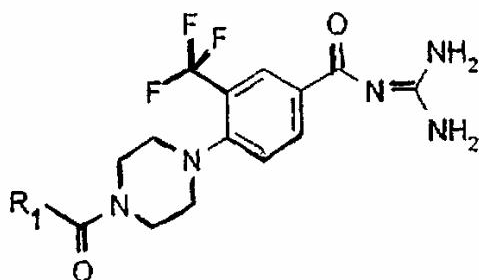


Даний винахід стосується похідних бензоїлгуанідину нового типу загальної формули I, способу їхнього одержання та їхнього застосування у виготовленні лікарських засобів.

У нижченаведеній загальній формулі I



(I)

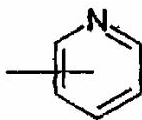
R₁ може означати C₁-C₈ алкіл,

гетероарил, незаміщений або одно- чи багатозаміщений розгалуженою або нерозгалуженою C₁-C₄ алкільною групою, циклоалкільною групою, розгалуженою або нерозгалуженою C₁-C₄ алкоксигрупою, NH₂-групою або первинною чи вторинною аміногрупою, трифторметильною групою, ціано- або нітрогрупою або галогеном,

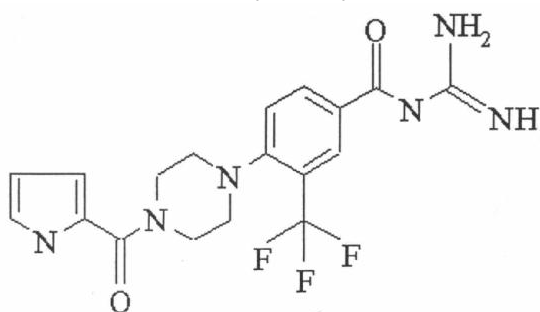
арил, незаміщений або одно- чи багатозаміщений розгалуженою або нерозгалуженою C₁-C₄ алкільною групою, розгалуженою або нерозгалуженою C₁-C₄ алкоксигрупою, NH₂-групою або первинною чи вторинною аміногрупою, трифторметильною групою, гідрокси-, ціано- або нітрогрупою або галогеном, або 5- чи 6-членним 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 арильній і/або алкільній частині цієї структури розгалуженою або нерозгалуженою C₁-C₄ алкільною групою, розгалуженою або нерозгалуженою C₁-C₄ алкоксигрупою, NH₂-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 загальної формули I, у якій R₁ може означати незаміщене фенільне кільце або фенільне кільце, заміщене фтором або металною, трифторметильною, метоксигрупою або піролілним залишком, або може означати

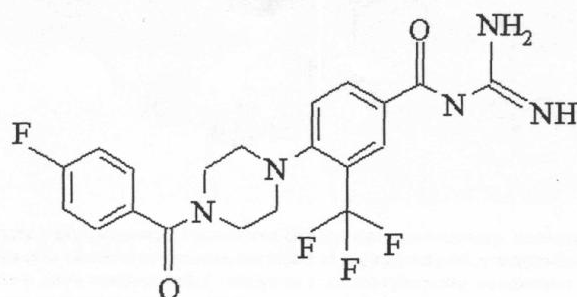


Особливо бажані такі сполуки: метансульфонат 4-(4-(2-піролілкарбоніл)-1-піперазиніл)-3-трифторметилбензоїлгуанідину



xCH₃SO₃H

і метансульфонат 4-(4-(4-фторфенілкарбоніл)-1-піперазиніл)-3-трифторметилбензоїлгуанідину



xCH₃SO₃H

C₁-C₄ алкіл, відповідно, C₁-C₈ алкіл, являє собою в основному розгалужений або нерозгалужений 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 одного. Як приклади можна навести такі вуглеводневі радикали: метил, етил, пропіл, 1-метилетил (ізопропіл), 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-диметибутил, 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 розгалужену алкільну групу. Бажаною є (нижч.)алкоксигрупа з 1-4 атомами вуглецю. Особливо бажаною є метоксигрупа.

