



(19) **RU**<sup>(11)</sup> **2 152 390**<sup>(13)</sup> **C1**  
(51) МПК<sup>7</sup> **C 07 D 279/10, A 61 K 31/455,**  
**A 61 P 9/06**

РОССИЙСКОЕ АГЕНТСТВО  
ПО ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

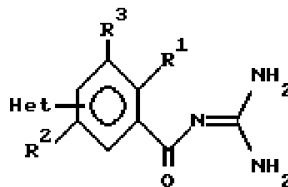
(21), (22) Заявка: 95114847/04, 30.08.1995  
(24) Дата начала действия патента: 30.08.1995  
(30) Приоритет: 31.08.1994 DE P 44 30 861.2  
(46) Дата публикации: 10.07.2000  
(56) Ссылки: SU 1836338 A3, 23.08.93. US 5292755, 08.03.94.  
(98) Адрес для переписки:  
129010, Москва, ул. Большая Спасская 25,  
стр.3, ООО "Городисский и Партнеры",  
Лебедевой Н.Г.

(71) Заявитель:  
МЕРК ПАТЕНТ ГМБХ (DE)  
(72) Изобретатель: Герике Рольф (DE),  
Дорш Дитер (DE), Баумгарт Манфред  
(DE), Минк Клаус-Отто (DE), Байер Норберт  
(DE)  
(73) Патентообладатель:  
МЕРК ПАТЕНТ ГМБХ (DE)

(54) ГЕТЕРОЦИКЛИЛ-БЕНЗОИЛ-ГУАНИДИНЫ, СПОСОБЫ ИХ ПОЛУЧЕНИЯ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ

(57) Реферат:  
Гетероциклил-бензоил-гуанидины формулы I, где R<sup>1</sup>-A, CF<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>F, CHF<sub>2</sub>, C<sub>2</sub>F<sub>5</sub>, Hal, X-R<sup>4</sup>; R<sup>2</sup> - SO<sub>2</sub>-A; R<sup>3</sup> = H, R<sup>4</sup>-H или A; Het- насыщенный или ненасыщенный ароматический одно- или двухъядерный ароматический гетероцикл с 1 - 2 атомами азота или с атомом кислорода, связанный через азот или углерод, возможно замещенный алкилом, аминогруппой или гидроксильной группой; A - алкил; X = O, Hal - F, Cl, Br, I, а также их физиологически

приемлемые соли являются ингибиторами Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> - насоса антипорта и, таким образом, представляют собой хорошие антиаритмические средства. 4 с. и 2 з.п. ф-лы.



RU 2 152 390 C1

RU 2 152 390 C1



(19) **RU** <sup>(11)</sup> **2 152 390** <sup>(13)</sup> **C1**  
(51) Int. Cl.<sup>7</sup> **C 07 D 279/10, A 61 K 31/455,**  
**A 61 P 9/06**

RUSSIAN AGENCY  
FOR PATENTS AND TRADEMARKS

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(21), (22) Application: 95114847/04, 30.08.1995

(24) Effective date for property rights: 30.08.1995

(30) Priority: 31.08.1994 DE P 44 30 861.2

(46) Date of publication: 10.07.2000

(98) Mail address:  
129010, Moskva, ul. Bol'shaja Spasskaja 25,  
str.3, OOO "Gorodisskij i Partnery", Lebedevoj N.G.

(71) Applicant:  
MERK PATENT GMBKh (DE)

(72) Inventor: Gerike Rol'f (DE),  
Dorsh Diter (DE), Baumgart Manfred (DE), Mink  
Klaus-Otto (DE), Bajer Norbert (DE)

(73) Proprietor:  
MERK PATENT GMBKh (DE)

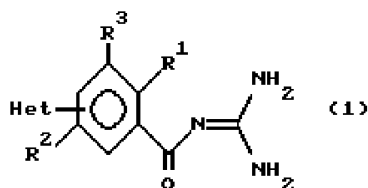
(54) **HETEROCYCLYL-BENZOYLGUANIDINES, METHOD OF THEIR SYNTHESIS AND PHARMACEUTICAL COMPOSITION**

(57) Abstract:

FIELD: organic chemistry, pharmacy.

SUBSTANCE: invention relates to heterocyclyl-benzoylguanidines of the formula (I)

where



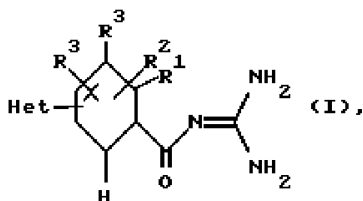
R<sup>1</sup> is A, CF<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>F, Hal; X is R<sup>4</sup>; R<sup>2</sup> is SO<sub>2</sub>-A; R

<sup>3</sup> is H; R<sup>4</sup> is H or A; Het is saturated or unsaturated aromatic mono- or dinucleus aromatic heterocycle with 1-2 atoms of nitrogen or with oxygen atom bound through nitrogen or carbon atom and possibly substituted with alkyl, amino-group or hydroxyl-group; A is alkyl; X is O; Hal is F, Cl, Br, J and their physiologically acceptable salts. Compounds are inhibitors of Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup>-pump and show good antiarrhythmic activity. EFFECT: improved method of synthesis, valuable medicinal properties. 6 cl

RU 2 1 5 2 3 9 0 C 1

RU 2 1 5 2 3 9 0 C 1

Изобретение относится к орто-замещенным гетероцикпил-бензоил-гуанидинам формулы (I)



где R<sup>1</sup> обозначает A, CF<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>F, CHF<sub>2</sub>, C<sub>2</sub>F<sub>5</sub>, CN, NO<sub>2</sub>, Гал, C≡CH или -X-R<sup>4</sup>;

R<sup>2</sup> и R<sup>3</sup>, каждый, независимо друг от друга, обозначают H, Гал, A, -X-R<sup>4</sup>, CN, NO<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>F, CHF<sub>2</sub>, C<sub>2</sub>F<sub>5</sub>, CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, -SO<sub>n</sub>-R<sup>6</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, Ph или OPh;

R<sup>4</sup> обозначает H, A, циклоалкил с 5-7 C-атомами, циклоалкилметил с 6-8 C-атомами, CF<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>F, CHF<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, Ph или -CH<sub>2</sub>-Ph;

R<sup>5</sup> обозначает H или A, или, однако,

R<sup>4</sup> и R<sup>5</sup> вместе также обозначают алкилен с 4-5 C-атомами, причем одна CH<sub>2</sub>-группа также может быть заменена на O, S, NH, N-A или N-CH<sub>2</sub>-Ph;

R<sup>6</sup> обозначает A или Ph;

Het обозначает двухядерный, насыщенный, ненасыщенный или ароматический гетероцикл с 1-4 N-, O- и/или S-атомами, связанными через N или S, который незамещен или может быть замещен одно-, двух- или трехкратно с помощью Гал, CF<sub>3</sub>, A, -X-R<sup>4</sup>, CN, NO<sub>2</sub> и/или кислорода карбонила;

A обозначает алкил с 1-6 C-атомами;

X обозначает O, S или NR<sup>5</sup>;

Ph обозначает незамещенный или одно-, двух- или трехкратно замещенный с помощью A, OA, NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, Гал или CF<sub>3</sub> фенил;

"n" равно 1 или 2; и

Гал обозначает фтор, хлор, бром или иод, а также к их физиологически приемлемым солям.

В основу изобретения положена задача получения новых соединений с ценными свойствами, в особенности таких, которые можно применять для приготовления лекарственных средств.

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

В случае новых соединений речь идет об ингибиторах целлюлярного Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup>-антиносителя (Antiportezs), т.е. о биологически активных веществах, которые подавляют механизм Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup>-обмена в клетках (Dusing и др., Med. Klin. 87, 378-384 (1992)) и 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 ацил-гуанидинов является Амилорид. Это вещество, однако, в первую очередь, обладает понижающим кровяное давление и салуретическим

действием, что в особенности нежелательно при лечении нарушений ритма сердца, в то время как антиаритмические свойства выражены только очень слабо.

