



(19) **RU** ⁽¹¹⁾ **2 164 913** ⁽¹³⁾ **C2**
(51) МПК⁷ **C 07 C 279/22, A 61 K 31/155,**
A 61 P 9/06

РОССИЙСКОЕ АГЕНТСТВО
ПО ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

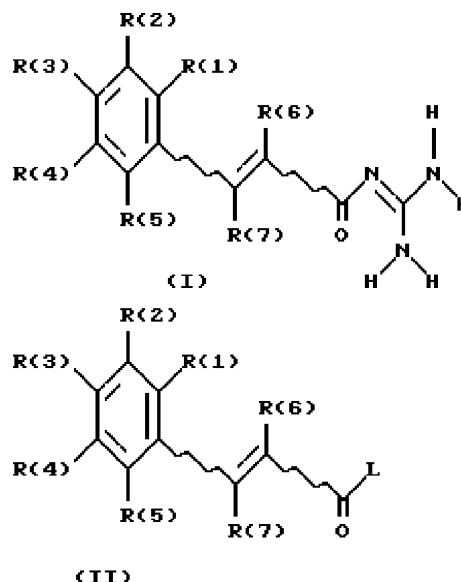
(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ РОССИЙСКОЙ
ФЕДЕРАЦИИ**

(21), (22) Заявка: 96109699/04, 17.05.1996
(24) Дата начала действия патента: 17.05.1996
(30) Приоритет: 22.05.1995 DE 19518796.2
(43) Дата публикации заявки: 20.08.1998
(46) Дата публикации: 10.04.2001
(56) Ссылки: EP 0640588 A1, 01.03.1995. EP 0612723 A1, 31.08.1994. SU 1836338 A3, 23.08.1993. DE 3929582 A, 07.03.1991.
(98) Адрес для переписки:
129010, Москва, ул. Большая Спасская 25,
стр.3, ООО "Городисский и Партнеры",
Лебедевой Н.Г.

(71) Заявитель:
ХЕХСТ АГ (DE)
(72) Изобретатель: Ян-Роберт ШВАРК (DE),
Ханс-Йохен ЛАНГ (DE), Хайнц-Вернер
КЛЕЕМАНН (DE), Андреас ВАЙХЕРТ
(DE), Вольфганг ШОЛЬЦ (DE), Удо АЛЬБУС
(DE)
(73) Патентообладатель:
ХЕХСТ АГ (DE)
(74) Патентный поверенный:
Лебедева Наталья Георгиевна

(54) ГУАНИДИДЫ АЛКЕНИЛКАРБОНОВЫХ КИСЛОТ, СПОСОБ ИХ ПОЛУЧЕНИЯ, СПОСОБ
ИНГИБИРОВАНИЯ КЛЕТОЧНОГО Na^+/H^+ -ОБМЕНА И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ

(57)
Описываются новые гуанидиды алкенилкарбонновых кислот формулы I, где R(6) и R(7) означают H или $(\text{C}_1\text{-C}_8)$ алкил, R(1), R(2), R(3), R(4) и R(5) означают водород или F, причем по меньшей мере один из остатков R(1), R(2), R(3), R(4) и R(5) должен быть фтором, и их фармацевтически приемлемые соли. Соединения формулы I получают взаимодействием соединения формулы II с гуанидином. Соединения формулы I обладают свойством ингибировать клеточный Na^+/H^+ -обмен, поэтому они подходят для лечения болезней, связанных с повышенным Na^+/H^+ -обменом, и могут использоваться индивидуально или в составе фармацевтической композиции. 4 с. и 10 з.п. ф-лы.





RUSSIAN AGENCY
FOR PATENTS AND TRADEMARKS

(19) **RU** ⁽¹¹⁾ **2 164 913** ⁽¹³⁾ **C2**
(51) Int. Cl.⁷ **C 07 C 279/22, A 61 K 31/155,**
A 61 P 9/06

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(21), (22) Application: 96109699/04, 17.05.1996
(24) Effective date for property rights: 17.05.1996
(30) Priority: 22.05.1995 DE 19518796.2
(43) Application published: 20.08.1998
(46) Date of publication: 10.04.2001
(98) Mail address:
129010, Moskva, ul. Bol'shaja Spasskaja 25,
str.3, OOO "Gorodisskij i Partnery",
Lebedevoj N.G.

