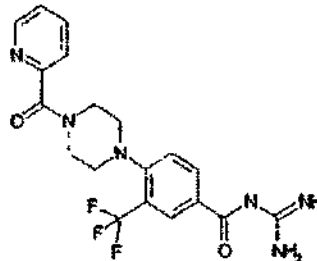
4-(4-(4-(1-піроліл)фенілкарбоніл)-1-піперазиніл)-3-трифторметилбензоілгуанідиндиметансульфонат

 $\times 2 \text{CH}_3\text{SO}_3\text{H}$ 

Зазначену в заголовку сполуку одержують із метилового ефіру 4-(4-(4-(1-пірил)фенілкарбоніл)-1-піперазиніл)-3-трифторметилбензойної кислоти, кристалізація з метанолу, вихід 48%,  $t_{\text{пл}}$  150°C (розклад),  $\text{MC } (M + H)^+ = 485$  (вільна основа)

Приклад 10

4-(4-(2-піридилкарбоніл)-1-піперазиніл)-3-трифторметилбензоілгуанідиндиметансульфонат

 $\times 2 \text{CH}_3\text{SO}_3\text{H}$ 

Зазначену в заголовку сполуку одержують із метилового ефіру 4-(4-(2-піридилкарбоніл)-1-піперазиніл)-3-трифторметилбензойної кислоти, хроматографія на колонці оцтовий ефір/метанол (5/1), вихід 34%,  $t_{\text{пл}}$  115°C (розклад),  $\text{MC } (M + H)^+ = 421$  (вільна основа)



### Фармакологічні характеристики

Інгибування  $\text{Na}^+/\text{H}^+$ -обміну в ракових клітинах (HT-29) кишечника людини

Клітини HT-29 інкубують при 37°C, 5%  $\text{CO}_2$  у живильному середовищі. Через 3 - 5 днів живильне середовище видаляють, клітини промивають і потім у них уводять 7,5мкМ BCECF-AM (чутливий до зміни pH флуоресцентний барвник) при 37°C і без  $\text{CO}_2$ . Через 30 хв клітини промивають і підкислюють середовищем такого складу: 70мМ хлориду холіну, 20мМ  $\text{NH}_4\text{Cl}$ , 1мМ  $\text{MgCl}_2$ , 1,8мМ  $\text{CaCl}_2$ , 5мМ глюкози та 15мМ HEPES (N-2-гидроксиетилпіперазин-N'-2-етансульфонові кислоти), pH 7,5.

Через 6 хв інкубації при 37°C без  $\text{CO}_2$  клітини промивають і протягом 5 хв інкубують у середовищі для промивання такого складу: 120мМ хлориду холіну, 5мМ KCl, 1мМ  $\text{MgCl}_2$ , 1,8мМ  $\text{CaCl}_2$ , 5мМ глюкози та 15мМ MOPS, pH 7,0. Потім промивне середовище видаляють, після чого додають контрольне середовище з випробуваною сполукою, відповідно, без неї, такого складу: 120мМ NaCl, 5мМ KCl, 1мМ  $\text{MgCl}_2$ , 1,8мМ  $\text{CaCl}_2$ , 5мМ глюкози та 15мМ MOPS, pH 7,0. Далі клітини протягом 4 хв інкубують при 37°C без  $\text{CO}_2$  та досліджують методом флуориметрії (CytoFluor 2350). Флуоресценцію барвника BCECF вимірюють при довжині хвилі збудження 485нм (чутливий до зміни pH) і 440нм (не чутливий до зміни pH) і при довжині хвилі випромінювання 530нм. Цитоплазматичний pH розраховують із співвідношення флуоресценції при 485 і 440нм. Це співвідношення флуоресценції калібрують на основі вимірювання флуоресцентного сигналу після зрівнювання зовнішнього й внутрішнього pH за допомогою нігеріцину.

Приклад	$\text{IC}_{50}/10^6 \text{ моль} \cdot \text{л}^{-1}$
1	0,076
3	0,038
4	0,084
5	0,023
7	0,084
8	0,061
10	0,079

Приклад	F (біодоступність)	$t_{1/2}$ (внутрішньовенно)	$t_{1/2}$ (перорально)
2	63	1,3	5,0
3	71	3,1	5,4
5	58	5,4	7,5

Заявку DE 19843489, на основі якої клопочуть про пріоритет за даною заявою, у повному обсязі

Несподівано було встановлено, що сполуки за даним винаходом відрізняються, крім того, дуже доброю біосумісністю і тривалістю періоду напіврозпаду після орального введення, тобто виявляють такі властивості, завдяки яким їх можна з високою ефективністю застосовувати для введення оральним шляхом.

### Фармакокінетичні характеристики

В експериментальних дослідженнях використовували чоловічі особи пацієнтів (не натще) вагою приблизно 200г. Для внутрішньовенного й орального введення субстанції розчинювали в підкисленому водному розчині (pH 3). Окремі ін'єкції болюсу (0,5мг/кг внутрішньовенно, 2,5мг/кг перорально) здійснювали шляхом введення у хвостову вену (0,2мл/200г) або через канюлю в шлунок (1мл/200г). Застосовували розчини аналізували з метою встановлення наявності дози, що вводиться. Аліквоти крові об'ємом по 5мл кожна відбирали з ретроорбітального сплетення вен при короткочасному наркозі галотаном за допомогою гепаринізованих скляних капілярів за такою схемою:

після внутрішньовенного введення через 5 хв, 15 хв, 30 хв, 1 год, 2 год, 4 год, 6 год і 8 год,

після орального введення через 15 хв, 1 год, 2 год, 4 год, 6 год, 8 год, 24 год і 32 год.

Відібрані зразки центрифугували, і плазму до початку проведення аналізу поміщали на зберігання при -20°C. Підготовку зразків для аналізу здійснювали рідинно-рідинною екстракцією з використанням зовнішнього стандарту. Екстракти плазми аналізували за допомогою РХВР зі зверненою фазою в поєднанні з тандемним мас-спектрометром з іонізацією пучком електронів. Фармакологічні характеристики визначали з відповідних концентрацій плазми неперативним (безкомпаратментним) аналізом за допомогою програми TopFit (Heinzel G, Woloszczak R, Thomann P, TopFit 2.0, Pharmacokinetic and pharmacodynamic data analysis, system for the PC, вид-во Gustav Fischer Verlag, Штутгарт, Йена, Нью-Йорк, 1993).

включено в даний опис як посилання