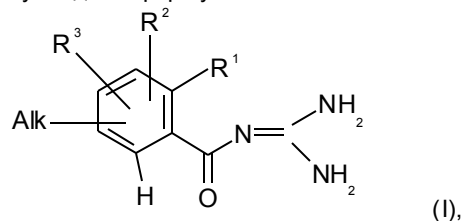


Изобретение относится к орто-замещенным производным бензоилгуанидина формулы:



где

R^1 означает A, CF_3 , CH_2F , CHF_2 , C_2F_5 , CN, NO_2 , Hal, $C\equiv CH$ или $-X-R^4$,
 R^2 и R^3 независимо друг от друга H, Hal, A, $-X-R^4$, CN, NO_2 , CF_3 , CH_2F , CHF_2 , C_2F_5 , CH_2CF_3 , $-SO_n-R^6$, $-SO_2-NR^4R^5$, Ph, OPh, или Het,
 R^4 H, A, циклоалкил с 5-7 атомами углерода, цик-лоалкилметил с 6-8 C-атомами, CF_3 , CH_2F , CHF_2 , CH_2CF_3 , Ph, или $-CH_2-Ph$,

R^5 H или A, или же

R^4 и R^5 вместе означают алкилен с 4-5 атомами углерода, причем группа CH_2 может быть замещена O, S, NH, N-A или $N-CH_2-Ph$,

R^6 A или Ph

Alk означает неразветвленный или разветвленный радикал C_1-C_8 , C_3-C_8 -циклоалкил, который может быть незамещенным или замещенным мно-гократно (одно-, двух- или троекратно) через A, а также означает $-CR^7=CHR^7$ или $-C\equiv CR^7$,

R^7 и R^7 каждый независимо друг от друга означают H, A, Ph или Het,

Het означает с одним или двумя кольцами на-сыщенный, ненасыщенный или ароматический ге-тероцикл с 1 и 4 атомами кислорода, азота и/или серы, связанные через атом азота или углерода, который может быть незамещенным или замещенным (одно-, двух- или трехкратно) Hal, CF_3 , A, $-X-R^4$, CN, NO_2 и/или через карбонилкислород,

A означает алкил с 1 до 6 атомами углерода,

Hal означает фтор хлор, бром или йод,

X означает кислород, серу или NR^5 ,

Ph - незамещенный или одно-, двух- или троекратно, замещенный через A, OA, NR^4R^5 , фтор, хлор, бром йод или CF_3 фенил, и

$n=1$ или 2,

а также к их физиологическим солям.

В основу изобретения поставлена задача най-ти новые химические соединения с ценными свойствами, в частности такие, которые могут быть ис-пользованы для изготовления лекарственных средств.

Было найдено, что соединения вышеприве-денной формулы I и их физиологически совместимые соли при хорошей совместимости обладают ценными фармакологическими свойствами.

Применительно к новым соединениям речь идет об ингибиторах клеточного Na^+/H^+ -анти-портера, т.е. о таких активных веществах, которые тормозят Na^+/H^+ механизм обмена клеток (см.: Dusing et al. Med. Klin. 87, 378-384 (1992)) и тем самым являются хорошими средствами против аритмии, пригодными, в частности, для лечения аритмий возникающих вследствие нехватки ки-слорода.

Наиболее известным активным веществом группа ацилгуанидинов является амилорид. Одна-ко эта субстанция обладает в первую очередь способностью понижать кровяное давление и са-луретическим эффектом, что нежелательно, в ча-стности, при лечении нарушения ритма сердечной деятельности, в то время как антиритмические свойства этого препарата выражены весьма слабо.

Кроме того, известны и структурно аналогичные этому препарату соединения, например из европейского патента № 0416499.

Предметом данного изобретения являются соединения формулы I и их физиологически со-вместимые соли.

Такие вещества согласно изобретению обла-дают хорошим кардиозащитным действием и по-этому пригодны особенно для лечения инфарктов и их профилактики, а также для лечения Angin pectoris. Кроме того, эти вещества эффективны против всех патологических гипоксических и ише-мических нарушениях, так что появляется воз-можность лечения болезней, обусловленных та-кими нарушениями первично или вторичным по-рядком. Эти вещества хорошо пригодны также для превентивного использования.

Благодаря защитному действию этих веществ при патологических гипоксических или ишемиче-ских ситуациях появляются и прочие возможности их использования при хирургических вмешательствах для защиты временно пониженного питания органов тела оперируемых пациентов, при пере-садке органов – для защиты извлеченных органов, при ангиопластических операциях на кровеносных сосудах и на сердце, при ишемии нервной системы, при терапии шоковых состояний, а также для профилактики эссенциальной гипертонии.

Далее, эти соединения могут быть использованы в качестве терапевтических средств при та-ких обусловленных пролиферацией клеток забо-леваниях, как артериосклероз, поздние ослабне-ния после диабета, опухолевые заболевания, фибротичные заболевания, в частности легких, печени и почек, а также гипертрофии органов и их гиперплазии. Кроме того, такие вещества пригодны для диагностического применения – для выяв-ления заболеваний, сопровождающихся повышенной активностью Na^+/H^+ антипортера, например в эритроцитах, тромбоцитах или лейкоцитах.

Воздействие этих соединений может быть выявлена с помощью известных самих по себе методов, о которых сообщали в специальной литературе (см.: N. Dscotalcs and J. Figueroa in Membrane Biol. 120, 41-49 (1991); L. Counillon, W. Scholig, H.J. Lang und J. Pouysseg in Mol. Pharmacol. 44, 1041-1045 (1993).

В качестве опытных животных при этом могут быть, например, мыши, крысы, морские свинки, собаки, кошки, обезьяны или свиньи.

Поэтому такие соединения пригодны для применения как лекарственные активные вещества в медицине и ветеринарии. Они пригодны и как промежуточные продукты при изготовлении прочих лекарственных средств.

В указанных формулах A означает разветвленную или неразветвленную алкильную группу с 1-6, предпочтительно с 1-4, особенно с 1, 2 или 3 атомами углерода, в частности предпочтительно метил, даже предпочтительно этил, пропил, изо-пропил, бутыл, изобутыл, далее предпочтительно вторичн. бутыл, трет. бутыл, пентил, изопентил (3-метилбутыл), гексил или изогексил (4-метил-пентыл).

В этих формулах R¹ означает предпочтительно A, OA или галоген, в частности бром или хлор, однако также предпочтительно CH₂F, CHF₂, CF₃ или C₂F₅.

R² и R³ означают преимущественно независимо друг от друга H, A-SO₂, A, CF₃, хлор, бром, CN или OA. Особенно предпочтительно какой-либо из этих радикалов означает H₃C-SO₂, тогда как другой из них имеет одно из вышеуказанных значений или же означает предпочтительно водород. Один из двух радикалов R² и R³ находится предпочтительно в 3-ем или 5-ом положении бензольной группы. Если один из этих радикалов означает A-SO₂, то он находится предпочтительно в мета-позиции по отношению к бензоилгуанидино-вой группе.