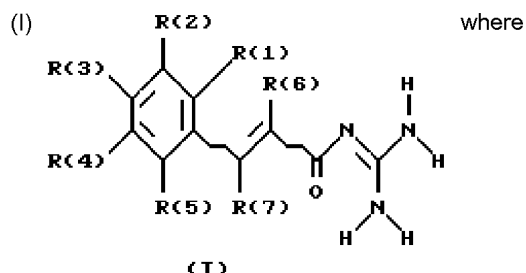
(71) Applicant:
KhEKhST AG (DE)
(72) Inventor: Jan-Robert ShVARK (DE),
Khans-Jokhen LANG (DE), Khajnts-Verner
KLEEMANN (DE), Andreas VAJKhERT
(DE), Vol'fgang ShOL'Ts (DE), Udo AL'BUS (DE)
(73) Proprietor:
KhEKhST AG (DE)
(74) Representative:
Lebedeva Natal'ja Georgievna

(54) **ALKENYLCARBOXYLIC ACID GUANIDIDES, METHOD OF THEIR SYNTHESIS, METHOD OF INHIBITION OF CELLULAR Na⁺/H⁺-EXCHANGE AND PHARMACEUTICAL COMPOSITION**

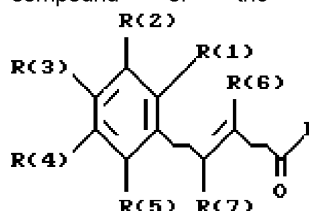
(57) Abstract:

FIELD: organic chemistry, pharmacy.
SUBSTANCE: invention describes novel alkenylcarboxylic acids guanidides of the formula

R(2), R(3), R(4) and R(5) mean hydrogen of fluorine atom being at least one or residues R(1), R(2), R(3), R(4) and R(5) must be fluorine atom, and their pharmaceutically acceptable salts. Compounds of the formula (I) are synthesized by interaction of the compound of the formula (II) with guanidine.



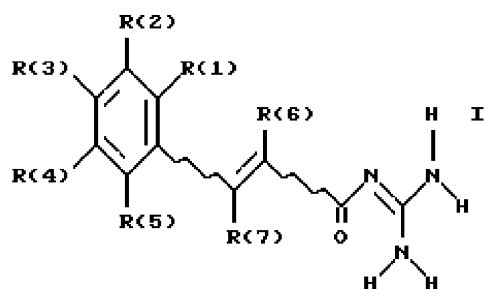
R(6) and R(7) mean H or (C₁-C₈-alkyl; R(1),



(II)

Compounds of the formula (I) show ability to inhibit cellular Na⁺/H⁺-exchange and they therefore are suitable for treatment of patients with increased Na⁺/H⁺-exchange and can be used individually or as components of pharmaceutical composition. EFFECT: new compounds indicated above, improved method of synthesis, valuable pharmacological properties. 14 cl, 1 tbl, 12 ex

Изобретение касается гуанидидов алкенилкарбоновых кислот, содержащих фторфенильные группы, формулы I



где R(6) означает водород, (C₁-C₈)-алкил, (C₃-C₈)-циклоалкил или фенил, причем фенильная группа не замещена или замещена 1-3 заместителями, выбранными из группы, состоящей из F, Cl, CF₃, метила, метокси и NR(9)R(10);

R(9) и R(10) означает водород, (C₁-C₄)-алкил или (C₁-C₄)-перфторалкил;

R(7) независимо от R(6) имеет те же значения;

R(1), R(2), R(3), R(4) и R(5) означают независимо один от другого водород или F;

причем, однако, по меньшей мере, один из остатков R(1), R(2), R(3), R(4) и R(5) должен быть фтором;

а также их фармацевтически переносимых солей.

Предпочтительны соединения формулы I, в которой обозначают:

R(6) водород, (C₁-C₄)-алкил или (C₃-C₆)-циклоалкил;

R(7) независимо определен как R(6);

R(1), R(2), R(3), R(4) и R(5) независимо один от другого водород или F;

причем, однако, по меньшей мере, один из остатков R(1), R(2), R(3), R(4) и R(5) должен быть фтором;

а также их фармацевтически переносимые соли.

Особо предпочтительны соединения формулы I, в которой обозначают:

R(6) водород или CH₃;

R(7) водород;

R(1), R(2), R(3), R(4) и R(5) независимо один от другого водород или F;

причем, однако, по меньшей мере, один из остатков R(1), R(2), R(3), R(4) и R(5) должен быть фтором;

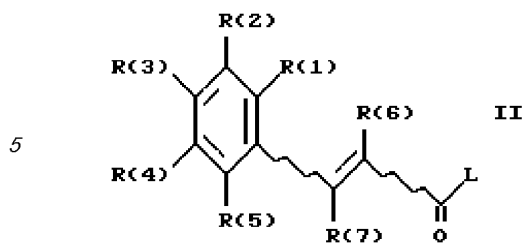
а также их фармацевтически переносимые соли.

