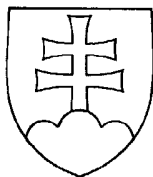


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19)

SK



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

PATENTOVÝ SPIS

(11) Číslo dokumentu:

281 363

(21) Číslo prihlášky: **1288-95**

(22) Dátum podania: **18.10.1995**

(31) Číslo prioritnej prihlášky: **P 44 37 874.2**

(32) Dátum priority: **22.10.1994**

(33) Krajina priority: **DE**

(40) Dátum zverejnenia: **08.05.1996**

(45) Dátum zverejnenia udelenia
vo Vestníku: **12.02.2001**

(86) Číslo PCT:

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl⁷:

C 07C 317/50

A 61K 31/155

(73) Majiteľ patentu: Merck Patent GmbH, Darmstadt, DE;

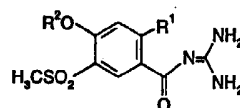
(72) Pôvodca vynálezu: Gericke Rolf, Dr., Darmstadt, DE;
Dorsch Dieter, Dr., Darmstadt, DE;
Baumgarth Manfred, Dr., Darmstadt, DE;
Minck Klaus-Otto, Dr., Darmstadt, DE;
Beier Norbert, Dr., Darmstadt, DE;

(74) Zástupca: Bušová Eva, JUDr., Bratislava, SK;

(54) Názov vynálezu: **Derivát alkyl-5-metylsulfonylbenzoguanidínu, spôsob jeho prípravy a farmaceutický prostriedok, ktorý ho obsahuje**

(57) Anotácia:

Opisujú sa zlúčeniny všeobecného vzorca (I), kde znamená R^1 metyl alebo etyl, R^2 H, C_{1-6} alkyl alebo C_{1-6} alkenyl vždy s priamym alebo s rozvetveným reťazcom, C_{3-7} cykloalkyl, benzyl alebo fenyľ prípadne substituovaný jedným, dvoma alebo tromi substituentmi zo súboru metyl, metoxy, amino, F, Cl, Br a CF_3 , a ich fyziologicky vhodné soli. Opisany je aj spôsob ich prípravy a farmaceutické prostriedky s ich obsahom. Uvedené zlúčeniny sú vhodné na liečenie alebo prevenciu arytmií, angíny pectoris a infarktov.



(I)

Oblasť techniky

Vynález sa týka derivátu alkyl-5-metylsulfonylbenzoguanidínu, ktorý sa hodí osobitne dobre na ošetrovanie arytmií, ku ktorým dochádza v dôsledku nedostatku kyslíka. Vynález sa tiež týka spôsobu prípravy tohto derivátu a farmaceutického prostriedku, ktorý ho obsahuje.

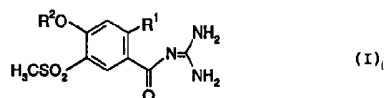
Doterajší stav techniky

Dosiaľ najznámejšou farmaceuticky účinnou látkou zo súboru acylguanidínov je amilorid. Táto látka však vykazuje predovšetkým krvný tlak znižujúce a saluretické pôsobenie, čo je najmä pri ošetrovaní porúch srdcového rytmu nežiaduce, pričom antiarytmické vlastnosti sú len slabozvýraznené.

Štruktúrne podobné zlúčeniny ako podľa vynálezu sú známe navyše z európskeho patentového spisu číslo EP 0416499. Úlohou vynálezu je vyvinúť nové zlúčeniny s hodnotnými vlastnosťami, najmä vhodné na výrobu liečiv.

Podstata vynálezu

Podstatou vynálezu je derivát alkyl-5-metylsulfonylbenzoguanidínu všeobecného vzorca (I)



kde znamená

R^1 skupinu metylovú alebo etylovú,
 R^2 atóm vodíka, skupinu alkylovú s 1 až 6 atómami uhlíka alebo alkenylovú s 1 až 6 atómami uhlíka vždy s priamym alebo s rozvetveným reťazcom, skupinu cykloalkylovú s 3 až 7 atómami uhlíka, skupinu benzylovú alebo skupinu fenylovú prípadne substituovanú jedným, dvoma alebo tromi substituentmi zo súboru zahrňujúceho skupinu metylovú, metoxyskupinu, aminoskupinu, atóm fluóru, chlór, bróm a trifluórmetylovú skupinu, a jeho fyziologicky vhodné soli.

Zistilo sa, že deriváty alkyl-5-metylsulfonylbenzoguanidínu všeobecného vzorca (I) a ich fyziologicky vhodné soli majú pri dobrej znášanlivosti hodnotné farmakologické vlastnosti.

Deriváty alkyl-5-metylsulfonylbenzoguanidínu všeobecného vzorca (I) sú inhibítormi bunkového Na^+/H^+ -antiporteru, to znamená, že sú účinnou látkou, ktorá brzdí mechanizmus výmeny Na^+/H^+ buniek (Düsing a kol., Med. Klin. 87, str. 378 až 384, 1992), a tým predstavujú dobré antiarytmiká. Hodia sa najmä dobre na ošetrovanie arytmií, ku ktorým dochádza v dôsledku nedostatku kyslíka.

Deriváty alkyl-5-metylsulfonylbenzoguanidínu všeobecného vzorca (I) majú dobré kardioprotektívne pôsobenie, a preto sa hodia osobitne na ošetrovanie infarktu, na profylaxiu infarktu a na ošetrovanie angíny pectoris. Okrem toho pôsobia proti všetkým patologickým hypoxickým a ischemickým poškodeniam, takže sa môžu používať na ošetrovanie primárne a sekundárne spôsobených chorôb. Deriváty alkyl-5-metylsulfonylbenzoguanidínu všeobecného vzorca (I) podľa vynálezu sa tiež dobre hodia na preventívne použitie.

Na základe chrániaceho pôsobenia derivátov alkyl-5-metylsulfonylbenzoguanidínu všeobecného vzorca (I) podľa vynálezu pri patologických, hypoxických alebo ische-

mických príhodách sa môžu zlúčeniny podľa vynálezu ďalej používať pri chirurgických zákrokoch na ochranu dočasne zle zásobených orgánov, pri transplantácii orgánov na ochranu odoberaných orgánov, pri angioplastických zásahoch do ciev a do srdca, pri ischemiách nervového systému, pri terapii šokových stavov a pri preventívnom bránení podstatnej hypertónie.

Deriváty alkyl-5-metylsulfonylbenzoguanidínu všeobecného vzorca (I) podľa vynálezu sa tiež môžu používať ako terapeutický prostriedok na choroby vyvolané proliferáciou buniek, ako sú arterioskleróza, diabetické neskoré komplikácie, nádorové ochorenia, fibrotické ochorenia najmä pľúc, pečene a obličiek, ako tiež hypertrofia a hyperplázia orgánov. Okrem toho sú deriváty alkyl-5-metylsulfonylbenzoguanidínu všeobecného vzorca (I) podľa vynálezu vhodné na diagnostické účely na identifikáciu ochorení, ktoré sú sprevádzané zvýšenou aktivitou Na^+/H^+ -antiporteru, napríklad v erytrocytoch, trombocytoch alebo leukocytoch.