R⁴ означает предпочтительно, как и R⁵, H или A.

В случае, если R⁴ и R⁵ вместе означают алкилен, то алкиленовая группа предпочтительно неразветвленная, предпочтительно в частности -/CH₂/к-, при этом "к" означает 4 или 5, однако предпочтительно также -/CH₂/2-O-/CH₂/2-, -/CH₂/2-NH-/CH₂/2-, -/CH₂/2-NA-/CH₂/2-, -CH₂-O-/CH₂/2-, -CH₂-NH-/CH₂/2-, или -CH₂-NA-/CH₂/2- или соответственно -CO-(CH₂)₃, CO-(CH₂)₄- или -CH₂-CO-(CH₂)₂-.

Ph означает преимущественно незамещенный или замещенный хлором, бромом, A, OA, NH₂, NHA, NA₂ или CF₃-фенил.

R⁶ предпочтительно означает A, в частности метил, однако преимущественно также незамещенный фенил.

Радикал X означает преимущественно O или NH.

Alk означает преимущественно C₁- до C₈-алкил или же C₃- до C₈-циклоалкил. Если Alk не-циклический, то этот радикал предпочтительно означает один из тех алкильных остатков, которые предпочтительны и для A. Особенно предпочтительны циклоалкильные радикалы для Alk: цикло-пропил, циклопентил, циклогексил или их производные, замещенные (однократно), через A, в частности метил, этил или изопропил.

R⁷ и R⁷ означают предпочтительно независимо один от другого H, A или незамещенный фенил.

Hal означает преимущественно фтор, хлор или бром.

Het означает преимущественно 2- или 3-фурил, 2- или 3-тиенил, 1-, 2- или 3-пирролил, 1-, 2-, 4- или 5-имидазолил, 1-, 3-, 4- или 5-пирразолил, 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-примидинил, далее предпочтительно 1,2,3-триазол-1-, 4- или 5-ил, 1,2,4-триазол-1-, -3- или -5-ил, 1- или 5-тетразол 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-триадиазол-3- или -5-ил, 1,2,3-тиадиазол-4- -5-ил, -3,4,5- или 6-2H-тиопиранил, 2-, 3- или 4-4H-тио-пиранил, 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-бензепиразолил, 2-, 4-, 5-, 6-, или 7-бензокс-азолил, 3-, 4-, 5-, 6- или 7-бензизоксазолил, 2-, 4-, 5-, 6- или 7-бензтиазолил, 2-, 4-, 5-, 6- или 7-бензизотиазолил, 4-, 5-, 6- или 7-бенз-2,1,3-оксадиазолил, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- или 8-хинолинил, 1-, 3-, 4-, 5-, 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-хинолинил, 2-, 4-, 5-, 6-, 7- или 8-хиназолинил. Гетероциклические остатки могут также частично или полностью быть гидрированными. Следовательно, Het может так же означать, например, 2,3-дигидро-2-, -3-, -4- или 5-фурил, 2,5-дигидро-2-, -3-, -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-пирразолил, тетрагидро-1-, -3- или -4-пирразолил, 1,4-дигидро-1-, 2-, -3- или -4-пиридил, 1,2,3,4-тетрагидро-1-, -2-, -3-, -4-, -5- или -6-пиридил, 1,2,3,6-тетрагидро-1-, -2-, -4-, -5- или -6-пиридил, -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-пиренил, 1,4-диоксанил, 1,3-диоксан-2-, -4- или -5-ил, гекса-гидро-1-, -3- или -4-пиридазинил, гексагидро-1-, -2-, -4- или -5-пиримидинил, 1-, 2- или 3-пиперазинил, 1,2,3,4-тетрагидро-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- или -8-хинолинил, 1,2,3,4-тетрагидро-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- или -8-изохинолинил.

Общим положением является тот факт, что все радикалы из их числа тех, которые выступают многократно, могут быть одинаковыми или различными, т.е. независимыми друг от друга.

В соответствии с этим предметом данного изобретения являются, в частности, те соединения формулы I, в которых по меньшей мере один из названных радикалов имеет какое-либо из вышеуказанных предпочтительных значений. Некоторые предпочтительные группы соединений могут быть охарактеризованы нижеследующими формулами Ia до Ih, соответствующими формуле I и в которых не близко обозначенные радикалы имеют указанные для формулы I значения, однако в которых:

в формуле Ia R¹ означает A и R² группы -SO₂-A; или -SO₂-NH₂

в формуле Ib R¹ означает A или галоген и Alk означает разветвленный или неразветвленный алкил с 1 до 8 атомов углерода;

в формуле Ic R¹ означает A или галоген и Alk означает циклоалкил с 3-8 C-атомами;

в формуле Id радикал Alk стоит в пара-положении относительно амидной группы, R^2 означает $-\text{SO}_2\text{-A}$ или $-\text{SO}_2\text{-NH}_2$ и R^1 означает A, OA или галоген;

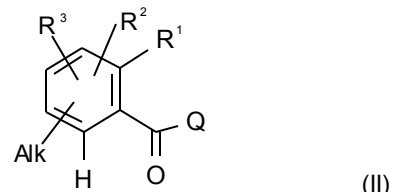
в формуле Ie радикал Alk находится в пара-положении относительно амидной группы и означает метил, этил, пропил или изопропил, а R^2 - в мета-позиции относительно амидной группы и означает $-\text{SO}_2\text{A}$;

в формуле If R^1 и R^2 соседние друг с другом, при этом R^1 означает $-\text{SO}_2\text{A}$;

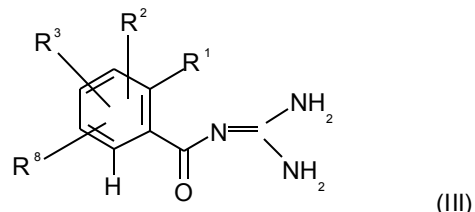
в формуле Ig Alk находится в пара-позиции относительно амидной группы и означает цикло-пропил, циклопентил или циклогексил и R^2 находится в мета-положении относительно амидной группы и означает $-\text{SO}_2\text{A}$;

в формуле Ih R^1 означает A, OA или галоген, R^2 означает $\text{SO}_2\text{-A}$, Alk означает метил, этил, пропил, изопропил, циклопентил или циклогексил.

Предметом изобретения является также способ получения соединений формулы I по пункту 1 формулы изобретения, а также их солей, отличающийся тем, что соединение формулы II:



в которой радикалы R^1 , R^2 , R^3 и Alk имеют выше-названные значения, а Q означает хлор, бром, OA, O-CO-A , O-CO-Ph OH или иную реакционно-способную этерифицированную OH-группу или слегка нуклеофильно замещенную отщепляемую группу, взаимодействует с гуанидином, или тем, что бензоилгуанидин формулы III:



в которой радикалы R^1 , R^2 и R^3 имеют выше-названные значения, а R^8 означает фтор, хлор, бром, йод или водород, взаимодействует с соединением формулы IV:



в которой Alk имеет выше-названное значение, а R^8 означает водород, хлор, бром или йод, в присутствии катализатора, после предварительного металлизирования или трансметаллирования,

или тем, что

соответствующее обычно формуле I соединение, содержащее, однако вместо одного или нескольких атомов водорода одну или несколько редуцируемых групп и/или одну или несколько дополнительных связей C-C и/или C-N, обрабатывают восстановителем,

или тем, что

соответствующее обычно формуле I соединение, содержащее, однако, вместо одного или нескольких атомов водорода одну или несколько сольва-лизируемых групп, обрабатывают сольволизир-ующим средством, и/или тем, что

полученное основание формулы I обрабатывают кислотой и тем самым преобразуют его в одну из его солей.

