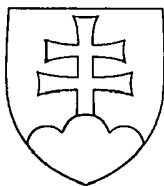


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19)

SK



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

ZVEREJNENÁ PRIHLÁŠKA
VYNÁLEZU

(21) Číslo dokumentu:

1029-95

(22) Dátum podania: 21.08.95

(31) Číslo prioritnej prihlášky: P 44 30 861.2

(32) Dátum priority: 31.08.94

(33) Krajina priority: DE

(43) Dátum zverejnenia: 05.06.1996

(86) Číslo PCT:

(13) Druh dokumentu: A3

(51) Int. Cl.⁶:

C 07C 279/20,
C 07C 279/22,
A 61K 31/155

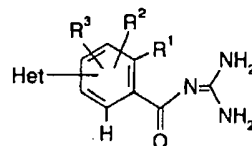
(71) Prihlasovateľ: Merck Patent Gesellschaft mit Beschränkter Haftung, Darmstadt, DE;

(72) Pôvodca vynálezu: Gericke Rolf Dr., Darmstadt, DE;
Dorsch Dieter Dr., Darmstadt, DE;
Baumgarth Manfred, Darmstadt, DE;
Minck Klaus-Otto Dr., Darmstadt, DE;
Beier Norbert Dr., Darmstadt, DE;

(54) Názov prihlášky vynálezu: **Heterocyklylbenzoylguanidín, spôsob jeho prípravy a farmaceutický prostriedok, ktorý ho obsahuje**

(57) Anotácia:

Derivát heterocyklylbenzoylguanidínu všeobecného vzorca I, kde substituenty sú opísané v opisnej časti, a jeho fyziologicky vhodné soli majú antiarytmické vlastnosti a pôsobia ako inhibitor celulárneho Na⁺/H⁺ antiporteru. Zlúčeniny I boli pripravené reakciou guanidínu s chloridmi alebo esterami príslušných substituovaných benzoových kyselín.



(I)

Heterocyklylbenzoylguanidín, spôsob jeho prípravy a farmaceutický prostriedok, ktorý ho obsahuje

Oblasť techniky

Vynález sa týka heterocyklylbenzoylguanidínu, ktorý sa dobre znáša a má hodnotné vlastnosti, takže je vhodný pre výrobu farmaceutických prostriedkov. Vynález sa tiež týka spôsobu jeho prípravy a farmaceutického prostriedku, ktorý ho obsahuje.

Doterajší stav techniky

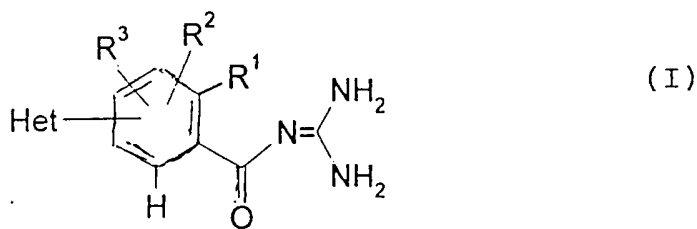
Najznámejšou účinnou látkou skupiny acylguanidínov je amilorid. Táto látka vykazuje však predovšetkým krvný tlak znižujúce a saluretické pôsobenie, čo je pri ošetrovaní narušenia srdcového rytmu nežiadúce, zatiaľ čo antiarytmické charakteristiky sú len slabo zvýraznené.

Štrukturálne podobné sú zlúčeniny známe napríklad z európskeho patentového spisu číslo 04 16 499.

Úlohou vynálezu je vyvinúť nové zlúčeniny s hodnotnými vlastnosťami, osobitne zlúčeniny, ktoré sa dajú použiť pre výrobu liečiv.

Podstata vynálezu

Podstatou vynálezu je nový heterocyklylbenzoylguanidín všeobecného vzorca I



kde znamená

R¹ skupinu symbolu A, skupinu CF₃, CH₂F, CHF₂, C₂F₅, kyano-
skupinu, nitroskupinu, atóm halogénu, skupinu C≡CH alebo
skupinu -X-R⁴,

R² a R³ vždy na sebe nezávisle atóm vodíka, atóm halogénu, skupinu
symbolu A, skupinu -X-R⁴, kyanoskupinu, nitroskupinu, sku-
pinu CF₃, CH₂F, CHF₂, C₂F₅, CH₂CF₃, -SO_n-R⁶ alebo -SO₂NR⁴R⁵,
Ph alebo Het,

R⁴ atóm vodíka, skupinu symbolu A, cykloalkylovú skupinu
s 5 až 7 atómami uhlíka, cykloalkylmetylovú skupinu s 6
až 8 atómami uhlíka, skupinu CF₃, CH₂F, CHF₂, CH₂CF₃, Ph
alebo -CH₂-Ph,

R⁵ atóm vodíka alebo skupinu symbolu A, avšak

R⁴ a R⁵ dohromady tiež alkylénovú skupinu s 4 až 5 atómami uhli-
ka, pričom jedna CH₂ skupina môže byť tiež nahradená
atómom kyslíka, atómom síry, skupinou NH, N-A alebo
N-CH₂-Ph,

R⁶ skupinu symbolu A alebo Ph,

Het jednojadrovú alebo dvojjadrovú, nasýtenú, nenasýtenú
alebo aromatickú heterocyklickú skupinu s 1 až 4 atómami
dusíka, kyslíka a/alebo síry, viazanými cez atóm dusíka
alebo uhlíka, prípadne substituovanú jedným, dvoma alebo
tromi substituentmi zo súboru zahrňajúceho atóm halogénu,
trifluórmetylovú skupinu, skupinu symbolu A, -X-R⁴, ky-
anoskupinu, nitroskupinu a/alebo karbonylový kyslík,

A alkylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka,

- Hal atóm fluóru, chlóru, brómu alebo jódu,
- X atóm kyslíka, atóm síry alebo skupinu NR^5 ,
- Ph fenylovú skupinu prípadne substituovanú jedným, dvoma alebo tromi substituentmi zo súboru zahŕňajúceho skupinu symbolu A, OA, NR^4R^5 , Hal a trifluórmetylovú skupinu,
- n 1 alebo 2,

a jeho farmaceuticky vhodné soli.

Zistilo sa totiž, že nové zlúčeniny všeobecného vzorca I a ich fyziologicky vhodné soli pri dobrej znášateľnosti majú hodnotné farmakologické vlastnosti.

Nové zlúčeniny všeobecného vzorca I podľa vynálezu sú inhibítormi celulórných Na^+/H^+ antiporterov, to znamená účinnými látkami, ktoré brzdia mechanizmus výmeny Na^+/H^+ v bunkách (Düsing a kol., Med. Klin. 87, str. 378 až 384, 1992) a tým predstavujú antiarytmiká, ktoré sú obzvlášť vhodné na ošetrovanie arytmií, ku ktorým dochádza v dôsledku nedostatku kyslíka.

Zlúčeniny podľa vynálezu všeobecného vzorca I majú dobré kardioprotektívne pôsobenie a hodia sa preto osobitne pre ošetrovanie infarktu, pre profylaxiu infarktu a pre ošetrovanie angíny pectoris. Okrem toho sú zlúčeniny všeobecného vzorca I podľa vynálezu vhodné pre ošetrovanie všetkých patologických hypoxických a ischemických poškodení, takže sa môžu používať pre ošetrovanie primárnych a sekundárne spôsobených ochorení. Zlúčeniny všeobecného vzorca I podľa vynálezu sú vhodné rovnako pre preventívne ošetrovanie.

Na základe chrániaceho pôsobenia zlúčenín všeobecného vzorca I podľa vynálezu pri patologických hypoxických alebo ischemických

situáciách sú založené ďalšie možnosti použitia pri chirurgických zákrokoch na ochranu dočasne menej zásobovaných orgánov, pri transplantáciách orgánov na ochranu odoberaných orgánov, pri angioplastických cievnych alebo srdcových zásahoch, pri ischémiách nervového systému, pri terapii šokových stavov a na preventívne bránenie podstatnej hypertónie.

Okrem toho sa môžu zlúčeniny všeobecného vzorca I podľa vynálezu používať ako terapeutické činidlá pri ochoreniach podmienených bunecnou proliferáciou, ako sú arterioskleróza, diabetické pozdné komplikácie, nádorové ochorenia, fibrotické ochorenia osobitne pľúc, pečene a obličiek, ako tiež hypertrofia a hyperplázia orgánov. Navyše sú tieto zlúčeniny vhodné na diagnostické použitie pri zisťovaní ochorení, ktoré sú sprevádzané zvýšenou aktivitou Na^+/H^+ antiporterov, napríklad v erytrocytoch, trombocytoch alebo leukocytoch.

Pôsobenie zlúčenín podľa vynálezu sa môže zisťovať známymi spôsobmi, ktoré opísal napríklad N. Escobales a J. Figueroa (J. Membrane Biol, 120, str. 41 až 49, 1991) alebo L. Counillon, W. Scholz, H. J. Lang a J. Pouysségur (Mol. Pharmacol. 44, str. 1041 až 1045, 1993).

Ako pokusné zvieratá sú vhodné napríklad myši, potkany, morčatá, psi, mačky, opice alebo ošípané.

Zlúčeniny všeobecného vzorca I sa preto môžu používať ako účinné zložky liečiv v humánnej a vo veterinárnej medicíne. Okrem toho sa môžu používať ako medziprodukty pre výrobu ďalších liečivých účinných látok.

Vo všeobecnom vzorci I znamená symbol A alkylovú skupinu s rozvetveným alebo s nerozvetveným reťazcom s 1 až 6 atómami uhlíka, s výhodou skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka a predovšetkým skupinu s 1, 2 alebo 3 atómami uhlíka, ako sú skupina metylová a etylová,

ďalej s výhodou skupina propylová, izopropylová, butylová, izobutylová, ďalej s výhodou sek.-butylová, terc.-butylová, pentylová, izopentylová (3-metylbutylová), hexylová alebo izohexylová (4-metylpentylová) skupina.

Symbol R^1 znamená s výhodou skupinu symbolu A, pričom A má s výhodou hore uvedený význam, skupinu OA, alebo atóm halogénu, osobitne atóm brómu alebo chlóru. Ďalej tiež s výhodou znamená skupinu CH_2F , CHF_2 , trifluórmetylovú skupinu alebo skupinu C_2F_5 .

Symbol R^2 a R^3 znamená s výhodou na sebe nezávisle atóm vodíka, skupinu vzorca $A-SO_2$, A, trifluórmetylovú skupinu, atóm chlóru alebo brómu, kyanoskupinu alebo skupinu OA. Obzvlášťne výhodne znamená jeden z týchto dvoch symbolov skupinu vzorca CH_3-SO_2 , pričom druhý znamená s výhodou atóm vodíka. Jedna zo skupín symbolu R^2 a R^3 je s výhodou v polohe 3 alebo 5 benzoylguanidínovej skupiny. Obzvlášťne výhodná je tiež benzoylguanidínová skupina, ktorá má v polohe 3 metylsulfonylový zvyšok a v polohe 6 alkylovú skupinu, s výhodou metylovú alebo etylovú skupinu.

Symbol R^4 rovnako ako R^5 znamenajú s výhodou atóm vodíka alebo skupinu symbolu A.

Pokiaľ symboly R^4 a R^5 spolu dohromady znamenajú alkylénovú skupinu, je táto alkylénová skupina s výhodou nerozvetvená a ide s výhodou o skupinu $-(CH_2)_K$, kde znamená K 4 alebo 5; s výhodou však tiež znamenajú skupinu $-(CH_2)_2-O-(CH_2)_2-$, $-(CH_2)_2-NH-(CH_2)_2-$, $-(CH_2)_2-NA-(CH_2)_2-$, $-CH_2-O-(CH_2)_2-$, $-CH_2-NH-(CH_2)_2$ alebo $-CH_2-NA-(CH_2)_2-$ prípadne $-CO-(CH_2)_3-$, $-CO-(CH_2)_4-$ alebo $-CH_2-CO-(CH_2)_2-$.