Кроме того, подобные по структуре соединения известны, например, из европейского патента EP-04 16499.

Предметом изобретения являются соединения формулы (I), а также их физиологически приемлемые соли.

Предлагаемые согласно изобретению соединения настоящей заявки обладают хорошим кардиозащитным действием и поэтому пригодны особенно для лечения инфаркта, профилактики инфаркта и для лечения стенокардии. Далее, вещества противодействуют любому патологическим гипоксическим и ишемическим повреждением, так что можно лечить вызываемые благодаря этому первичные или вторичные заболевания. Биологически активные вещества также хорошо пригодны для профилактики.

На основании защитных действий этих веществ при патологических гипоксических или ишемических ситуациях следуют дальнейшие возможности применения при хирургических вмешательствах для защиты временно недостаточно снабжаемых органов; при трансплантации органов для защиты извлекаемых органов для защиты извлекаемых органов; при ангиопластических вмешательствах в сосуды и сердце; при ишемиях нервной системы; при терапии шокных состояний и для предохранительного предотвращения эссенциальной гипертонии.

Далее, соединения также можно использовать в качестве терапевтических средств при обусловленных пролиферацией клеток заболеваниях, как артериосклероз, вызываемые диабетом более поздние осложнения, опухолевые заболевания, фибротические заболевания, в особенности легких, печени и почек, а также гипертрофии и гиперплазии органов. Сверх того, вещества пригодны для диагностики с целью распознавания заболеваний, которые сопровождаются повышенной активностью Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup>-антиносителя, например, в эритроцитах, тромбоцитах или лейкоцитах.

Действия соединений можно определять с помощью само по себе известных методов, которые указаны, например, N.Escobales и J.Figueroa и 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 свиньи.

Соединения поэтому можно применять в качестве биологически активных веществ лекарственных средств в медицине человека и ветеринарии. Далее, они могут найти применение в качестве промежуточных продуктов для получения других биологически активных веществ лекарственных средств.

В указанных формулах:

A обозначает разветвленную или неразветвленную алкильную группу с 1-6, предпочтительно 1-4, в особенности 1, 2 или 3 C-атомами, в особенности предпочтительно метил, далее, предпочтительно этил, пропил, изопропил, бутил, изобутил; далее,

предпочтительно втор.-бутил, трет.-бутил, пентил, изопентил (3-метилбутил), гексил или изогексил (4-метил-пентил);

R<sup>1</sup> обозначает предпочтительно O, OA или Гал, в особенности Вг или Cl, далее, однако, также предпочтительно CH<sub>2</sub>F, CHF<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub> или C<sub>2</sub>F<sub>5</sub>;

R<sup>2</sup> и R<sup>3</sup> предпочтительно обозначают, независимо друг от друга, H, A-SO<sub>2</sub>, A, CF<sub>3</sub>, Cl, Вг, CN или OA; особенно предпочтительно один из обоих остатков обозначает H<sub>3</sub>C-SO<sub>2</sub>-, в то время как другой предпочтительно является водородом. Один из обоих остатков R<sup>2</sup> и R<sup>3</sup> предпочтительно находится в положении 3 или 5 бензоилгуанидиновой группы. Если один из остатков обозначает A-SO<sub>2</sub>-, то он находится предпочтительно в мета-положении. Особенно также предпочтительна бензоилгуанидиновая группа, которая в положении 3 содержит метилсульфонильный остаток, а в положении 6 содержит алкильную группу, предпочтительно метил или этил;

R<sup>4</sup> обозначает, предпочтительно, также, как и R<sup>5</sup>, H или A; в случае, если R<sup>4</sup> и R<sup>5</sup> вместе обозначают алкилен, то алкиленовая группа предпочтительно неразветвлена, в особенности предпочтительно представляет собой -(CH<sub>2</sub>)<sub>k</sub>-, причем "k" обозначает 4 или 5; однако, также предпочтительно представляет собой -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-; -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-; -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-NA-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-; -CH<sub>2</sub>-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-; -(CH<sub>2</sub>-NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>- или -CH<sub>2</sub>-NA-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-), соответственно, -CO-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-; -CO-(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>- или -CH<sub>2</sub>-CO-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-;

Ph предпочтительно обозначает незамещенный или однократно замещенный с помощью Cl, Вг, A, OA, NH<sub>2</sub>, NHA, NA<sub>2</sub> или CF<sub>3</sub> фенил;

R<sup>6</sup> предпочтительно обозначает A, в особенности метил, или, однако, также предпочтительно незамещенный фенил;

X обозначает предпочтительно O или NH;

Het предпочтительно обозначает 2- или 3-фурил; 2- или 3-тиенил; 1-, 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-бензилоксазолил; 2-, 4-, 5-, 6- или 7-бензотиазолил; 2-, 4-, 5-, 6- или 7-бензизотиазолил; 4-, 5-, 6- или

7-беннз-2,1,3-оксадиазолил; 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- или 8-хинолинил; 1-, 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-циннолил; 2-, 4-, 5-, 6-, 7- или 8-хиназолинил. Гетероциклические остатки также могут быть частично или полностью гидрированы.

Het, следовательно, также, например, может 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-пирролидинил; тетрагидро-1-, -2- или 4- имидазолил; 2,3-дигидро-1-, -2-, -3-, -4- или -5-пиразолил; тетрагидро-1-, -3- или -4-пиразолил; 1,4-дигидро-1-, -2-, -3- или -4-пиридил; 1,2,3,4-тетра-гидро-1-, -2-, -3-, -4-, -5- или -6-пиридил; 1,2,3,6-тетрагидро-1-, -2-, -3-, -4-, -5- или -6-пиридил; 1-, 2-, 3- или 4-пиперидинил; 2-, 3- или 4-морфолинил; тетрагидро-2-, -3- или -4-пиранил; 1,4-диоксанил; 1,3-диоксан-2-, -4- или -5-ил; гексагидро-1-, -3- или -4-пиридазинил; гексагидро-1-, -2-, -4- или -5-пиридинил; 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 остатки, которые многократно встречаются, могут быть одинаковыми или разными, т.е. независимыми один от других.

Соответственно этому, предметом изобретения в особенности являются такие соединения формулы (I), в которых по меньшей мере один из указанных остатков имеет одно из вышеуказанных предпочтительных значений. Некоторые предпочтительные группы соединений могут быть охарактеризованы нижеприводимыми формулами (Ia)-(Ih), которые соответствуют формуле (I) и где подробнее не указанные остатки имеют приведенное в случае формулы (I) значение, в которых, однако:

в Ia: R<sup>1</sup> обозначает Гал, A или NH<sub>2</sub> и R<sup>2</sup> обозначает -SO<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub> или -SO<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>;

в Ib: R<sup>1</sup> обозначает A или Cl и R<sup>2</sup> обозначает SO<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>;

в Ic: R<sup>1</sup> обозначает A и R<sup>2</sup> обозначает SO<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>, причем R<sup>2</sup> находится в пара- или орто-положении к R<sup>1</sup>;

в Id: Het находится в пара-положении к амидной группе и обозначает незамещенный или однократно или двукратно замещенный с помощью A имидазол-1-ил;

в Ie: Het имеет предпочтительное, указанное в (Id) значение, и R<sup>2</sup> обозначает SO<sub>2</sub>-A и находится в мета-положении к амидной группе;

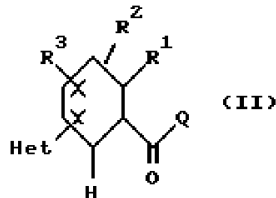
в If: Het обозначает незамещенный или однократно замещенный с помощью A или OH пиррол-1-ил, пирролидин-1-ил, пиперидин-1-ил или пиперазин-1-ил и R<sup>2</sup> обозначает -SO<sub>2</sub>-A и находится в мета-положении к амидной группе;

в Ig: Het обозначает пиридил,

оксидгидропиридил или бензимидазолил и находится в п-положении к гуанидинкарбонильной группе и R<sup>2</sup> обозначает SO<sub>2</sub>-A и R<sup>3</sup> обозначает H;

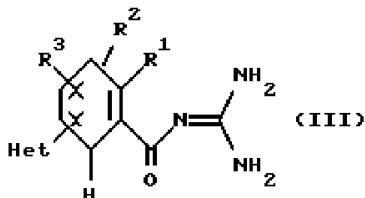
d Ih: R<sup>1</sup> обозначает Гал и Het имеет одно из указанных в (Id) - (Ig) предпочтительных значений.