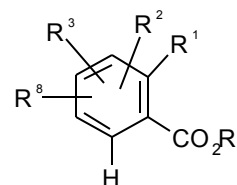
Соединения формулы I в остальном получают известными самими по себе методами, описанными в специальной литературе, например в таких стандартных публикациях, как Houben-Weyl: Methoden der organischen Chemie, Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart; Organic Reactions, John Wiley & Sons, Inc., New York; а также в вышеприведенных патентных заявках, и таким образом при таких условиях реакции, которые известны и пригодны для выше-названных химических взаимодействий. При этом можно использовать также и сами по себе известные, не рассмотренные здесь ближе варианты.

Исходные материалы можно получать, при желании, и in situ таким образом, что их не выделяют из реакционной смеси, а сразу, непосредственно преобразуют в соединения формулы I.

При предпочтительном способе получения соединений формулы I активированное производное карбоновой кислоты формулы 2, в которой Q особенно предпочтительно означает хлор или $-\text{O-CH}_3$, взаимодействует с гуанидином. Особенно пригодны также варианты реакции, при которых свободная карбоновая кислота II ($\text{Q} = \text{H}$) известным самими по себе способом преобразуется в соответствующий активированный производный, который затем сразу, непосредственно без промежуточного выделения вводят во взаимодействие с гуанидином. К методам, при которых отпадает необходимость в промежуточном выделении, относятся, например, активирование карбонилдиимидом, дицикло-гексилкарбодимидом или вариант Макаямы (см.: Angew. Chem. 91, 788-812 (1979)).

Карбоновые кислоты и их производные формулы 2, как правило, известны. Их получают, в частности, посредством катализированных палладием перекрестных сочетаний. Предпочтительными катализаторами служат, например, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, $(\text{Ph}_3\text{P})_2$, $\text{Pd}(\text{CH}_3\text{COO})_2$ или $\text{Pd}(\text{II})$ -[1,1-бис-дифенил-фосфин]-ферросен]-хлорид, предпочтительно в присутствии CuI.

Карбоновые кислоты формулы II или, соответственно, их производные можно получить также путем металлизирования и последующего взаимодействия с алкилгалогенидом формулы IV соответствующих производных бензойной кислоты формулы V:



(V)

в которой R^1 , R^2 и R^3 имеют вышеназванные значения, а R означает H или A . Соответствующим основанием для металлирования служит, например, диизопропиламид лития.

При вышеупомянутых ранее перекрестных сочетаниях производное карбоновой кислоты или сложного эфира формулы V, в которой R^8 означает хлор, бром или йод, взаимодействует с металлоорганическим алкильным соединением, получаемым *in situ* металлизацией самим по себе известным металлирующим реагентом из соединения формулы IV, в частности из числа вышеназванных.

Это взаимодействие происходит по аналогии с реакцией соединений формул III и IV и описано ниже.

Взаимодействие реакционноспособного производного карбоновой кислоты формулы II с гуанидином происходит самим по себе известным путем, предпочтительно в протонном или апротонном полярном или неполярном инертном органическом растворителе.

Соответствующие растворители названы здесь в последующем для взаимодействия соединений III и IV. Однако особо предпочтительными растворителями являются метанол, THF, диметоксизтан, диоксан или получение из них смеси, а также вода. Температура реакций находится в диапазоне от 20°C и температурой кипения растворителя. Длительность реакций составляет от 5 минут до 12 часов. При реакции целесообразно использовать кислотную ловушку. Для этого пригодны любые виды оснований, не нарушающие сам ход реакции. Однако особенно пригодны для использования неорганические основания, например карбонат калия, или органические основания, например триэтиламин или пиридин, или однако, избыток гуанидина.

Соединения формулы I по пункту 1 формулы изобретения могут быть получены, далее, путем взаимодействия бензоилгуанидина формулы III с соединением формулы IV. Исходные вещества формулы III могут быть получены несложным способом путем взаимодействия соответственно замещенных бензойных кислот или производных от них реакционноспособных кислотных производных, например кислотных галогенидов, сложных эфиров или ангидридов, с гуанидином, при условиях реакции, известных для получения амидов и общепринятых. Особенно пригодны, и в этом случае, такие варианты реакций, которые были рассмотрены выше для взаимодействия соединения II с гуанидином.

Соединения формулы IV так же, как и методы для их получения, сами по себе известны. Если они не известны, то они могут быть получены известными самими по себе способами.

Получение соединения II и взаимодействие соединения III с соединением формулы IV производится самими по себе известным путем, предпочтительно в протическом или апротическом полярном инертном органическом растворителе.

При получении соединений II или при взаимодействии соединений III с соединениями IV целесообразно также вести процесс в присутствии основания или при избытке основного компонента. В качестве оснований пригодны предпочтительно, например, гидроокиси, карбонаты, алкоголяты щелочных металлов или щелочноземельных металлов или органические основания, например триэтиламин или пиридин, которые также могут быть использованы в избытке и затем одновременно служить как растворители.

В качестве инертных растворителей пригодны, в частности, спирты - метанол, этанол, изопропанол, *n*-бутанол или трет.бутанол; далее эфиры, например диэтилэфир, диизопропилэфир, тетрагидрофуран (THF) или диоксан, гликольэфиры, например, этиленгликольмонометил- или моно-этилэфир (метилгликоль или этилгликоль), этиленгликольдиметилэфир (диглимы); кетоны (ацетон или бутанол); нитрилы, например ацетонитрил; нитросоединения, например нитрометан или нитробензол; сложные эфиры, например этилацетат; амиды, например гексаметилтриамид фосфорной кислоты; сульфоксиды, например диметилсульфоксид (DMSO); далее хлорированные углеводороды - дихлорметан, хлороформ, трихлорэтилен, 1,2-дихлорэтан, или тетрахлорид углерода; углеводороды, например, бензол, толуол или ксилол. Пригодны также смеси этих растворителей друг с другом.

Особенно предпочтительный режим при взаимодействии соединений III с соединениями IV состоит в том, что соответствующий бензоилгуанидин обрабатывают в инертном растворителе, например, толуоле, суспендированном палладиевым(II) катализатором, и затем прикапывают необходимое, предварительно трансметаллизированное соединение, например алкильное соединение цинка, формулы IV.

Кроме того, соединения формулы I можно получать путем их высвобождения из их функциональных производных посредством сольволиза, в частности путем гидролиза, или же посредством гидрогенолиза.