Symbol Ph znamená s výhodou nesubstituovanú fenylovú skupinu alebo fenylovú skupinu s jedným substituentom zo súboru zahŕňajúceho atóm chlóru, atóm brómu, skupinu symbolu A, OA, amino-skupinu, skupinu vzorca NHA, NA_2 alebo trifluórmetylovú skupinu.

Symbol R⁶ znamená s výhodou skupinu symbolu A, najmä metylovú skupinu alebo s výhodou tiež nesubstituovanú fenylovú skupinu.

Symbol X znamená s výhodou atóm kyslíka alebo iminoskupinu.

Symbol Het znamená s výhodou skupinu 2- alebo 3-furylovú, 2- alebo 3-tienylovú, 1-, 2- alebo 3-pyrolylovú, 1-, 2-, 4- alebo 5-imidazolylovú, 1-, 3-, 4- alebo 5-pyrazolylovú, 2-, 4- alebo 5-oxazolylovú, 3-, 4- alebo 5-izoxazolylovú, 2-, 4- alebo 5-tiazolylovú, 3-, 4- alebo 5-izotiazolylovú, 2-, 3- alebo 4-pyridylovú, 2-, 4-, 5- alebo 6-pyrimidinylovú, ďalej s výhodou skupinu 1,2,3-triazol-1-, -4- alebo 5-ylovú, 1,2,4-triazol-1-, 3- alebo 5-ylovú, 1- alebo 5-tetrazolylovú, 1,2,3-oxadiazol-4- alebo 5-ylovú, 1,2,4-oxadiazol-3- alebo 5-ylovú, 1,3,4-tiadiazol-2- alebo -5-ylovú, 1,2,4-tiadiazol-3- alebo 5-ylovú, 1,2,3-tiadiazol-4- alebo -5-ylovú, 2-, 3-, 4-, 5- alebo 6-2H-tiopyranylovú, 2-, 3- alebo 4-4H-tiopyranylovú, 3- alebo 4-pyridazinylovú, pyrazinylovú, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- alebo 7-benzofurylovú, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- alebo 7-benzotienylovú, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- alebo 7-indolylovú, 1-, 2-, 4- alebo 5- benzimidazolylovú, 1-, 3-, 4-, 5-, 6- alebo 7-benzopyrazolylovú, 2-, 4-, 5-, 6- alebo 7-benzoxazolylovú, 3-, 4-, 5-, 6- alebo 7-benzizoxazolylovú, 2-, 4-, 5-, 6- alebo 7-benzitiazolylovú, 2-, 4-, 5-, 6- alebo 7-benzizotiazolylovú, 4-, 5-, 6- alebo 7-benz-2,1,3-oxadiazolylovú, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- alebo 8-chinolinyllovú, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- alebo 8-izochinolinyllovú, 1-, 2-, 3-, 4- alebo 9-karbazolylovú, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8- alebo 9-akridinylovú, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- alebo 8-cinolinyllovú, 2-, 4-, 5-, 6-, 7- alebo 8-chinazolinyllovú. Heterocyklické skupiny môžu byť rovnako čiastočne alebo plne hydrogenované. Symbol Het môže tiež napríklad znamenať skupinu 2,3-dihydro-2-, -3-, -4- alebo -5-furylovú, 2,5-dihydro-2-, -3-, -4- alebo -5-furylovú, tetrahydro-2- alebo -3-furylovú, 1,3-dioxolán-4-ylovú, tetrahydro-2- alebo -3-tienylovú, 2,3-dihydro-1-, -2-, -3-, -4- alebo -5-pyrolylovú, 2,5-dihydro-1-, -2-, -3-, -4- alebo -5-pyrolylovú, 1-, 2- alebo 3-pyrolidinylovú,

tetrahydro-1-, -2- alebo -4-imidazolylovú, 2,3-dihydro-1-, -2-, -3-, -4- alebo -5-pyrazolylovú, tetrahydro-1-, -3- alebo -4-pyrazolylovú, 1,4-dihydro-1-, -2-, -3- alebo -4-pyridylovú, 1,2,3,4-tetrahydro-1-, -2-, -3-, -4-, -5- alebo -6-pyridylovú, 1,2,3,6-tetrahydro-1-, -2-, -3-, -4-, -5- alebo -6-pyridylovú, 1-, 2-, 3- alebo 4-piperidinylovú, 2-, 3- alebo 4-morfolinylovú, tetrahydro-2-, -3- alebo -4-pyranylovú, 1,4-dioxanylovú, 1,3-dioxán-2-, -4- alebo -5-ylovú, hexahydro-1-, -3- alebo -4-pyridazinylovú, hexahydro-1-, -2-, -4- alebo -5-pyrimidinylovú, 1-, 2- alebo 3-piperazinylovú, 1,2,3,4-tetrahydro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- alebo -8-chinolinylovú, 1,2,3,4-tetrahydro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- alebo -8-izochinolinylovú skupinu.

Všeobecne platí, že všetky zvyšky, ktoré sa niekoľkokrát v zlúčenine vyskytujú, ako napríklad symbolu Het alebo Ph, môžu byť navzájom rovnaké alebo rôzne.

Vynález sa najmä týka zlúčenín všeobecného vzorca I, v ktorých aspoň jedna z hore uvedených skupín má aspoň jeden hore uvedený výhodný význam. Niektoré výhodné skupiny zlúčenín môžu byť vyjadrené nasledujúcimi všeobecnými vzorcami Ia až Ih, ktoré zodpovedajú všeobecnému vzorci I, pričom bližšie nešpecifikované skupiny majú význam, uvedený pri všeobecnom vzorci I, pričom však vo všeobecnom vzorci znamená

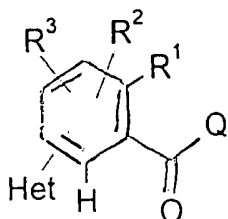
Ia R^1 atóm halogénu, skupinu symbolu A alebo aminoskupinu a R^2 skupinu $-SO_2-CH_3$ alebo $-SO_2NH_2$,

Ib R^1 skupinu symbolu A alebo atóm chlóru a R^2 skupinu $-SO_2-CH_3$,

Ic R^1 skupinu symbolu A a R^2 skupinu $-SO_2-CH_3$, pričom je skupina symbolu R^2 v polohe para alebo orto so zameraním na skupinu R^1

- Id Het je v para-polohe k amidoskupine a znamená nesubstituovanú alebo jednou alebo dvakrát skupinou symbolu A substituovanú 1-imidazolylovú skupinu,
- Ie Het má výhodný význam uvedený pre zlúčeninu všeobecného vzorca Id a R^2 znamená skupinu $-SO_2-A$ a je v meta-polohe k amidoskupine,
- If Het nesubstituovanú alebo jednou skupinou symbolu A alebo hydroxylovou skupinou substituovanú skupinu 1-pyrolylovú, 1-pyrolidinylovú, 1-piperidinylovú alebo 1-piperazinylovú a R^2 skupinu $-SO_2A$ a je v meta-polohe k amidoskupine
- Ig Het skupinu 1-pyridylovú, oxodihydropyridylovú alebo benzimidazolylovú a je v polohe para ku guanidínkarbonylovej skupine, R^2 skupinu $-SO_2A$ a R^3 atóm vodíka,
- Ih R^1 znamená atóm halogénu a Het má výhodný význam, uvedený pre všeobecný vzorec Id až Ig.

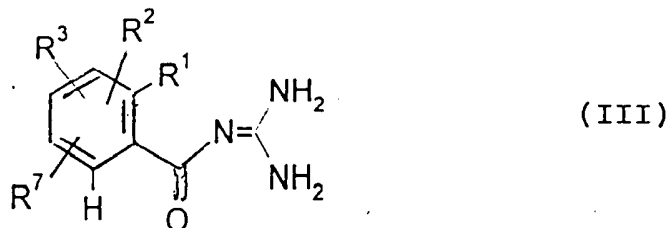
Spôsob prípravy heterocyklylbenzoylguanidínu všeobecného vzorca I a jeho soli spočíva podľa vynálezu v tom, že sa necháva reagovať s guanidínom zlúčenina všeobecného vzorca II



(II)

kde R^1 , R^2 , R^3 a Het majú hore uvedený význam a kde znamená Q atóm chlóru alebo brómu, skupinu OA, O-CO-A, O-CO-Ph, OH alebo inú reaktívnu hydroxylovú, esterifikovanú skupinu prípadne ľahko nukleofilne substituovanú uvoľňovanú skupinu,

alebo sa benzoylguanidín všeobecného vzorca III



kde R^1 , R^2 a R^3 majú hore uvedený význam a kde znamená R^7 atóm fluóru, chlóru, brómu, jódu alebo vodíka,

necháva reagovať s heterocyklickou zlúčeninou všeobecného vzorca IV



kde Het má hore uvedený význam a kde znamená

D atóm vodíka, skupinu vzorca $B(OH)_2$, skupinu trialkylsilylovú kation alkalického kovu alebo amóniovú skupinu alebo ľahko nahraditeľnú anorganokovovú skupinu,

alebo sa zlúčenina všeobecného vzorca I, kde jednotlivé symboly majú hore uvedený význam, avšak miesto jedného alebo niekoľkých atómov vodíka má jednu alebo niekoľko redukovateľných skupín a/alebo jednu alebo niekoľko prídavných väzieb C-C- a/alebo C-N, spracováva redukčným prostriedkom,

alebo sa zlúčenina všeobecného vzorca I, kde jednotlivé symboly majú hore uvedený význam, avšak miesto jedného alebo niekoľkých atómov vodíka má jednu alebo niekoľko solvolyzovateľných skupín, spracováva solvolyzačným prostriedkom

a/alebo sa získaná zásada všeobecného vzorca I spracovaním kyselinou premieňa na svoju soľ.

Zlúčeniny všeobecného vzorca I sa pripravujú známymi spôsobmi, ktoré sú opísané v literatúre (napríklad v štandard-

ných publikáciách ako Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Georg-Thieme Verlag, Stuttgart; Organic Reactions, John Wiley & Sons, Inc. New York; hore uvedená prihláška vynálezu), a to za reakčných podmienok, ktoré sú pre menované reakcie známe a vhodné. Pritom sa môžu tiež používať známe, tu bližšie neopísované varianty.

Východiskové látky sa môžu prípadne vytvárať tiež in situ tak, že sa z reakčnej zmesi neizolujú, ale sa ihneď nechávajú ďalej reagovať na zlúčeniny všeobecného vzorca I.

S výhodou sa zlúčeniny všeobecného vzorca I pripravujú tak, že aktivovaný derivát karboxylovej kyseliny všeobecného vzorca II, kde Q najmä s výhodou znamená atóm chlóru alebo skupinu $-O-CH_3$, necháva reagovať s guanidínom. Osobitne sú vhodné varianty reakcie, pri ktorých sa voľná karboxylová kyselina všeobecného vzorca II (Q znamená hydroxylovú skupinu) necháva reagovať známym spôsobom na príslušný aktivovaný derivát, ktorý sa potom priamo bez izolácie necháva reagovať s guanidínom. Spôsoby, pri ktorých je medziizolácia postrádateľná, sú napríklad aktivácia karbonylimidazolom, dicyklohexylkarbodiimidom alebo varianta Mukayama (Angew. Chem. 91, str. 788 až 812, 1979).

