



(19) Országkód

**HU**



**MAGYAR  
KÖZTÁRSASÁG**

**MAGYAR  
SZABADALMI  
HIVATAL**

# SZABADALMI LEÍRÁS

(11) Lajstromszám:

**215 601 B**

(21) A bejelentés ügyszáma: P 95 00396

(22) A bejelentés napja: 1995. 02. 09.

(30) Elsőbbségi adatok:

P 44 04 183.7 1994. 02. 10. DE

(51) Int. Cl.<sup>6</sup>

**C 07 D 211/58**

C 07 D 401/04

A 61 K 31/445

(40) A közzététel napja: 1996. 04. 29.

(45) A megadás meghirdetésének a dátuma a Szabadalmi  
Közlönyben: 1999. 01. 28.

(72) Feltalálók:

dr. Baumgarth, Manfred, Darmstadt (DE)  
dr. Beier, Norbert, Reinheim (DE)  
dr. Dorsch, Dieter, Ober-Ramstadt (DE)  
dr. Gericke, Rolf, Seeheim-Jugenheim (DE)  
dr. Lues, Ingeborg, Darmstadt (DE)  
dr. Minck, Klaus-Otto, Ober-Ramstadt (DE)

(73) Szabadalmaz:

MERCK Patent GmbH., Darmstadt (DE)

(74) Képvisező:

DANUBIA Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft.,  
Budapest

(54) **4-Amino-1-piperidil-benzoil-guanidin-származékok, ezeket tartalmazó  
gyógyászati készítmények, eljárás ezek előállítására, és alkalmazásuk  
gyógyszerkészítmények előállítására**

KIVONAT

A találmány tárgyát az (I) általános képletű 4-amino-1-piperidil-benzoil-guanidin-származékok, valamint e vegyületek gyógyászatilag megfelelő sói képezik. A képletben

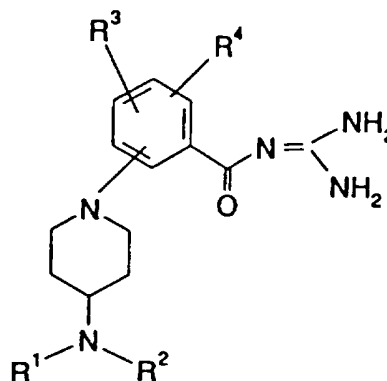
R<sup>1</sup> és R<sup>2</sup> jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, 1–6 szénatomos alkilcsoport, (1–6 szénatomos)alkil-karbonil-csoport, fenil-karbonil-csoport vagy (1–6 szénatomos)alkil-oxi-karbonil-csoport; vagy

R<sup>1</sup> és R<sup>2</sup> együtt 4–5 szénatomos alkiléncsoportot jelentenek, vagy a hozzájuk kapcsolódó nitrogénatommal együtt 2,3-dihidro-3-(1–6 szénatomos)alkil-2-oxo-benzimidazol-1-il-csoportot alkotnak; és

R<sup>3</sup> és R<sup>4</sup> jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, halogénatom, trifluor-metil-csoport, nitro-csoport, 1–6 szénatomos alkilcsoport, 1–6 szénatomos alkoxycsoport, (1–6 szénatomos)alkil-szulfonil-csoport vagy amino-szulfonil-csoport.

A találmány szerinti vegyületek gyógyászati hatással rendelkeznek, alkalmazhatók arrhythmia, angina pectoris, infarktusz kezelésére vagy megelőzésére.

A találmány tárgyához tartoznak az (I) általános képletű vegyületeket és e vegyületek gyógyászatilag megfelelő sóit tartalmazó gyógyászati készítmények is.