Pôsobenie derivátov alkyl-5-metylsulfonylbenzoguanidínu všeobecného vzorca (I) podľa vynálezu sa zisťuje 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. Pouyssegur (Mol. Pharmacol. 44, str. 1041 až 1045, 1993).

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

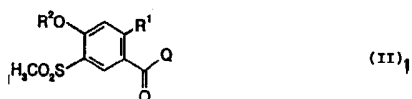
Zlúčeniny všeobecného vzorca (I) sa preto môžu používať ako účinné zložky liečiv v ľudskej a vo veterinárnej medicíne. Okrem toho sa môžu používať ako medziprodukty na výrobu ďalších liečivových účinných látok.

Symbol R^2 vo všeobecnom vzorci (I) znamená výhodne skupinu metylovú, etylovú alebo fenylovú, ďalej však tiež výhodne skupinu benzylovú alebo cykloalkylovú s 3, 5 alebo 6 atómami uhlíka, najmä teda skupinu cyklopropylovú, cyklopentylovú alebo cyklohexylovú. Pokiaľ R^2 znamená fenylovú skupinu, je táto skupina výhodne nesubstituovaná alebo substituovaná atómom fluóru alebo chlór.

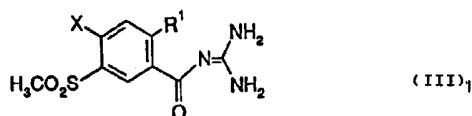
Vynález sa teda týka najmä derivátov alkyl-5-metylsulfonylbenzoguanidínu všeobecného vzorca (I), v ktorých aspoň jeden zo symbolov má uvedený výhodný význam. Niektorými výhodnými zlúčeninami všeobecného vzorca (I) podľa vynálezu sú:

N-diaminometylé-2-metyl-4-fenoxy-5-metylsulfonylbenzamid,
 N-diaminometylé-2-etyl-4-fenoxy-5-metylsulfonylbenzamid,
 N-diaminometylé-2-metyl-4-hydroxy-5-metylsulfonylbenzamid,
 N-diaminometylé-2-etyl-4-hydroxy-5-metylsulfonylbenzamid,
 N-diaminometylé-2-metyl-4-benzyloxy-5-metylsulfonylbenzamid,
 N-diaminometylé-2-etyl-4-benzyloxy-5-metylsulfonylbenzamid,
 N-diaminometylé-2-etyl-4-metoxi-5-metylsulfonylbenzamid,
 N-diaminometylé-2-etyl-4-cyklopropyloxy-5-metylsulfonylbenzamid,
 N-diaminometylé-2-etyl-4-cyklopentyloxy-5-metylsulfonylbenzamid,
 N-diaminometylé-2-etyl-4-cyklohexyloxy-5-metylsulfonylbenzamid.

Spôsob prípravy derivátov alkyl-5-metylsulfonylbenzoguanidínu všeobecného vzorca (I) a ich solí spočíva podľa vynálezu v tom, že sa necháva reagovať s guanidínom zlúčenina všeobecného vzorca (II)



kde R^1 a R^2 majú uvedený význam a kde znamená Q atóm chlóru alebo brómu alebo skupinu OA_x , A alkylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, alebo sa necháva reagovať benzoylguanidín všeobecného vzorca (III)



kde R^1 má uvedený význam a kde znamená X atóm fluóru, chlóru, brómu alebo jódu alebo inú vhodnú uvoľňovanú skupinu, s alkoholom prípadne s fenolom všeobecného vzorca (IV)



kde R^2 má uvedený význam, prípadne po predchádzajúcom premenení na alkoholát, alebo sa alkohol prípadne fenol všeobecného vzorca (I), kde znamená R^2 atóm vodíka a R^1 má uvedený význam, necháva reagovať so zlúčeninou všeobecného vzorca R^2-X , kde majú R^2 a X uvedený význam, alebo sa zlúčenina všeobecného vzorca (I), kde však jeden alebo niekoľko atómov vodíka je nahradených jednou alebo niekoľkými redukovateľnými skupinami a/alebo jednou alebo niekoľkými prídavnými väzbami C-C a/alebo C-N necháva reagovať s redukčným činidlom, alebo sa zlúčenina všeobecného vzorca (I), kde však jeden alebo niekoľko atómov vodíka je nahradených jednou alebo niekoľkými solvolyzovateľnými skupinami, necháva reagovať so solvolyzáčnym činidlom, a/alebo sa získaná zásada všeobecného vzorca (I) premieňa na svoju adičnú soľ spracovaním kyselinou.

Zlúčeniny všeobecného vzorca I sa pripravujú známymi spôsobmi, ktoré sú opísané v literatúre (napríklad v štandardných publikáciách ako je Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Georg-Thieme Verlag, Stuttgart: Organic Reactions, John Wiley & Sons, Inc. New York) a spôsobom, ktorý je tu opísaný, a to v reakčných podmienkach, ktoré sú pre menované reakcie známe a vhodné. Pri tom sa môžu tiež používať známe, tu bližšie neopisované varianty.

Východiskové látky sa môžu prípadne vytvárať in situ, to znamená, že sa z reakčnej zmesi neizolujú, ale sa reakčná zmes ihneď používa na prípravu zlúčenín všeobecného vzorca (I).

Výhodne sa zlúčeniny všeobecného vzorca (I) pripravujú tak, že sa necháva reagovať s guanidínom aktivovaný derivát karboxylovej kyseliny všeobecného vzorca (II), kde Q osobitne výhodne znamená atóm chlóru alebo skupinu $-O-CH_3$. Osobitne výhodné sú tiež reakčné varianty, podľa ktorých sa voľná kyselina karboxylová všeobecného vzorca (II) (Q znamená hydroxylovú skupinu) známym spôsobom necháva reagovať na zodpovedajúci aktivovaný derivát a ten sa potom priamo, bez izolácie, necháva reagovať s guanidínom. Ako spôsoby, pri ktorých je možné vynechať izoláciu medziproduktu, sa uvádzajú napríklad aktivácia karbonyldiimidazolom, dicyklohexylkarbodiimidom alebo varianty Mukayama (Angew. Chem. 91, str. 788 až 812, 1979).

Karboxylové kyseliny a deriváty karboxylovej kyseliny všeobecného vzorca (II) sú spravidla známe. Vyrábajú sa najmä tak, že sa zodpovedajúci derivát 2-alkyl-4-halogén-5-metylsulfonylbenzoovej kyseliny necháva reagovať s alkoholátom alebo s fenolátom, odvoditeľným od alkoholu alebo od fenolu všeobecného vzorca (IV).