Karboxylové kyseliny všeobecného vzorca II sa pripravujú napríklad nukleofilnou aromatickou substitúciou z vhodných derivátov kyseliny benzoovej alebo reakciou so zodpovedajúcimi heterocyklylovými kyselinami bóru alebo s ich esterami všeobecného vzorca IV. Reakcia sa uskutočňuje podobne ako reakcia zlúčenín všeobecného vzorca III a IV, ktorá bude ďalej opísaná.

Osobitne výhodnými zlúčeninami všeobecného vzorca IV sú napríklad deriváty 2-, 3- alebo 4-hydroxypyridínu, ktoré majú prípadne ďalšie substituenty, ďalej tiež deriváty piperidínu, piperazínu, benzimidazolu, imidazolu, pyrazínu, pyrimidínu alebo pyridazínu. Osobitne sú ako reakčné partneri všeobecného vzorca IV

vhodné trimetylsilylové deriváty, soli alkalických kovov alebo deriváty kyseliny bóru prípadne estery uvedených heterocyklov.

Reakcia reaktívneho derivátu karboxylovej kyseliny všeobecného vzorca II s guanidínom sa vykonáva známym spôsobom, s výhodou v protickom alebo aprotickom polárnom alebo nepolárnom inertnom organickom rozpúšťadle.

Vhodné rozpúšťadlá pre reakciu zlúčenín všeobecného vzorca III a IV budú uvedené. Osobitne výhodnými rozpúšťadlami sú však metanol, tetrahydrofurán, dimetoxetán, dioxán alebo ich zmesi a tiež voda. Reakčná teplota je napríklad 20 C až teplota varu použitého rozpúšťadla. Reakcia sa vykonáva počas 15 minút až 12 hodín. Je účelné používať pri reakcii činidlá viazajúce kyselinu. Vhodné sú všetky zásady, ktoré samotnú reakciu nerušia. Osobitne vhodné je však použitie anorganických zásad, ako je uhličitan draselný alebo organických zásad, ako je trietylamín alebo pyridín alebo je možné použiť guanidín v nadbytku.

Zlúčeniny všeobecného vzorca I sa ďalej môžu pripravovať tak, že sa necháva reagovať benzoylguanidín všeobecného vzorca III so zlúčeninou všeobecného vzorca IV, kde jednotlivé symboly majú hore uvedený význam. Východiskové látky všeobecného vzorca III sa môžu jednoduchým spôsobom pripravovať reakciou zodpovedajúcim spôsobom substituovanej kyseliny benzoovej alebo z nej odvodených reaktívnych derivátov kyseliny, napríklad z halogenidov, esterov alebo anhydridov kyseliny, s guanidínom za reakčných podmienok, ktoré sú známe a bežné pre prípravu amidu. Osobitne vhodné sú opäť také varianty reakcie, ktoré boli hore uvedené pre reakciu zlúčenín všeobecného vzorca II s guanidínom.

Zlúčeniny všeobecného vzorca IV sú rovnako známe ako ich spôsoby prípravy. Pokiaľ nie sú známe, môžu sa pripravovať známymi spôsobmi.

Príprava zlúčenín všeobecného vzorca II, rovnako ako reakcia zlúčenín všeobecného vzorca III so zlúčeninou všeobecného vzorca IV sa uskutočňuje známym spôsobom, s výhodou v protickom alebo v aprotickom polárnom inertnom organickom rozpúšťadle.

Podľa vhodnej varianty sa však reakčné zložky nechávajú vzájomne reagovať priamo bez prítomnosti rozpúšťadla.

Pri príprave zlúčenín všeobecného vzorca II alebo pri reakcii zlúčenín všeobecného vzorca III so zlúčeninami všeobecného vzorca IV je rovnako účelné pracovať v prítomnosti zásady alebo nadbytku zásaditých zložiek. Ako zásady sú výhodné napríklad hydroxidy, uhličitany a alkoholáty alkalických kovov alebo kovov alkalických zemín alebo organické zásady ako sú trietylamín alebo pyridín, ktoré sa tiež môžu používať v nadbytku a potom zároveň pôsobia tiež ako rozpúšťadlá.

Ako inertné rozpúšťadlá sú vhodné najmä alkoholy, ako metanol, etanol, izopropanol, n-butanol alebo terc.-butanol; étery, ako je dietyléter, diizopropyléter, tetrahydrofurán (THF) alebo dioxán; glykolétery, ako je etylénglykolmono-metyléter alebo etylénglykolmonoetyléter (metylglykol alebo etylglykol), etylénglykoldimetyléter (diglyme); ketóny, ako je acetón alebo butanón; nitrily, ako je acetonitril; nitrozlúčeniny, ako je nitrometán alebo nitrobenzén; estery, ako je etylacetát alebo hexametyltriamid kyseliny fosforečnej; sulfoxidy, ako je dimetylsulfoxid (DMSO); chlórované uhľovodíky, ako je dichlórmetán, chloroform, trichlóretylén, 1,2-dichlóretán alebo tetrachlórmetán; uhľovodíky, ako je benzén, toluén alebo xylén. Okrem toho môžu prichádzať do úvahy tiež vzájomné zmesi týchto rozpúšťadiel.

Zlúčeniny všeobecného vzorca I sa ďalej môžu získať tak, že sa uvoľňujú zo svojich funkčných derivátov solvolýzou najmä hydrolyzou alebo hydrogenolýzou.

Výhodnými východiskovými látkami pre solvolýzu prípadne pre hydrogenolýzu sú zlúčeniny, ktoré inak zodpovedajú všeobecnému vzorci I, majú však miesto jednej alebo niekoľkých voľných aminoskupín a/alebo hydroxylových skupín zodpovedajúce chránené aminoskupiny a/alebo hydroxylové skupiny, s výhodou zlúčeniny, ktoré miesto atómu vodíka, ktorý je viazaný s atómom dusíka, majú skupinu chrániacu aminoskupinu, najmä potom zlúčeniny, ktoré miesto NH-skupiny majú skupinu R-N, kde znamená R skupinu chrániacu aminoskupinu a/alebo zlúčeniny, ktoré majú miesto atómu vodíka hydroxylovej skupiny skupinu chrániacu hydroxylovú skupinu, napríklad zlúčeniny, ktoré inak zodpovedajú všeobecnému vzorci I, majú však miesto skupiny -COOH, skupinu -COOR", kde znamená R" skupinu chrániacu hydroxylovú skupinu.

V molekule východiskovej látky môže byť i niekoľko rovnakých alebo rôznych chránených aminoskupín a/alebo hydroxylových skupín. V prípade, keď sú chrániace skupiny navzájom odlišné, môžu byť v mnohých prípadoch selektívne odštepované.

Výraz "skupina chrániaca aminoskupinu" je všeobecne známy a ide o skupiny, ktoré sú vhodné k ochrane (k blokovaniu) aminoskupiny pred chemickými reakciami, ktoré sú však ľahko odstrániteľné, keď je žiadúca reakcia na inom mieste molekuly vykonaná. Typické pre také skupiny sú najmä nesubstituované alebo substituované skupiny acylové, arylové (napríklad skupina 2,4-dinitrofenylová (DNP)), aralkoxymetylové (napríklad benzyloxymetylová (BOM)) alebo aralkylové (napríklad benzylová, 4-nitrobenzylová, trifenylmetylová). Pretože sa skupiny, chrániace aminoskupinu, po žiadúcej reakcii (alebo reakčnom sledu) odstraňujú, nemá ich druh a veľkosť rozhodujúci význam. Výhodné sú však skupiny s 1 až 20 a najmä s 1 až 8 atómami uhlíka. Výraz "acylová skupina" je tu vždy mienený v najširšom slova zmysle. Zahŕňa acylové skupiny odvodené od alifatických, aralifatických, aromatických alebo heterocyklických karboxylových alebo sulfónových kyselín, ako najmä skupiny alkoxykarbonylové, aryloxykarbonylové a predovšetkým aralko-

xykarbonylové. Ako príklady takých acylových skupín sa uvádzajú skupiny alkanoylové ako acetylová, propionyllová, butyrylová skupina; aralkanoylové ako fenylacetylová skupina; aroylové ako benzylová alebo toluylová skupina; aryloxyalkanoylové ako fenoxycetylová skupina; alkoxykarbonylové, ako skupina metoxykarbonylová, etoxykarbonylová, 2,2,2-trichlóretoxykarbonylová; izopropoxykarbonylová; terc.-butoxykarbonylová (BOC), 2-jódetoxykarbonylová; aralkoxykarbonylové ako skupina benzyloxykarbonylová (CBZ), 4-metoxybenzyloxykarbonylová a 9-fluórenylmetoxykarbonylová (Fmoc) skupina. Výhodnými skupinami, chrániacimi aminoskupinu, sú skupiny BOC, DNP a BOM, ďalej CBZ, benzylová a acetylová skupina.

Výraz "skupina chrániaca hydroxyskupinu" je všeobecne rovnako známy a ide o skupiny, ktoré sú vhodné k ochrane (k blokovaniu) hydroxyskupiny pred chemickými reakciami, ktoré sú však ľahko odstrániteľné, keď je žiadúca reakcia na inom mieste molekuly vykonaná. Typické pre také skupiny sú hore uvedené nesubstituované alebo substituované skupiny arylové, aralkylové alebo acylové ďalej tiež skupiny alkylové. Pretože sa skupiny, chrániace hydroxyskupinu, po žiadúcej reakcii (alebo reakčnom sledu) odstraňujú, nemá ich druh a veľkosť rozhodujúci význam. Výhodnými sú však skupiny s 1 až 20 a najmä s 1 až 10 atómami uhlíka. Ako príklady skupín chrániacich hydroxylovú skupinu, sa uvádzajú skupina terc.-butylová, benzylová, p-nitrobenzylová, p-toluolsulfonylová a acetylová, pričom sú osobitne výhodnými skupina benzylová a acetylová.

Ako východiskové látky používané funkčné deriváty zlúčenín všeobecného vzorca I sa môžu pripravovať známymi spôsobmi, ktoré sú známe zo štandardnej literatúry a z hore uvedenej príhlášky vynálezu, napríklad reakciou zlúčenín, ktoré zodpovedajú všeobecnému vzorci II a III, pričom však aspoň jedna z týchto zlúčenín obsahuje chrániacu skupinu miesto atómu vodíka.

Uvoľňovanie zlúčenín všeobecného vzorca I z jej funkčných derivátov sa darí - podľa použitej chrániacej skupiny - napríklad silnými kyselinami, účelne kyselinou trifluóroctovou alebo chloristou, avšak tiež inými silnými anorganickými kyselinami, ako kyselinou chlorovodíkovou alebo sírovou, silnými karboxylovými kyselinami ako kyselinou trichlóroctovou alebo sulfónovými kyselinami ako kyselinou benzénsulfónovou alebo toluénsulfónovou. Prítomnosť prídavného inertného rozpúšťadla je možná, avšak nie vždy nutná.

Ako inertné rozpúšťadla sú vhodné organické napríklad karboxylové kyseliny, ako je kyselina octová, étery, ako je tetrahydrofurán (THF) alebo dioxán, amidy, ako je dimetylformamid, halogénované uhľovodíky, ako je dichlórmetán, ďalej tiež alkoholy, ako je metanol, etanol alebo izopropanol ako tiež voda. Do úvahy môžu prichádzať tiež zmesi týchto rozpúšťadiel. Kyselina trifluóroctová sa s výhodou používa v nadbytku bez prísady ďalších rozpúšťadiel, kyselina chloristá vo forme zmesi kyseliny octovej a 70% kyseliny chloristej v pomere 9 : 1. Reakčná teplota pre odštiepenie je účelne približne 0° až približne 50 °C, s výhodou 15 až 30 °C (teplota miestnosti).