Если соединения формулы I содержат один или несколько центров асимметрии, то они могут иметь как S-конфигурацию, так и R-конфигурацию. Соединения могут существовать в виде оптических изомеров, диастереомеров, рацематов или их смесей.

Геометрия двойных связей соединений формулы может быть как E, так и Z. Соединения могут присутствовать в виде изомеров двойных связей в смеси.

Указанные алкильные остатки могут быть как линейные, так и разветвленные.

Изобретение далее касается способа получения соединения I, отличающегося тем, что соединение формулы II



в которой R(1) - R(7) имеют указанные значения, а L обозначает легко нуклеофильно замещаемую удаляемую группу, подвергают взаимодействию с гуанидином.

Активированные кислотные производные формулы II, в которой L обозначает алкокси-, предпочтительно метоксигруппу, феноксигруппу, фенилтио-, метилтио-, 2-пиридилтиогруппу, азотный гетероцикл, предпочтительно 1-имидазолил, получают предпочтительно известным способом из соответствующих хлорангидридов карбоновых кислот (формула II, L=Cl), которые в свою очередь можно получать опять-таки известным способом из соответствующих карбоновых кислот (формула II, L = OH), например, с помощью тионилхлорида.

Наряду с хлорангидридами карбоновых кислот формулы II, (L=Cl) могут быть получены также и другие активированные производные кислот формулы II известным способом непосредственно из соответствующих производных бензойной кислоты (формула II, L = OH), как, например, метиловые эфиры формулы II с L = OCH₃ обработкой газообразным HCl в метаноле, имидазолиды формулы II обработкой карбонилдиимидазолом (L = I-имидазолил, Staab, Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 1, 351-367 (1962)), смешанные ангидриды II обработкой Cl-COOC₂H₅ или тонзилхлоридом в присутствии триэтиламина в инертном растворителе, а также активации бензойных кислот дициклогексилкарбодиимидом (DCC) или тетрафторборатом O-(циано(этоксикарбонил)метил)амино-1,1,3,3-тетраметилурония ("TOTU") [Proceedings of the 21. European Peptide Symposium, Peptides 1990, Editors E.Girald and D.Andreu, Escom, Leiden, 1991].

Ряд подходящих методов получения активированных производных карбоновых кислот формулы II приведен с указанием литературных источников в J.March, Advanced Organic Chemistry, Third Edition (John Wiley & Sons, 1985), S.350.

Взаимодействие активированного производного карбоновой кислоты формулы II с гуанидином проводят известным способом в протонном или апротонном полярном, но инертном органическом растворителе. При этом метанол, изопропанол или тетрагидрофуран оказались пригодными при реакциях метилового эфира бензойной кислоты (II, L=OMe) с гуанидином при температурах от 20°C до температуры кипения этих растворителей. Большинство реакций соединений II с несодержащим соли гуанидином целесообразно проводить в апротонных инертных растворителях, как-то тетрагидрофуран, диметоксиэтан, диоксан. Но и вода может применяться при

взаимодействии II с гуанидином при использовании основания, как, например, NaOH в качестве растворителя.

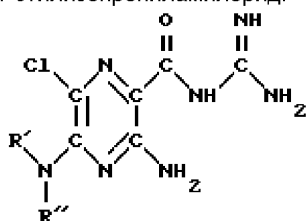
Если L-Cl, то целесообразно работать с добавкой кислотоуловителя, например, в виде избыточного гуанидина, для связывания хлористоводородной кислоты.

Часть исходных производных бензойной кислоты формулы II известна и описана в литературе. Неизвестные соединения формулы II могут быть получены по известным из литературы методам. Полученные алкилкарбоновые кислоты переводятся одним из вышеописанных вариантов способом в соединения I, являющиеся предметом настоящего изобретения.

Введение некоторых заместителей удается осуществить известными из литературы методами с помощью палладия перекрестного сочетания арилгалогенидов или арилтрифлатов, например, с органостаннанами, органоборными кислотами или органоборанами или медь- или, соответственно, цинкорганическими соединениями.

Гуанидины I карбоновых кислот формулы I являются в общем слабыми основаниями и могут связывать кислоту с образованием солей. В качестве солей присоединения кислоты рассматриваются соли всех фармакологически переносимых кислот, например галогениды, в частности гидрохлориды, лактаты, сульфаты, цитраты, тартраты, ацетаты, фосфаты, метилсульфонаты, п-толуолсульфонаты.