Reakcia sa vykonáva obdobne ako ďalej opísaná reakcia zlúčeniny všeobecného vzorca (III) so zlúčeninou všeobecného vzorca (IV). Reakcia aktivovaného derivátu karboxylovej kyseliny všeobecného vzorca (II) s guanidínom sa uskutočňuje známym spôsobom výhodne v protickom alebo v aprotickom polárnom alebo nepolárnom inertnom organickom rozpúšťadle.

Vhodné rozpúšťadlá budú následne uvedené na reakciu zlúčenín všeobecného vzorca (III) a (IV). Osobitne výhodné rozpúšťadlá sú však metanol, tetrahydrofurán, dimetoxetán, dioxán a ich zmesi s vodou. Ako reakčné teploty sú vhodné napríklad teploty 20 °C až teplota varu rozpúšťadla. Reakčný čas je 5 minút až 12 hodín. Je účelné používať pri reakcii činidlo viažajúce kyselinu. Ako také činidlo sa hodia zásady všetkých druhov, ktoré však samotnú reakciu nerušia. Osobitne vhodné je použitie anorganických zásad, ako uhličitanu draselného alebo organických zásad ako trietylaminu alebo pyridínu, je však tiež možné použiť nadbytok guanidínu.

Deriváty alkyl-5-metylsulfonylbenzoguanidínu všeobecného vzorca (I) sa môžu ďalej vyrábať tak, že sa necháva reagovať benzoylguanidín všeobecného vzorca (III) so zlúčeninou všeobecného vzorca (IV). Východiskové látky všeobecného vzorca (III) sa môžu pripravovať reakciou zodpovedajúcim spôsobom substituovaných benzoových kyselín alebo od nich odvoditeľných reaktívnych kyselinových derivátov, ako sú napríklad halogenidy, estery alebo anhydridy kyselín, s guanidínom za reakčných podmienok, ktoré sú pre prípravu amidov známe a všeobecne bežné. Osobitne vhodné sú opäť také obmeny reakcie, ktoré sú uvedené na reakciu zlúčenín všeobecného vzorca (II) s guanidínom.

Príprava zlúčeniny všeobecného vzorca (II) a reakcia zlúčeniny všeobecného vzorca (III) so zlúčeninou všeobecného vzorca IV sa uskutočňuje známym spôsobom, výhodne v protickom alebo aprotickom polárnom inertnom organickom rozpúšťadle.

Pri príprave zlúčenín všeobecného vzorca (II) alebo pri reakcii zlúčenín všeobecného vzorca (III) so zlúčeninami všeobecného vzorca (IV) je tiež účelné pracovať v prítomnosti zásady alebo s nadbytkom zásaditej zložky. Ako zásady sú vhodné predovšetkým napríklad hydroxidy, uhličitany a alkoholáty alkalických kovov a kovov alkalických zemín alebo organické zásady ako trietylamin alebo pyridín, ktoré je možné používať i v nadbytku, keď môžu pôsobiť súčasne ako rozpúšťadla.

Ako inertné rozpúšťadlá sú vhodné najmä alkoholy ako metanol, etanol, izopropanol, n-butanol alebo terc.-butanol; étery ako dietyléter, diizopropyléter, tetrahydrofurán alebo dioxán; glykoléry ako etylénglykolmonometyléter alebo etylénglykolmonoetyléter (metyl glykol alebo etyl glykol), etylénglykoldimetyléter (diglyme); ketóny ako acetón alebo butanón; nitrily ako acetonitril; nitrozlúčeniny ako nitro-metán alebo nitrobenzol; estery ako etylacetát; amidy ako hexametyltriamid kyseliny fosforečnej; sulfoxidy ako dimetylsulfoxid (DMSO); chlórované uhlíkovodíky, ako dichlórmetán, chloroform, trichlóretylén, 1,2-dichlórétan alebo tetrachlórmetán; uhlíkovodíky ako benzén, toluén alebo xy-lén. Okrem toho sú tiež vhodné zmesi týchto rozpúšťadiel.

Môžu sa získať rovnako zlúčeniny všeobecného vzorca (I) uvoľňovaním zo svojich funkčných derivátov solvolýzou, najmä hydrolyzou alebo hydrogenolýzou.

Výhodnými východiskovými látkami pre solvolýzu prípadne pre hydrogenolýzu sú zlúčeniny zodpovedajúce všeobecnému vzorcu (I), ktoré však majú miesto jednej alebo niekoľkých voľných aminoskupín a/alebo hydroxyskupín zodpovedajúce chránenej aminoskupine a/alebo hydroxyskupine, výhodne zlúčeniny, ktoré miesto atómu vodíka, viazaného s atómom dusíka majú chránenú aminoskupinu, najmä zlúčeniny, ktoré miesto skupiny NH majú skupinu R'-N, kde znamená R' skupinu chrániacu aminoskupinu a/alebo zlúčeniny, ktoré miesto atómu vodíka hydroxylovej skupiny majú skupinu, chrániacu hydroxylovú skupinu, napríklad zlúčeniny všeobecného vzorca (I), ktoré však majú miesto skupiny OH skupinu OR", kde R" znamená skupinu chrániacu hydroxylovú skupinu.

V molekule východiskovej látky môže byť obsiahnutých i niekoľko rovnakých alebo rôznych chránených aminoskupín a/alebo hydroxylových skupín. Pokiaľ sú chrániace skupiny od seba odlišné, môžu byť v mnohých prípadoch tiež selektívne oddeľované.

Výraz „skupina chrániaca aminoskupinu“ je všeobecne známy a ide o skupiny, ktoré sú vhodné na ochranu (blokovanie) aminoskupiny pred chemickými reakciami, ktoré sú však ľahko odstrániteľné, keď je žiaduca reakcia na inom mieste molekuly vykonaná. Typické pre také skupiny sú najmä nesubstituované alebo substituované skupiny acylové, arylové (napríklad skupina 2,4-dinitrofenyllová (DNP)), aralkoxyketylové (napríklad benzyloxyketylová (BOM)) alebo aralkylové (napríklad benzylová, 4-nitrobenzylová, trifenylylmetylová). Pretože sa skupiny, chrániace aminoskupinu, po žiaducej reakcii (alebo reakčnom slede) 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“ sa tu vždy rozumie 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 aralkoxykarbonylové. Ako príklady takých acylových skupín sa uvádzajú skupiny alkanoylové ako acetylová, propionyllová, butyrylová skupina; aralkanoylové ako fenylacetylová skupina; aroylové ako benzoylová alebo toluylová skupina; aryloxyalkanoylové ako fenoxiacetylová 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-fluorenylmethoxykarbonylová (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 na ochranu (blokovanie) hydroxyskupiny pred chemickými reakciami, ktoré sú však ľahko odstrániteľné, keď je žiaduca reakcia na inom mieste molekuly vykonaná. Typické pre také skupiny sú uvedené nesubstituované alebo substituované skupiny arylové, aralkylové alebo acylové ďalej tiež skupiny alkylové. Pretože sa skupiny, chrániace hydroxyskupinu, po žiaducej reakcii (alebo reakčnom slede) odstraňujú, nemá ich druh a veľkosť rozhodujúci význam. Výhodné 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-toluénsulfonylová a acetylová, pričom sú osobitne výhodné skupina benzylová a acetylová.