BOC-skupina sa môže napríklad s výhodou odštiepovať 40% kyselinou trifluóroctovou v dichlórmetáne alebo približne 3 až 5 n kyselinou chlorovodíkovou v dioxáne pri teplote 15 až 60 °C, FMOC-skupina 5 až 20% roztokom dimetylamínu, dietylamínu alebo piperidínu v dimetylformamide pri teplote 15 až 50 °C. Odštiepovanie DNP-skupiny sa darí napríklad tiež približne 3 až 10% roztokom 2-merkaptóetanolu v systéme dimetylformamid/voda pri teplote 15 až 30 °C.

Hydrogenolyticky odstrániteľné chrániace skupiny (napríklad skupiny BOM, CBZ alebo skupina benzylová) sa môžu odštiepovať napríklad spracovaním vodíkom v prítomnosti katalyzátora (napríklad katalyzátora na báze ušľachtitého kovu, ako paládium, účelne na

nosiči, ako na uhlí). Ako rozpúšťadlá sa hodia hore uvedené rozpúšťadlá, najmä napríklad alkoholy, ako metanol alebo etanol alebo amidy ako dimetylformamid. Hydrogenolýza sa spravidla uskutočňuje pri teplote približne 0 až 100 °C, za tlaku približne 0,1 až 20 MPa, s výhodou pri teplote 20 až 30 °C, za tlaku približne 0,1 až 1 MPa. Hydrogenolýza CBZ skupiny sa darí napríklad dobre na 5 až 10% paladiu na uhlí v metanole pri teplote 20 až 30 °C.

Zásada všeobecného vzorca I sa môže kyselinou premieňať v príslušnú adičnú soľ s kyselinou. Pre túto reakciu prichádzajú do úvahy najmä kyseliny, ktoré poskytujú fyziologicky nezávadné soli. Môžu sa používať anorganické kyseliny, ako sú kyselina sírová, dusičná, halogenovodíkové kyseliny, ako chlorovodíková alebo bromovodíková, fosforečné kyseliny, ako kyselina ortofosforečná, sulfamínová kyselina a organické kyseliny, najmä alifatické, alicyklické, aralifatické, aromatické alebo heterocyklické jednosýtné alebo niekoľkosýtné karboxylové, sulfónové alebo sírové kyseliny, ako sú kyselina mravčia, octová, propiónová, pivalová, dietyloctová, malónová, jantárová, pimelová, fumarová, maleínová, mliečna, vínna, jablčná, benzoová, salicylová, 2-fenylpropiónová, alebo 3-fenylpropiónová, citrónová, glukónová, askorbová, nikotínová, izonikotínová, metánsulfónová, etánsulfónová, etándisulfónová, 2-hydroxyetánsulfónová, benzénsulfónová, p-toluénsulfónová, naftalénmonosulfónová a naftaléndisulfónová a laurylsírová kyselina.

Zlúčeniny všeobecného vzorca I a ich fyziologicky nezávadné soli sa môžu používať pre výrobu farmaceutických prostriedkov, najmä nechemickou cestou. Za týmto účelom sa môžu premieňať na vhodnú dávkovaciú formu s aspoň jedným pevným alebo kvapalným a/alebo polokvapalným nosičom alebo pomocnou látkou a prípadne v zmesi s jednou alebo s niekoľkými inými účinnými látkami.

Vynález sa preto tiež týka prostriedkov, farmaceutických prostriedkov, obsahujúcich aspoň jednu zlúčeninu všeobecného vzorca I, a/alebo jej fyziologicky vhodnou soľ.

Tieto prostriedky podľa vynálezu sa môžu používať ako liečivá v humánnej a vo veterinárnej medicíne. Ako nosiče prichádzajú do úvahy anorganické alebo organické látky, ktoré sú vhodné pre enterálne (napríklad orálne) alebo pre parenterálne alebo topické podávanie a ktoré nereagujú so zlúčeninami všeobecného vzorca I, ako sú napríklad voda, rastlinné oleje, benzylalkoholy, polyetylén glykoly, glycerín triacetát, želatína, uhľohydráty, ako laktóza alebo škroby, stearát horečnatý, mastenec, lanolín a vazelína. Pre orálne použitie sa hodia najmä tablety, dražé, kapsuly, sirupy, šťavy alebo kvapky, pre rektálne použitie čapíky, pre parenterálne použitie roztoky, najmä olejové alebo vodné roztoky, ďalej suspenzie, emulzie alebo implantáty, pre topické použitie masti, krémy, pasty, vodičky, gély, spreje, peny, aerosoly, roztoky (napríklad roztoky v alkoholoch, ako v etanole alebo v izopropanole, v acetonitrile, v dimetylformamide, v dimetylacetamide, v 1,2-propándiole alebo v ich vzájomných zmesiach a/alebo s vodou) alebo púdre. Zlúčeniny podľa vynálezu sa tiež môžu lyofilizovať a získané lyofilizáty sa môže napríklad používať pre prípravu vstrekovateľných prostriedkov.

Osobitne pre topické použitie prichádzajú do úvahy tiež lipozomálne prostriedky. Prostriedky sa môžu sterilizovať a/alebo môžu obsahovať pomocné látky, ako sú zvlhčujúce činidlá, konzervačné, stabilizačné činidlá a/alebo namáčačdlá, emulgátory, soli na ovplyvnenie osmotického tlaku, tlmivé roztoky, farbivá, chuťové prísady a/alebo aromatické látky. Prípadne, môžu obsahovať ešte jednu ďalšiu alebo ešte niekoľko ďalších účinných látok, ako sú napríklad vitamíny.

Zlúčeniny všeobecného vzorca I a ich fyziologicky nezávadné soli sa môžu podávať ľuďom alebo zvieratám, najmä cicavcom, ako

sú opice, psi, mačky, potkany alebo myši a môžu sa používať pre terapeutické ošetrovanie ľudských alebo zvieracích tel a pre boj s chorobami, najmä pre terapiu a/alebo profylaxiu porúch kardiovaskulárneho systému. Hodia sa preto na ošetrovanie arytmií, najmä pokiaľ sú tieto vyvolávané nedostatkom kyslíka, angíny pectoris, infarktov, ischémií nervového systému, napríklad mŕtvici alebo edému mozgu, šokových stavov a na preventívne ošetrovanie.

Zlúčeniny všeobecného vzorca I sa ďalej môže používať ako terapeutiká v prípadoch, kedy má význam proliferácia buniek, ako pri arterioskleróze, diabetických pozdnych komplikáciách, nádorových ochoreniach, fibrózach ako tiež pri orgánových hypertrofiách a hyperpláziách.

Zlúčeniny všeobecného vzorca I podľa vynálezu sa spravidla používajú v dávkach podobných ako známe antiarytmiká, napríklad aprindín, s výhodou v dávke približne 0,01 až 5 mg, najmä 0,02 až 0,5 mg na dávkovaciu jednotku. Denná dávka je približne 0,0001 až 0,1 a najmä 0,0003 až 0,01 mg/kg telesnej hmotnosti. Určitá dávka pre každého jednotlivého pacienta závisí od najrôznejších faktorov, napríklad od účinnosti určitej použitej zlúčeniny, od veku, telesnej hmotnosti, všeobecného zdravotného stavu, pohlavia, nákladov, od okamihu a cesty podania, od rýchlosti vylučovania, od kombinácie liečiv a od závažnosti určitého ochorenia. Výhodné je orálne podávanie.

Výraz "všeobecné spracovanie v nasledujúcich príkladoch praktického rozpracovania znamená:

Prípadne sa pridáva voda, reakčná zmes sa extrahuje organickým rozpúšťadlom, ako etylacetátom, uskutočňuje sa oddelenie, vysušenie organickej fázy síranom sodným, filtrácia, odparenie a čistenie chromatografiou a/alebo kryštalizáciou.

Vynález objasňujú, avšak v žiadnom zmysle neobmedzujú, nasledujúce príklady praktického rozpracovania.

Príklady rozpracovania vynálezu

Príklad 1

Mieša sa roztok 2,54 g guanidínu a 2,41 g metylesteru 2-metyl-4-(1-imidazolyl)-5-metylsulfonylbenzoovej kyseliny [získateľný reakciou 2-metyl-4-chlór-5-metylsulfonylbenzoovej kyseliny s imidazolom v prítomnosti hydridu sodného v metylpyrolidóne a následnou esterifikáciou] v 20 ml metanolu počas troch hodín pri teplote 50 °C. Reakčná zmes sa zmieša s vodou, vzniknutý surový produkt sa odsaje a prekryštalizuje z metanolu a tak sa získa N-diaminometylén-2-metyl-4-(1-imidazolyl)-5-metylsulfonylbenzamid s teplotou topenia 236 °C.

Analogicky sa získa reakciou guanidínu

s metylesterom 2-chlór-4-(1-imidazolyl)-5-metylsulfonylbenzoovej kyseliny N-diaminometylén-2-chlór-4-(1-imidazolyl)-5-metylsulfonylbenzamid s teplotou topenia 220 °C,

s metylesterom 2-etyl-4-(1-piperidinylyl)-5-metylsulfonylbenzoovej kyseliny N-diaminometylén-2-etyl-4-(1-piperidinylyl)-5-metylsulfonylbenzamid,

s metylesterom 2-metyl-4-(1-piperidinylyl)-5-metylsulfonylbenzoovej kyseliny N-diaminometylén-2-metyl-4-(1-piperidinylyl)-5-metylsulfonylbenzamid s teplotou topenia 224 °C,

s metylesterom 2-metyl-4-(4-aminopiperidino)-5-metylsulfonylbenzoovej kyseliny N-diaminometylén-2-metyl-4-(4-aminopiperidino)-5-metylsulfonylbenzamid s teplotou topenia 305 až 310 °C (dihydrochlorid),

s metylesterom 2-chlór-4-(4-aminopiperidino)-5-metylsulfonylbenzoovej kyseliny N-diaminometylén-2-chlór-4-(4-aminopiperidino)-5-metylsulfonylbenzamid s teplotou topenia 302 až 305 °C (dihydrochlorid),

s metylesterom 2-chlór-4-(5-pyrimidinyl)-5-metylsulfonylbenzoovej kyseliny N-diaminometylén-2-chlór-4-(5-pyrimidinyl)-5-metylsulfonylbenzamid,

s metylesterom 2-chlór-4-(2-pyridazinyl)-5-metylsulfonylbenzoovej kyseliny N-diaminometylén-2-chlór-4-(2-pyridazinyl)-5-metylsulfonylbenzamid,

s metylesterom 2-chlór-4-(3-pyridazinyl)-5-metylsulfonylbenzoovej kyseliny N-diaminometylén-2-chlór-4-(3-pyridazinyl)-5-metylsulfonylbenzamid,

s metylesterom 2-chlór-4-(4-pyridazinyl)-5-metylsulfonylbenzoovej kyseliny N-diaminometylén-2-chlór-4-(4-pyridazinyl)-5-metylsulfonylbenzamid,

s metylesterom 2-metyl-4-(1,6-dihydro-6-oxo-3-pyridazinyl)-5-metylsulfonylbenzoovej kyseliny N-diaminometylén-2-metyl-4-(1,6-dihydro-6-oxo-3-pyridazinyl)-5-metylsulfonylbenzamid,

s metylesterom 2-chlór-4-(1,6-dihydro-6-oxo-3-pyridazinyl)-5-metylsulfonylbenzoovej kyseliny N-diaminometylén-2-chlór-4-(1,6-dihydro-6-oxo-3-pyridazinyl)-5-metylsulfonylbenzamid,

s metylesterom 3-etyl-4-(1,6-dihydro-6-oxo-3-pyridazinyl)-5-metylsulfonylbenzoovej kyseliny N-diaminometylén-3-etyl-4-(1,6-dihydro-6-oxo-3-pyridazinyl)-5-metylsulfonylbenzamid,