Соединения формулы I являются замещенными ацилгуанидинами. Наиболее важным представителем ацилгуанидинов является производное пиразина амилорид, находящий применение в терапии в качестве калийсберегающего диуретика. В литературе описаны многие другие соединения типа амилорида, как, например, диметиламилорид или этилизопропиламилорид.



Амилорид: R', R'' = H

Диметиламилорид: R', R'' = CH₃

Этилизопропиламилорид: R' = C₂H₅, R'' = CH(CH₃)₂.

Кроме того, известны исследования, указывающие на антиаритмические свойства амилорида (circulation 79, 1257 - 63(1989). Широкому применению его в качестве антиаритмического средства препятствует, однако, тот факт, что этот эффект выражен лишь слабо и сопровождается понижением кровяного давления и салуретическим действием, а эти побочные действия нежелательны при лечении нарушений сердечного ритма.

Указания на антиаритмические свойства амилорида были получены также в экспериментах на изолированных сердцах животных (Eur.Heart J. 9(suppl.1) : 167 (1988) (book of abstracts). Так, например, в опытах, проводившихся на крысиных сердцах,

было найдено, что искусственно вызванное мерцание желудочка сердца полностью подавлялось амилоридом. Еще более мощным было в этой модели вышеупомянутое производное амилорида - этилизопропиламилорид.

Из WO 84/00875 известны гуанииды коричной кислоты (R_a и R_c или, соответственно, R_b и R_d = двойная связь; R(l) = замещенный фенил); однако эти гуанииды во всех случаях дополнительно замещены алкильными группами в гуанидине, вследствие чего они не должны были показывать никакого ингибирования Na⁺/H⁺-обмена. Кроме того, в качестве заместителя в фенильном ядре галоген упомянут лишь вообще, который хотя и определен как "все четыре галогена", однако нет ни одного примера на замещение фтором.

Из патента США 2734904 (выдан в 1954 году) известны гуанииды коричной кислоты (R = замещенный фенил, алкил = алкилен), однако в качестве галогенных заместителей в фенильном ядре описаны лишь хлор, бром, йод, а не фтор; в формуле изобретения фтор исключается (галогены с порядковым номером > 9 и < 53).

В описании к германской вышеизложенной заявке 4421536.3 предлагаются гуанидины коричной кислоты (x = 0, y = 0), однако каждый из заместителей R(1), R(2), R(4), R(5), R(C) или R(D) должен быть перфторалкильной группой.

Поэтому было неожиданно, что заявляемые согласно данному изобретению соединения не имеют никаких нежелательных и вредных салидиуретических свойств, но зато имеют хорошие антиаритмические свойства. Соединения благодаря своим фармакологическим свойствам прекрасно годятся в качестве антиаритмических лекарственных средств с кардиопротективной компонентой для профилактики и лечения инфаркта, а также для лечения стенокардии, причем они не превентивно ингибируют или сильно уменьшают патофизиологические процессы при возникновении вызываемых ишемией поражений, в частности при провоцировании вызываемых ишемией аритмий сердца. Благодаря их защитным действиям против патологических гипоксических или ишемических состояний заявляемые согласно настоящему изобретению соединения формулы I вследствие ингибирования клеточного механизма Na⁺/H⁺-обмена могут применяться в качестве лекарственных средств для лечения всех острых или хронических поражений, вызванных ишемией, или болезней, первичной или вторичной причиной которых является ишемия. Это касается их применений в качестве лекарственных средств для оперативного вмешательства, например, при пересадке органов, причем соединения могут применяться как для защиты органов в доноре до и во время отнятия, для защиты отнятых органов, например при их обработке с хранением в физиологических растворах или при хранении в таких растворах, а также при пересадке их в организм реципиента. Соединения также представляют собой ценные протективно действующие лекарственные средства при проведении ангиопластических оперативных

вмешательств, например, на сердце, а также на периферийных сосудах. В соответствии с их протективным действием против вызываемых ишемией поражений соединения также пригодны как лекарственные средства для лечения ишемий нервной системы, в частности центральной нервной системы, причем они, например, годятся для лечения приступа апоплексии или отека мозга. Кроме того, соединения согласно изобретению формулы I могут также применяться для лечений форм шока, как, например, аллергического, кардиогенного, гиполемического и бактериального шока.

Помимо этого, соединения формулы I согласно изобретению характеризуются сильным ингибирующим действием на пролиферацию клеток, например пролиферацию клеток фибробласта или пролиферацию клеток гладкой мускулатуры. Поэтому соединения формулы I могут рассматриваться как ценные терапевтические средства для болезней, при которых пролиферация клеток представляет собой первичную или вторичную причину, и поэтому они могут применяться в качестве антиатеросклеротических средств, средств против поздних осложнений при диабете, раковых заболеваний, фибротических заболеваний, как-то фиброз легких, фиброз печени или фиброз почек, гипертрофий и гиперплазий органов, в частности при гиперплазии простаты или гипертрофии простаты.