Предпочтительными исходными веществами для сольволиза, или, соответственно, для гидрогенолиза являются такие, которые 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 одного водородного атома, связанного с атомом азота, содержат защитную аминогруппу, особенно такую, в которых вместо одной HN -группы содержится $\text{R}'\text{-N}$ -группа, в которой R' означает защитную аминогруппу, а также/или такие, в которых вместо атома водорода гидроксигруппы имеется защитная гидроксигруппа, например такие, которые соответствуют формуле I, однако вместо одной OH -группы содержат OR'' -группу, где R'' означает защитную гидроксильную группу.

В молекуле исходного вещества могут находиться и несколько - одинаковых или различных - защищенных аминогрупп и/или гидроксильных групп. В случае, если различные защитные группы различны между собой, они во многих случаях могут быть селективно отщеплены.

Выражение "защитная аминогруппа" общеизвестно и относится к группам, которые пригодны для защиты (блокирования) аминогруппы перед химическим взаимодействием, но которые легко удалимы после

окончания нужной химической реакции в другом месте молекулы. Типичными такими группами являются, в частности, незамещенные или замещенные ацильные, арильные (например, 2,4-динитрофенил), аралкоксиметилловые (например, бензилоксиметилловые БОМ или аралкильные группы (например, бензил, 4-нитро-бензил, трифенилметил). Так как защитные аминогруппы после завершения желаемой реакции (или серии реакций) удаляются, то их тип и величина в остальном не имеют критического значения. Предпочтительны, однако, такие группы, содержащие от 1 до 20, предпочтительно от 1 до 8 атомов углерода. Выражение "ацильная группа" следует в связи с данным способом рассматривать в самом широком смысле. Оно включает в себя ацильные группы, производные из алифатических арилифатических, ароматических или гетероциклических карбоновых или сульфокислот, а также, в частности, алкоксикарбонилловые, арил-оксикарбонилловые и прежде всего аралкоксикарбонилловые группы. Примерами таких ацильных групп являются алканоилы, например ацетил, пропионил, бутирил, аралканоилы, например фенилацетил, арилы, например бензоил или толуил, арилоксиалканоилы, например феноксипропионил, алкоксикарбонил, например метоксикарбонил, этоксикарбонил, 2,2,2-трихлорэтоксикарбонил, изопропоксикарбонил, трет.бутоксикарбонил (БОК), 2-йодэтоксикарбонил; аралкилоксикарбонил, например бензилоксикарбонил (CBZ), 4-метоксибензилоксикарбонил, 9-фторенилметокси-карбонил (ФМОК). Предпочтительными защитными аминогруппами служат группы БОК, БОМ, бензил и ацетил.

Выражение "гидроксильная защитная группа" также общеизвестно и относится к группам, способным защитить гидроксильную группу перед химическим взаимодействием, но которые легко удаляются после окончания необходимой химической реакции в другом месте молекулы. Типичными для таких групп являются вышеупомянутые незамещенные или замещенные арильные, аралкильные или ацильные группы, а также алкильные группы. Природа и размеры гидроксильных защитных групп не являются критическими, так как они после окончания желаемой реакции (или серии реакций) снова удаляются. Предпочтительны группы с числом атомов углерода от 1 до 20, преимущественно от 1 до 10. Примерами таких групп являются, в частности, трет.бутил, бензил, пара-нитробензоил, пара-толуолсульфонил и ацетил, причем бензил и ацетил особенно предпочтительны.

Используемые в качестве исходных веществ функциональные производные соединений формулы I могут быть получены обычными способами, например, описанными в вышеупомянутых публикациях, например путем взаимодействия соединений, соответствующих формулам 2 и 3, однако при этом по меньшей мере одно из таких соединений содержит одну защитную группу вместо атома водорода.

Высвобождение соединений формулы I из их функциональных производных удастся, в зависимости от используемой защитной группы, посредством, например, сильных кислот, целесообразно посредством трифторуксусной или перхлоркислоты, однако и посредством других сильных неорганических кислот, кислот, соляной или серной, сильных органических карбоновых кислот, например трихлоруксусной, или сульфоновых кислот, таких как бензолсульфокислоты или пара-толуолсульфокислоты. Присутствие дополнительного инертного растворителя возможно, но не всегда необходимо.

В качестве инертных растворителей пригодны предпочтительно органические, например карбоновые, кислоты, например уксусная, далее простые эфиры, например тетрагидрофуран (ТГФ) или диоксан, амиды, например диметилформамид (ДМФ), галогенированные углеводороды, например дихлорметан, далее спирты (метанол, этанол или изопропанол), а также вода. Возможно также использование смесей вышеупомянутых растворителей. Трифторуксусная кислота используется преимущественно в избытке, без добавления итого растворителя, перхлоркислота используется в виде смеси из уксусной кислоты и 70%-ной перхлоркислоты в соотношении 9:1. Температура реакции для отщепления должна быть, целесообразно в диапазоне от 0 и приблизительно 50°C, предпочтительно в диапазоне 15-30°C (комнатная температура).

Группа БОК может быть отщеплена преимущественно, например посредством 40%-ной трифторуксусной кислоты в дихлорметане или в растворе 3-5 н. соляной кислоты в диоксане при температуре 15-60°C, группа ФМОК – 5% - или 20%-ным раствором диметиламина, диэтиламина или пиперидина в ДМФ при 15-50°C. Отщепление группы ДНП удастся, например и посредством 3%-10%-ного раствора 2-меркаптоэтанола в ДМФ/воде при 15-30°C.

Гидрогенолитически удаляемые защитные группы, например БОМ CBZ или бензил, можно отщеплять, например обработкой водородом в присутствии катализатора, например катализатора на основе благородного металла, в частности палладия: отщепление целесообразно производить на носителе, например на угле. При этом в качестве растворителя пригодны вышеупомянутые растворители, в частности спирты (метанол или этанол) или такие амиды, как ДМФ. Как правило, гидрогенолиз производится при температурах между приблизительно 0 и 100°C и давлении в диапазоне приблизительно между 1 и 200 бар, предпочтительно при 20-30°C и 1-10 бар. Гидрогенолиз группы CBZ удастся, например, на 5-10%-ном Pd-C в метаноле при 20-30°C.

Основание формулы I можно, кроме того, перевести в соответствующую кислотоаддитивную соль посредством кислоты. Для такого взаимодействия пригодны кислоты дающие физиологически совместимые соли. Так, применимы неорганические кислоты, например серная кислота, азотная кислота, галогеноводородные кислоты, например хлороводородная кислота или бромоводородная, далее фосфорные кислоты, например ортофосфорная, сульфаминовая кислота, а также органические кислоты, в частности алифатические, ациклические, арилифатические, ароматические или гетероциклические одно- или многоосновные карбоновые, сульфоновые или серосодержащие кислоты, такие как муравьиная, уксусная, пропионовая, фумаровая, малеиновая, молочная, винная, яблочная, бензойная, салициловая, 2- или 3-фенилпропионовая, лимонная, глюконовая, аскорбиновая, никотиновая, изоникотиновая, метан или этансульфокислота, 2-гидроксиэтансульфокислота, бензолсульфокислота, пара-толуолсульфо-, нафталин-моно- и ди-сульфокислоты, а также лаурилсерная кислота.