(I)

**HU 215 601 B**

A találmány tárgyát az (I) általános képletű 4-amino-1-piperidil-benzoil-guanidin-származékok, továbbá ezek gyógyászatilag megfelelő sói képezik, az (I) általános képletben

R<sup>1</sup> és R<sup>2</sup> jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, 1–6 szénatomos alkilcsoport, (1–6 szénatomos)alkil-karbonil-csoport, fenil-karbonil-csoport, vagy (1–6 szénatomos)alkil-oxi-karbonil-csoport; vagy

R<sup>1</sup> és R<sup>2</sup> együtt 4–5 szénatomos alkilén-csoportot jelentenek, vagy a hozzájuk kapcsolódó nitrogénatommal együtt 2,3-dihidro-3-(1–6 szénatomos)alkil-2-oxo-benzimidazol-1-il-csoportot alkotnak; és

R<sup>3</sup> és R<sup>4</sup> jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, halogénatom, trifluor-metil-csoport, nitro-csoport, 1–6 szénatomos alkilcsoport, 1–6 szénatomos alkoxycsoport, (1–6 szénatomos)alkil-szulfonil-csoport vagy aminoszulfonil-csoport.

A találmány feladata, hogy olyan új vegyületeket bocsásson rendelkezésre, amelyek kedvező gyógyászati hatással rendelkeznek, s mint ilyenek gyógyászati készítmények előállításához alkalmazhatók.

Azt találtuk, hogy az (I) általános képletű vegyületek és ezek gyógyászatilag megfelelő sói jól tolerálhatók és értékes gyógyászati tulajdonságokkal rendelkeznek.

A találmány szerinti új vegyületek a sejtekben az Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> áramlást inhibítják, vagyis olyan hatóanyagok, amelyek az Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> kicserélődést a sejten belül gátolják [lásd Düsing és munkatársai: *Med. Klin.* 87, 378–384 (1982)]; e tulajdonságai következtében a találmány szerinti vegyületek eredményesen alkalmazhatók antiarrhythmias szerként, különösen jó hatással alkalmazhatók az oxigénhiány következtében fellépő arrhythmia kezelésére.

Az acil-guanidin-származékok közül legismertebb hatóanyag az amilorid. Ez a hatóanyag azonban elsősorban vérnyomáscsökkentő hatású és sókiválasztást elősegítő szer, ami különösen a szívritmuszavarban szenvedők esetében nem kívánatos, ugyanakkor az antiarrhythmias tulajdonságok csak igen gyengén jelentkeznek.

Szerkezetileg hasonló vegyületeket ismertek a 04 16 499 számú európai szabadalmi leírás.

A találmány szerinti vegyületek kedvező védőhatást fejtenek ki a szívre, ezért különösen alkalmasak az infarktus kezelésére, az infarktus megelőzésére és az angina pectoris kezelésére. Ezen túlmenően a találmány szerinti hatóanyagok mindenfajta patológiás, hypoxiás és ischémiás eredetű károsodás ellen hatásosak, így az ebből adódó primer vagy szekunder megbetegedések kezelésére használhatók. Hasonlóképpen a találmány szerinti hatóanyagok eredményesen alkalmazhatók megelőző kezelésre is.

Annak következtében, hogy a találmány szerinti vegyületek alkalmasak arra, hogy a kóros hypoxiás és ischémiás állapotokat javítsák, eredményesen alkalmazhatók olyan sebészeti beavatkozásoknál is, ahol átmeneti ideig a szervek oxigénellátása csökken, így például

a szervátültetéseknel a kivett szervek védelmére, érplasztikai beavatkozásoknál, ér- és szív műtéteknél, az idegrendszer ischémiás állapotainak javítására, a sokk-állapotok kezelésére, továbbá az esszenciális hypertónia megelőzésére. Ezen túlmenően a találmány szerinti vegyületek eredményesen alkalmazhatók sejt szaporodás által előidézett betegségek kezelésére, ezek közül említjük meg az arteriosclerózist, a diabetikus állapot késői komplikációit, a daganatos megbetegedéseket, a fibrózisos megbetegedéseknél, elsősorban a tüdő-, máj- és vesefibrózisnál, a szervek hypertrófiájánál és hyperpláziájánál. Ezenkívül a találmány szerinti vegyületek eredményesen alkalmazhatók diagnosztikai célra, olyan betegségek felismerésére, amelyek a fokozott Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> tevékenység következtében állnak elő, így például eritrociták, trombociták vagy leukociták vonatkozásában.