Соединения согласно изобретению являются действенными ингибиторами клеточного натрий-протонного антипортера (Na^+/H^+ -обмена), который при многочисленных заболеваниях (эссенциальная гипертензия, атеросклероз, диабет и т.д.) повышен также и в этих клетках, легко доступных измерениям, как, например, в эритроцитах, тромбоцитах или лейкоцитах. Соединения согласно изобретению годятся поэтому в качестве прекрасных и простых научных инструментов, например, для применения в качестве диагностических средств для определения и различения определенных форм гипертензии, но также и атеросклероза, диабета, пролиферативных заболеваний и т.д. Кроме того, соединения формулы I пригодны для профилактической терапии с целью воспрепятствования генезису высокого кровяного давления, например, эссенциальной гипертензии.

Лекарственные средства, содержащие соединения I, могут вводиться при этом орально, парентерально, внутривенно, ректально, или посредством ингаляции, причем предпочтительная форма введения зависит от проявления болезни. Соединения I могут применяться при этом одни и вместе с галеновыми вспомогательными веществами, причем как в ветеринарии, так и в медицине.

Какие вспомогательные вещества являются подходящими для желательной лекарственной формы, известно специалисту на основе его специальных знаний. Наряду с растворителями, гелеобразователями, основами суппозитория, вспомогательными веществами для таблеток и другими носителями активного вещества могут применяться антиокислители, диспергаторы, эмульгаторы, антивспениватели, вкусокорректирующие вещества, консерванты,

агенты растворения или красители.

Для оральной формы применения активные соединения смешивают с подходящими для этого добавками, как-то носителями стабилизаторами или инертными разбавителями, и обычными способами переводят в подходящие лекарственные формы, как-то таблетки, драже, капсулы, водные, спиртовые или масляные растворы. В качестве инертных носителей могут применяться, например, гуммиарабик, магнезия, карбонат магния, фосфат калия, молочный сахар, глюкоза или крахмал, в частности кукурузный крахмал. При этом приготовление может происходить сухой или влажной грануляцией. В качестве масляных носителей или растворителей могут рассматриваться, например, растительные или животные масла, как-то подсолнечное масло или рыбий жир.

Для подкожного или внутривенного применения активные соединения, при желании с обычными для этого веществами, как-то агенты растворения, эмульгаторы или другие вспомогательные вещества, переводят в раствор, суспензию или эмульсию. В качестве растворителей могут рассматриваться: вода, физиологический раствор поваренной соли или спирты, например этанол, пропанол, глицерин, наряду с этим также растворы сахара, как-то растворы глюкозы или маннита, а также смесь различных указанных растворителей.

В качестве фармацевтической композиции для применения в форме аэрозолей или распыляемых растворов годятся, например, растворы, суспензии или эмульсии активного вещества формулы I в фармацевтически безупречном растворителе, в частности в этаноле или воде, или в смеси таких растворителей.

Композиция может содержать при необходимости также другие фармацевтические вспомогательные вещества, как-то ПАВ, эмульгаторы и стабилизаторы, а также транспортирующий газ. Такая композиция содержит активное вещество обычно в концентрации от прикл. 0,1 до 10, в частности от прикл. 0,3 до 3 вес. %.

Дозировка вводимого активного вещества формулы I и частота приема лекарства зависят от силы и продолжительности действия применяемых соединений; кроме того, от вида и тяжести болезни, а также от пола, возраста, веса и индивидуальной восприимчивости млекопитающего, которому это лекарство вводят. В среднем ежедневная доза соединения формулы I для пациента весом прикл. 75 кг составляет от не менее 0,001 мг/кг, предпочтительно 0,01 мг/кг, до не более 10 мг/кг, предпочтительно 1 мг/кг веса тела. При острых вспышках болезни, например, непосредственно после перенесенного инфаркта миокарда, могут быть необходимы также еще более высокие и прежде всего более частые дозировки, например до 4 разовых доз в день. В частности, при внутривенном применении у пациента, перенесшего инфаркт, находящегося на интенсивном лечении, могут потребоваться дозы до 200 мг в день.