Соединения формулы I и их физиологически совместимые соли могут быть использованы для получения фармацевтических композиций, в частности нехимическим путем. При этом они могут быть вместе с, по

меньшей мере, одним твердым, жидким и/или полужидким материалом-носителем или вспомогательным материалом и, при необходимости, в комбинации с одним или несколькими другими активными веществами переведены в со-ответствующую дозирочную форму.

Предметом данного изобретения являются, далее, средства, в частности фармацевтические композиции, содержащие, по меньшей мере, одно соединение формулы I и/или одну из их физиологически совместимых солей.

Такие композиции могут использоваться как лекарственные препараты в медицине или ветеринарии. В качестве материала-носителя пригодны органические или неорганические вещества, пригодные для энтерального (например, орально-го), и парентерального или топического введения в организм и не реагирующие с рассматриваемыми здесь новыми соединениями, например вода, растительные масла, бензилспирты, полиэтилен-гликоли, глицеринтриацетат, желатин, углеводы, например, лактоза или крахмал, стеарат магния, тальк, ланолин, вазелин. Для орального применения предусмотрены, в частности, таблетки, драже, капсулы, сиропы, соки или капли; для ректального введения свечи (суппозитории); для парентерального применения предусмотрены растворы, преимущественно масляные или водные, далее суспензии, эмульсии или имплантаты; для топического применения служат мази, кремы, пасты, лосьоны, желе, аэрозоли, пены, растворы, например в спиртах (этанол или изопропанол, ацетонитрил, ДМФ, диметилацетамид, 1,2-пропандиол, или же их смеси друг с другом и/или с водой), а также пудры. Рассматриваемые новые соединения могут быть также лиофилизированными, и полученные лиофилизаты использованы, например, для изготовления инъекционных препаратов.

В частности для топического применения пригодны также липосомальные композиции. Названные композиции могут быть стерилизованы и/или содержать такие вспомогательные вещества, как консервирующие, стабилизирующие и/или смачивающие средства, эмульгаторы, соли для воздействия на осмотическое давление, буферные субстанции, красящие, вкусовые и/или ароматические вещества. Они могут, при необходимости, также содержать одно или несколько активных веществ, например один или несколько витаминов.

Соединения формулы I и их физиологически совместимые соли вводятся людям или животным, в частности млекопитающим животным (обезьянам, собакам, кошкам, крысам и мышам) и могут использоваться при терапевтическом лечении человеческого или животного организма, а также при борьбе с болезнями, например при терапии и/или профилактике нарушений сердечно-сосудистой системы. Поэтому они пригодны для лечения аритмий, в частности в случае, когда таковые вызваны недостатком кислорода, далее для лечения инфарктов, стенокардии, ишемических заболеваний нервной системы, например инсультов или отеков головного мозга, далее шоковых состояний и для профилактических мер.

Эти вещества могут использоваться, далее, как терапевтические средства при заболеваниях, при которых играет роль пролиферации клеток; артериосклероз, диабетические поздние осложнения, опухолевые заболевания, фиброзы, а также гипертрофии органов и их гиперплазии, в частности заболевания простаты.

При этом вещества согласно данному изобретению предназначаются для приема, по аналогии с известными препаратами против аритмии, например с априндином, предпочтительно в дозировках от 0,01 до 5 мг, в частности от 0,02 до 0,5 мг на дозу лекарства. Ежедневная доза составляет приблизительно от 0,0001 до 0,1, предпочтительно от 0,0003 до 0,01 мг на кг веса тела. Однако специальная доза для каждого конкретного пациента зависит от многих факторов, например от эффективности использованного в препарате специального соединения, от возраста, веса тела, от общего состояния здоровья, пола пациента, от состава его питания, времени и способа приема лекарства, от комбинации лекарств и тяжести заболевания в каждом конкретном случае. Предпочтительно принимать препараты орально.

В нижеприведенных примерах выражение "обычная обработка" означает следующее:

При необходимости добавляют воду, экстрагируют органическим растворителем, например этилацетатом, производят разделение, высушивают органическую фазу над сульфатом натрия, фильтруют, упаривают и очищают путем хроматографии и/или кристаллизацией.

Пример 1

Раствор 1,4 г сложного метилэфира 2-метил-4-изопропил-5-метилсульфонилбензойной кислоты (полученного взаимодействием 2 сложного метилэфира 2-метил-4-бром-5-метилсульфонилбензойной кислоты с изопропил-цинкхлоридом в присутствии Pd-(II) [1,1'-бис-(дифенилфосфин)-ферроцен]-хлорида и CuI) и 1,5 г гуанидина в 50 мл метанола кипятят в продолжении пяти часов и затем удаляют растворитель. Остаток обрабатывают водой, остающийся кристаллизат отсасывают и обрабатывают разбавленным едким натром. Фильтруют твердый остаток, перекристаллизуют из этанола и получают N-диаминоэтилен-2-метил-4-изопропил-5-метилсульфонил-бензамид с температурой плавления 220-223°C.

Аналоги получают путем взаимодействия гуанидина со следующими соединениями:

- со сложным метилэфиром 2,4-диметил-5-метилсульфонил-бензойной кислоты: N-диамино-метил-2,4-диметил-5-метилсульфонил-бенз-амид; температура плавления 197°.
- со сложным метилэфиром 2-метил-4-этил-5-метилсульфонил-бензойной кислоты: N-диамино-метил-2-метил-4-гексил-5-метилсульфонил-бензойной кислоты; N-диаминометил-2-метил-4-этил-5-метилсульфонил-бензамид; т. пл. 197-198°, т. плавления 235-236° (метансульфонат),
- со сложным метилэфиром 2-метил-4-пропил-5-метилсульфонил-бензойной кислоты: N-диаминометил-2-метил-4-пропил-5-метилсульфонил-бензамид,
- со сложным метилэфиром 2-метил-4-бутил-5-метилсульфонил-бензойной кислоты: N-диаминометил-2-метил-4-бутил-5-метилсульфонил-бензамид,
- со сложным метилэфиром 2-метил-4-(2-бутил)-5-метилсульфонилбензойной кислоты: N-диаминометил-2-метил-4-(2-бутил)-5-метил-сульфонил-бензамид,
- со сложным метилэфиром 2-метил-4-пентил-5-метилсульфонил-бензойной кислоты: N-диаминометил-2-метил-4-пентил-5-метилсульфонил-бензамид,