Арил являє собою, в основному, ароматичний радикал із 6-10 атомами вуглецю, у тому числі й у різних композиціях (сполуках), при цьому ароматична сполука може бути заміщеною однією або кількома (нижч.)алкільними групами, трифторметильними групами, ціаногрупами, алкоксигрупами, нітрогрупами, аміногрупами і/або одним або кількома атомами галогену, що можуть бути ідентичними або відрізнятися один від одного; бажаним арильним радикалом є необов'язково заміщений фенільний радикал, при цьому бажані такі замісники: галоген, такий, як фтор, хлор або бром, ціаногрупа, а також гідроксил; бажаним галогеном, за даним винаходом, є фтор. Арильний замісник, бажано феніл, може, крім того, бути заміщеним 5- або 6-членим гетероарильним радикалом, який може містити один, два, три, чотири або п'ять гетероатомів із групи, що включає азот, кисень і сірку, при цьому гетероатоми можуть бути ідентичними або відрізнятися один від одного.

Аралкіл являє собою, в основному, зв'язаний за допомогою алкіленового ланцюга арильний радикал із 7-14 атомами вуглецю, при цьому ароматична сполука може бути заміщеною однією або кількома (нижч.)алкільними групами, алкоксигрупами, нітрогрупами, аміногрупами і/або одним або кількома атомами галогену, що можуть бути ідентичними або відрізнятися один від одного. Бажаними 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 NH₂-групу, що необов'язково може бути заміщеною одним або двома C₁-C₈ алкільними, арильними або аралкільними радикалами, що можуть бути ідентичними або відрізнятися один від одного. Відповідно, алкіламіногрупа являє собою, наприклад, метиламіно, етиламіно, пропіламіно, 1-метилетиламіно, бутиламіно, 1-метилпропіламіно, 2-метилпропіламіно або 1,1-диметилетиламіно. Діалкіламіногрупа, у свою чергу, являє собою, наприклад, диметиламіно, діетиламіно, дипропіламіно, дибутиламіно, ді(1-метилетил)аміно, ді(1-метилпропіл)аміно, ді(2-метилпропіл)аміно, етилметиламіно, метилпропіламіно.

Циклоалкіл являє собою, в основному, насичений або ненасичений циклічний вуглеводневий радикал із 5-9 атомами вуглецю, який необов'язково 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, циклопентеніл, циклогексил, циклогексеніл, циклогептил, циклогептеніл, циклогептадієніл, циклооктил, циклооктеніл, циклооктадієніл і циклононіл.