Перечень сокращений:

MeOH Метанол

DMF N,N-диметилформамид

EI электронный удар
DCI десорбционно-химическая ионизация
RT комнатная температура
EE этилацетат (EtOAc)
mp температура плавления
HEP н-гептан
DME диметоксиэтан
ES электронный распылитель
FAB бомбардировка быстрыми атомами
CH₂Cl₂ дихлорметан
THF тетрагидрофуран
eq эквивалент
Экспериментальная часть
Общие методики получения гуанидидов алкенилкарбоновых кислот (I)
Вариант 1A: из алкенилкарбоновых кислот (II, L=OH)

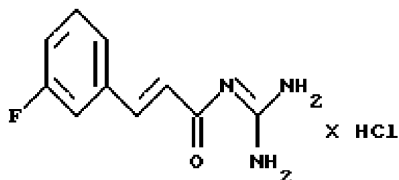
1,0 эквивалент производного карбоновой кислоты формулы II растворяют или, соответственно, суспендируют в безводном тетрагидрофуране (5 мл/ммоль) и смешивают затем с 1,1 эквивалентом карбонилдиимидозола. После перемешивания в течение 2 часов при комнатной температуре в реакционный раствор добавляют 5,0 эквивалентов гуанидина. После перемешивания в течение ночи тетрагидрофуран отгоняют под уменьшенным давлением (в ротационном испарителе), смешивают с водой, доводят 2-нормальной HCl pH до 6-7 и отфильтровывают соответствующий гуанидид (формула I). Получаемые таким образом гуанидиды карбоновых кислот могут быть переведены в соответствующие соли обработкой водной, металлической или эфирной соляной кислотой или другими фармакологически переносимыми кислотами.

Вариант 1B: из сложных алкиловых эфиров алкенилкарбоновых кислот (II, L= O-алкил)
1,0 эквивалент алкилового эфира карбоновой кислоты формулы II, а также 5,0 эквивалентов гуанидина (свободное основание) растворяют в изопропанол или тетрагидрофуране и кипятят с обратным холодильником до полного превращения (контроль с помощью тонкослойной хроматографии) (время реакции составляет обычно от 2 до 5 часов). Растворитель отгоняют под уменьшенным давлением (ротационный испаритель), поглощают этилацетатом и три раза промывают раствором NaHCO₃. Сушат над Na₂SO₄, отгоняют растворитель в вакууме и хроматографируют с подходящей подвижной средой, например, этилацетат/метанол 5: 1.

(Солеобразование, см. вариант A)

Пример 1.

Гидрохлорид гуанидиды E-3-(3-фторфенил) акриловой кислоты

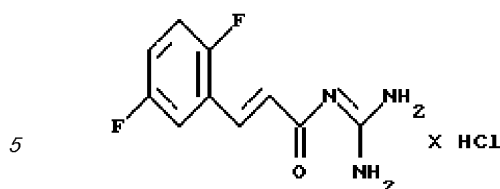


получают согласно варианту 1A из мета-фторкоричной кислоты.

Т.пл. 148°C MS: 208 (M + 1)⁺

Пример 2.

Гидрохлорид гуанидиды E-3(2,5-дифторфенил)акриловой кислоты



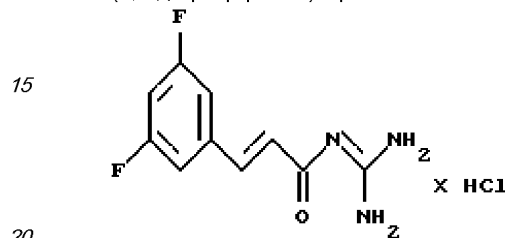
получают согласно варианту 1A из 2,5-дифторкоричной кислоты. Т.пл. 230°C MS

: 226 (M + 1)⁺

Пример 3

Гидрохлорид гуанидиды

E-3-(3,5-дифторфенил)акриловой кислоты



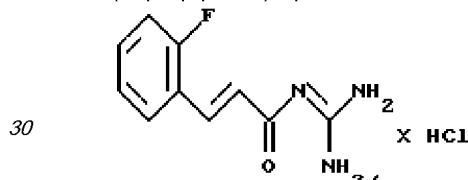
получают согласно варианту 1A из 3,5-дифторкоричной кислоты. Т.пл. 235°C MS

: 226 (M + 1)⁺

Пример 4

Гидрохлорид гуанидиды

E-3-(2-фторфенил)акриловой кислоты



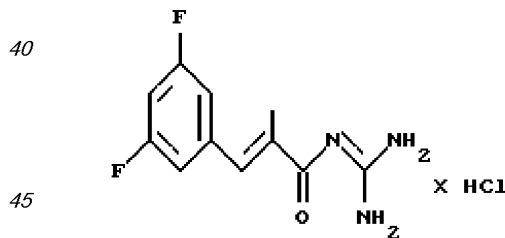
получают согласно варианту 1A из орто-фторкоричной кислоты. Т.пл. 243°C MS :