Funkčné deriváty zlúčenín všeobecného vzorca (I), používané ako východiskové látky, sa môžu pripravovať známymi spôsobmi zo štandardnej literatúry a z patentovej literatúry, napríklad reakciou zlúčenín, ktoré zodpovedajú všeobecnému vzorcu (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 dá - 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 je vždy nutná.

Ako inertné rozpúšťadlá 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 dichlórmétán, ďalej tiež alkoholy, ako je metanol, etanol alebo izopropanol ako tiež voda. Do úvahy môžu prichádzať tiež zmesi týchto rozpúšťadiel. Kyselina trifluóroctová sa výhodne 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 odštiepovanie je účelne približne 0 až približne 50 °C, výhodne 15 až 30 °C (teplota miestnosti).

BOC-skupina sa môže napríklad výhodne odštiepovať 40 kyselinou trifluóroctovou v dichlórmétane alebo približne 3 až 5n kyselinou chlorovodíkovou v dioxáne pri teplote 15 až 60 °C, Fmoc-skupina 5 až 20 % roztokom dimetylaminu, dietylaminu alebo piperidínu v dimetylformamide pri teplote 15 až 50 °C. Odštiepovanie DNP-skupiny sa dá napríklad tiež približne 3 až 10 % roztokom 2-merkaptetanolu 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 ušľachtileho kovu ako paládium, účelne na nosič, ako na aktívnom uhlí). Ako rozpúšťadlo sa hodia uvedené rozpúšťadlá, najmä napríklad alkoholy ako metanol alebo etanol alebo amidy ako dimetylformamid. Hydrogenolýza sa spravidla vykonáva pri teplote približne 0 až 100 °C, za tlaku približne 0,1 až 20 MPa, výhodne pri teplote 20 až 30 °C, za tlaku približne 0,1 až 1 MPa. Hydrogenolýza CBZ skupiny sa dá 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 na 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, cit-

rónová, 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 na výrobu farmaceutických prostriedkov, najmä nechemickou cestou. S týmto cieľom 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, najmä farmaceutických prostriedkov, obsahujúcich aspoň jednu zlúčeninu všeobecného vzorca (I), a/alebo jej fyziologicky vhodnú 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, glyceríniacetát, 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, aerosóly, roztoky (napríklad roztoky v alkohole 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 môžu napríklad používať na prípravu vstrekovateľných prostriedkov.

Osobitne na topické použitie prichádzajú do úvahy tiež lipozomálne prostriedky. Prostriedky sa môžu sterilizovať a/alebo môžu obsahovať pomocné látky, ako sú klzné činidlá, konzervačné, stabilizačné činidlá a/alebo namáčačlá, 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 na terapeutické ošetrovanie ľudských alebo zvieracích tel a na liečbu chorôb, najmä na terapiu a/alebo profylaxiu porúch kardiovaskulárneho systému. Hodia sa preto na ošetrovanie arytmií, najmä pokiaľ sú tieto vyvolávané nedostatkom kyslíka, angíny pectoris, infarktov, ischemií nervového systému, napríklad mŕtvici alebo edému mozgu, šokových stavov a na preventívne ošetrovanie.

Zlúčeniny všeobecného vzorca (I) sa ďalej môžu používať ako terapeutiká v prípadoch, keď má význam proliferácia buniek ako pri arterioskleróze, diabetických neskorých komplikáciách, nádorových ochoreniach, fibrózach ako tiež pri orgánových hypertrofiách a hyperpláziách najmä pri ochorení prostaty.

Zlúčeniny všeobecného vzorca (I) podľa vynálezu sa spravidla používajú v dávkach podobných ako známe antiarytmiká, napríklad aprindín, výhodne v dávke približne 0,01 až 5 mg, najmä 0,02 až 0,5 mg na dávkovaciú 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 „spracovanie obvyklým spôsobom“ v nasledujúcich príkladoch praktického rozpracovania znamená:

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

Vynález objasňujú, žiadnym spôsobom však neobmedzujú nasledujúce príklady praktického rozpracovania.

Príklady uskutočnenia vynálezu

Príklad 1

Vari sa roztok 1,4 g metylesteru 2-metyl-4-etoxy-5-metylsulfonylbenzoovej kyseliny (získateľného reakciou kyseliny 2-metyl-4-chlór-5-metylsulfonylbenzoovej s etanolátom sodným a následnou esterifikáciou) a 1,5 g guanidínu v 50 ml metanolu 5 hodín a rozpúšťadlo sa odstráni. Zvyšok sa zriedi vodou, zvyšný kryštalizát sa odsaje a spracuje sa zriedeným roztokom hydroxidu sodného. Pevný zvyšok sa odfiltruje, nechá sa kryštalizovať z etanolu a získka sa N-diaminometylén-2-metyl-4-etoxy-5-metylsulfonylbenzamid s teplotou topenia 201 až 203 °C.

Obdobne sa reakciou guanidínu získajú:

s metylesterom 2-etyl-4-etoxy-5-metylsulfonylbenzoovej kyseliny N-diaminometylén-2-etyl-4-etoxy-5-metylsulfonylbenzamid,

s metylesterom 2-metyl-4-izopropoxy-5-metylsulfonylbenzoovej kyseliny N-diaminometylén-2-metyl-4-izopropoxy-5-metylsulfonylbenzamid s teplotou topenia 185 až 188 °C,

s metylesterom 2-metyl-4-terc.-butoxy-5-metylsulfonylbenzoovej kyseliny N-diaminometylén-2-metyl-4-terc.-butoxy-5-metylsulfonylbenzamid s teplotou topenia 205 až 207 °C,

s metylesterom 2-metyl-4-butoxy-5-metylsulfonylbenzoovej kyseliny N-diaminometylén-2-metyl-4-butoxy-5-metylsulfonylbenzamid,

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

s metylesterom 2-metyl-4-cyklopentoxo-5-metylsulfonylbenzoovej kyseliny N-diaminometylén-2-metyl-4-cyklopentoxo-5-metylsulfonylbenzamid s teplotou topenia 238 až 241 °C,