A találmány szerinti vegyületek hatását önmagában ismert módszerekkel vizsgálhatjuk, lásd például Escobales N. és Figueroa J. közleményét: *J. Membrane Biol.* 120, 41–49 (1991) vagy Gounillon L., Scholz W., Land H. L. és Pouységur J. közleményét: *Mol. Pharmacol.* 44, 1041–1045 (1993).

Kísérleti állatként alkalmazhatunk például egereket, patkányokat, tengerimalacokat, kutyákat, macskákat, majmokat vagy sertést.

A találmány szerinti vegyületek alkalmazhatók gyógyászati készítmények hatóanyagaként, ahol a gyógyászati készítményeket a humán- és állatgyógyászatban egyaránt használhatjuk. A találmány szerinti vegyületek alkalmazhatók ezenkívül egyéb gyógyászati hatóanyagok előállításához.

Az (I) általános képletben az alkilcsoport jelentése előnyösen egyenes láncú, 1–6 szénatomos, előnyösen 1–4 szénatomos, még előnyösebben 1, 2 vagy 3 szénatomos alkilcsoport, az előnyös csoportok közül megemlítjük a metilcsoportot, továbbá az etil-, propil-, izopropil-, butil-, izobutilcsoportot, előnyösek továbbá a szek-butil-, terc-butil-, pentil-, izopentil- (3-metil-butil-), hexil- vagy izohexil- (4-metil-pentil-) csoportok.

Abban az esetben, ha R<sup>1</sup> és R<sup>2</sup> együttes jelentése egy alkilén-csoport, ez az alkilén-csoport célszerűen nem elágazó, előnyösek a -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> képletű csoportok, ahol a képletben n értéke 4 vagy 5.

Ezen túlmenően R<sup>1</sup> és R<sup>2</sup> együttes jelentése egy alkilénlánc is lehet, amely mindkét végén azonos nitrogénatomhoz kapcsolódik, és ez a csoport egy benzolgyűrűvel is kondenzálva dihidrobenzimidazolil-csoportot képez, amely oxocsoporttal és 1–6 szénatomos alkilcsoporttal van szubsztituálva.

Abban az esetben, ha R<sup>1</sup> és R<sup>2</sup> egymástól függetlenül eltérő csoportot jelentenek, jelentésük előnyösen hidrogénatom, 1–6 szénatomos alkilcsoport, (1–6 szénatomos)alkil-karbonil-csoport vagy benzoilcsoport. Előnyösek továbbá azok az (I) általános képletű vegyületek, amelyeknél R<sup>1</sup> és R<sup>2</sup> közül az egyik esetében hidrogénatom áll, mialatt a másik önmagában ismert aminoszulfonilcsoportot jelent.

Az aminoszulfonilcsoport kifejezés ismert megjelölés, olyan csoportokra vonatkozik, amelyek alkalmasak arra, hogy az aminoszulfonilcsoportokat kémiai reakcióktól meg-

védjük (blokkolják), amely csoportok azonban könnyen eltávolíthatók, miután a molekula valamely egyéb helyén a kívánt kémiai reakció végbement. Az aminosvédőcsoport (1–6 szénatomos)alkil-oxi-karbonil-csoport lehet. Ezen csoportokra példaként említjük a BOC-csoportot (terc-butoxi-karbonil-csoport).

Az R<sup>3</sup> és R<sup>4</sup> jelentése egymástól függetlenül előnyösen hidrogénatom, 1–6 szénatomos alkilcsoport, (1–6 szénatomos)alkil-szulfonil-csoport, –SO<sub>2</sub>–NH<sub>2</sub>, halogénatom, előnyösen klór- vagy brómatom, illetőleg CF<sub>3</sub>, különösen előnyös a –SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> és a metilcsoport.

Halogénatom jelentése előnyösen klóratom vagy brómatom.