Предметом изобретения, далее, является способ получения соединений формулы (I) по пункту 1 формулы изобретения, а также их солей, отличающейся тем, что соединение форм (II):



где R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> и Het имеют вышеуказанные значения, и

Q обозначает Cl, Br, OA, O-CO-A -O-CO-Ph, OH или другую реакционноспособную, этерифицированную до сложноэфирной OH-группу, соответственно, легко нуклеофильно замещаемую удаляемую группу, вводят во взаимодействие с гуанидином; или бензоилгуанидин формулы (III):



где R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> и R<sup>3</sup> имеют вышеуказанные значения; и

R<sup>7</sup> обозначает фтор, хлор, бром или иод; вводят во взаимодействие с гетероциклическим соединением формулы (IV):

Het - D, (IV)

где Het имеет указанное значение, а

D обозначает H, B(OH)<sub>2</sub>, триалкилсилл, катион щелочного металла или аммоний или, однако, легко замещаемый металлоорганический остаток; или иначе соответствующее 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 восстановителем;

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

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

Соединения формулы (I), впрочем, получают само по себе известными способами, которые описаны в литературе (например, в стандартных работах, как Губен-Вейл, 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 можно также использовать само по себе известные, здесь подробнее не упомянутые варианты.

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

10 Предпочтительно, соединения формулы (I) получают тем, что активизированное производное карбоновой кислоты формулы (II), причем Q особенно предпочтительно обозначает Cl или -O-CH<sub>3</sub>, вводят во взаимодействие с гуанидином. Особенно пригодны варианты реакций, при которых свободную карбоновую кислоту формулы (II)(Q=OH) само по себе известным образом превращают в соответствующее активированное производное и его затем непосредственно, без промежуточного выделения, вводят во взаимодействие с гуанидином. Методы, при которых промежуточное выделение не нужно осуществлять, представляют собой, например, активирование с помощью карбонилдиимидазола,

20 дициклогексилкарбодимида или варианты Mukaayama (Angew. Chem. 91, 788-812 (1979)).

25 Карбоновые кислоты формулы (II) получают, например, путем нуклеофильного ароматического замещения исходя из пригодных производных бензойных кислоты или путем введения во взаимодействие с соответствующими гетероциклическими кислотами или сложными эфирами гетероциклических кислот формулы (IV). Взаимодействие осуществляют по аналогии с реакцией соединений формул (III) и (IV). Оно описывается ниже.

30 Особенно пригодными соединениями формулы (IV) являются, например, 2-, 3- или 4-гидроксипиридиновые производные, которые в случае необходимости могут содержать другие заместители; далее, также производные пиперидина, пиперазина, бензимидазола, имидазола, пиразина, пиримидина или пиридазина. В частности триметилсилильные производные, соли щелочных металлов или производные борной кислоты, соответственно, их сложные эфиры 45 указанных гетероциклов в качестве соединений формулы (IV) представляют собой пригодные компоненты реакции.

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

55 Пригодные растворители указываются ниже для взаимодействия соединений формул (III) и (IV). Особенно предпочтительными растворителями являются, однако, метанол, ТГФ, диметоксиэтан, диоксан или получаемые из них смеси, а также вода. В качестве температуры реакции пригодны, например, температуры от 20°C до температуры кипения растворителя. Время реакции от 5 минут до 12 часов. Целесообразно при реакции использовать акцептор кислоты. Для этой цели пригодны любые виды оснований, которые сами не мешают протеканию реакции. Однако, особенно пригодно

применение неорганических оснований, как карбона калия, или органических оснований, как триэтиламин или пиридин, или, однако, избыток гуанидина.

Соединения по формуле (I) по п. 1, далее, можно получить тем, что бензоилгуанидин формулы (III) вводят во взаимодействие с соединением формулы (IV). Исходные вещества формулы (III) можно получать простым образом путем взаимодействия соответственно замещенных бензойных кислот или получаемых из них реакционноспособных кислот, как например, галоидангидриды кислот, сложные эфиры или ангидриды, с гуанидином, при реакционных условиях, которые само по себе известны и общеупотребительны для получения амидов. Особенно пригодны опять такие варианты реакций, которые указаны выше для взаимодействия соединения формулы (II) с гуанидином.

Соединения формулы (IV) также, как способы их получения, известны. Если они известны, то их можно получать по само по себе известным способам.

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.

Предпочтительный вариант, правда, состоит также в том, что компоненты реакции непосредственно, без добавки растворителя, вводят во взаимодействие друг с другом.

При получении соединения формулы (II) или при взаимодействии соединения формулы (III) с соединением формулы (IV) также целесообразно работать в присутствии основания или с избытком основной компоненты. В качестве оснований предпочтительно пригодны, например, гидроксиды, карбонаты, алкоголяты щелочных или щелочноземельных металлов, или органические основания, как триэтиламин или пиридин, которые также можно применять в избытке, и тогда одновременно они могут служить в качестве растворителя.

В качестве инертных растворителей в особенности пригодны спирты, как метанол, этанол, изопропанол, н-бутанол или трет.-бутанол; простые эфиры, как диэтиловый эфир, диизопропиловый эфир, тетрагидрофуран (ТГФ) или диоксан; простые гликолевые эфиры, как этиленгликольмонометилловый или -моноэтиловый простой эфир (метилгликоль или этилгликоль), этиленгликольдиметилловый простой эфир (диглим); кетоны, как ацетон или бутанол; нитрилы, как ацетонитрил; нитросоединения, как нитрометан или нитробензол; сложные эфиры, как этилацетат; амиды, как гексаметилтриамид 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.

Далее, соединения формулы (I) можно получать тем, что их высвобождают из их функциональных производных путем

сольволиза, в особенности гидролиза, или путем гидрогенолиза.

Предпочтительными исходными веществами для сольволиза, соответственно, гидрогенолиза являются такие, которые иначе соответствуют формуле (I), однако, вместо одной или нескольких свободных амино- и/или гидроксильных групп содержат соответствующие защищенные амино- и/или гидроксильные группы, предпочтительно такие, которые вместо Н-атома, который связан с N-атомом, содержат защитную для амино-функции группу, которые вместо HN-группы содержат R'-N-группу, где R' обозначает защитную для амино-функции группу, и/или такие, которые вместо Н-атома гидроксильной группы содержат защитную для гидроксильной функции группу, например, такие, которые соответствуют формуле (I), однако, вместо OH-группы содержат OR"-группу, где R" обозначает защитную для гидроксильной функции группу.

В молекуле исходного вещества также могут быть несколько - одинаковых или разных - защищенных амино- и/или гидроксильных групп. Если имеющиеся защитные группы отличаются друг от друга, то их можно во многих случаях отщеплять селективно.