- s metylesterom 2-amino-4-(1,6-dihydro-6-oxo-3-pyridazinyl)-5-metylsulfonylbenzoovej kyseliny N-diaminometylén-2-amino-4-(1,6-dihydro-6-oxo-3-pyridazinyl)-5-metylsulfonylbenzamid,
- s metylesterom 2-fluór-4-(1,4-dihydro-4-oxo-1-pyridyl)-5-metylsulfonylbenzoovej kyseliny N-diaminometylén-2-fluór-4-(1,4-dihydro-4-oxo-1-pyridyl)-5-metylsulfonylbenzamid,
- s metylesterom 2-chlór-4-(2-pyridyl)-5-metylsulfonylbenzoovej kyseliny N-diaminometylén-2-chlór-4-(2-pyridyl)-5-metylsulfonylbenzamid,
- s metylesterom 2-chlór-4-(3-pyridyl)-5-metylsulfonylbenzoovej kyseliny N-diaminometylén-2-chlór-4-(3-pyridyl)-5-metylsulfonylbenzamid,
- s metylesterom 2-chlór-4-(4-pyridyl)-5-metylsulfonylbenzoovej kyseliny N-diaminometylén-2-chlór-4-(4-pyridyl)-5-metylsulfonylbenzamid,
- s metylesterom 2-metyl-4-(1,4-dihydro-4-oxo-1-pyridyl)-5-metylsulfonylbenzoovej kyseliny N-diaminometylén-2-metyl-4-(1,4-dihydro-4-oxo-1-pyridyl)-5-metylsulfonylbenzamid,
- s metylesterom 2-chlór-4-(1,4-dihydro-4-oxo-1-pyridyl)-5-metylsulfonylbenzoovej kyseliny N-diaminometylén-2-chlór-4-(1,4-dihydro-4-oxo-1-pyridyl)-5-metylsulfonylbenzamid,
- s metylesterom 2-etyl-4-(1,4-dihydro-4-oxo-1-pyridyl)-5-metylsulfonylbenzoovej kyseliny N-diaminometylén-2-etyl-4-(1,4-dihydro-4-oxo-1-pyridyl)-5-metylsulfonylbenzamid,
- s metylesterom 2-amino-4-(1,4-dihydro-4-oxo-1-pyridyl)-5-metylsulfonylbenzoovej kyseliny N-diaminometylén-2-amino-4-

(1,4-dihydro-4-oxo-1-pyridyl)-5-metylsulfonylbenzamid,
s metylesterom 2-propyl-4-(1,4-dihydro-4-oxo-1-pyridyl)-5-
metylsulfonylbenzoovej kyseliny N-diaminometylén-2-propyl-4-
(1,4-dihydro-4-oxo-1-pyridyl)-5-metylsulfonylbenzamid.

Príklad 2

4 g N-diaminometylén-2-metyl-4-(1-imidazolyl)-5-metylsul-
fonylbenzamid [pripraviteľného spôsobom podľa príkladu 1] sa
spracováva počas jednej hodiny 1 molárnym vodným roztokom kyse-
liny chlorovodíkovej a vysuší sa vymrazovaním. Tak sa získa N-dia-
minometylén-2-metyl-4-(1-imidazolyl)-5-metylsulfonylbenzamid vo
forme dihydrochloridu.

Obdobne sa získa spracovaním vodnou kyselinou chlorovodíko-
vou a vymrazovaním a vysušením

z N-diaminometylén-2-chlór-4-(1-imidazolyl)-5-metylsulfonyl-
benzamid dihydrochlorid,

z N-diaminometylén-2-metyl-4-(1-piperidinyly)-5-metylsulfonyl-
benzamid hydrochlorid s teplotou topenia 247 °C,

z N-diaminometylén-2-metyl-4-(4-metyl-1-imidazolyl)-5-metyl-
sulfonylbenzamid dihydrochlorid s teplotou topenia 236 °C.

Príklad 3

Mieša sa roztok 4,2 g s metylesterom 2-metyl-4-(3-hydro-
xy-1-piperidinyly)-5-metylsulfonylbenzoovej kyseliny [získateľný
reakciou 3-hydroxypiperidínu s 2-metyl-4-chlór-5-metylsulfonyl-
benzoovou kyselinou a následnou esterifikáciou] a 3,89 g guanidínu
v 20 ml metanolu počas troch hodín pri teplote 50 °C. Po ochladiení
sa pridá voda, jednu hodinu sa ďalej mieša a vytvorená zrazenina

sa odsaje. Po prekryštalizovaní zo systému acetón/metanol sa získa N-diaminometylén-2-metyl-4-(3-hydroxy-1-piperidiny)-5-metylsulfonylbenzamid s teplotou topenia 194 až 196 °C.

Podobne sa získa reakciou guanidínu

s metylesterom 2-chlór-4-(3-hydroxy-1-piperidiny)-5-metylsulfonylbenzoovej kyseliny N-diaminometylén-2-chlór-4-(3-hydroxy-1-piperidiny)-5-metylsulfonylbenzamid s teplotou topenia 170 °C,

s metylesterom 2-amino-4-(3-hydroxy-1-piperidiny)-5-metylsulfonylbenzoovej kyseliny N-diaminometylén-2-amino-4-(3-hydroxy-1-piperidiny)-5-metylsulfonylbenzamid s teplotou topenia 232 až 233 °C,

s metylesterom 2-etyl-4-(3-hydroxy-1-piperidiny)-5-metylsulfonylbenzoovej kyseliny N-diaminometylén-2-etyl-4-(3-hydroxy-1-piperidiny)-5-metylsulfonylbenzamid s teplotou topenia 222 až 225 °C.

Príklad 4

Zahrievaním na teplote 135 °C sa udržiava počas 5 hodín v uzavrenej trubici 3g N-diaminometylén-2-etyl-4-chlór-5-metylsulfonylbenzamid [získateľného reakciou metylesteru 2-etyl-4-chlór-5-metylsulfonylbenzoovej kyseliny s guanidínom] s 30 ml 4-trimetylsilylpyridínu v prítomnosti 3 g uhličitanu draselného. Po ochladení sa nadbytok silylpyridínu oddekuje, zvyšok sa zmieša s éterom a odsaje sa. Nakoniec sa pevný zvyšok rozpustí v metanole a chromatografuje sa na silikagélu (pri použití ako elučného činidla systém etylacetát/metanol). Po prekryštalizovaní z izopropanolu a etanolu sa získa N-diaminometylén-2-etyl-4-(1,4-dihydro-4-oxo-1-pyridyl)-5-metylsulfonylbenzamid s teplotou topenia 261 až 263 °C.

Príklad 5

Spracováva sa 2,1 g N-diaminometylén-2-etyl-4-(1,4-dihydro-4-oxo-1-pyridyl)-5-metylsulfonylbenzamidu [získateľného spôsobom podľa príkladu 4] počas jednej hodiny 1 molárnym vodným roztokom kyseliny chlorovodíkovej a nakoniec sa vysuší vymrazovaním. Tak sa získa N-diaminometylén-2-etyl-4-(1,4-dihydro-4-oxo-1-pyridyl)-5-metylsulfonylbenzamidhydrochlorid s teplotou topenia vyššou ako 270 °C.

Príklad 6

Obdobne ako podľa príkladu 1 sa získa reakciou guanidínu s metylesterom 2,3-dimetyl-4-(1-imidazolyl)-5-metylsulfonylbenzoovej kyseliny [pripraviteľným reakciou 2-metyl-4-chlór-5-metylsulfonylbenzoovej kyseliny s 1-trimetylsilyl-2-metylimidazolom a následnou esterifikáciou] N-diaminometylén-2,3-dimetyl-4-(1-imidazolyl)-5-metylsulfonylbenzamid s teplotou topenia 249 °C.

Obdobne sa získa reakciou guanidínu

s metylesterom 2-metyl-4-(4-metyl-1-imidazolyl)-5-metylsulfonylbenzoovej kyseliny N-diaminometylén-2-metyl-4-(4-metyl-1-imidazolyl)-5-metylsulfonylbenzamid,

s metylesterom 2,3,4-trimetyl-5-(1-pyrolyl)-5-metylsulfonylbenzoovej kyseliny N-diaminometylén-2,3,4-trimetyl-5-(1-pyrolyl)-5-metylsulfonylbenzamid s teplotu topenia 205 až 206 °C,

s metylesterom 2-metyl-4-(2-metyl-1-imidazolyl)-5-metylsulfonylbenzoovej kyseliny N-diaminometylén-2-metyl-4-(2-metyl-1-imidazolyl)-5-metylsulfonylbenzamid s teplotu topenia 251 °C,

s metylesterom 2-etyl-4-(1-imidazolyl)-5-metylsulfonylbenzoovej kyseliny N-diaminometylén-2-etyl-4-(1-imidazolyl)-5-metylsulfonylbenzamid,

s metylesterom 2-metyl-4-(1-pyrolyl)-5-metylsulfonylbenzoovej kyseliny N-diaminometylén-2-metyl-4-(1-pyrolyl)-5-metylsulfonylbenzamid s teplotou topenia 210 až 211 °C,

s metylesterom 2-metyl-4-(1-benzimidazolyl)-5-metylsulfonylbenzoovej kyseliny N-diaminometylén-2-metyl-4-(1-benzimidazolyl)-5-metylsulfonylbenzamid,

s metylesterom 2-etyl-4-(4-metyl-1-imidazolyl)-5-metylsulfonylbenzoovej kyseliny N-diaminometylén-2-etyl-4-(4-metyl-1-imidazolyl)-5-metylsulfonylbenzamid,

s metylesterom 2-etyl-4-(2,4-dimetyl-1-imidazolyl)-5-metylsulfonylbenzoovej kyseliny N-diaminometylén-2-etyl-4-(2,4-dimetyl-1-imidazolyl)-5-metylsulfonylbenzamid,

s metylesterom 2-amino-4-(1-piperidinylyl)-5-metylsulfonylbenzoovej kyseliny N-diaminometylén-2-amino-4-(1-piperidinylyl)-5-metylsulfonylbenzamid s teplotou topenia 240 až 241 C, hydrochlorid s teplotou topenia 303 až 310 °C,

s metylesterom 2-metyl-4-(1-pirrolidinylyl)-5-metylsulfonylbenzoovej kyseliny N-diaminometylén-2-metyl-4-(1-pirrolidinylyl)-5-metylsulfonylbenzamid s teplotou topenia 222 až 224 °C,

s metylesterom 2-metyl-5-(1-metyl-2-benzimidazolyl)-5-metylsulfonylbenzoovej kyseliny N-diaminometylén-2-metyl-5-(1-metyl-2-benzimidazolyl)-5-metylsulfonylbenzamid s teplotou topenia 210 °C,