Гетероарил, за вищенаведеним визначенням, являє собою, в основному, 5-6-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 ароматичні 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, азаіндоліл, азанафтаценіл, азанафталеніл, азапреніл, азатрифеніленіл, азеїніл, азиноіндоліл, азинопіроліл, бензакридиніл, бензазаїніл, бензофурил, бензоафтиридиніл, бензопіраноніл, бензопіраніл, бензопіраноніл, бензохінолініл, бензохінолізиніл, бензотієніл, бензотіофеніл, бензилізохінолініл, біпіридиніл, бутиролактоніл, капролактаміл, карбазоліл, карболініл, катехініл, хроменопіраніл, хромонопіраніл, кумариніл, кумароніл, декагідрохінолініл, декагідрохінолоніл, дізаантраценіл, дізафенантреніл, дибензазаїніл, дибензофураніл, дибензотифеніл, дихроміленіл, дигідрофураніл, дигідроізокумариніл, дигідроізохінолініл, дигідропіраніл, дигідропіридиніл, дигідропіридоніл, дигідропіроніл, дигідротіопіраніл, диприленіл, діоксантиленіл, енантолактаміл, флаваніл, флаваніл, флуораніл, флуоресцеїніл, фурандіоніл, фуранохроманіл, фураноніл, фуранохінолініл, фураніл, фуропіраніл, фуропіроніл, гетероазуленіл, гексагідропіразиноїзохінолініл, гідрофураніл, гідрофураноніл, гідроіндоліл, гідропіраніл, гідропіридиніл, гідропіроліл, гідрохінолініл, гідротіохроменіл, гідротіофеніл, індолізидиніл, індолізиніл, індолоніл, ізатогеніл, ізобензофурандіоніл, ізобензфураніл, ізохроманіл, ізофлаваніл, ізоіндолініл, ізоіндолобензазаїніл, ізоіндоліл, ізохінолініл, ізохінуклідиніл, лактаміл, лактоніл, малеїмідил, моноазабензонафтеніл, нафталеніл, нафтимідазопіридиндіоніл, нафтиндолізинедіоніл, нафтодигідропіраніл, нафтофураніл, нафтиридиніл, оксеїніл, оксиндоліл, оксоленіл, пергідрозазолопіридиніл, пергідроіндоліл, фенантрахіноніл, фталідеїзохінолініл, фталімідил, фталоніл, піперидиніл, піперидоніл, пролініл, паразиніл, піраноазиніл, піраноазоліл, піранопірандіоніл, піранопіридиніл, піранохінолініл, піранопіразиніл, піраніл, піразолопіридиніл, піридинетіоніл, піридинонафталеніл, піридинопіридиніл, піридиніл, піридоколініл, піридоіндоліл, піридопіридиніл, піридопіримідиніл, піридопіроліл, піридохінолініл, піроніл, піроколініл, піролідиніл, піролізидиніл, піролізиніл, піролодіоазиніл, піролоніл, піролопіримідиніл, піролохінолоніл, піроліл, хінакридоніл,