Выражение "защитная для амино-функции группа" общеизвестно и относится к группам, которые пригодны для защиты (блокирования) амино-группы от химических воздействий, которые, однако, легко удаляются после того, как в другом месте молекулы прошла желательная химическая реакция. Типичными для таких групп являются в особенности незамещенные или замещенные ацильные, арильные (например, 2,4-динитрофенил (DNP)), аралкоксиметильные (например, бензилоксиметил (BOM)) или аралкильные группы (например, бензил, 4-нитробензил, трифенилметил). Так как защитные для амино-функции группы после желательной реакции (или последовательности реакций) удаляются, их род и величина, впрочем, не критические; однако, предпочтительны группы с 1-20, в особенности 1-8 С-атомами. Выражение "ацильная группа" в связи с настоящим способом нужно понимать в самом широком смысле. Оно охватывает производимые от алифатических, аралифатических, ароматических или гетероциклических карбоновых кислот или сульфокислот ацильные группы, а также в особенности алкоксикарбонильные, арилоксикарбонильные и прежде всего аралоксикарбонильные группы. Примерами такого рода ацильных групп являются алканоил, как ацетил, пропионил, бутирил; аралканоил, как фенилацетил; ароил, как бензоил или толуил; арилоксиалканоил, как феноксиацетил; алкоксикарбонил, как метоксикарбонил, этоксикарбонил, 2,2,2-трихлорэтоксикарбонил, трет.-бутоксикарбонил (BOC), 2-иодэтоксикарбонил; аралкилоксикарбонил, как бензилоксикарбонил (CBZ), 4-метоксибензилоксикарбонил, 9-флуоренилметоксикарбонил (FMOС). Предпочтительными защитными для амино-функции группами являются BOC, DNP и BOM, далее, CBZ, бензил и ацетил.

Выражение "защитная для гидроксильной функции группа" также общеизвестно и

относится к группам, которые пригодны для защиты гидроксильной группы от химических взаимодействий, которые, однако, легко удаляются после того, как в другом месте молекулы прошла желательная химическая реакция. Типичными для таких групп являются вышеуказанные незамещенные или замещенные арильные или ацетильные группы, далее, также алкильные группы. Природа и величина защитных для гидроксильной функции групп не критические, так как их после желательной химической реакции или последовательности реакций снова удаляют; предпочтительны группы с 1-20, в особенности 1-10 C-атомами. Примерами защитных для гидроксильной функции групп являются, между прочим, трет.-бутил, бензил, п-нитробензоил, п-толуолсульфонил и ацетил, причем особенно предпочтительны бензил и ацетил.

Используемые в качестве исходных веществ функциональные производные соединений формулы (I) можно получать обычными способами, которые, например, описаны в указанных справочных изданиях и заявках на патенты, например, путем взаимодействия соединений, которые соответствуют формулам (II) и (III), причем, однако, по меньшей мере одно из этих соединений вместо H-атома содержит защитную группу.

Высвобождение соединений формулы (I) из их функциональных производных осуществляют в зависимости от используемой защитной группы, например, с помощью сильных кислот, целесообразно с помощью трифторуксусной кислоты или хлорной кислоты, однако, также с помощью других сильных неорганических кислот, как соляная кислота или серная кислота, сильных органических карбоновых кислот, как трихлоруксусная кислота, или сульфокислот, как бензол или п-толуолсульфокислота. Присутствие дополнительного инертного растворителя возможно, однако, не всегда необходимо.

В качестве инертных растворителей предпочтительно пригодны органические, например, карбоновые кислоты, как уксусная кислота, простые эфиры, как тетрагидрофуран (ТГФ) или диоксан; амиды, как демитилформамид (DMF); галогенированные углеводороды, как дихлорметан; далее, также спирты, как метанол, этанол или изопропанол; а также вода. Далее, принимают во внимание смеси вышеуказанных растворителей.

Трифторуксусную кислоту предпочтительно применяют в избытке без добавки другого растворителя; хлорную кислоту используют в форме смеси из уксусной кислоты и 70%-ной хлорной кислоты в соотношении 9:1. Температуры реакции расщепления целесообразно составляют примерно 0-50 °C; предпочтительно работают при 15-30 °C (комнатная температура).

ВОС-группу можно отщеплять, например, предпочтительно с помощью 40%-ной трифторуксусной кислоты в дихлорметане или с помощью примерно 3-5н. HCl в диоксане при 15-60°C; FMOС-группу можно отщеплять с помощью примерно 5-20%-ного раствора диметиламина, диэтиламина или пиперидина в DMF при 15-50°C. Отщепление DNP-группы осуществляют, например, также с помощью

примерно 3-10%-ного раствора 2-меркаптоэтанола в смеси DMF с водой при 15-30°C.

Гидрогенолитически удаляемые защитные группы (например, BOM, CBZ или бензил) можно отщеплять, например, путем обработки водородом в присутствии катализатора (например, катализатора на основе благородного металла, как палладий, целесообразно на носителе, как уголь). В качестве растворителей при этом пригодны вышеуказанные, в особенности, например, спирты, как метанол или этанол, или амиды, как DMF. Гидрогенолиз, как правило, осуществляют при температурах примерно 0-100°C и давлениях примерно 1-200 бар, предпочтительно при 20-30°C и давлении 1-10 бар. Гидрогенолиз CBZ-группы хорошо протекает, например, в присутствии 5-10%-ного палладия-на-угле в метаноле при 20-30°C.

Основание формулы (I) далее с помощью кислоты можно переводить в соответствующую соль присоединения кислоты. Для этого превращения применяют 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, арилатические, ароматические или гетероциклические одно- или многоосновные карбоновые, сульфоновые или серные кислоты, например, муравьиная кислота, уксусная кислота, пропионовая кислота, пивалиновая кислота, диэтилуксусная кислота, малоновая кислота, янтарная кислота, пимелиновая кислота, фумаровая кислота, малеиновая кислота, молочная кислота, винная кислота, яблочная кислота, бензойная кислота, салициловая кислота, 2- или 3-фенилпропионовая кислота, лимонная кислота, глюконовая кислота, аскорбиновая кислота, никотиновая кислота, изоникотиновая кислота, метан- или этансульфокислота, этандисульфокислота, 2-гидроксиэтансульфокислота, бензолсульфокислота, п-толуолсульфокислота, нафталин-моно- и -дисульфокислоты, лаурилсерная кислота.

Соединения формулы (I) и их физиологически приемлемые соли можно применять для приготовления фармацевтических композиций, в особенности, нехимическим путем. При этом их вместе по меньшей мере с одним жидким, полужидким и/или твердым носителем или вспомогательным веществом и в случае необходимости в комбинации с одним или несколькими другими биологически активными веществами можно доводить 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 лекарственных средств в медицине или ветеринарии. В качестве носителей принимают во внимание органические или

неорганические вещества, которые пригодны для кишечного (например, орального), парентерального или топического введения и не реагируют с новыми соединениями, например, такими как вода, растительные масла, бензиловые спирты, полиэтиленгликоли, триацетат глицерина, желатина, углеводы, как лактоза или крахмал, стеарат магния, тальк, ланолин, вазелин. Для орального применения служат в особенности таблетки, драже, капсулы, сиропы, соки или капли; для ректального 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, распыляемые 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 (пудры). Новые соединения можно также лиофилизировать и полученные лиофилизаты применять, например, для приготовления препаратов для инъекций.

В особенности для топического применения принимают во внимание также липосомные композиции. Указанные композиции могут быть стерилизованы и/или могут содержать вспомогательные вещества, как придающие скользкость (таблеткам) агенты консерванты, стабилизаторы и/или смачиватели, эмульгаторы, соли для влияния на осмотическое давление, буферные вещества, красители, улучшающие вкус вещества и/или ароматизирующие вещества. Если желательно, они могут также содержать одно или несколько других биологически активных веществ, например один или несколько витаминов.