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

s metylesterom 2-metyl-4-(3-pentoxo)-5-metylsulfonylbenzoovej kyseliny N-diaminometylén-2-metyl-4-(3-pentoxo)-5-metylsulfonylbenzamid,

s metylesterom 2-metyl-4-cyklohexyloxy-5-metylsulfonylbenzoovej kyseliny N-diaminometylén-2-metyl-4-cyklohexyloxy-5-metylsulfonylbenzamid s teplotou topenia 224 až 226 °C,

s metylesterom 2-metyl-4-cyklopropoxy-5-metylsulfonylbenzoovej kyseliny N-diaminometylén-2-metyl-4-cyklopropoxy-5-metylsulfonylbenzamid,

s metylesterom 2-etyl-4-metoxo-5-metylsulfonylbenzoovej kyseliny N-diaminometylén-2-etyl-4-metoxo-5-metylsulfonylbenzamid s teplotou topenia 192 až 195 °C,
s metylesterom 2-etyl-4-izopropoxy-5-metylsulfonylbenzoovej kyseliny N-diaminometylén-2-etyl-4-izopropoxy-5-metylsulfonylbenzamid,
s metylesterom 2-etyl-4-propoxy-5-metylsulfonylbenzoovej kyseliny N-diaminometylén-2-etyl-4-propoxy-5-metylsulfonylbenzamid,
s metylesterom 2-etyl-4-butoxy-5-metylsulfonylbenzoovej kyseliny N-diaminometylén-2-etyl-4-butoxy-5-metylsulfonylbenzamid,
s metylesterom 2-etyl-4-(2-butoxy)-5-metylsulfonylbenzoovej kyseliny N-diaminometylén-2-etyl-4-(2-butoxy)-5-metylsulfonylbenzamid,
s metylesterom 2-etyl-4-terc.-butoxy-5-metylsulfonylbenzoovej kyseliny N-diaminometylén-2-etyl-4-terc.-butoxy-5-metylsulfonylbenzamid,
s metylesterom 2-etyl-4-pentoxo-5-metylsulfonylbenzoovej kyseliny N-diaminometylén-2-etyl-4-pentoxo-5-metylsulfonylbenzamid,
s metylesterom 2-etyl-4-(2-pentoxo)-5-metylsulfonylbenzoovej kyseliny N-diaminometylén-2-etyl-4-(2-pentoxo)-5-metylsulfonylbenzamid,
s metylesterom 2-etyl-4-(3-pentoxo)-5-metylsulfonylbenzoovej kyseliny N-diaminometylén-2-etyl-4-(3-pentoxo)-5-metylsulfonylbenzamid,
s metylesterom 2-etyl-4-cyklopropoxy-5-metylsulfonylbenzoovej kyseliny N-diaminometylén-2-etyl-4-cyklopropoxy-5-metylsulfonylbenzamid,
s metylesterom 2-etyl-4-cyklopentoxo-5-metylsulfonylbenzoovej kyseliny N-diaminometylén-2-etyl-4-cyklopentoxo-5-metylsulfonylbenzamid,
s metylesterom 2-etyl-4-cyklohexyloxy-5-metylsulfonylbenzoovej kyseliny N-diaminometylén-2-etyl-4-cyklohexyloxy-5-metylsulfonylbenzamid.

Príklad 2

Vari sa 3,0 g N-diaminometylén-2-etyl-4-fluór-5-metylsulfonylbenzamid (získateľného reakciou metylesteru kyseliny 2-etyl-4-fluór-5-metylsulfonylbenzoovej s guanidínom) a 1,5 g metylátu sodného v 25 ml metanolu 16 hodín. Po obvyklom spracovaní sa získa N-diaminometylén-2-etyl-4-metoxo-5-metylsulfonylbenzamid s teplotou topenia 192 až 195 °C.

Obdobne sa získa reakciou nátriummetylátu: s N-diaminometylén-2-metyl-4-chlór-5-metylsulfonylbenzamidom N-diaminometylén-2-metyl-4-metoxo-5-metylsulfonylbenzamid s teplotou topenia 189 až 190 °C.

Príklad 3

Suspenduje sa 700 mg N-diaminometylén-2-etyl-4-metoxo-5-metylsulfonylbenzamid (získateľného podľa príkladu 2) 50 ml vody a za miešania sa nechá reagovať s 1,8 ml 1n kyseliny chlorovodíkovej. Po filtrácii a lyofilizácii sa získa hydrochlorid N-diaminometylén-2-etyl-4-metoxo-5-metylsulfonylbenzamid s teplotou topenia 217 až 220 °C.

Obdobne sa získajú z voľnej zásady:

hydrochlorid N-diaminometylén-2-metyl-4-etoxy-5-metylsulfonylbenzamid s teplotou topenia 218 až 219 °C,
hydrochlorid N-diaminometylén-2-metyl-4-izopropoxy-5-metylsulfonylbenzamid s teplotou topenia 216 až 220 °C,
hydrochlorid N-diaminometylén-2-metyl-4-cyklopentoxo-5-metylsulfonylbenzamid s teplotou topenia > 250 °C,

hydrochlorid N-diaminometylén-2-metyl-4-cyklohexyloxy-5-metylsulfonylbenzamid s teplotou topenia 185 až 187 °C,
hydrochlorid N-diaminometylén-2-metyl-4-benzyloxy-5-metylsulfonylbenzamid, amorfný,
hydrochlorid N-diaminometylén-2-metyl-4-metoxo-5-metylsulfonylbenzamid, amorfný.

Príklad 4

Vari sa 1,8 g kyseliny 2-metyl-4-fenoxo-5-metylsulfonylbenzoovej (získateľnej reakciou kyseliny 2-metyl-4-chlór-5-metylsulfonyl benzoovej s nátriumfenolátom pri teplote 180 °C) počas troch hodín s 25 ml SOCl₂. Čirý roztok sa zahusť a zvyšok sa rozpustí v 20 ml etylénglykoldimetyléteru. Táto reakčná zmes sa pridá pomaly pri teplote miestnosti do 2,5 g guanidínu rozpusteného v 30 ml etylénglykoldimetyléteru a mieša sa ďalej počas troch hodín. Roztok sa odparí na polovicu svojho objemu, zriedi sa 50 ml vody, okslí sa a obvyklým spôsobom sa spracuje. Získa sa N-diaminometylén-2-metyl-4-fenoxo-5-metylsulfonylbenzamid s teplotou topenia 248 až 250 °C.

Po suspendovaní zásady v 50 ml vody a po spracovaní 1,8 ml 1n kyseliny chlorovodíkovej za miešania sa získa po sfiltrácii a lyofilizácii hydrochlorid N-diaminometylén-2-metyl-4-fenoxo-5-metylsulfonylbenzamid s teplotou topenia > 250 °C.

Príklad 5

Obdobne ako podľa príkladu 4 sa získa reakciou kyseliny 2-metyl-4-(2-chlór-fenoxo)-5-metylsulfonylbenzoovej (získateľnej reakciou kyseliny 2-metyl-4-chlór-5-metylsulfonylbenzoovej s nátrium-2-chlór-fenolátom pri teplote 180 °C) s SOCl₂ a následne s guanidínom N-diaminometylén-2-metyl-4-(2-chlór-fenoxo)-5-metylsulfonylbenzamid s teplotou topenia 188 až 191 °C.