- s metylesterom 2-metyl-4-(2-furanyl)-5-metylsulfonylbenzoovej kyseliny N-diaminometylén-2-metyl-4-(2-furanyl)-5-metylsulfonylbenzamid s teplotou topenia 185 až 186 C, metansulfonát s teplotou topenia 280 až 281 °C,
- s metylesterom 2-amino-4-(2,4-dimetyl-1-imidazolyl)-5-metylsulfonylbenzoovej kyseliny N-diaminometylén-2-amino-4-(2,4-dimetyl-1-imidazolyl)-5-metylsulfonylbenzamid,
- s metylesterom 2-metyl-4-(1-pyrazolyl)-5-metylsulfonylbenzoovej kyseliny N-diaminometylén-2-metyl-4-(1-pyrazolyl)-5-metylsulfonylbenzamid s teplotou topenia 225 až 226 °C,
- s metylesterom 2-metyl-3-(1-pyrollyl)-5-metylsulfonylbenzoovej kyseliny N-diaminometylén-2-metyl-3-(1-pyrollyl)-5-metylsulfonylbenzamid s teplotou topenia 216 °C,
- s metylesterom 2-amino-4-(1-benzimidazolyl)-5-metylsulfonylbenzoovej kyseliny N-diaminometylén-2-amino-4-(1-benzimidazolyl)-5-metylsulfonylbenzamid,
- s metylesterom 2-metyl-4-(1-imidazolyl)-5-nitrobenzoovej kyseliny N-diaminometylén-2-amino-4-(1-imidazolyl)-5-nitrobenzamid s teplotou topenia 244 °C,
- s metylesterom 2-metyl-3-(1-pyrollyl)-4-chlór--5-metylsulfonylbenzoovej kyseliny N-diaminometylén-2-metyl-3-(1-pyrollyl)-4-chlór-5-metylsulfonylbenzamid s teplotou topenia 250 °C,
- s metylesterom 2-nitro-4-(2,4-dimetyl-1-imidazolyl)-5-metylsulfonylbenzoovej kyseliny N-diaminometylén-2-nitro-4-(2,4-dimetyl-1-imidazolyl)-5-metylsulfonylbenzamid,
- s metylesterom 2-nitro-4-(1-imidazolyl)-5-metylsulfonylbenzoovej kyseliny N-diaminometylén-2-nitro-4-(1-imidazolyl)-5-me-

tylsulfonylbenzamid,

s metylesterom 2-nitro-4-(1-pyrolyl)-5-metylsulfonylbenzoovej kyseliny N-diaminometylén-2-nitro-4-(1-pyrolyl)-5-metylsulfonylbenzamid,

s metylesterom 2-nitro-4-(1-benzimidazolyl)-5-metylsulfonylbenzoovej kyseliny N-diaminometylén-2-nitro-4-(1-benzimidazolyl)-5-metylsulfonylbenzamid,

s metylesterom 2-fluórmetyl-4-(4-metyl-1-imidazolyl)-5-metylsulfonylbenzoovej kyseliny N-diaminometylén-2-fluórmetyl-4-(4-metyl-1-imidazolyl)-5-metylsulfonylbenzamid,

s metylesterom 2-fluórmetyl-4-(2,4-dimetyl-1-imidazolyl)-5-metylsulfonylbenzoovej kyseliny N-diaminometylén-2-fluórmetyl-4-(2,4-dimetyl-1-imidazolyl)-5-metylsulfonylbenzamid,

s metylesterom 2-fluórmetyl-4-(1-imidazolyl)-5-metylsulfonylbenzoovej kyseliny N-diaminometylén-2-fluórmetyl-4-(1-imidazolyl)-5-metylsulfonylbenzamid,

s metylesterom 2-fluórmetyl-4-(1-pyrolyl)-5-metylsulfonylbenzoovej kyseliny N-diaminometylén-2-fluórmetyl-4-(1-pyrolyl)-5-metylsulfonylbenzamid,

s metylesterom 2-fluórmetyl-4-(1-benzimidazolyl)-5-metylsulfonylbenzoovej kyseliny N-diaminometylén-2-fluórmetyl-4-(1-benzimidazolyl)-5-metylsulfonylbenzamid,

s metylesterom 2-difluórmetyl-4-(4-metyl-1-imidazolyl)-5-metylsulfonylbenzoovej kyseliny N-diaminometylén-2-difluórmetyl-4-(4-metyl-1-imidazolyl)-5-metylsulfonylbenzamid,

- s metylesterom 2-difluórmetyl-4-(2,4-dimetyl-1-imidazolyl)-5-metylsulfonylbenzoovej kyseliny N-diaminometylén-2-difluórmetyl-4-(2,4-dimetyl-1-imidazolyl)-5-metylsulfonylbenzamid,
- s metylesterom 2-difluórmetyl-4-(1-imidazolyl)-5-metylsulfonylbenzoovej kyseliny N-diaminometylén-2-difluórmetyl-4-(1-imidazolyl)-5-metylsulfonylbenzamid,
- s metylesterom 2-difluórmetyl-4-(1-pyrolyl)-5-metylsulfonylbenzoovej kyseliny N-diaminometylén-2-difluórmetyl-4-(1-pyrolyl)-5-metylsulfonylbenzamid,
- s metylesterom 2-difluórmetyl-4-(1-benzimidazolyl)-5-metylsulfonylbenzoovej kyseliny N-diaminometylén-2-difluórmetyl-4-(1-benzimidazolyl)-5-metylsulfonylbenzamid,
- s metylesterom 2-trifluórmetyl-4-(4-metyl-1-imidazolyl)-5-metylsulfonylbenzoovej kyseliny N-diaminometylén-2-trifluórmetyl-4-(4-metyl-1-imidazolyl)-5-metylsulfonylbenzamid,
- s metylesterom 2-trifluórmetyl-4-(2,4-dimetyl-1-imidazolyl)-5-metylsulfonylbenzoovej kyseliny N-diaminometylén-2-trifluórmetyl-4-(2,4-dimetyl-1-imidazolyl)-5-metylsulfonylbenzamid,
- s metylesterom 2-trifluórmetyl-4-(1-imidazolyl)-5-metylsulfonylbenzoovej kyseliny N-diaminometylén-2-trifluórmetyl-4-(1-imidazolyl)-5-metylsulfonylbenzamid,
- s metylesterom 2-trifluórmetyl-4-(1-pyrolyl)-5-metylsulfonylbenzoovej kyseliny N-diaminometylén-2-trifluórmetyl-4-(1-pyrolyl)-5-metylsulfonylbenzamid,
- s metylesterom 2-trifluórmetyl-4-(1-benzimidazolyl)-5-metylsulfonylbenzoovej kyseliny N-diaminometylén-2-trifluórmetyl-4-(1-benzimidazolyl)-5-metylsulfonylbenzamid,

- s metylesterom 2-kyán-4-(4-metyl-1-imidazolyl)-5-metylsulfonylbenzoovej kyseliny N-diaminometylén-2-kyán-4-(4-metyl-1-imidazolyl)-5-metylsulfonylbenzamid,
- s metylesterom 2-kyán-4-(2,4-dimetyl-1-imidazolyl)-5-metylsulfonylbenzoovej kyseliny N-diaminometylén-2-kyán-4-(2,4-metyl-1-imidazolyl)-5-metylsulfonylbenzamid,
- s metylesterom 2-kyán-4-(1-imidazolyl)-5-metylsulfonylbenzoovej kyseliny N-diaminometylén-2-kyán-4-(1-imidazolyl)-5-metylsulfonylbenzamid,
- s metylesterom 2-kyán-4-(1-pyrolyl)-5-metylsulfonylbenzoovej kyseliny N-diaminometylén-2-kyán-4-(1-pyrolyl)-5-metylsulfonylbenzamid,
- s metylesterom 2-kyán-4-(1-benzimidazolyl)-5-metylsulfonylbenzoovej kyseliny N-diaminometylén-2-kyán-4-(1-benzimidazolyl)-5-metylsulfonylbenzamid,
- s metylesterom 2-metoxy-4-(4-metyl-1-imidazolyl)-5-metylsulfonylbenzoovej kyseliny N-diaminometylén-2-metoxy-4-(4-metyl-1-imidazolyl)-5-metylsulfonylbenzamid,
- s metylesterom 2-metoxy-4-(2,4-dimetyl-1-imidazolyl)-5-metylsulfonylbenzoovej kyseliny N-diaminometylén-2-metoxy-4-(2,4-dimetyl-1-imidazolyl)-5-metylsulfonylbenzamid,
- s metylesterom 2-metoxy-4-(1-imidazolyl)-5-metylsulfonylbenzoovej kyseliny N-diaminometylén-2-metoxy-4-(1-imidazolyl)-5-metylsulfonylbenzamid,
- s metylesterom 2-metoxy-4-(1-pyrolyl)-5-metylsulfonylbenzoovej kyseliny N-diaminometylén-2-metoxy-4-(1-pyrolyl)-5-metylsulfonylbenzamid,

s metylesterom 2-metoxy-4-(1-benzimidazolyl)-5-metylsulfonylbenzoovej kyseliny N-diaminometylén-2-metoxy-4-(1-benzimidazolyl)-5-metylsulfonylbenzamid,

s metylesterom 2-etinyl-4-(4-metyl-1-imidazolyl)-5-metylsulfonylbenzoovej kyseliny N-diaminometylén-2-etinyl-4-(4-metyl-1-imidazolyl)-5-metylsulfonylbenzamid,

s metylesterom 2-etinyl-4-(2,4-dimetyl-1-imidazolyl)-5-metylsulfonylbenzoovej kyseliny N-diaminometylén-2-etinyl-4-(2,4-dimetyl-1-imidazolyl)-5-metylsulfonylbenzamid,

s metylesterom 2-etinyl-4-(1-imidazolyl)-5-metylsulfonylbenzoovej kyseliny N-diaminometylén-2-etinyl-4-(1-imidazolyl)-5-metylsulfonylbenzamid,

s metylesterom 2-etinyl-4-(1-pyrolyl)-5-metylsulfonylbenzoovej kyseliny N-diaminometylén-2-etinyl-4-(1-pyrolyl)-5-metylsulfonylbenzamid,

s metylesterom 2-etinyl-4-(1-benzimidazolyl)-5-metylsulfonylbenzoovej kyseliny N-diaminometylén-2-etinyl-4-(1-benzimidazolyl)-5-metylsulfonylbenzamid.

Príklad 7

Rozpustí sa 1,0 g metylesteru 2-amino-4-(3-pyridyl)-5-metylsulfonylbenzoovej kyseliny [pripraviteľný reakciou metylesteru 2-amino-4-bróm-5-metylsulfonylbenzoovej kyseliny s pyridín-3-boritou kyselinou] v 15 ml 1-metylpyrolidónu a mieša sa počas 15 minút. Pridá sa 0,9 g guanidíniumchloridu a 2,6 ml diizopropyletylamínu a mieša sa počas jednej hodiny pri teplote miestnosti. Po bežnom spracovaní sa získa N-diaminometylén-2-amino-4-(3-pyridyl)-5-metylsulfonylbenzamid.