хінолініл, хінолізидиніл, хінолізиніл, хінолоніл, хінуклідиніл, родамініл, спіроцумараніл, сукцинімідил, сульфоланіл, сульфоленіл, тетрагідрофураніл, тетрагідроізохінолініл, тетрагідропіраніл, тетрагідропіридиніл, тетрагідротіапіраніл, тетрагідротіофеніл, тетрагідротіопіраноніл, тетрагідротіопіраніл, тетроніл, тіафеніл, тіахроманіл, тіадекалініл, тіанафтеніл, тіапіраніл, тіапіроніл, тіазолопіридиніл, тієнопіридиніл, тієнопіроліл, тієнотіофеніл, тієпініл, тіохроменіл, тіокумариніл, тіопіраніл, триазаантраценіл, триазиноіндоліл, триазолопіридиніл, тропаніл, ксантеніл, ксантоніл, ксантидроліл, аденініл, алоксаніл, алоксазиніл, антраніліл, азабензантреніл, азабензонафтеніл, азанафтаценіл, азафеноксазиніл, азапуриніл, азиніл, азолаозиніл, азоліл, барбітурова кислота, бензазиніл, бензимидазолетіоніл, бензимидазолоніл, бензізотіазоліл, бензізоксазоліл, бензоцинолініл, бензодіазоцініл, бензодіоксоланіл, бензодіоксоліл, бензопіридазиніл, бензотіазепініл, бензотіазиніл, бензотіазоліл, бензоксазиніл, бензоксазоліноніл, бензоксазоліл, цинолініл, депсидиніл, діазафенантреніл, діазепініл, діазиніл, дибензоксазепініл, дигідробензимидазоліл, дигідробензотіазиніл, дигідрооксазоліл, дигідропірвазиніл, дигідропіримідиніл, дигідротіазиніл, діоксаніл, діоксєніл, діоксепініл, діоксиноніл, діоксоланіл, діоксолоніл, діоксопіперазиніл, дипіримідопіразиніл, дитіоланіл, дитіолєніл, дитіоліл, флавініл, фурупіримідиніл, глюкоціамідиніл, гуанініл, гексагідропіразиноізохінолініл, гексагідропіридазиніл, гідантоїніл, гідроімідазоліл, гідропаразиніл, гідропіразоліл, гідропіридазиніл, гідропіримідиніл, імідазолініл, імідазоліл, імідазохіназолініл, імідазотіазоліл, індазолебензопіразоліл, індоксазеніл, інозиніл, ізоалоксазиніл, ізотіазоліл, ізоксазолідиніл, ізоксазоліноніл, ізоксазоліл, ізоксазолоніл, ізоксазоліл, лумазиніл, метилтимініл, метилурациліл, морфолініл, нафтимідазоліл, оротицил, оксатіаніл, оксатіоланіл, оксазиноніл, оксазолідиноніл, оксазолідиніл, оксазолідоніл, оксазоліноніл, оксазолініл, оксазолоніл, оксазолопіримідиніл, оксазоліл, пергідроксинолініл, пергідропіролоазиніл, пергідропіролотіазиніл, пергідротіазиноніл, перимідиніл, феназиніл, фенотіазиніл, феноксатініл, феноксазиніл, феноксазоніл, фталазиніл, піперазиндіоніл, піперазинодіоніл, поліхіноксалініл, птеридиніл, птериніл, пуриніл, піразиніл, піразолідиніл, піразолідоніл, піразоліноніл, паразолініл, піразолобензодіазепініл, піразолоніл, піразолопіримідиніл, піразолотриазиніл, піразоліл, піридазиніл, піридазоніл, піридопіразиніл, піридопіримідиніл, піримідинетіоніл, піримідиніл, піримідиніл, піримідоазепініл, піримідоптеридиніл, піролобензодіазепініл, піролодіазиніл, піролопіримідиніл, хіназолідиніл, хіназоліноніл, хіназолініл, хіноксалініл, сультаміл, сультаніл, сультаоніл, тетрагідрооксазоліл, тетрагідропіразиніл, тетрагідропіридазиніл, тетрагідрохіноксалініл, тетрагідротіазоліл, тіазепініл, тіазиніл, тіазолідиноніл, тіазолідиніл, тіазоліноніл, тіазолініл, тіазолобензимидазоліл, тіазоліл, тієнопіримідиніл, тіазолідиноніл, тимініл, триазолопіримідиніл, урациліл, ксантиніл, ксилітоліл, азабензонафтеніл, бензофуроксаніл, бензотіадазиніл, бензотриазепіноніл, бензотриазоліл, бензоксадіазиніл, діоксадіазиніл, дитіадазоліл, дитіазоліл, фуразаніл, фуроксаніл, гідротриазоліл, гідрокситризиніл, оксадіазиніл, оксадіазоліл, оксатіазиноніл, оксатриазоліл, пентазиніл, пентазоліл, поліоксадіазоліл, сидоніл, тетраоксаніл, тетразепініл, тетразиніл, тетразоліл, тіадазініл, тіадазіноніл, тіадазіоліл, тіадіоксазиніл, тіатриазиніл, тіатриазоліл, триазепініл, триазиноіндоліл, триазиніл, триазоліндіоніл, триазолініл, триазоліл, триоксаніл, трифенодіоксазиніл, трифенодітазиніл, тритіадазепініл, тритіаніл або триоксоланіл.

Сполуки цього типу уже відомі з викладеної німецької заявки 19601303.8.

Подібні сполуки, завдяки їхній інгібуючій дії щодо у функції Na^+/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 виникають, 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 кісткової 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 мозкові. 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 uszkodження 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 uszkodженням 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 бензоїлгуанідину 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 200мг, бажано від 10 до 50мг. При інгаляції разова доза містить від 0,05 до 20мг, у бажаному варіанті від 0,2 до 5мг. При парентеральній ін'єкції разова доза містить від 0,1 до 50мг, бажано від 0,5 до 20мг. 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	20,0мг
стеарат магнію	1,0мг
кукурудзяний крохмаль	62,0мг
лактоза	83,0мг
полівінілпіролідон	1,6мг

Розчин для ін'єкції

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

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

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

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 6мкм.