A találmány szerinti vegyületek közül előnyösek elsősorban azok az (I) általános képletű vegyületek, amelyek képletében legalább egy fent említett előnyös jelentésű csoport áll. A találmány szerinti vegyületek előnyös csoportját képezik az (Ia)–(Ih) vegyületek, amelyek az (I) általános képlet alá tartoznak, és ahol a szubsztituensek jelentése az (I) általános képletnél megadottal azonos, azonban

az (Ia) vegyületek esetén R<sup>1</sup> és R<sup>2</sup> jelentése hidrogénatom és R<sup>3</sup> jelentése –SO<sub>2</sub>–CH<sub>3</sub>, –SO<sub>2</sub>–NH<sub>2</sub>;

az (Ib) vegyületek esetén R<sup>1</sup> jelentése hidrogénatom, R<sup>2</sup> jelentése BOC és R<sup>3</sup> vagy R<sup>4</sup> jelentése SO<sub>2</sub>–CH<sub>3</sub> vagy –SO<sub>2</sub>–NH<sub>2</sub>;

az (Ic) vegyületek esetén R<sup>1</sup> vagy R<sup>2</sup> közül az egyik csoport jelentése hidrogénatom, a másik csoport jelentése pedig (1–6 szénatomos)alkil-karbonil- vagy 1–6 szénatomos alkilcsoport;

az (Id) vegyületek esetén R<sup>1</sup> és R<sup>2</sup> együttes jelentése –(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>- vagy –(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>-csoport;

az (Ie) vegyületek esetén a szubsztituált piperidincsoport a guanidin-karbonil-csoporthoz képest p-helyzetben van;

az (If) vegyületek esetén a szubsztituált piperidincsoport a guanidin-karbonil-csoporthoz képest m-helyzetben van;

az (Ig) vegyületek esetén a szubsztituált piperidincsoport a guanidino-karbonil-csoporthoz képest o-helyzetben van;

az (Ih) vegyületek esetén R<sup>4</sup> szubsztituens jelentése CH<sub>3</sub>-csoport, és e csoport a guanidino-karbonil-csoporthoz képest o-helyzetben van.

A találmány tárgyához tartozik az (I) általános képletű vegyületek előállítására szolgáló eljárás is. E vegyületeket oly módon állítjuk elő, hogy

a) valamely (II) általános képletű vegyületet – a

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> és R<sup>4</sup> jelentése a fentiekben megadottal azonos és

X jelentése klóratom, brómatom, alkoxics csoport, alkil-karbonil-oxi-csoport, fenil-karbonil-oxi-csoport, OH vagy valamely egyéb reakcióképes, észterezett OH-csoport, vagy valamely nukleofil csoporttal könnyen helyettesíthető leszakadó csoport –

guanidinnal reagáltatunk, vagy

b) valamely (III) általános képletű benzoilguanidin-származékot – a képletben

R<sup>3</sup> és R<sup>4</sup> jelentése a fentiekben megadottal azonos, és

5 R<sup>8</sup> jelentése klóratom, fluoratom, NO<sub>2</sub>-csoport vagy egyéb nukleofil csoporttal helyettesíthető csoport –

valamely (IV) általános képletű piperidinszármazékkal – a képletben

10 R<sup>1</sup> és R<sup>2</sup> jelentése a fentiekben megadottal azonos – reagáltatunk,

és kívánt esetben

(i) egy kapott R<sup>1</sup> és/vagy R<sup>2</sup> helyén (1–6 szénatomos)alkil-karbonil-, (1–6 szénatomos)alkoxi-karbonil- vagy fenil-karbonil-csoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületről a fenti csoportot lehasítjuk, és/vagy

(ii) egy kapott (I) általános képletű bázist valamely savval kezelve sóvá alakítunk, és/vagy

20 (iii) egy só formában kapott (I) általános képletű vegyületet bázissal kezelve szabad bázis formává alakítunk.

A találmány szerinti (I) általános képletű vegyületeket önmagában ismert módon állítjuk elő az irodalomban ismertettek szerint (így például lásd Houben–Weyl: Methoden der organischen Chemie, Georg–Thieme–Verlag, Stuttgart; Organic Reactions, John Wiley & Sons, Inc., New York; továbbá fentiekben megadott szabadalmi leírást). Az előállítást olyan reakciókörülmények között végezzük, amelyek az adott reakcióra nézve ismertek és alkalmasak. Ezen túlmenően az előállításnál ismert és közelebről nem említett eltérések is figyelembe jöhetnek.