Obdobne sa získa:

s kyselinou 2-metyl-4-(3-chlór-fenoxo)-5-metylsulfonylbenzoovou N-diaminometylén-2-metyl-4-(3-chlór-fenoxo)-5-metylsulfonylbenzamid s teplotou topenia 205 až 207 °C,

s kyselinou 2-metyl-4-(4-chlór-fenoxo)-5-metylsulfonylbenzoovou N-diaminometylén-2-metyl-4-(4-chlór-fenoxo)-5-metylsulfonylbenzamid s teplotou topenia 219 až 221 °C,

s kyselinou 2-metyl-4-(2,4-dichlór-fenoxo)-5-metylsulfonylbenzoovou N-diaminometylén-2-metyl-4-(2,4-dichlór-fenoxo)-5-metylsulfonylbenzamid,

s kyselinou 2-metyl-4-(2-fluór-fenoxo)-5-metylsulfonylbenzoovou N-diaminometylén-2-metyl-4-(2-fluór-fenoxo)-5-metylsulfonylbenzamid,

s kyselinou 2-metyl-4-(3-fluór-fenoxo)-5-metylsulfonylbenzoovou N-diaminometylén-2-metyl-4-(3-fluór-fenoxo)-5-metylsulfonylbenzamid,

s kyselinou 2-metyl-4-(4-fluór-fenoxo)-5-metylsulfonylbenzoovou N-diaminometylén-2-metyl-4-(4-fluór-fenoxo)-5-metylsulfonylbenzamid,

s kyselinou 2-metyl-4-(2,4-difluór-fenoxo)-5-metylsulfonylbenzoovou N-diaminometylén-2-metyl-4-(2,4-difluór-fenoxo)-5-metylsulfonylbenzamid,

s kyselinou 2-metyl-4-benzyloxy-5-metylsulfonylbenzoovou N-diaminometylén-2-metyl-4-benzyloxy-5-metylsulfonylbenzamid, s teplotou topenia 212 až 217 °C,
s kyselinou 2-metyl-4-(3-metoxo-fenoxo)-5-metylsulfonylbenzoovou N-diaminometylén-2-metyl-4-(3-metoxo-fenoxo)-5-metylsulfonylbenzamid,

s kyselinou 2-metyl-4-(4-metoxifyenoxy)-5-metylsulfonylbenzoovou N-diaminometylen-2-metyl-4-(4-metoxifyenoxy)-5-metylsulfonylbenzamid,
 s kyselinou 2-metyl-4-(2,4-dimetoxifyenoxy)-5-metylsulfonylbenzoovou N-diaminometylen-2-metyl-4-(2,4-dimetoxifyenoxy)-5-metylsulfonylbenzamid,
 s kyselinou 2-metyl-4-(2-metoxifyenoxy)-5-metylsulfonylbenzoovou N-diaminometylen-2-metyl-4-(2-metoxifyenoxy)-5-metylsulfonylbenzamid,
 s kyselinou 2-metyl-4-(3-trifluórmetylfenoxy)-5-metylsulfonylbenzoovou N-diaminometylen-2-metyl-4-(3-trifluórmetylfenoxy)-5-metylsulfonylbenzamid,
 s kyselinou 2-metyl-4-(4-trifluórmetylfenoxy)-5-metylsulfonylbenzoovou N-diaminometylen-2-metyl-4-(4-trifluórmetylfenoxy)-5-metylsulfonylbenzamid,
 s kyselinou 2-metyl-4-(2-trifluórmetylfenoxy)-5-metylsulfonylbenzoovou N-diaminometylen-2-metyl-4-(2-trifluórmetylfenoxy)-5-metylsulfonylbenzamid,
 s kyselinou 2-metyl-4-(3-metylfenoxy)-5-metylsulfonylbenzoovou N-diaminometylen-2-metyl-4-(3-metylfenoxy)-5-metylsulfonylbenzamid,
 s kyselinou 2-metyl-4-(4-metylfenoxy)-5-metylsulfonylbenzoovou N-diaminometylen-2-metyl-4-(4-metylfenoxy)-5-metylsulfonylbenzamid,
 s kyselinou 2-metyl-4-(2,4-dimetylfenoxy)-5-metylsulfonylbenzoovou N-diaminometylen-2-metyl-4-(2,4-dimetylfenoxy)-5-metylsulfonylbenzamid,
 s kyselinou 2-metyl-4-(2-metylfenoxy)-5-metylsulfonylbenzoovou N-diaminometylen-2-metyl-4-(2-metylfenoxy)-5-metylsulfonylbenzamid.

Príklad 6

Obdobne ako podľa príkladu 4 sa získa reakciou kyseliny 2-etyl-4-(2-chlórfenoxy)-5-metylsulfonylbenzoovej (získateľnej reakciou kyseliny 2-etyl-4-chlór-5-metylsulfonylbenzoovej s natrium-2-chlórfenolátom pri teplote 180 °C) s SOCl_2 a následne s guanidínom N-diaminometylen-2-etyl-4-(2-chlórfenoxy)-5-metylsulfonylbenzamid.

Obdobne sa získa:

s kyselinou 2-etyl-4-fenoxy-5-metylsulfonylbenzoovou N-diaminometylen-2-etyl-4-fenoxy-5-metylsulfonylbenzamid,
 s kyselinou 2-etyl-4-(3-chlórfenoxy)-5-metylsulfonylbenzoovou N-diaminometylen-2-etyl-4-(3-chlórfenoxy)-5-metylsulfonylbenzamid,
 s kyselinou 2-etyl-4-(4-chlórfenoxy)-5-metylsulfonylbenzoovou N-diaminometylen-2-etyl-4-(4-chlórfenoxy)-5-metylsulfonylbenzamid,
 s kyselinou 2-etyl-4-(2,4-dichlórfenoxy)-5-metylsulfonylbenzoovou N-diaminometylen-2-etyl-4-(2,4-dichlórfenoxy)-5-metylsulfonylbenzamid,
 s kyselinou 2-etyl-4-(2-fluórfenoxy)-5-metylsulfonylbenzoovou N-diaminometylen-2-etyl-4-(2-fluórfenoxy)-5-metylsulfonylbenzamid,
 s kyselinou 2-etyl-4-(3-fluórfenoxy)-5-metylsulfonylbenzoovou N-diaminometylen-2-etyl-4-(3-fluórfenoxy)-5-metylsulfonylbenzamid,
 s kyselinou 2-etyl-4-(4-fluórfenoxy)-5-metylsulfonylbenzoovou N-diaminometylen-2-etyl-4-(4-fluórfenoxy)-5-metylsulfonylbenzamid,
 s kyselinou 2-etyl-4-(2,4-difluórfenoxy)-5-metylsulfonylbenzoovou N-diaminometylen-2-etyl-4-(2,4-difluórfenoxy)-5-metylsulfonylbenzamid,
 s kyselinou 2-etyl-4-benzyloxy-5-metylsulfonylbenzoovou N-diaminometylen-2-etyl-4-benzyloxy-5-metylsulfonylbenzamid,