Капсули для інгаляції

Зі сполук загальної формули I у мікронізованій формі (розмір частинок здебільшого від 2 до 6мкм), 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 20мг активної речовини загальної формули I і 0 - 40мг 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.

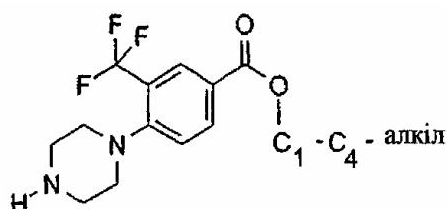
Мазь (склад г/100г мазі)

активна речовина загальної формули I	2г
димляча 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

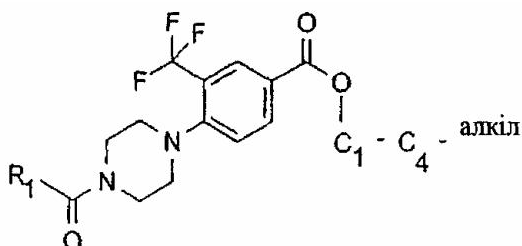


(II)

уводять у взаємодію зі сполукою загальної формули III

$R_1C(O)Q$ (III)

де Q означає відхідну групу, що є заміщеною піперазиновим 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 ммолей) 4-фтор-3-(трифторметил)бензойної кислоти в 250мл метанолу з паралельним охолодженням льодом протягом 25 хв. при 5°C домішують 68мл $SOCl_2$. 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, $NaHCO_3$ -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 целіт 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 ммолей відповідної карбонової кислоти розчиняють у 30мл абсолютного тетрагідрофурану (ТГФ) і в атмосфері захисного газу змішують при 0°C з 810мг (5 ммолей) карбонілдімідазолу, перемішуючи протягом 2 год. при кімнатній температурі (приблизно 25°C). Потім до суміші додають 1,44г (5 ммолей) 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 $NaHCO_3$ -розчином, насиченим $NaCl$ -розчином і водою органічні фази сушать над $MgSO_4$ і упарюють в умовах вакууму. Після кристалізації у відповідному розчинникові або після хроматографії на силікагелі з використанням відповідного елюенту одержують такі сполуки:

1. метилловий ефір 4-(4-(3-метоксифенілкарбоніл)-1-піперазиніл)-3-трифторметилбензойної кислоти:

хроматографія на колонці: оцтовий ефір/н-гептан (2:1),

вихід: 81%;

2. метилловий 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%.

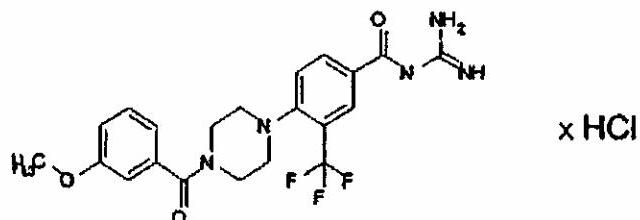
Загальні рекомендації з одержання ацилгуанідинів із відповідних метилових ефірів карбонових кислот

5,09г (127,2 ммоль) 60%-вої HCl у білому (біленому) 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-трифторметилбензоїлгуанідину



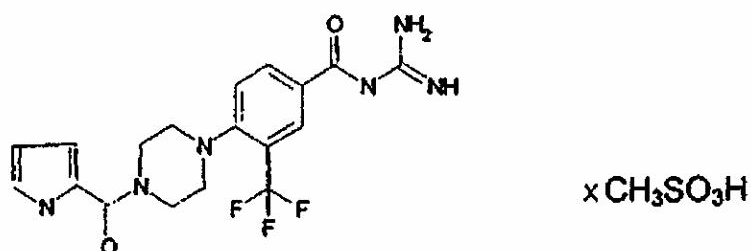
Зазначену в заголовку сполуку одержують із метилового ефіру 4-(4-(3-метоксифенілкарбоніл)-1-піперазиніл)-3-трифторметилбензойної кислоти,

хроматографія на колонці: оцтовий ефір/метанол (5:1),

вихід: 71%, $t_{пл}$ > 200°C, МС (М + Н)⁺ = 450 (вільна основа).