- | | | |
|---|----------|----|
| - со сложным метилэфиром 2-пропил-4-(2-бутил)-5-метилсульфонил-бензойной | кислоты: | N- |
| диаминометилен-2-пропил-4-(2-бутил)-5-метил-сульфонил-бензамид; | | |
| - со сложным метилэфиром 2-пропил-4-пентил-5-метилсульфонил-бензойной | кислоты: | N- |
| диаминометилен-2-пропил-4-пропил-5-метилсульфонил-бензамид, | | |
| - со сложным метилэфиром 2-пропил-4-(2-пентил)-5-метилсульфонил-бензойной | кислоты: | N- |
| диаминометилен-2-пропил-4-(2-пентил)-5-метил-сульфонил-бензамид, | | |
| - со сложным метилэфиром 2-пропил-4-(3-пентил)-5-метилсульфонил-бензойной | кислоты: | N- |
| диаминометилен-2-пропил-4-(3-пентил)-5-метил-сульфонил-бензамид, | | |
| - со сложным метилэфиром 2-пропил-4-гексил-5-метилсульфонил-бензойной | кислоты: | N- |
| диаминометилен-2-пропил-4-гексил-5-метил-сульфонил-бензамид, | | |
| - со сложным метилэфиром 2-пропил-4-(2-гексил)-5-метилсульфонил-бензойной | кислоты: | N- |
| диаминометилен-2-пропил-4-(2-гексил)-5-метил-сульфонилбензамид, | | |
| - со сложным метилэфиром 2-пропил-4(3-гексил)-5-метилсульфонил-бензойной | кислоты: | N- |
| диаминометилен-2-пропил-4-(3-гексил)-5-метил-сульфонил-бензамид, | | |
| - со сложным метилэфиром 2-пропил-4-циклопропил-5-метилсульфонил-бензойной | кислоты: | N- |
| диаминометилен-2-пропил-4-циклопропил-5-метилсульфонил-бензамид, | | |
| - со сложным метилэфиром 2-пропил-4-циклопентил-5-метилсульфонил-бензойной | кислоты: | N- |
| диаминометилен-2-пропил-4-циклопентил-5-метилсульфонил-бензамид, | | |
| - со сложным метилэфиром 2-пропил-4-циклогексил-5-метилсульфонил-бензойной | кислоты: | N- |
| диаминометилен-2-пропил-4-циклогексил-5-метилсульфонил-бензамид, | | |
| - со сложным метилэфиром 2-пропил-4-(2-метилциклопентил)-5-метилсульфонил-бензойной | кислоты: | N- |
| диаминометилен-2-пропил-4-(2-метил-циклопентил)-5-метилсульфонил-бензамид, | | |
| - со сложным метилэфиром 2-пропил-4-(4-метилциклогексил)-5-метилсульфонил-бензойной | кислоты: | N- |
| диаминометилен-2-пропил-4-(4-метил-циклогексил)-5-метилсульфонил-бензамид. | | |

Пример 2

Аналогично примеру 1 взаимодействием сложного метилэфира 1,8 г (2-бром-4-метил-5-метилсульфонил-бензойной кислоты) получаемого взаимодействием сложного эфира (2,4-дибром-5-метил-сульфонил-бензойной кислоты с метил-цинкхлоридом) с 1,5 г гуанидина в метаноле получают N-диаминометилен-2-бром-4-метил-5-метил-сульфонил-бензамид.

Аналоги получают путем взаимодействия гу-нидина:

- [illegible]

- со сложным метилэфиром 2-фтор-4-пентил-5-метилсульфонил-бензойной кислоты: N-диаминометилен-2-фтор-4-пентил-5-метил-сульфонил-бензамид,
- со сложным метилэфиром 2-фтор-4-(2-пентил)-5-метилсульфонил-бензойной кислоты: N-диаминометилен-2-фтор-4-(2-пентил)-5-метил-сульфонил-бензамид,
- со сложным метилэфиром 2-фтор-4-(3-пентил)-5-метилсульфонил-бензойной кислоты: N-диаминометилен-2-фтор-4-(3-пентил)-5-метил-сульфонил-бензамид,
- со сложным метилэфиром 2-фтор-4-гексил-5-метилсульфонил-бензойной кислоты: N-диамино-метилен-2-фтор-4-гексил-5-метилсульфонил-бензамид,
- со сложным метилэфиром 2-фтор-4-(2-гексил)-5-метилсульфонил-бензойной кислоты: N-диаминометилен-2-фтор-4-(2-гексил)-5-метил-сульфонил-бензамид,
- со сложным метилэфиром 2-фтор-4-(2-гексил)-5-метилсульфонил-бензойной кислоты: N-диаминометилен-2-фтор-4-(2-гексил)-5-метил-сульфонил-бензамид,
- со сложным метилэфиром 2-фтор-4-цикло-пропил-5-метилсульфонил-бензойной кислоты: N-диаминометилен-2-фтор-4-циклопропил-5-метил-сульфонил-бензамид,
- со сложным метилэфиром 2-фтор-4-цикло-пентил-5-метилсульфонил-бензойной кислоты: N-диаминометилен-2-фтор-4-циклопентил-5-метил-сульфонил-бензамид,
- со сложным метилэфиром 2-фтор-4-цикло-гексил-5-метилсульфонил-бензойной кислоты: N-диаминометилен-2-фтор-4-гексил-5-метилсульфо-нил-бензамид,
- со сложным метилэфиром 2-фтор-4-(2-метилциклопентил)-5-метилсульфонил-бензойной кислоты: N-диаминометилен-2-фтор-4-(2-метил-циклопентил)-5-метилсульфонил-бензамид,
- со сложным метилэфиром 2-фтор-4-(4-метилциклогексил)-5-метилсульфонил-бензойной кислоты: N-диаминометилен-2-фтор-4-(4-метил-циклогексил)-5-метилсульфонил-бензамид,
- со сложным метилэфиром 2-метокси-4-(4-метилциклогексил)-5-метилсульфонил-бензойной кислоты: N-диаминометилен-2-метокси-4-(4-метилциклогексил)-5-метилсульфонил-бензамид.

Пример 3

К суспензии 1 г N-диаминометилен-2,3-диметил-4-бром-5-метилсульфонил-бензамида (получаемого взаимодействием 2,3-диметил-4-бром-5-метилсульфонил-бензоилхлорида с гуанидином в присутствии триэтиламин) в 100 мл THF добавляют последовательно 100 мг палладий (II) [1,1'-бис-(дифенилфосфин)-ферроцен]-хлорида и 100 мл CuI. Затем добавляют по капле 10 г метилцинкхлорида (получаемого из метилхлорида магния путем трансметаллирования) эфиром/хлорида цинка в THF), растворенным в 100 мл THF, и перемешивают смесь в продолжении 20 часов при комнатной температуре. После фильтрования, отвода растворителя и обычной обработки получают N-диаминометилен-2,3,4-триметил-5-метилсульфонил-бензамид, из которого после обработки разбавленным водным раствором соляной кислоты или метансульфокислоты и после сушки вымораживанием (методом сублимации) получают соответствующий гидрохлорид или метансульфонат.

Пример 4

700 мг N-диаминометилен-2-бром-4-метил-5-метилсульфонил-бензамида (получаемого способом по примеру 2) суспендируют в 50 мл воды и при работающей мешалке смешивают с 1,8 мл 1-н. соляной кислоты. После фильтрования и лиофилизации (сушки методом сублимации) получают N-диаминометилен-2-бром-4-метил-5-метил-сульфонил-бензамид, гидрохлорид, тем. плавления 232°.