208 (M + 1)⁺

Пример 5

Гидрохлорид гуанидиды

E-3-(3,5-дифторфенил)-2-метилакриловой кислоты



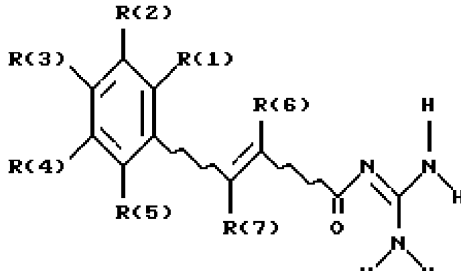
5a)1l эквивалент этилового эфира 2-фосфонопропионовой кислоты

депротонируют при 0°C 1 эквивалентом н-бутиллития в гексане и смешивают затем при комнатной температуре с 1 эквивалентом 3,5-дифторбензальдегида. После того как альдегид полностью прореагировал, обрабатывают водой и трижды встряхивают с толуолом. После сушки объединенных органических фаз над сульфатом магния растворитель удаляют в вакууме, а оставшийся сырой продукт отделяют хроматографически на кизельгеле смесью этилацетат/н-гептан в качестве элюента. Выделяют этиловый эфир E-3-(3,5-дифторфенил)-2-метил-акриловой кислоты.

Эфир, полученный по 5a), превращают в соответствии с вариантом 1B в гуанидид E-3-(3,5-дифторфенил)-2-метил-акриловой кислоты и переводят в гидрохлорид.

Т.пл. 178°C MS : 240 (M + 1)⁺

Пример 6
Гидрохлорид гуанидида
Е-3-(2-фторфенил)-2-метил-акриловой кислоты
Гуанидид
Е-3-(2-фторфенил)-2-метилакриловой кислоты синтезируют аналогично примеру 5 исходя из 2-фторбензальдегида и выделяют в виде гидрохлорида.
Т.пл. 130°C MS : 222 (M + 1)⁺
Пример 7
Гидрохлорид гуанидида
Е-3-(3-фторфенил)-2-метил-акриловой кислоты
Гуанидид
Е-3-(4-фторфенил)-2-метил-акриловой кислоты синтезируют аналогично примеру 5 исходя из 4-фторбензальдегида и выделяют в виде гидрохлорида
Т.пл. 111°C MS : 222 (M + 1)⁺
Пример 8
Гуанидид
Е-3-(2,3,6-трифторфенил)-2-метил-акриловой кислоты, гидрохлорид
Гуанидид
Е-3-(2,3,6-трифторфенил)-2-метил-акриловой кислоты синтезируют аналогично примеру 5, исходя из 2,3,6-трифторбензальдегида и выделяют в виде гидрохлорида.
Т.пл. 152°C MS : 258 (M + 1)⁺
Пример 9
Гуанидид
Е-3-(2,3,5,6-тетрафторфенил)-2-метил-акриловой кислоты, гидрохлорид
Гуанидид
Е-3-(2,3,5,6-тетрафторфенил)-2-метил-акриловой кислоты синтезируют аналогично примеру 5, исходя из 2,3,5,6-тетрафторбензальдегида и выделяют в виде гидрохлорида.
Т.пл. 138°C MS : 276 (M + 1)⁺
Пример 10
Гуанидид
Е-3-(2,3,5,6-пентафторфенил)-2-метил-акриловой кислоты синтезируют аналогично примеру 5, исходя из 2,3,4,5,6-пентафторбензальдегида и выделяют в виде гидрохлорида.
Т.пл. 140°C MS : 294 (M + 1)⁺
Пример 11
Гуанидид
Е-3-(2,4,6-трифторфенил)-2-метил-акриловой кислоты, гидрохлорид.
Гуанидид
Е-3-(2,4,6-трифторфенил)-2-метил-акриловой кислоты синтезируют аналогично примеру 5 и выделяют в виде гидрохлорида.
Т.пл. 155°C MS : 258 (M + 1)⁺
Пример 12
Гидрохлорид гуанидида
Е-3-(2,6-дифторфенил)-2-метил-акриловой кислоты
Гуанидид
Е-3-(2,6-дифторфенил)-2-метил-акриловой кислоты синтезируют аналогично примеру 5, исходя из 2,6-дифторбензальдегида и выделяют в виде гидрохлорида.
Т.пл. 155°C MS : 240 (M + 1)⁺
Фармакологические данные
Ингибиторы Na⁺/H⁺-обмена эритроцитов кролика
Белые новозеландские кролики (Ivanovas)