Приклад 2

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



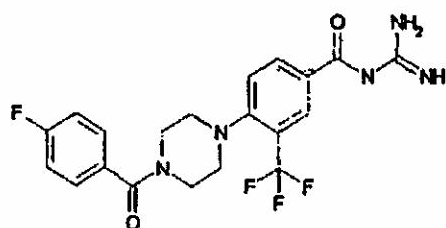
Зазначену в заголовку сполуку одержують із метилового ефіру 4-(4-(2-піролілкарбоніл)-1-піперазиніл)-3-трифторметилбензойної кислоти,

хроматографія на колонці: оцтовий ефір/метанол (5:1),

вихід: 66%, $t_{пл}$ 246°C, МС (М + Н)⁺ = 409 (вільна основа).

Приклад 3

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

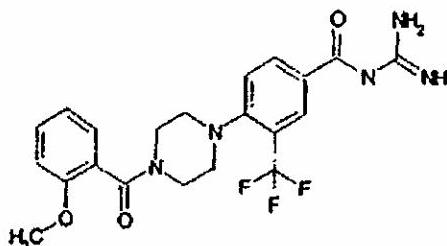


$\times \text{CH}_3\text{SO}_3\text{H}$

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%, $t_{\text{пл}}$ 140°C, МС $(\text{M} + \text{H})^+ - 438$ (вільна основа).

Приклад 4

Гідрохлорид 4-(4-(2-метоксифенілкарбоніл)-1-піперазиніл)-3-трифторметилбензоїлгуанідину

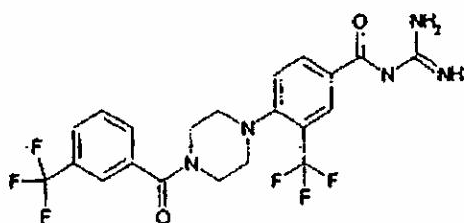


$\times \text{HCl}$

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), МС $(\text{M} + \text{H})^+ = 450$ (вільна основа).

Приклад 5

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

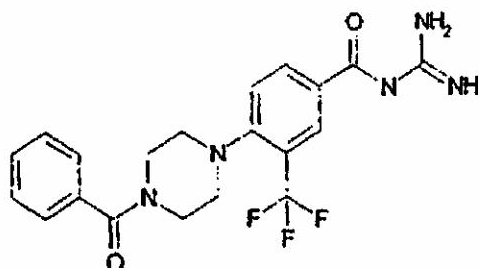


$\times \text{HCl}$

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), МС $(\text{M} + \text{H})^+ = 488$ (вільна основа).

Приклад 6

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

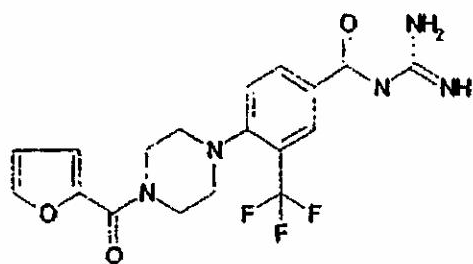


$\times \text{HCl}$

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, МС $(\text{M} + \text{H})^+ = 420$ (вільна основа).