Соединения формулы (I) и их физиологически приемлемые соли можно вводить людям и животным, в особенности млекопитающим, как обезьяны, собаки, кошки, крысы или мыши, и применять при лечении человеческого или животного организма, а также при борьбе с заболеваниями, в особенности при терапии и/или профилактике нарушений сердечно-сосудистой системы. Поэтому они пригодны для лечения аритмий, в особенности, когда они появляются за счет недостатка кислорода, стенокардии, инфарктов, ишемий нервной системы, как, например, инсульт или отек головного мозга, шоковых состояний и для профилактики.

Вещества, далее, можно использовать в качестве терапевтических средств при заболеваниях, при которых играют роль пролиферации клеток, как артериосклероз, более поздние осложнения вследствие диабета, 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 0,02-0,1 мг на дозирочную единицу. Суточная доза предпочтительно составляет примерно 0,0001-0,1, в особенности 0,0003-0,01 мг/кг веса тела. Специальная доза для каждого определенного пациента, однако, зависит от

самых различных факторов, например, от эффективности используемого специального соединения, возраста, веса тела, общего состояния здоровья, пола, стоимости, момента и пути введения, скорости выделения, комбинации лекарственных средств и тяжести соответствующего заболевания, которая имеет значение для терапии. Предпочтительно оральное введение.

В нижеследующих примерах выражение "обычная обработка" обозначает: Добавляют, если необходимо, воду; экстрагируют органическим растворителем, как этилацетат; разделяют; органическую фазу сушат над сульфатом натрия, фильтруют, выпаривают и очищают путем хроматографии и/или кристаллизации.

Пример 1.

Раствор из 2,54 г гуанидина и 2,41 г метилового эфира

2-метил-4-(1-имидазолил)-5-метилсульфонил-бензойной кислоты (получают путем взаимодействия

2-метил-4-хлор-5-метилсульфонил-бензойной кислоты с имидазолом в присутствии NaN в N-метилпирролидоне и последующей этерификации до сложного эфира) в 20 мл метанола перемешивают 3 часа при 50°C. Затем реакционную смесь смешивают с водой, отсасывают осадившийся при этом сырой продукт и перекристаллизируют его из метанола. Получают

N-диаминометилен-2-метил-4-(1-имидазолил)-5-метилсульфонил-бензамид. Т. пл. = 236°C.

Аналогичным образом, путем взаимодействия гуанидина с метиловым эфиром

2-хлор-4-(1-имидазолил)-5-метилсульфонил-бензойной кислоты получают N-диаминометилен-2-хлор-4-(1-имидазолил)-5-метилсульфонил-бензамид, т. пл. 220°C;

с метиловым эфиром 2-этил-4-(1-пиперидинил)-5-метилсульфонил-бензойной кислоты получают N-диаминометилен-2-этил-4-(1-пиперидинил)-5-метилсульфонил-бензамид;

с метиловым эфиром 2-метил-4-(1-пиперидинил)-5-метилсульфонил-бензойной кислоты получают N-диаминометилен-2-метил-4-(1-пиперидинил)-5-метилсульфонил-бензамид; т. пл. 224°C;

с метиловым эфиром 2-метил-4-(4-амино-пиперидино)-5-метилсульфонил-бензойной кислоты получают N-диаминометилен-2-метил-4-(4-амино-пиперидино)-5-метилсульфонил-бензамид; т. пл. 305-310°C (дигидрохлорид);

с метиловым эфиром 2-хлор-4-(4-амино-пиперидино)-5-метилсульфонил-бензойной кислоты получают N-диаминометилен-2-хлор-4-(4-амино-пиперидино)-5-метилсульфонил-бензамид, т. пл. 302-305°C (дигидрохлорид);

с метиловым эфиром 2-хлор-4-(5-пиримидинил)-5-метилсульфонил-бензойной кислоты получают N-диаминометилен-2-хлор-4-(5-пиримидинил)-5-метилсульфонил-бензамид;

с метиловым эфиром 2-хлор-4-(2-пиридазинил)-5-метилсульфонил-бензойной кислоты получают N-диаминометилен-2-хлор-4-(2-



-пиридазинил)-5-метилсульфонил-бензамид;  
с метиловым эфиром  
2-хлор-4-(3-пиридазинил)-5-метилсульфонил-бензойной кислоты получают  
N-диаминотилен-2-хлор-4-(3-пиридазинил)-5-метилсульфонил-бензамид;  
с метиловым эфиром  
2-хлор-4-(4-пиридазинил)-5-метилсульфонил-бензойной кислоты получают  
N-диаминотилен-2-хлор-4-(4-пиридазинил)-5-метилсульфонил-бензамид;  
с метиловым эфиром  
2-метил-4-(1,6-дигидро-6-оксо-3-пиридазинил)-5-метилсульфонил-бензойной кислоты получают  
N-диаминотилен-2-метил-4-(1,6-дигидро-6-оксо-3-пиридазинил)-5-метилсульфонил-бензамид;  
с метиловым эфиром  
2-хлор-4-(1,6-дигидро-6-оксо-3-пиридазинил)-5-метилсульфонил-бензойной кислоты получают  
N-диаминотилен-2-хлор-4-(1,6-дигидро-6-оксо-3-пиридазинил)-5-метилсульфонил-бензамид;  
с метиловым эфиром  
3-этил-4-(1,6-дигидро-6-оксо-3-пиридазинил)-5-метилсульфонил-бензойной кислоты получают  
N-диаминотилен-2-этил-4-(1,6-дигидро-6-оксо-3-пиридазинил)-5-метилсульфонил-бензамид;  
с метиловым эфиром  
2-амино-4-(1,6-дигидро-6-оксо-4-пиридазинил)-5-метилсульфонил-бензойной кислоты получают  
N-диаминотилен-2-амино-4-(1,6-дигидро-6-оксо-3-пиридазинил)-5-метилсульфонил-бензамид;  
с метиловым эфиром  
2-фтор-4-(1,4-дигидро-4-оксо-1-пиридил)-5-метилсульфонил-бензойной кислоты получают  
N-диаминотилен-2-фтор-4-(1,4-дигидро-4-оксо-1-пиридил)-5-метилсульфонил-бензамид;  
с метиловым эфиром  
2-хлор-4-(2-пиридил)-5-метилсульфонил-бензойной кислоты получают  
N-диаминотилен-хлор-4-(2-пиридил)-5-метилсульфонил-бензамид;  
с метиловым эфиром  
2-хлор-4-(3-пиридил)-5-метилсульфонил-бензойной кислоты получают  
N-диаминотилен-2-хлор-4-(3-пиридил)-5-метилсульфонил-бензамид;  
с метиловым эфиром  
2-хлор-4-(4-пиридил)-5-метилсульфонил-бензойной кислоты получают  
N-диаминотилен-2-хлор-4-(4-пиридил)-5-метилсульфонил-бензамид;  
с метиловым эфиром  
2-хлор-4-(1,4-дигидро-4-оксо-1-пиридил)-5-метилсульфонил-бензойной кислоты получают  
N-диаминотилен-2-метил-4-(1,4-дигидро-4-оксо-1-пиридил)-5-метилсульфонил-бензамид;  
с метиловым эфиром  
2-хлор-4-(1,4-дигидро-4-оксо-1-пиридил)-5-метилсульфонил-бензойной кислоты получают  
N-диаминотилен-2-хлор-4-(1,4-дигидро-4-оксо-1-пиридил)-5-метилсульфонил-бензамид;  
с метиловым эфиром  
2-этил-4-(1,4-дигидро-4-оксо-1-пиридил)-5-метилсульфонил-бензойной кислоты получают  
N-диаминотилен-2-этил-4-(1,4-дигидро-4-ок-