Obdobne sa získa reakciou guanidíniumpchloridu

- s metylesterom 2-amino-4-(3-pyridyl)-5-metylsulfonylbenzoovej kyseliny N-diaminometylén-2-amino-4-(3-pyridyl)-5-metylsulfonylbenzamid,
- s metylesterom 2-kyán-4-(3-pyridyl)-5-metylsulfonylbenzoovej kyseliny N-diaminometylén-2-kyán-4-(3-pyridyl)-5-metylsulfonylbenzamid,
- s metylesterom 2-metoxi-4-(3-pyridyl)-5-metylsulfonylbenzoovej kyseliny N-diaminometylén-2-metoxi-4-(3-pyridyl)-5-metylsulfonylbenzamid,
- s metylesterom 2-etinyl-4-(3-pyridyl)-5-metylsulfonylbenzoovej kyseliny N-diaminometylén-2-etinyl-4-(3-pyridyl)-5-metylsulfonylbenzamid,
- s metylesterom 2-fluórmetyl-4-(3-pyridyl)-5-metylsulfonylbenzoovej kyseliny N-diaminometylén-2-fluórmetyl-4-(3-pyridyl)-5-metylsulfonylbenzamid,
- s metylesterom 2-difluórmetyl-4-(3-pyridyl)-5-metylsulfonylbenzoovej kyseliny N-diaminometylén-2-difluórmetyl-4-(3-pyridyl)-5-metylsulfonylbenzamid,
- s metylesterom 2-trifluórmetyl-4-(3-pyridyl)-5-metylsulfonylbenzoovej kyseliny N-diaminometylén-2-trifluórmetyl-4-(3-pyridyl)-5-metylsulfonylbenzamid,
- s metylesterom 2-amino-4-(1,4-dihydro-4-oxo-1-pyridyl)-5-metylsulfonylbenzoovej kyseliny N-diaminometylén-2-amino-4-(1,4-dihydro-4-oxo-1-pyridyl)-5-metylsulfonylbenzamid,
- s metylesterom 2-metoxi-4-(4-aminopiperidino)-5-metylsulfonylbenzoovej kyseliny N-diaminometylén-2-metoxi-4-(4-aminopiperi-

dino)-5-metylsulfonylbenzamid s teplotou topenia 270 °C (dihydrochlorid),

s metylesterom 2-kyán-4-(1,4-dihydro-4-oxo-1-pyridyl)-5-metylsulfonylbenzoovej kyseliny N-diaminometylén-2-kyán-4-(1,4-dihydro-4-oxo-1-pyridyl)-5-metylsulfonylbenzamid,

s metylesterom 2-metoxy-4-(1,4-dihydro-4-oxo-1-pyridyl)-5-metylsulfonylbenzoovej kyseliny N-diaminometylén-2-metoxy-4-(1,4-dihydro-4-oxo-1-pyridyl)-5-metylsulfonylbenzamid,

s metylesterom 2-etinyl-4-(1,4-dihydro-4-oxo-1-pyridyl)-5-metylsulfonylbenzoovej kyseliny N-diaminometylén-2-etinyl-4-(1,4-dihydro-4-oxo-1-pyridyl)-5-metylsulfonylbenzamid,

s metylesterom 2-fluór-4-(1,4-dihydro-4-oxo-1-pyridyl)-5-metylsulfonylbenzoovej kyseliny N-diaminometylén-2-fluór-4-(1,4-dihydro-4-oxo-1-pyridyl)-5-metylsulfonylbenzamid,

s metylesterom 2-difluór-4-(1,4-dihydro-4-oxo-1-pyridyl)-5-metylsulfonylbenzoovej kyseliny N-diaminometylén-2-difluór-4-(1,4-dihydro-4-oxo-1-pyridyl)-5-metylsulfonylbenzamid,

s metylesterom 2-trifluór-4-(1,4-dihydro-4-oxo-1-pyridyl)-5-metylsulfonylbenzoovej kyseliny N-diaminometylén-2-trifluór-4-(1,4-dihydro-4-oxo-1-pyridyl)-5-metylsulfonylbenzamid,

s metylesterom 2-amino-4-(1-benzimidazolyl)-5-metylsulfonylbenzoovej kyseliny N-diaminometylén-2-amino-4-(1-benzimidazolyl)-5-metylsulfonylbenzamid,

s metylesterom 2-kyán-4-(1-benzimidazolyl)-5-metylsulfonylbenzoovej kyseliny N-diaminometylén-2-kyán-4-(1-benzimidazolyl)-5-metylsulfonylbenzamid,

s metylesterom 2-metoxy-4-(1-benzimidazolyl)-5-metylsulfonylbenzoovej kyseliny N-diaminometylén-2-metoxy-4-(1-benzimidazolyl)-5-metylsulfonylbenzamid,

s metylesterom 2-etyl-4-(1-benzimidazolyl)-5-metylsulfonylbenzoovej kyseliny N-diaminometylén-2-etyl-4-(1-benzimidazolyl)-5-metylsulfonylbenzamid,

s metylesterom 2-fluórmetyl-4-(1-benzimidazolyl)-5-metylsulfonylbenzoovej kyseliny N-diaminometylén-2-fluórmetyl-4-(1-benzimidazolyl)-5-metylsulfonylbenzamid,

s metylesterom 2-difluórmetyl-4-(1-benzimidazolyl)-5-metylsulfonylbenzoovej kyseliny N-diaminometylén-2-difluórmetyl-4-(1-benzimidazolyl)-5-metylsulfonylbenzamid,

s metylesterom 2-trifluórmetyl-4-(1-benzimidazolyl)-5-metylsulfonylbenzoovej kyseliny N-diaminometylén-2-trifluórmetyl-4-(1-benzimidazolyl)-5-metylsulfonylbenzamid,

s metylesterom 2-metyl-4-piperidino-5-nitrobenzoovej kyseliny N-diaminometylén-2-metyl-4-piperidino-5-nitrobenzamid s teplotou topenia 174 °C.

Príklad 8

Obdobne ako podľa príkladu 1 sa získa reakciou guanidínu s metylesterom 2-fluór-4-(2-metyl-1-imidazolyl)-5-metylsulfonylbenzoovej kyseliny [pripraviteľným reakciou 2-fluór-4-chlór-5-metylsulfonylbenzoovej kyseliny s 2-metylimidazolom a následnou esterifikáciou] N-diaminometylén-2-fluór-4-(2-metyl-1-imidazolyl)-5-metylsulfonylbenzamid.

Obdobne sa získa reakciou guanidínu

- s metylesterom 2-fluór-4-(4-metyl-1-imidazolyl)-5-metylsulfonylbenzoovej kyseliny N-diaminometylén-2-fluór-4-(4-metyl-1-imidazolyl)-5-metylsulfonylbenzamid,
- s metylesterom 2-fluór-4-(2,4-dimetyl-1-imidazolyl)-5-metylsulfonylbenzoovej kyseliny N-diaminometylén-2-fluór-4-(2,4-dimetyl-1-imidazolyl)-5-metylsulfonylbenzamid,
- s metylesterom 2-fluór-4-(1-imidazolyl)-5-metylsulfonylbenzoovej kyseliny N-diaminometylén-2-fluór-4-(1-imidazolyl)-5-metylsulfonylbenzamid,
- s metylesterom 2-fluór-4-(1-pyrolyl)-5-metylsulfonylbenzoovej kyseliny N-diaminometylén-2-fluór-4-(1-pyrolyl)-5-metylsulfonylbenzamid,
- s metylesterom 2-fluór-4-(1-benzimidazolyl)-5-metylsulfonylbenzoovej kyseliny N-diaminometylén-2-fluór-4-(1-benzimidazolyl)-5-metylsulfonylbenzamid,
- s metylesterom 2-fluór-4-(1-piperidinylyl)-5-metylsulfonylbenzoovej kyseliny N-diaminometylén-2-fluór-4-(1-piperidinylyl)-5-metylsulfonylbenzamid,
- s metylesterom 2-fluór-4-(3-pyridyl)-5-metylsulfonylbenzoovej kyseliny N-diaminometylén-2-fluór-4-(3-pyridyl)-5-metylsulfonylbenzamid,
- s metylesterom 2-fluór-4-(2-pyridyl)-5-metylsulfonylbenzoovej kyseliny N-diaminometylén-2-fluór-4-(2-pyridyl)-5-metylsulfonylbenzamid,
- s metylesterom 2-fluór-4-(1,4-dihydro-4-oxo-1-pyridyl)-5-metylsulfonylbenzoovej kyseliny N-diaminometylén-2-fluór-4-(1,4-dihydro-4-oxo-1-pyridyl)-5-metylsulfonylbenzamid,

s metylesterom 2-metyl-3-metylsulfonyl-4-(4-metyl-1-imidazolyl)benzoovej kyseliny N-diaminometylén-2-metyl-4-(4-metyl-1-imidazolyl)-3-metylsulfonylbenzamid,

s metylesterom 2-metyl-3-metylsulfonyl-4-(2-metyl-1-imidazolyl)benzoovej kyseliny N-diaminometylén-2-metyl-4-(2-metyl-1-imidazolyl)-3-metylsulfonylbenzamid,

s metylesterom 2-metyl-3-metylsulfonyl-4-(2,4-dimetyl-1-imidazolyl)benzoovej kyseliny N-diaminometylén-2-metyl-3-metylsulfonyl-4-(2,4-dimetyl-1-imidazolyl)benzamid,

s metylesterom 2-metyl-3-metylsulfonyl-4-(1-imidazolyl)benzoovej kyseliny N-diaminometylén-2-metyl-3-metylsulfonyl-4-(1-imidazolyl)benzamid,

s metylesterom 2-metyl-3-metylsulfonyl-4-(1-pyrolyl)benzoovej kyseliny N-diaminometylén-2-metyl-3-metylsulfonyl-4-(1-pyrolyl)benzamid,

s metylesterom 2-metyl-3-metylsulfonyl-4-(1-benzimidazolyl)benzoovej kyseliny N-diaminometylén-2-metyl-3-metylsulfonyl-4-(1-benzimidazolyl)benzamid,

s metylesterom 2-metyl-3-metylsulfonyl-4-(1-piperidinyl)benzoovej kyseliny N-diaminometylén-2-metyl-3-metylsulfonyl-4-(1-piperidinyl)benzamid,

s metylesterom 2-metyl-3-metylsulfonyl-4-(3-hydroxy-1-piperidinyl)benzoovej kyseliny N-diaminometylén-2-metyl-3-metylsulfonyl-4-(3-hydroxy-1-piperidinyl)benzamid,

s metylesterom 2-metyl-3-metylsulfonyl-4-(3-pyridyl)benzoovej kyseliny N-diaminometylén-2-metyl-3-metylsulfonyl-4-(3-pyridyl)benzamid,

s metylesterom 2-metyl-3-metylsulfonyl-4-(2-pyridyl)benzoovej kyseliny N-diaminometylén-2-metyl-3-metylsulfonyl-4-(2-pyridyl)benzamid,

s metylesterom 2-metyl-3-metylsulfonyl-4-(1,4-dihydro-4-oxo-1-pyridyl)benzoovej kyseliny N-diaminometylén-2-metyl-3-metylsulfonyl-4-(1,4-dihydro-4-oxo-1-pyridyl)benzamid,

s metylesterom 2-etyl-3-metylsulfonyl-4-(4-metyl-1-imidazolyl)benzoovej kyseliny N-diaminometylén-2-etyl-3-metylsulfonyl-4-(4-metyl-1-imidazolyl)benzamid,

s metylesterom 2-etyl-3-metylsulfonyl-4-(2-metyl-1-imidazolyl)benzoovej kyseliny N-diaminometylén-2-etyl-3-metylsulfonyl-4-(2-metyl-1-imidazolyl)benzamid,

s metylesterom 2-etyl-3-metylsulfonyl-4-(2,4-dimetyl-1-imidazolyl)benzoovej kyseliny N-diaminometylén-2-etyl-3-metylsulfonyl-4-(2,4-dimetyl-1-imidazolyl)benzamid,

s metylesterom 2-etyl-3-metylsulfonyl-4-(1-imidazolyl)benzoovej kyseliny N-diaminometylén-2-etyl-3-metylsulfonyl-4-(1-imidazolyl)benzamid,

s metylesterom 2-etyl-3-metylsulfonyl-4-(1-pyrolyl)benzoovej kyseliny N-diaminometylén-2-etyl-3-metylsulfonyl-4-(1-pyrolyl)benzamid,

s metylesterom 2-etyl-3-metylsulfonyl-4-(1-benzimidazolyl)benzoovej kyseliny N-diaminometylén-2-etyl-3-metylsulfonyl-4-(1-benzimidazolyl)benzamid,

s metylesterom 2-etyl-3-metylsulfonyl-4-(1-piperidinylyl)benzoovej kyseliny N-diaminometylén-2-etyl-3-metylsulfonyl-4-(1-piperidinylyl)benzamid,

s metylesterom 2-etyl-3-metylsulfonyl-4-(3-hydroxy-1-piperidiny)benzoovej kyseliny N-diaminometylén-2-etyl-3-metylsulfonyl-4-(3-hydroxy-1-piperidiny)benzamid,

s metylesterom 2-etyl-3-metylsulfonyl-4-(3-pyridyl)benzoovej kyseliny N-diaminometylén-2-etyl-3-metylsulfonyl-4-(3-pyridyl)benzamid,

s metylesterom 2-etyl-3-metylsulfonyl-4-(2-pyridyl)benzoovej kyseliny N-diaminometylén-2-etyl-3-metylsulfonyl-4-(2-pyridyl)benzamid,

s metylesterom 2-etyl-3-metylsulfonyl-4-(1,4-dihydro-1-pyridyl)benzoovej kyseliny N-diaminometylén-2-etyl-3-metylsulfonyl-4-(1,4-dihydro-1-pyridyl)benzamid.