получали стандартную пищу с 2% холестерина в течение шести недель для активации Na⁺/H⁺-обмена и обеспечения таким образом возможности пламенно-фотометрического определения Na⁺/H⁺-обмена. Кровь брали из их ушных артерий и делали несвертывающейся, добавляли в нее гепарин калия в количестве 25 межд. ед/мл. Часть каждой пробы использовали для двойного определения гематокрита путем центрифугирования.
Аликвоты соответственно по 100 мкл служили для измерения исходного содержания Na⁺ в эритроцитах.
Для определения амилорид-чувствительного притока натрия 100 мкл каждой пробы крови инкубировали в 5 мл гипертонической соль-сахарозной среды (ммоль/л : 140 NaCl, 3 KCl, 150 сахарозы, 0,1 квбаина, 20 трис-гидроксиметиламинометана) при pH 7,4 и 37°C. Эритроциты затем трижды промывали ледяным раствором MgCl₂-квбаина (ммоль/л: 112 MgCl₂, 0,1 квбаина) и гемолизировали в 2,0 мл воды. Внутриклеточное содержание натрия определяли методом пламенной фотометрии.
Нетто-приток Na⁺ рассчитывали по разности между исходными значениями натрия и содержанием натрия в эритроцитах после инкубации. Приток натрия, задерживаемый амилоридом, получали из разности между содержанием натрия в эритроцитах после инкубации и содержанием натрия в них без амилорида, равным 3 · 10⁻⁴ моль/л. Таким же образом поступали и с соединениями согласно изобретению.
Результаты по ингибированию Na⁺/H⁺-обмена.
Пример - IC₅₀ (моль/л)
2 - < 1
3 - < 1
4 - < 1
5 - < 1
9 - < 1S
Формула изобретения:
1. Гуанидины алкенилкарбоновых кислот, содержащие фторфенильные группы, формулы I

где R(6) обозначает водород или C₁-C₈-алкил;
R(7) независимо от R(6) имеет те же значения;
R(1), R(2), R(3), R(4) и R(5) означают независимо один от другого водород или F, причем по меньшей мере один из остатков R(1), R(2), R(3), R(4) и R(5) должен быть фтором, а также их фармацевтически переносимые соли.
2. Гуанидины формулы I по п.1,

используемые для получения фармацевтической композиции для лечения аритмий.

3. Гуанидины формулы I по п.1, используемые для получения фармацевтической композиции для лечения и профилактики инфаркта миокарда.

4. Гуанидины формулы I по п.1, используемые для получения фармацевтической композиции для лечения и профилактики стенокардии.

5. Гуанидины формулы I по п.1, используемые для получения фармацевтической композиции для лечения и профилактики ишемических состояний сердца.

6. Гуанидины формулы I по п.1, используемые для получения фармацевтической композиции для лечения и профилактики ишемических состояний периферической и центральной нервной системы и апоплексического удара.

7. Гуанидины формулы I по п.1, используемые для получения фармацевтической композиции для лечения и профилактики ишемических состояний периферических органов и конечностей.

8. Гуанидины формулы I по п.1, используемые для получения фармацевтической композиции для лечения шоковых состояний.

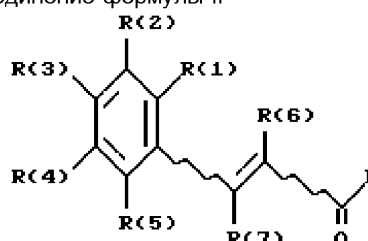
9. Гуанидины формулы I по п.1, используемые для получения фармацевтической композиции, применяемой при хирургических операциях и трансплантации органов.

10. Гуанидины формулы I по п.1, используемые для получения фармацевтической композиции, обладающей

свойством ингибировать клеточный Na^+/H^+ -обмен.

11. Гуанидины формулы I по п.1, обладающие свойством ингибировать клеточный Na^+/H^+ -обмен.

12. Способ получения гуанидинов формулы I по п.1, отличающийся тем, что соединение формулы II



где R(1) - R(7) имеют указанные в п.1 значения,

L обозначает легко нуклеофильно замещаемую удаляемую группу, подвергают взаимодействию с гуанидином.

13. Способ ингибирования клеточного Na^+/H^+ -обмена введением активного соединения в соответствующей лекарственной форме, отличающийся тем, что в качестве активного соединения используют соединение формулы I по п.1 в эффективном количестве.

14. Фармацевтическая композиция, ингибирующая клеточный Na^+/H^+ -обмен и содержащая активное соединение и при необходимости галеновые вспомогательные вещества, отличающаяся тем, что в качестве активного соединения она содержит соединение формулы I по п.1 в эффективном количестве.