со-1-пиридил)-5-метилсульфонил-бензамид;  
с метиловым эфиром  
2-амино-4-(1,4-дигидро-4-оксо-1-пиридил)-5-метилсульфонил-бензойной кислоты получают  
N-диаминотилен-2-амино-4-(1,4-дигидро-4-оксо-1-пиридил)-5-метилсульфонил-бензамид;  
с метиловым эфиром  
2-пропил-4-(1,4-дигидро-4-оксо-1-пиридил)-5-метилсульфонил-бензойной кислоты получают  
N-диаминотилен-2-пропил-4-(1,4-дигидро-4-оксо-1-пиридил)-5-метилсульфонил-бензамид;  
Пример 2  
4 г  
15 N-диаминотилен-2-метил-4-(1-имидазолил)-5-метилсульфонил-бензамида (получают согласно примеру 1) в течение 1 часа обрабатывают с помощью 1 м водного раствора HCl и затем подвергают сушке вымораживанием. Получают  
20 N-диаминотилен-2-метил-4-(1-имидазолил)-5-метилсульфонил-бензамид-дигидрохлорид.  
Аналогичным образом, путем обработки с помощью водного раствора HCl и последующей сушки вымораживанием:  
из  
25 N-диаминотилен-2-хлор-4-(1-имидазолил)-5-метилсульфонил-бензамида получают дигидрохлорид:  
из  
30 N-диаминотилен-2-метил-4-(1-пиперидинил)-5-метилсульфонил-бензамида получают гидрохлорид, т.пл. 247°C;  
из  
35 N-диаминотилен-2-метил-4-(4-метил-1-имидазолил)-5-метилсульфонил-бензамида получают дигидрохлорид, т.пл. 236°C.  
Пример 3  
Раствор из 4,2 г метилового эфира 2-метил-4-(3-гидрокси-1-пиперидинил)-5-метилсульфонил-бензойной кислоты (получают путем взаимодействия 3-гидрокси-пиперидина с  
40 2-метил-4-хлор-5-метилсульфонил-бензойной кислотой и последующей этерификации до сложного эфира) и 3,89 г гуанидина в 20 мл метанола перемешивают в течение 3-х часов при 50°C. После охлаждения добавляют воду, дополнительно перемешивают в течение часа и отделяют образовавшийся осадок. После перекристаллизации из смеси ацетона с метанолом получают  
45 N-диаминотилен-2-метил-4-(3-гидрокси-1-пиперидинил)-5-метилсульфонил-бензамид. Т.пл. 194-196°C.  
Аналогичным образом, путем взаимодействия гуанидина с метиловым эфиром  
50 2-хлор-4-(3-гидрокси-1-пиперидинил)-5-метилсульфонил-бензойной кислоты получают  
55 N-диаминотилен-2-хлор-4-(3-гидрокси-1-пиперидинил)-5-метилсульфонил-бензамид, т.пл. 170°C;  
с метиловым эфиром  
60 2-амино-4-(3-гидрокси-1-пиперидинил)-5-метилсульфонил-бензойной кислоты получают  
N-диаминотилен-2-амино-4-(3-гидрокси-1-пиперидинил)-5-метилсульфонил-бензамид, т.пл. 232-233°C.  
с метиловым эфиром  
2-этил-4-(3-гидрокси-1-пиперидинил)-5-метилсульфонил-бензойной кислоты получают

N-диаминометилен-2-этил-4-(3-гидрокси-1-пиперидинил)-5-метилсульфонил-бензамид, т.пл. 222-225°C;

Пример 4  
3 г

N-диаминометилен-2-этил-4-хлор-5-метилсульфонил-бензамида (получают путем взаимодействия метилового эфира 2-метил-4-хлор-5-метилсульфонил-бензойной кислоты с гуанидином) вместе с 30 мл 4-триметилсилилоксипиридина в присутствии 3 г K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> в закрытой трубке нагревают при 135°C в течение 5 часов. После охлаждения избыточный силилпиридин удаляют путем декантации и остаток растирают с эфиром и отсасывают. Затем твердый остаток растворяют в метаноле и хроматографируют через силикагель (этилацетат/метанол). После перекристаллизации из изопропанола и этанола получают N-диаминометилен-2-этил-4-(1,4-дигидро-4-оксо-1-пиридил)-5-метилсульфонил-бензамид. Т. пл. 261-263°C.

Пример 5  
2,1 г

N-диаминометилен-2-этил-4-(1,4-дигидро-4-оксо-1-пиридил)-5-метилсульфонил-бензамида (получают согласно примеру 4) в течение 1 часа обрабатывают с помощью 1M водного раствора HCl и затем подвергают сушке вымораживанием. Получают N-диаминометилен-2-этил-4-(1,4-дигидро-4-оксо-1-пиридил)-5-метилсульфонил-бензамид -гидрохлорид, т.пл. > 270°C.

Пример 6

Аналогично примеру 1, путем взаимодействия гуанидина с метиловым эфиром 2,3-диметил-4-(1-имидазолил)-5-метилсульфонил-бензойной кислоты (получают путем взаимодействия 2-метил-4-хлор-метил-сульфонил-бензойной кислоты с 1-триметил-2-метил-имидазолом и последующей этерификации до сложного эфира) получают N-диаминометилен-2,3-диметил-4-(1-имидазолил)-5-метилсульфонил-бензамид, т. пл. 249°C.

Аналогичным образом путем взаимодействия гуанидина с метиловым эфиром 2-метил-4-(4-метил-1-имидазолил)-5-метилсульфонил-бензойной кислоты получают N-диаминометилен-2-метил-4-(4-метил-1-имидазолил)-5-метилсульфонил-бензамид; с метиловым эфиром 2,3,4-триметил-5-(1-пирролил)-бензойной кислоты получают N-диаминометилен-2,3,4-триметил-5-(1-пирролил)-бензамид, т.пл. 218°C; метансульфонат, т.пл. 205-206°C;

с метиловым эфиром 2-метил-4-(2-метил-1-имидазолил)-5-метилсульфонил-бензойной кислоты получают N-диаминометилен-2-метил-4-(2-метил-1-имидазолил)-5-метилсульфонил-бензамид; т.пл. 251°C;

с метиловым эфиром 2-этил-4-(1-имидазолил)-5-метилсульфонил-бензойной кислоты получают N-диаминометилен-2-этил-4-(1-имидазолил)-5-метилсульфонил-бензамид;

с метиловым эфиром 2-метил-4-(1-пирролил)-5-метилсульфонил-бензойной кислоты получают

N-диаминометилен-2-метил-4-(1-пирролил)-5-метилсульфонил-бензамид, т.пл. 210-211°C;

с метиловым эфиром 2-метил-4-(1-бензимидазолил)-5-метилсульфонил-бензойной кислоты получают N-диаминометилен-2-метил-4-(1-бензимидазолил)-5-метилсульфонил-бензамид;

с метиловым эфиром 2-этил-4-(4-метил-1-имидазолил)-5-метилсульфонил-бензойной кислоты получают N-диаминометилен-2-этил-4-(4-метил-1-имидазолил)-5-метилсульфонил-бензамид;

с метиловым эфиром 2-этил-4-(2,4-диметил-1-имидазолил)-5-метилсульфонил-бензойной кислоты получают N-диаминометилен-2-этил-4-(2,4-диметил-1-имидазолил)-5-метилсульфонил-бензамид;

с метиловым эфиром 2-амино-4-(1-пиперидинил)-5-метилсульфонил-бензойной кислоты получают N-диаминометилен-2-амино-4-(1-пиперидинил)-5-метилсульфонил-бензамид; т.пл. 240-241 °C; гидрохлорид, т.пл. 305-310°C;

с метиловым эфиром 2-метил-4-(1-пирролидинил)-5-метилсульфонил-бензойной кислоты получают N-диаминометилен-2-метил-4-(1-пирролидинил)-5-метилсульфонил-бензамид; т.пл. 222-224 °C;

с метиловым эфиром 2-метил-5-(1-метил-2-бензимидазолил)-5-метилсульфонил-бензойной кислоты получают N-диаминометилен-2-метил-5-(1-метил-2-бензимидазолил)-5-метилсульфонил-бензамид, т.пл. 210°C;