s kyselinou 2-etyl-4-(3-metoxifyenoxy)-5-metylsulfonylbenzoovou N-diaminometylen-2-etyl-4-(3-metoxifyenoxy)-5-metylsulfonylbenzamid,
 s kyselinou 2-etyl-4-(4-metoxifyenoxy)-5-metylsulfonylbenzoovou N-diaminometylen-2-etyl-4-(4-metoxifyenoxy)-5-metylsulfonylbenzamid,
 s kyselinou 2-etyl-4-(2,4-dimetoxifyenoxy)-5-metylsulfonylbenzoovou N-diaminometylen-2-etyl-4-(2,4-dimetoxifyenoxy)-5-metylsulfonylbenzamid,
 s kyselinou 2-etyl-4-(2-metoxifyenoxy)-5-metylsulfonylbenzoovou N-diaminometylen-2-etyl-4-(2-metoxifyenoxy)-5-metylsulfonylbenzamid,
 s kyselinou 2-etyl-4-(3-trifluórmetylfenoxy)-5-metylsulfonylbenzoovou N-diaminometylen-2-etyl-4-(3-trifluórmetylfenoxy)-5-metylsulfonylbenzamid,
 s kyselinou 2-etyl-4-(4-trifluórmetylfenoxy)-5-metylsulfonylbenzoovou N-diaminometylen-2-etyl-4-(4-trifluórmetylfenoxy)-5-metylsulfonylbenzamid,
 s kyselinou 2-etyl-4-(2-trifluórmetylfenoxy)-5-metylsulfonylbenzoovou N-diaminometylen-2-etyl-4-(2-trifluórmetylfenoxy)-5-metylsulfonylbenzamid,
 s kyselinou 2-etyl-4-(3-metylfenoxy)-5-metylsulfonylbenzoovou N-diaminometylen-2-etyl-4-(3-metylfenoxy)-5-metylsulfonylbenzamid,
 s kyselinou 2-etyl-4-(4-metylfenoxy)-5-metylsulfonylbenzoovou N-diaminometylen-2-etyl-4-(4-metylfenoxy)-5-metylsulfonylbenzamid,
 s kyselinou 2-etyl-4-(2,4-dimetylfenoxy)-5-metylsulfonylbenzoovou N-diaminometylen-2-etyl-4-(2,4-dimetylfenoxy)-5-metylsulfonylbenzamid,
 s kyselinou 2-etyl-4-(2-metylfenoxy)-5-metylsulfonylbenzoovou N-diaminometylen-2-etyl-4-(2-metylfenoxy)-5-metylsulfonylbenzamid.

Príklad 7

Varí sa 600 mg N-diaminometylen-2-metyl-4-metoxi-5-metylsulfonylbenzamid (získateľného podľa príkladu 2) v 80 ml pyridínu spolu s 1 g pyridínhydrochloridu počas 3 hodín. Ochladí sa, odparí sa, spracuje sa obvyklým spôsobom a získa sa N-diaminometylen-2-metyl-4-hydroxy-5-metylsulfonylbenzamid s teplotou topenia > 260 °C.

Príklad 8

Rozpustí sa 1,1 g N-diaminometylen-2-etyl-4-benzyloxy-5-metylsulfonylbenzamid (získateľného podľa príkladu 6) v 30 ml toluénu a spracuje sa vodíkom pri teplote miestnosti za tlaku 0,1 MPa za katalytického pôsobenia 150 mg paladia na uhlí (obsah paladia 1 %). Reakčná zmes sa sfiltruje a po obvyklom spracovaní sa získa N-diaminometylen-2-etyl-4-hydroxy-5-metylsulfonylbenzamid.

Príklad 9

Obdobne ako podľa príkladu 3 sa získajú reakciou s 1n roztokom metánsulfonátu nasledujúce metánsulfonáty: metánsulfonát N-diaminometylen-2-metyl-4-etoxy-5-metylsulfonylbenzamid, metánsulfonát N-diaminometylen-2-metyl-4-izopropoxy-5-metylsulfonylbenzamid, metánsulfonát N-diaminometylen-2-metyl-4-cyklopentoxy-5-metylsulfonylbenzamid, metánsulfonát N-diaminometylen-2-metyl-4-cyklohexoxy-5-metylsulfonylbenzamid, metánsulfonát N-diaminometylen-2-metyl-4-benzyloxy-5-metylsulfonylbenzamid, metánsulfonát N-diaminometylen-2-metyl-4-fenoxy-5-metylsulfonylbenzamid s teplotou topenia 260 až 262 °C, metánsulfonát N-diaminometylen-2-metyl-4-terc.-butoxy-

-5-metylsulfonylbenzamid s teplotou topenia 164 až 167 °C,
 metánsulfonát N-diaminometylénu-2-metyl-4-(3-chlórfenoxy)-5-metylsulfonylbenzamid s teplotou topenia > 144 °C,
 metánsulfonát N-diaminometylénu-2-metyl-4-hydroxy-5-metylsulfonylbenzamid, amorfny,
 metánsulfonát N-diaminometylénu-2-metyl-4-(4-chlórfenoxy)-5-metylsulfonylbenzamid s teplotou topenia 260 °C,
 metánsulfonát N-diaminometylénu-2-metyl-4-(2-chlórfenoxy)-5-metylsulfonylbenzamid s teplotou topenia 217 až 219 °C.

Príklad 10

Obdobne ako podľa príkladu 1 sa získa reakciou metylesteru kyseliny 2-metyl-4-(3-propén-1-yl)-5-metylsulfonylbenzoovej s guanidínom N-diaminometylénu-2-metyl-4-(3-propén-1-yl)-5-metylsulfonylbenzamid s teplotou topenia 207 až 209 °C.

Príslušný metánsulfonát sa získa obdobne ako podľa príkladu 9 a má teplotu topenia 187 až 189 °C.

Nasledujúce príklady sa týkajú farmaceutických prostriedkov, ktoré obsahujú účinné látky všeobecného vzorca I alebo ich soli.

Príklad A

Injekčné fioly

Roztok 100 g účinnej zlúčeniny všeobecného vzorca (I) a 5 g dinátriumhydrogenfosfátu v 3 litroch dvakrát destilovanej vody sa nastaví na hodnotu pH 6,5 2N kyselinou chlorovodíkovou, sterilne sa sfiltruje a plní sa do injekčných fiol a lyofilizuje sa za sterilných podmienok, fioly sa uzatvoria sterilným spôsobom. Každá injekčná fiola obsahuje 5 mg účinnej látky.