Nasledujúce príklady bližšie objasňujú, avšak neobmedzujú farmaceutické prostriedky podľa vynálezu:

Príklad A Injekčné ampulky

Roztok 100 g účinnej látky všeobecného vzorca I a 5 g dinátriumhydrogenfosfátu sa v 3 litroch dvakrát destilovanej vody upraví 2 n kyselinou chlorovodíkovou na hodnotu pH 6,5, sterilne sa filtruje, plní sa do injekčných ampúl, za sterilných podmienok sa lyofilizuje a sterilne sa uzavrie. Každá ampula obsahuje 5 mg účinnej látky.

Príklad B Čapíky

Roztaví sa zmes 20 g účinnej látky, všeobecného vzorca I so 100 g sójového lecitínu a 1400 g kakaového masla, vleje sa do foriem a nechá sa stuhnúť. Každý čapík obsahuje 20 mg účinnej látky.

Príklad C

Roztok

Prípraví sa roztok 1 g účinnej látky všeobecného vzorca I a 9,38 g dihydrátu natriumdihydrogenfosfátu, 28,48 g dinátriumhydrogenfosfátu s 12 molekulami vody a 0,1 g benzalkóniumchloridu v 940 ml dvakrát destilovanej vody. Hodnota pH sa upraví na 6,8, doplní sa na jeden liter a sterilizuje sa ožiarením. Tento roztok sa môže používať napríklad ako očné kvapky.

Príklad D

Masť

Zmieša sa 500 mg účinnej látky všeobecného vzorca I a 99,5 g vazelíny za aseptických podmienok.

Príklad E

Tablety

Zmes 1 kg účinnej látky všeobecného vzorca I, 4 kg laktózy, 1,2 kg zemiakového škrobu, 0,2 kg mastenca a 0,1 kg stearátu hořečnatého sa lisuje známym spôsobom na tablety, pričom každá tableta obsahuje 10 mg účinnej látky všeobecného vzorca I.

Príklad F

Dražé

Podobne ako podľa príkladu E sa lisujú tablety, ktoré sa známym spôsobom opatria povlakom zo sacharózy, zemiakového škrobu, mastenca, tragantu a farbiva.

Príklad G
Kapsuly

Plní sa 2 kg účinnej látky všeobecného vzorca I do tvrdých želatínových kapsúl, pričom každá kapsula obsahuje 20 mg účinnej látky všeobecného vzorca I.

Príklad H
Ampuly

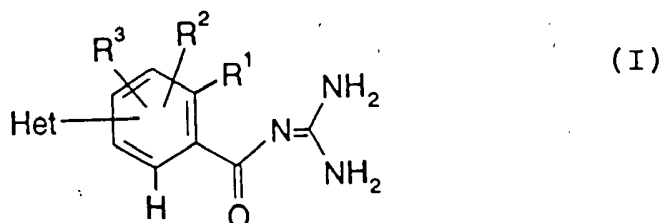
Roztok 1 kg účinnej látky všeobecného vzorca I v 60 litroch dvakrát destilovanej vody sa sterilne filtruje, plní sa do ampúl, lyofilizuje sa za sterilných podmienok a sterilne sa uzavrie. Každá ampula obsahuje 10 mg účinnej látky.

Priemyslová využiteľnosť

Heterocyklylbenzoylguanidíny a ich farmaceuticky vhodné soli majú antiarytmické vlastnosti a sú vhodné pre prípravu farmaceutických prostriedkov, ktoré pôsobia ako inhibítora celulárneho Na^+/H^+ antiporteru.

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Heterocyklylbenzoylguanidín všeobecného vzorca I



kde znamená

R^1 skupinu symbolu A, skupinu CF_3 , CH_2F , CHF_2 , C_2F_5 , kyano-skupinu, nitroskupinu, Hal, skupinu $C\equiv CH$ alebo skupinu $-X-R^4$,

R^2 a R^3 vždy na sebe nezávisle atóm vodíka, atóm halogénu, skupinu symbolu A, skupinu $-X-R^4$, kyanoskupinu, nitroskupinu, skupinu CF_3 , CH_2F , CHF_2 , C_2F_5 , CH_2CF_3 , $-SO_n-R^6$ alebo $-SO_2NR^4R^5$, Ph alebo OPh,

R^4 atóm vodíka, skupinu symbolu A, cykloalkylovou skupinu s 5 až 7 atómami uhlíka, cykloalkylmetylovou skupinu s 6 až 8 atómami uhlíka, skupinu CF_3 , CH_2F , CHF_2 , CH_2CF_3 , Ph alebo $-CH_2-Ph$,

R^5 atóm vodíka alebo skupinu symbolu A, avšak

R^4 a R^5 dohromady tiež alkylénovú skupinu s 4 až 5 atómami uhlíka, pričom jedna CH_2 skupina môže byť tiež nahradená atómom kyslíka, atómom síry, skupinou NH, N-A alebo $N-CH_2-Ph$,

R^6 skupinu symbolu A alebo Ph,

- Het jednojadrovú alebo dvojjadrovú, nasýtenú, nenasýtenú alebo aromatickú heterocyklickú skupinu s 1 až 4 atómami dusíka, kyslíka a/alebo síry, viazanými cez atóm dusíka alebo uhlíka, prípadne substituovanú jedným, dvoma alebo tromi substituentmi zo súboru zahrňajúceho Hal, trifluórmetyllovú skupinu, skupinu symbolu A, $-X-R^4$, kyanoskupinu, nitroskupinu a/alebo karbonylový kyslík,
- A alkylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka,
- Hal atóm fluóru, chlóru, brómu alebo jódu,
- X atóm kyslíka, atóm síry alebo skupinu NR^5 ,
- Ph fenylovú skupinu prípadne substituovanú jedným, dvoma alebo tromi substituentmi zo súboru zahrňajúceho skupinu symbolu A, OA, NR^4R^5 , Hal a trifluórmetyllovú skupinu,
- n 1 alebo 2,

a jeho farmaceuticky vhodné soli.

2. Heterocyklylbenzoylguanidín podľa nároku 1 všeobecného vzorca I, ktorým je

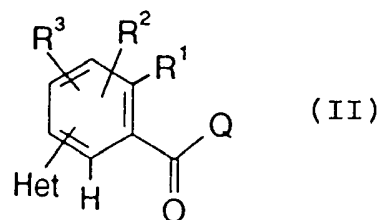
- a) N-diaminometylén-2-etyl-4-(1-imidazolyl)-5-metylsulfonylbenzamid,
- b) N-diaminometylén-2-metyl-4-(1-imidazolyl)-5-metylsulfonylbenzamid,
- c) N-diaminometylén-2-metyl-4-(3-hydroxypiperidíno)-5-metylsulfonylbenzamid,
- d) N-diaminometylén-2-etyl-4-(3-pyridyl)-5-metylsulfonylbenzamid,
- e) N-diaminometylén-2-etyl-4-(2-pyridyl)-5-metylsulfonylbenzamid,

f) N-diaminometylén-2-etyl-4-(1,4-dihydro-4-oxo-1-pyridyl)-5-metylsulfonylbenzamid,

g) N-diaminometylén-2-etyl-3-metylsulfonyl-4-(3-pyridyl)benzamid,

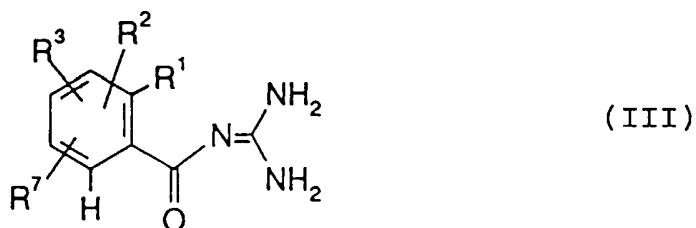
a ich farmaceuticky vhodné soli.

3. Spôsob prípravy heterocyklylbenzoylguanidínu všeobecného vzorca I a jeho farmaceuticky vhodnej soli podľa nároku 1, v y - z n a č u j ú c i s a t ý m, že sa necháva reagovať s guanidínom zlučenina všeobecného vzorca II



kde R^1 , R^2 , R^3 a Het majú hore uvedený význam a kde znamená

Q atóm chlóru alebo brómu, skupinu OA, O-CO-A, O-CO-Ph, OH alebo inú reaktívnu hydroxylovú esterifikovanú skupinu prípadne ľahko nukleofilne substituovanú uvoľňovanú skupinu, alebo sa benzoylguanidín všeobecného vzorca III



kde R^1 , R^2 a R^3 majú hore uvedený význam a kde znamená

R^7 atóm fluóru, chlóru, brómu, jódu alebo vodíka,

necháva reagovať s heterocyklickou zlučeninou všeobecného vzorca IV



kde Het má hore uvedený význam a kde znamená

D atóm vodíka, skupinu vzorca $B(OH)_2$, skupinu trialkylsilylovú, katión alkalického kovu alebo amóniovú skupinu alebo ľahko nahraditeľnú anorganokovovú skupinu,

alebo sa zlúčenina všeobecného vzorca I, kde jednotlivé symboly majú hore uvedený význam, avšak miesto jedného alebo niekoľkých atómov vodíka má jednu alebo niekoľko redukovateľných skupín a/alebo jednu alebo niekoľko prídavných väzieb C-C- a/alebo C-N, spracováva redukčným prostriedkom,

alebo sa zlúčenina všeobecného vzorca I, kde jednotlivé symboly majú hore uvedený význam, avšak miesto jedného alebo niekoľkých atómov vodíka má jednu alebo niekoľko solvolyzovateľných skupín, spracováva solvolyzačným prostriedkom

a/alebo sa získaná zásada všeobecného vzorca I spracovaním kyselinou premieňa na svoju soľ.

4. Spôsob prípravy farmaceutického prostriedku, v y z n a č u j ú c i s a t ý m , že sa heterocyklylbenzoylguanidín podľa nároku 1 všeobecného vzorca I a/alebo jeho fyziologicky vhodná soľ spracováva spolu s aspoň jednou látkou zo súboru zahrňajúceho pevný, kvapalný a polokvapalný nosič a pomocné látky na vhodnú dávkovaciu formu.

5. Farmaceutický prostriedok, v y z n a č u j ú c i s a t ý m , že obsahuje aspoň jeden heterocyklylbenzoylguanidín podľa nároku 1 všeobecného vzorca I a/alebo jeho fyziologicky vhodnú soľ.

6. Použitie heterocyklylbenzoylguanidínu podľa nároku 1 všeobecného vzorca I a/alebo jeho fyziologicky vhodné soli pre výrobu farmaceutického prostriedku.

7. Použitie heterocyklylbenzoylguanidínu podľa nároku 1 všeobecného vzorca I a/alebo jeho fyziologicky vhodné soli k liečbe chorôb.

8. Použitie heterocyklylbenzoylguanidínu podľa nároku 1 všeobecného vzorca I a/alebo jeho fyziologicky vhodné soli pre výrobu farmaceutických prostriedkov k ošetrovaní arytmií, angíny pectoris, infarktu a k preventívnemu ošetrovaniu týchto indikácií.