с метиловым эфиром 2-метил-4-(2-фуранил)-5-метилсульфонил-бензойной кислоты получают N-диаминометилен-2-метил-4-(2-фуранил)-5-метилсульфонил-бензамид; т.пл. 185-186°C; метансульфонат, т.пл. 280-281°C;

с метиловым эфиром 2-амино-4-(2,4-диметил-1-имидазолил)-5-метилсульфонил-бензойной кислоты получают N-диаминометилен-2-амино-4-(2,4-диметил-1-имидазолил)-5-метилсульфонил-бензамид;

с метиловым эфиром 2-метил-4-(1-пирролил)-5-метилсульфонил-бензойной кислоты получают N-диаминометилен-2-метил-4-(1-пирролил)-5-метилсульфонил-бензамид; т.пл. 225-226°C;

с метиловым эфиром 2-метил-3-(1-пирролил)-5-метилсульфонил-бензойной кислоты получают N-диаминометилен-2-метил-3-(1-пирролил)-5-метилсульфонил-бензамид; т.пл. 216°C;

с метиловым эфиром 2-амино-4-(1-бензимидазолил)-5-метилсульфонил-бензойной кислоты получают N-диаминометилен-2-амино-4-(1-бензимидазолил)-5-метилсульфонил-бензамид;

с метиловым эфиром 2-метил-4-(1-имидазолил)-5-нитро-бензойной кислоты получают N-диаминометилен-2-метил-4-(1-имидазолил)-5-нитро-бензамид; т.пл. 244°C;

с метиловым эфиром 2-метил-3-(1-пирролил)-4-хлор-5-метилсульфонил-бензойной кислоты получают N-диаминометилен-2-метил-3-(1-пирролил)-4-хлор-5-метилсульфонил-бензамид; т.пл. 250°C;

с метиловым эфиром 2-нитро-4-(2,4-диметил-1-имидазолил)-5-метилсульфонил-бензойной кислоты получают N-



с метиловым эфиром  
2-метокси-4-(1-бензимидазолил)-5-метилсульфонил-бензойной кислоты получают N-диаминометилен-2-метокси-4-(1-бензимидазолил)-5-метилсульфонил-бензамид;

с метиловым эфиром  
2-этинил-4-(4-метил-1-имидазолил)-5-метилсульфонил-бензойной кислоты получают N-диаминометилен-2-этинил-4-(4-метил-1-имидазол)-5-метилсульфонил-бензамид;

с метиловым эфиром  
2-этинил-4-(2,4-диметил-1-имидазолил)-5-метилсульфонил-бензойной кислоты получают N-диаминометилен-2-этинил-4-(2,4-диметил-1-имидазолил)-5-метилсульфонил-бензамид;

с метиловым эфиром  
2-этинил-4-(1-имидазолил)-5-метилсульфонил-бензойной кислоты получают N-диаминометилен-2-этинил-4-(1-имидазолил)-5-метилсульфонил-бензамид;

с метиловым эфиром  
2-этинил-4-(1-пирролил)-5-метилсульфонил-бензойной кислоты получают N-диаминометилен-2-этинил-4-(1-пирролил)-5-метилсульфонил-бензамид;

с метиловым эфиром  
2-этинил-4-(1-бензимидазолил)-5-метилсульфонил-бензойной кислоты получают N-диаминометилен-2-этинил-4-(1-бензимидазолил)-5-метилсульфонил-бензамид.

Пример 7

1,0 г метилового эфира 2-амино-4-(3-пиридил)-5-метилсульфонил-бензойной кислоты (получают путем взаимодействия метилового эфира 2-амино-4-бром-5-метилсульфонил-бензойной кислоты с пиридин-3-борной кислотой) растворяют в 15 мл 1-метил-пирролидона и перемешивают в течение 15 минут. Затем добавляют 0,9 г гуанидинийхлорида, а также 2,6 мл диизопропилэтиламина и перемешивают 1 час при комнатной температуре. После обычной обработки получают N-диаминометилен-2-амино-4-(3-пиридил)-5-метилсульфонил-бензамид.

Аналогичным образом, путем взаимодействия с гуанидинийхлоридом, из метилового эфира 2-амино-4-(3-пиридил)-5-метилсульфонил-бензойной кислоты получают N-диаминометилен-2-амино-4-(3-пиридил)-5-метилсульфонил-бензамид;

из метилового эфира 2-циан-4-(3-пиридил)-5-метилсульфонил-бензойной кислоты получают N-диаминометилен-2-циан-4-(3-пиридил)-5-метилсульфонил-бензамид;

из метилового эфира 2-метокси-4-(3-пиридил)-5-метилсульфонил-бензойной кислоты получают N-диаминометилен-2-метокси-4-(3-пиридил)-5-метилсульфонил-бензамид;

из метилового эфира 2-этинил-4-(3-пиридил)-5-метилсульфонил-бензойной кислоты получают N-диаминометилен-2-этинил-4-(3-пиридил)-5-метилсульфонил-бензамид;

из метилового эфира 2-фторметил-4-(3-пиридил)-5-метилсульфонил-бензойной кислоты получают

N-диаминометилен-2-фторметил-4-(3-пиридил)-5-метилсульфонил-бензамид; из метилового эфира 2-дифторметил-4-(3-пиридил)-5-метилсульфонил-бензойной кислоты получают N-диаминометилен-2-дифторметил-4-(3-пиридил)-5-метилсульфонил-бензамид;

из метилового эфира 2-трифторметил-4-(3-пиридил)-5-метилсульфонил-бензойной кислоты получают N-диаминометилен-2-трифторметил-4-(3-пиридил)-5-метилсульфонил-бензамид;

из метилового эфира 2-амино-4-(1,4-дигидро-4-оксо-1-пиридил)-5-метилсульфонил-бензойной кислоты получают N-диаминометилен-2-амино-4-(1,4-дигидро-4-оксо-1-пиридил)-5-метилсульфонил-бензамид;

из метилового эфира 2-метокси-4-(4-аминопиперидино)-5-метилсульфонил-бензойной кислоты получают N-диаминометилен-2-метокси-4-(4-аминопиперидино)-5-метилсульфонил-бензамид, т.пл. 270°C (дигидрохлорид);

из метилового эфира 2-циан-4-(1,4-дигидро-4-оксо-1-пиридил)-5-метилсульфонил-бензойной кислоты получают N-диаминометилен-2-циан-4-(1,4-дигидро-4-оксо-1-пиридил)-5-метилсульфонил-бензамид;

из метилового эфира 2-метокси-4-(1,4-дигидро-4-оксо-1-пиридил)-5-метилсульфонил-бензойной кислоты получают N-диаминометилен-2-метокси-4-(1,4-дигидро-4-оксо-1-пиридил)-5-метилсульфонил-бензамид;

из метилового эфира 2-этинил-4-(1,4-дигидро-4-оксо-1-пиридил)-5-метилсульфонил-бензойной кислоты получают N-диаминометилен-2-этинил-4-(1,4-дигидро-4-оксо-1-пиридил)-5-метилсульфонил-бензамид;

из метилового эфира 2-фторметил-4-(1,4-дигидро-4-оксо-1-пиридил)-5-метилсульфонил-бензойной кислоты получают N-диаминометилен-2-фторметил-4-(1,4-дигидро-4-оксо-1-пиридил)-5-метилсульфонил-бензамид;

из метилового эфира 2-дифторметил-4-(1,4-дигидро-4-оксо-1-пиридил)-5-метилсульфонил-бензойной кислоты N-диаминометилен-2-дифторметил-4-(1,4-дигидро-4-оксо-1-пиридил)-5-метилсульфонил-бензамид;

из метилового эфира 2-трифторметил-4-(1,4-дигидро-4-оксо-1-пиридил)-5-метилсульфонил-бензойной кислоты получают N-диаминометилен-2-трифторметил-4-(1,4-дигидро-4-оксо-1-пиридил)-5-метилсульфонил-бензамид;