Аналогично получают из свободных оснований следующие гидрохлориды или метансульфонаты:

- N-диаминометилен-2-этил-4-метил-5-метил-сульфонил-бензамид, гидрохлорид,
- N-диаминометилен-2-пропил-4-метил-5-метил-сульфонил-бензамид, гидрохлорид,
- N-диаминометилен-2-изопропил-4-этил-5-метил-сульфонил-бензамид, гидрохлорид,
- N-диаминометилен-2-бутил-4-метил-5-метил-сульфонил-бензамид, гидрохлорид,
- N-диаминометилен-2-(2-бутил-4-этилфенил)-5-метилсульфонил-бензамид, гидрохлорид,
- N-диаминометилен-2-метил-4-изопропил-5-метилсульфонил-бензамид, метансульфонат, темп. пл. 191-194°,
- N-диаминометилен-2-пропил-4-изопропил-5-метилсульфонил-бензамид, гидрохлорид,
- N-диаминометилен-2-изопропил-4-метил-5-метилсульфонил-бензамид, гидрохлорид,
- N-диаминометилен-2-бутил-4-метил-5-метил-сульфонил-бензамид, гидрохлорид,
- N-диаминометилен-2-этил-4-изопропил-5-метилсульфонил-бензамид, гидрохлорид,
- N-диаминометилен-2,4-диэтил-5-метилсульфонил-бензамид, гидрохлорид,
- N-диаминометилен-2-хлор-4-метил-5-метил-сульфонил-бензамид, гидрохлорид,
- N-диаминометилен-2-бром-4-этил-5-метил-сульфонил-бензамид, гидрохлорид,
- N-диаминометилен-2-фторметил-4-метил-5-метилсульфонил-бензамид, гидрохлорид,
- N-диаминометилен-2-трифторметил-4-этил-5-метилсульфонил-бензамид, гидрохлорид,
- N-диаминометилен-2-пентафторэтил-4-метил-5-метилсульфонил-бензамид, гидрохлорид,
- N-диаминометилен-2-метокси-4-изопропил-5-метилсульфонил-бензамид, гидрохлорид,
- N-диаминометилен-2-циан-4-метил-5-метил-сульфонил-бензамид, гидрохлорид,
- N-диаминометилен-2-нитро-4-метил-5-метил-сульфонил-бензамид, гидрохлорид,
- N-диаминометилен-2-этинил-4-метил-5-метилсульфонил-бензамид, гидрохлорид.

Пример 5

Получают по аналогии с примером 1 N-диаминометилен-2,4-диметил-3-метилсульфонил-бензамид путем взаимодействия 1,2 г сложного метилэфира 2,4-диметил-3-метилсульфонил-бензойной кислоты (получаемого взаимодействием сложного эфира 2-метил-3-метилсульфонил-4-бром-бензойной кислоты с метилцинкхлоридом) с 1,5 г гуанидина в метаноле.

Аналогично получают путем взаимодействия гуанидина:

- со сложным метилэфиром 2-метил-3-метил-сульфонил-4-изопропил-бензойной кислоты: N-диаминометилен-2-метил-3-метилсульфонил-4-изопропил-бензамид,

- [illegible]

- со сложным метилэфиром 2-метокси-3-метилсульфонил-4-гексил-бензойной кислоты: N-диаминометилен-2-метокси-3-метилсульфонил-4-гексил-бензамид,
- со сложным метилэфиром 2-метокси-3-метилсульфонил-4-(2-гексил)-бензойной кислоты: N-диаминометилен-2-метокси-3-метилсульфонил-4-(2-гексил)-бензамид,
- со сложным метилэфиром 2-метокси-3-метилсульфонил-4-(3-гексил)-бензойной кислоты: N-диаминометилен-2-метокси-3-метилсульфонил-4-(3-гексил)-бензамид,
- со сложным метилэфиром 2-метокси-3-метилсульфонил-4-циклопропил-бензойной кислоты: N-диаминометилен-2-метокси-3-метилсульфонил-4-циклопропил-бензамид,
- со сложным метилэфиром 2-метокси-3-метилсульфонил-4-пентил-бензойной кислоты: N-диаминометилен-2-метокси-3-метилсульфонил-4-циклопентил-бензамид,
- со сложным метилэфиром 2-метокси-3-метилсульфонил-4-циклогексил-бензойной кислоты: N-диаминометилен-2-метокси-3-метилсульфонил-4-циклогексил-бензамид,
- со сложным метилэфиром 2-метокси-3-метилсульфонил-4-(2-метилциклопентил)-бензойной кислоты: N-диаминометилен-2-метокси-3-метилсульфонил-4-(2-метилциклопентил)-бензамид,
- со сложным метилэфиром 2-метокси-3-метилсульфонил-4-(4-метилциклогексил)-бензойной кислоты: N-диаминометилен-2-метокси-3-метилсульфонил-4-(4-метилциклогексил)-бензамид.

Пример 6

К суспензии 1 г N-диаминометилен-2-метокси-3-метил-4-бром-5-метилсульфонил-бензамида (полученного взаимодействием 2-метокси-3-метил-4-бром-5-метилсульфонил-бензоил-хлорида с гуанидином в присутствии триэтиламина) в 70 мл THF последовательно добавляют 100 мг Pd (II) [1,1'-бис-(дифенилфосфин)-ферроцен]-хлорида, 100 мг CuI, а также 10 эквивалентов циклопентил-цинкхлорида, растворенного в 10 мл THF, и перемешивают эту смесь в продолжение 20 часов при работающей мешалке при комнатной температуре. Затем после фильтрации, удаления растворителя и обычной обработки получают N-диаминометилен-2-метокси-3-метил-4-циклопентил-5-метилсульфонил-бензамид. Из него после обработки разбавленным водным раствором соляной кислоты и высушивания замораживанием получают соответствующий гидрохлорид.

Пример 7

По аналогии с примером 1 получают взаимодействием 1,0 г сложного метилэфира 2-этил-3-аминсульфонил-4-метил-бензойной кислоты (полученного взаимодействием сложного метилэфира 2-пентил-3-аминсульфонил-4-бром-бензойной кислоты с метилцинкхлоридом в присутствии бис-(трифенилфосфин)-палладий (II)-хлорида) с 0,9 г гуанидинхлорида N-диаминометилен-2-этил-3-аминсульфонил-4-метил-бензамид.