Приклад 7

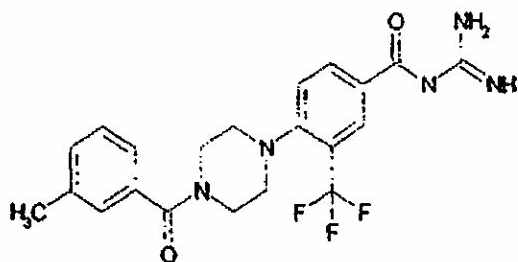
4-(4-(2-фурилкарбоніл)-1-піперазиніл)-3-трифторметилбензоїлгуанідинметансульфонат



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

Зазначену в заголовку сполуку одержують із метилового ефіру 4-(4-(2-фуриркарбоніл)-1-піперазиніл)-3-трифторметилбензойної кислоти, кристалізація з простого ефіру, вихід: 19%, $t_{\text{пл}}$ 190°C (розклад), МС $(\text{M} + \text{H})^+ = 410$ (вільна основа).
Приклад 8

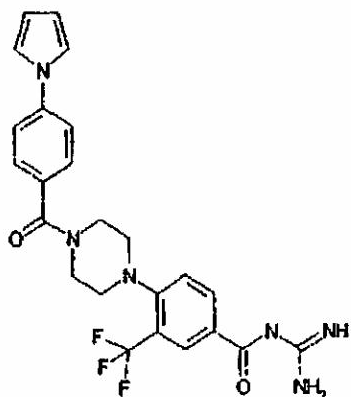
4-(4-(3-метилфенілкарбоніл)-1-піперазиніл)-3-трифторметилбензоїлгуанідинметансульфонат



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

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, МС $(\text{M} + \text{H})^+ = 434$ (вільна основа).
Приклад 9

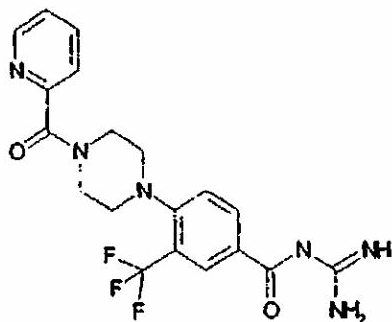
4-(4-(4-(1-піролід)феніл карбоніл)-1-піперазиніл)-3-трифторметилбензоїлгуанідиндиметансульфонат



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

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), МС $(\text{M} + \text{H})^+ = 485$ (вільна основа).
Приклад 10

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



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

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%, $t_{пл}$ 115°C (розклад), $MS (M + H)^+ = 421$ (вільна основа).

Фармакологічні характеристики

Інгібування Na^+/H^+ -обміну в ракових клітинах (HT-29) кишечника людини

Клітини HT-29 інкубують при 37°C, 5% CO_2 у живильному середовищі. Через 3 - 5 днів живильне середовище видаляють, клітини промивають і потім у них вводять 7,5мкМ BCECF-AM (чутливий до зміни pH флуоресцентний барвник) при 37°C і без CO_2 . Через 30 хв. клітини промивають і підкислюють середовищем такого складу: 70мМ хлориду холіну, 20мМ NH_4Cl , 1мМ $MgCl_2$, 1,8мМ $CaCl_2$, 5мМ глюкози та 15мМ HEPES (N-2-гідроксіетилпіперазин-N'-2-етансульфонової кислоти), pH 7,5.

Через 6 хв. інкубації при 37°C без CO_2 клітини промивають і протягом 5 хв. інкубують у середовищі для промивання такого складу: 120мМ хлориду холіну, 5мМ KCl, 1мМ $MgCl_2$, 1,8мМ $CaCl_2$, 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 $MgCl_2$, 1,8мМ $CaCl_2$, 5мМ глюкози та 15мМ MOPS, pH 7,0. Далі клітини протягом 4 хв. інкубують при 37°C без 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 нігеричину.

Приклад	$IC_{50}/10^{-6}$ моль·л ⁻¹
1	0,076
3	0,038
4	0,084
5	0,023
7	0,084
8	0,061
10	0,079

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 особини пацюків (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 неітеративним (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, Штуттгарт, Йена, Нью-Йорк, 1993)

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 заявкою, у повному обсязі включено в даний опис як посилання.