из метилового эфира 2-амино-4-(1-бензимидазолил)-5-метилсульфонил-бензойной кислоты получают N-диаминометилен-2-амино-4-(1-бензимидазолил)-5-метилсульфонил-бензамид;

из метилового эфира 2-циан-4-(1-бензимидазолил)-5-метилсульфонил-бензойной кислоты получают N-диаминометилен-2-циан-4-(1-бензимидазолил)-5-метилсульфонил-бензамид;



N-диаминометилден-2-метил-3-метилсульфонил-4-(1,4-дигидро-4-оксо-1-пиридил)-бензамид;  
с метиловым эфиром  
2-этил-3-метилсульфонил-4-(4-метил-1-имидазолил)-бензойной кислоты получают  
N-диаминометилден-2-этил-4-(4-метил-1-имидазолил)-3-метилсульфонил-бензамид;  
с метиловым эфиром  
2-этил-3-метилсульфонил-4-(2-метил-1-имидазолил)-бензойной кислоты получают  
N-диаминометилден-2-этил-4-(2-метил-1-имидазолил)-3-метилсульфонил-бензамид;  
с метиловым эфиром  
2-этил-3-метилсульфонил-4-(2,4-диметил-1-имидазолил)-бензойной кислоты получают  
N-диаминометилден-2-этил-3-метилсульфонил-4-(2,4-диметил-1-имидазолил)-бензамид;  
с метиловым эфиром  
2-этил-3-метилсульфонил-4-(1-имидазолил)-бензойной кислоты получают  
N-диаминометилден-2-этил-3-метилсульфонил-4-(1-имидазолил)-бензамид;  
с метиловым эфиром  
2-этил-3-метилсульфонил-4-(1-пирролил)-бензойной кислоты получают  
N-диаминометилден-2-этил-3-метилсульфонил-4-(1-пирролил)-бензамид;  
с метиловым эфиром  
2-этил-3-метилсульфонил-4-(1-бензимидазолил)-бензойной кислоты получают  
N-диаминометилден-2-этил-3-метилсульфонил-4-(1-бензимидазолил)-бензамид;  
с метиловым эфиром  
2-этил-3-метилсульфонил-4-(1-пиперидинил)-бензойной кислоты получают  
N-диаминометилден-2-этил-3-метилсульфонил-4-(1-пиперидинил)-бензамид;  
с метиловым эфиром  
2-этил-3-метилсульфонил-4-(3-гидрокси-1-пиперидинил)-бензойной кислоты получают  
N-диаминометилден-2-этил-3-метилсульфонил-4-(3-гидрокси-1-пиперидинил)-бензамид;  
с метиловым эфиром  
2-этил-3-метилсульфонил-4-(3-пиридил)-бензойной кислоты получают  
N-диаминометилден-2-этил-3-метилсульфонил-4-(3-пиридил)-бензамид;  
с метиловым эфиром  
2-этил-3-метилсульфонил-4-(2-пиридил)-бензойной кислоты получают  
N-диаминометилден-2-этил-3-метилсульфонил-4-(2-пиридил)-бензамид;

с метиловым эфиром  
2-этил-3-метилсульфонил-4-(1,4-дигидро-4-оксо-1-пиридил)-бензойной кислоты получают  
N-диаминометилден-2-этил-3-метилсульфонил-4-(1,4-дигидро-4-оксо-1-пиридил)-бензамид.

Нижеследующие примеры относятся к фармацевтическим композициям.

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

Пример Б: Свечи

Расплавляют смесь из 20 мг биологически активного вещества формулы (I) со 100 г

соевого лецитина и 1400 г масла какао, выливают в формы и оставляют охлаждаться. Каждая свеча содержит 20 мг биологически активного вещества.

Пример В: Раствор

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

Пример Г: Мазь

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

Пример Д: Таблетки

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

Пример Е: Драже

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

Пример Ж: Капсулы

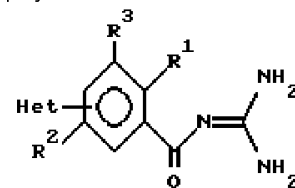
2 кг биологически активного вещества формулы (I) обычным образом вносят в капсулы из твердой желатины, так что каждая капсула содержит 20 мг биологически активного вещества.

Пример З: Ампулы

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

### Формула изобретения:

1. Гетероцикпил-бензоил-гуанидины формулы I



где  $R^1$  - A,  $\text{CF}_3$ ,  $\text{CH}_2\text{F}$ ,  $\text{CHF}_2$ ,  $\text{C}_2\text{F}_5$ ,  $\text{C}_2\text{F}_5$ , Hal или  $\text{X-R}^4$ ;

$R^2$  -  $\text{SO}_2\text{-A}$ ;

$R^3$  обозначает H;

$R^4$  - H или A;

Het - насыщенный или ненасыщенный ароматический одно- или двухъядерный ароматический гетероцикл с 1 - 2 атомами азота или с атомом кислорода, связанный через азот или углерод, незамещенный или однократно замещенный  $\text{C}_{1-6}$ -алкилом, аминогруппой или гидроксильной группой;

A - алкил с 1 - 6 C-атомами;

X - O;

Hal - F, Cl, Br или I,

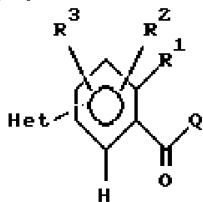
а также их физиологически приемлемые соли.

2. Гетероцикпил-бензоил-гуанидины по п.1, представляющие собой:

- (а) N-диаминометилен-2-этил-4-(1-имидазолил)-5-метилсульфонилбензамид;
- (б) N-диаминометилен-2-метил-4-(1-имидазолил)-5-метилсульфонилбензамид;
- (в) N-диаминометилен-2-этил-4-(3-пиридил)-5-метилсульфонил-бензамид;
- (г) N-диаминометилен-2-этил-4-(2-пиридил)-5-метилсульфонил-бензамид;
- (д) N-диаминометилен-2-этил-4-(1,4-дигидро-4-оксо-1-пиридил)-5-метилсульфонил-бензамид;
- (е) N-диаминометилен-2-этил-3-метилсульфонил-4-(3-пиридил)-бензамид, а также их физиологически приемлемые соли.

3. Гетероциклил-бензоил-гуанидины по п. 1 в качестве ингибитора клеточного  $Na^+/H^+$ -антиносителя.

4. Способ получения гетероциклил-бензоилгуанидина формулы I по п.1, отличающийся тем, что соединение формулы II

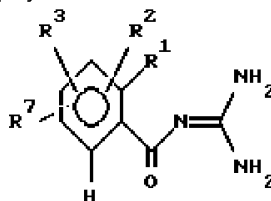


где  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ , Het имеют значения, указанные в п.1;

Q представляет собой Cl, Br, OA, OH или другую реакционноспособную этерифицированную до сложноэфирной

ОН-группы соответственно, легко нуклеофильнозамещаемую группу, вводят во взаимодействие с гуанидином и/или полученное основание формулы I обрабатывают кислотой с получением его соли.

5. Способ получения гетероциклил-бензоилгуанидина формулы I по п.1, отличающийся тем, что соединение формулы III



где  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  имеют значения, указанные в п.1,

$R^7$  - Cl или Br,

вводят во взаимодействие с гетероциклическим соединением формулы IV Het - D,

где Het принимает значения, указанные в п.1;

D - H,  $B(OH)_2$  или триалкилсилил,

и/или полученное основание формулы I обрабатывают кислотой с получением его соли.

6. Фармацевтическая композиция, обладающая способностью ингибировать клеточный  $Na^+/H^+$ -антиноситель, 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.

5  
10  
15  
20  
25  
30  
35  
40  
45  
50  
55  
60