Аналогичным образом получают:

- из сложного метилэфира 2-метил-3-амино-сульфонил-4-изопропил-бензойной кислоты: N-диаминометилен-2-метил-3-аминосульфонил-4-изопропил-бензамид,
- из сложного метилэфира 2-этил-3-амино-сульфонил-4-метил-бензойной кислоты: N-диаминометилен-2-этил-3-аминосульфонил-4-метил-бензамид,
- из сложного метилэфира 2-циан-3-амино-сульфонил-4-метил-бензойной кислоты: N-диаминометилен-2-циан-3-аминосульфонил-4-метил-бензамид,
- из сложного метилэфира 2-этил-3-амино-сульфонил-4-пропил-бензойной кислоты: N-диаминометилен-2-этил-3-аминосульфонил-4-пропил-бензамид,
- из сложного метилэфира 2-бром-3-амино-сульфонил-4-этил-бензойной кислоты: N-диаминометилен-2-бром-3-аминосульфонил-4-этил-бензамид,
- из сложного метилэфира 2-дифторметил-3-аминосульфонил-4-метил-бензойной кислоты: N-диаминометилен-2-дифторметил-3-аминосульфонил-4-этил-бензамид,
- из сложного метилэфира 2-дифторметил-3-аминосульфонил-4-этил-бензойной кислоты: N-диаминометилен-2-дифторметил-3-аминосульфонил-4-метил-бензамид.

Пример 8

По аналогии с примером 1 получают N-диаминометилен-2-метил-4-этил-5-аминсульфонил-бензамид путем взаимодействия 1,8 г сложного метилэфира 2-метил-4-этил-5-аминсульфонил-бензойной кислоты (получение: взаимодействием 3-аминсульфонил-4-бром-6-метилбензойной кислоты с этил-цинкхлоридом) с 1,5 г гуанидина в метаноле.

Аналогично путем взаимодействия гуанидина получают:

- со сложным метилэфиром 2-этил-4-изопропил-5-аминсульфонил-бензойной кислоты: N-диаминометилен-2-этил-4-изопропил-5-аминсульфонил-бензамид,
- со сложным метилэфиром 2-пропил-4-метил-5-аминсульфонил-бензойной кислоты: N-диаминометилен-2-пропил-4-метил-5-аминсульфонил-бензамид,
- со сложным метилэфиром 2-изопропил-4-метил-5-аминсульфонил-бензойной кислоты: N-диаминометилен-2-изопропил-4-метил-5-аминсульфонил-бензамид,
- со сложным метилэфиром 2-бутил-4-метил-5-аминсульфонил-бензойной кислоты: N-диаминометилен-2-бутил-4-метил-5-аминсульфонил-бензамид,
- со сложным метилэфиром 2-бут-2-ил-4-метил-5-аминсульфонил-бензойной кислоты: N-диаминометилен-2-бут-2-ил-4-метил-5-аминсульфонил-бензамид,
- со сложным метилэфиром 2-этил-4-пропил-5-аминсульфонил-бензойной кислоты: N-диаминометилен-2-этил-4-пропил-5-аминсульфонил-бензамид,
- со сложным метилэфиром 2-пропил-4-этил-5-аминсульфонил-бензойной кислоты: N-диаминометилен-2-пропил-4-этил-5-аминсульфонил-бензамид,
- со сложным метилэфиром 2-изопропил-4-этил-5-аминсульфонил-бензойной кислоты: N-диаминометилен-2-изопропил-4-этил-5-аминсульфонил-бензамид,

- со сложным метилэфиром 2-бутил-4-этил-5-аминосульфонил-бензойной кислоты: N-диаминометилен-2-бутил-4-этил-5-аминосульфо-нил-бензамид,
- со сложным метилэфиром 2-(2-бутил-4-этил-5-аминосульфонил-бензойной кислоты: N-диаминометилен-2-бут-2-ил-4-этил-5-аминосуль-фонил-бензамид,
- со сложным метилэфиром 2-этил-4-метил-5-аминосульфонил-бензойной кислоты: N-диаминометилен-2-этил-4-метил-5-аминосульфо-нил-бензамид,
- со сложным метилэфиром 2-хлор-4-метил-5-аминосульфонил-бензойной кислоты: N-диаминометилен-2-хлор-4-метил-5-аминосульфо-нил-бензамид,
- со сложным метилэфиром 2-бром-4-метил-5-аминосульфонил-бензойной кислоты: N-диамино-метилен-2-бром-4-метил-5-аминосульфонил-бензамид,
- со сложным метилэфиром 2-фторметил-4-метил-5-аминосульфонил-бензойной кислоты: N-диаминометилен-2-фторметил-4-метил-5-аминосульфонил-бензамид,
- со сложным метилэфиром 2-трифторметил-4-метил-5-аминосульфонил-бензойной кислоты: N-диаминометилен-2-трифторметил-4-метил-5-аминосульфонил-бензамид,
- со сложным метилэфиром 2-пентафторэтил-4-метил-5-аминосульфонил-бензойной кислоты: N-диаминометилен-2-пентафторэтил-5-амино-сульфонил-бензамид,
- со сложным метилэфиром 2-метокси-4-метил-5-аминосульфонил-бензойной кислоты: N-диаминометилен-2-метокси-4-метил-5-аминосуль-фонил-бензамид,
- со сложным метилэфиром 2-циан-4-метил-5-аминосульфонил-бензойной кислоты: N-диаминометилен-2-циан-4-метил-5-аминосульфо-нил-бензамид,
- со сложным метилэфиром 2-нитро-4-метил-5-аминосульфонил-бензойной кислоты: N-диаминометилен-2-нитро-4-метил-5-аминосуль-фонил-бензамид,
- со сложным метилэфиром 2-этинил-4-метил-5-аминосульфонил-бензойной кислоты: N-диаминометилен-2-этинил-4-метил-5-аминосуль-фонил-бензамид.

Нижеприведенные примеры относятся к фар-мацевтическим композициям.

Пример А: инъекционные ампулы

Раствор 100 г активного вещества формулы 1 и 5 г динатрийгидрогенфосфата смешивают с 3 л дважды дистиллированной воды, добавлением 2-н. раствора соляной кислоты устанавливают pH=6,5, стерильно фильтруют раствор и заполняют в ампулы для инъекций, лиофилизируют в стерильных условиях и стерильно запаивают. Каждая ампула содержит 5 г активного вещества.

Пример В: суппозитории

Расплавляют смесь 20 г активного вещества формулы 1 со 100 г лецитила сои и 1400 г масла какао, разливают ее в формы и дают охладиться. Каждый суппозиторий содержит 20 мг активного вещества.

Пример С: раствор

Приготавливают раствор из 1 г активного вещества формулы 1, 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 бензальконийхлорида в 940 мл дважды дистиллированной воды. Устанавливают pH=6,8, разбавляют раствор водой до объема 1 л и стерилизуют его облучением. Такой раствор может использоваться в качестве глазных капель.

Пример D: мазь

500 мг активного вещества формулы 1 смешивают с 99,5 г вазелина в асептических условиях.

Пример Е: таблетки

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

Пример F: драже

Аналогично примеру Е изготавливают таблетки, которые затем обычным способом покрывают слоем из сахарозы, картофельного крахмала, талька, траганта и красителя.

Пример G: капсулы

2 кг активного вещества формулы 1 обычным способом заполняют капсулы из твердого желатина в таких дозах, чтобы каждая капсула содержала 20 мг активного вещества.

Пример H: ампулы

Стерильно фильтруют раствор 1 кг активного вещества формулы 1 в 60 л дважды дистиллированной воды, раствор разливают по ампулам, лиофилизируют и стерильно запаивают ампулы. Каждая ампула содержит 10 мг активного вещества.