Príklad B

Čapíky

Roztopí sa 20 g účinnej zlúčeniny všeobecného vzorca (I) so 100 g sójového lecitínu a s 1400 g kakaového masla, zmes sa leje do foriem a nechá sa schladnúť. Každý čapík obsahuje 20 mg účinnej látky.

Príklad C

Roztok

Prípraví sa roztok 1 g účinnej zlúčeniny všeobecného vzorca (I), 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 roztoku sa upraví na 6,8, doplní sa na jeden liter a sterilizuje sa ožiarením. Roztok sa používa ako očné kvapky.

Príklad D

Masť

Zmieša sa 500 mg účinnej zlúčeniny všeobecného vzorca (I) s 99,5 g vazelíny z ropy za aseptických podmienok.

Príklad E

Tablety

Zmes 1 kg účinnej zlúčeniny všeobecného vzorca (I), 4 kg laktózy, 1,2 kg zemiakového škrobu, 0,2 kg mastenca a 0,1 kg stearátu horečnatého sa lisovaním spracuje na tablety známym spôsobom, pričom každá tableta obsahuje 10 mg účinnej látky.

Príklad F

Potiahnuté tablety

Tablety, pripravené podľa príkladu E, sa potiahnu známym spôsobom za vytvorenia povlaku obsahujúceho sacharózu, zemiakový škrob, mastenec, tragent a farbivo.

Príklad G

Kapsuly

Plní sa 2 kg účinnej látky známym spôsobom do tvrdých želatínových kapsúl tak, aby kapsula obsahovala 20 mg účinnej látky.

Príklad H

Ampuly

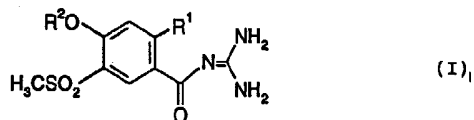
Roztok 1 kg účinnej zlúčeniny všeobecného vzorca I v 60 litroch dvakrát destilovanej vody sa sterilne filtruje, plní sa do ampúl, za sterilných podmienok sa lyofilizuje a sterilne sa uzavrie. Každá ampula obsahuje 10 mg účinnej látky.

Priemyselná využiteľnosť

Derivát alkyl-5-metylsulfonylbenzoguanidínu a jeho fyziologicky prijateľné soli vhodný na výrobu farmaceutických prostriedkov najmä na ošetrovanie alebo prevenciu arytmií, angíny pectoris a infarktov.

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Derivát alkyl-5-metylsulfonylbenzoguanidínu všeobecného vzorca (I)



kde znamená

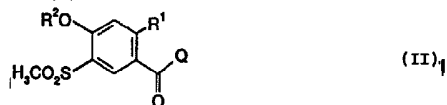
R¹ skupinu metylovú alebo etylovú,
 R² atóm vodíka, skupinu alkylovú s 1 až 6 atómami uhlíka alebo alkenylovú s 1 až 6 atómami uhlíka vždy s priamym alebo s rozvetveným reťazcom, skupinu cykloalkylovú s 3 až 7 atómami uhlíka, skupinu benzylovú alebo skupinu fenyllovú prípadne substituovanú jedným, dvoma alebo tromi substituentmi zo súboru zahrňujúceho skupinu metylovú, metoxyskupinu, aminoskupinu, atóm fluóru, chlór, bróm a trifluórmetylovú skupinu,
 a jeho fyziologicky vhodné soli.

2. Derivát alkyl-5-metylsulfonylbenzoguanidínu podľa nároku 1 všeobecného vzorca (I), ktorým je

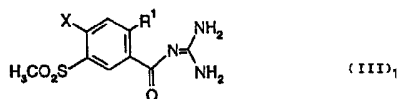
- N-diaminometylénu-2-metyl-4-fenoxy-5-metylsulfonylbenzamid,
 - N-diaminometylénu-2-etyl-4-metoxi-5-metylsulfonylbenzamid,
 - N-diaminometylénu-2-metyl-4-etoxy-5-metylsulfonylbenzamid,
 - N-diaminometylénu-2-metyl-4-(2-chlórfenoxy)-5-metylsulfonylbenzamid,
 - N-diaminometylénu-2-metyl-4-(4-chlórfenoxy)-5-metylsulfonylbenzamid,
- a ich fyziologicky vhodné soli.

3. Spôsob prípravy derivátu alkyl-5-metylsulfonylbenzoguanidínu všeobecného vzorca (I) a jeho soli podľa nároku 1, v y z n a ě u j ú c i s a t ý m, že sa

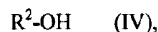
necháva reagovať s guanidínom zlúčenina všeobecného vzorca (II)



kde R¹ a R² majú uvedený význam a kde znamená Q atóm chlóru alebo brómu alebo skupinu OA,
A alkylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka,
alebo sa necháva reagovať benzoylguanidín všeobecného vzorca (III)



kde R¹ má uvedený význam a kde znamená X atóm fluóru, chlóru, brómu alebo jódu alebo inú vhodnú uvoľňovanú skupinu,
s alkoholom, prípadne s fenolom všeobecného vzorca (IV)



kde R² má uvedený význam, prípadne po predchádzajúcom premenení na alkoholát,
alebo sa alkohol, prípadne fenol všeobecného vzorca (I), kde znamená R² atóm vodíka a R¹ má uvedený význam, necháva reagovať so zlúčeninou všeobecného vzorca R²-X, kde majú R² a X uvedený význam,
alebo sa zlúčenina všeobecného vzorca (I), kde však jeden alebo niekoľko atómov vodíka je nahradených jednou alebo niekoľkými redukovateľnými skupinami a/alebo jednou alebo niekoľkými prídavnými väzbami C-C a/alebo C-N necháva reagovať s redukčným činidlom,
alebo sa zlúčenina všeobecného vzorca (I), kde však jeden alebo niekoľko atómov vodíka je nahradených jednou alebo niekoľkými solvolyzovateľnými skupinami, necháva reagovať so solvolyzačným činidlom,
a/alebo sa získaná zásada všeobecného vzorca (I) mení na svoju adičnú soľ spracovaním kyselinou.

4. Farmaceutický prostriedok, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že obsahuje aspoň jeden derivát alkyl-5-metylsulfonylbenzoguanidínu podľa nároku 1 a/alebo jednu jeho fyziologicky vhodnú soľ.

5. Použitie derivátu alkyl-5-metylsulfonylbenzoguanidínu podľa nároku 1 alebo jeho fyziologicky vhodnej soli na výrobu farmaceutického prostriedku.

6. Použitie derivátu alkyl-5-metylsulfonylbenzoguanidínu podľa nároku 1 alebo jeho fyziologicky vhodnej soli na výrobu farmaceutického prostriedku na ošetrovanie alebo prevenciu arytmií, angíny pectoris a infarktov.

Koniec dokumentu