A kiindulási vegyületeket előállíthatjuk kívánt esetben in situ körülmények között oly módon, hogy ezeket a reakcióelegyből nem különítjük el, hanem rögtön az (I) általános képletű vegyületek előállításához használjuk fel.

Előnyösen az (I) általános képletű vegyületeket úgy állítjuk elő, hogy kiindulási anyagként egy aktivált (II) általános képletű karbonsavszármazékot alkalmazunk, ahol X jelentése előnyösen klóratom vagy –O–CH<sub>3</sub>-csoport, e vegyületet guanidinnal reagáltatjuk. Különösen előnyös az a megoldás, amelynél a (II) általános képletű szabad karbonsavszármazékot (X=OH) önmagában ismert módon aktivált származékká alakítjuk, majd a kapott vegyületet közvetlenül elkülönítés nélkül guanidinnal reagáltatjuk. Némely módszernél a közben lévő elkülönítés mellőzhető, így például a karbonildiimidazollal, diciklohexil-karbodiimiddal végzett aktiválás vagy a Mukayama-variánsnál [Angew. Chem. 91, 788–812 (1979)], ahol az utóbb említett módszer különösen előnyös megoldás.

A (II) általános képletű karbonsavszármazékokat a megfelelő benzoészter-származékokból állíthatjuk elő nukleofil aromás szubsztituáción keresztül, a megfelelő p-szubsztituált (IV) általános képletű piperidinszármazékkal való reakció útján. A reakció a (III) általános képletű vegyületeknek (IV) képletű piperidinszármazékokkal történő reakciójához hasonlóan megy végbe, ez utóbbi reakciót az alábbiakban ismertetjük.

A (II) általános képletű reakcióképes karbonsavszármazékoknak guanidinnel való reakciója ismert módon végezhető, előnyösen egy protonos vagy aprotomos poláros vagy nem poláros közömbös szerves oldószerben.

A megfelelő oldószer az alábbiakban a (III) és (IV) általános képletű vegyületek reakciójánál kerülnek megemlítésre. Különösen előnyös, amennyiben metanolt, tetrahidrofuránt, dimetoxi-etánt, dioxánt vagy ezek valamelyen elegyét, továbbá vizet alkalmazunk. A reakció hőmérséklete 20 °C és az oldószer forráspontja között lehet. A reakcióidő 5 perc és 12 óra között van. Előnyös a reakciónál egy savmegkötőanyagot alkalmazni, erre a célra alkalmazható bármilyen bázis, amely a reakciót magát nem zavarja. Különösen alkalmas szerves bázisoknak mint kálium-karbonátnak vagy szerves bázisoknak mint trietil-aminnak vagy piridinnel való használata, de alkalmazhatunk guanidinfelesleget is.

A találmány szerinti (I) általános képletű vegyületeket oly módon is előállíthatjuk, hogy valamely (III) általános képletű benzoil-guanidin-származékot egy (IV) általános képletű piperidinvegyülettel reagáltatunk. A (III) általános képletű kiindulási vegyületeket egyszerű módon állíthatjuk elő a megfelelő szubsztituált benzooesavból kiindulva, de használhatjuk ezen vegyületek valamely reakcióképes származékát is, mint például savhalogénidit, észtereket vagy anhidrideket, a reakciót guanidinnel hajtjuk végre olyan reakciókörülmények között, amelyek az amidok előállításánál ismertek és általánosan szokásosak.

A (IV) általános képletű vegyületek, valamint e vegyületek előállításának módszere is önmagában ismert. Amennyiben a vegyületek nem ismertek, ismert módon állíthatók elő. Így például egy 4-amino-piridint hidrállással a megfelelő 4-amino-piperidin-származékká alakíthatjuk, majd ezt követően ebből kívánt esetben különböző N-szubsztituált-4-amino-piperidin-származékokat állíthatunk elő.

E műveletnél előnyösen végezhetünk alkilezést vagy acilezést, célszerű a vegyületbe védőcsoportok bevétele is.

Ezen kívül másik megoldásként egy 4-halogén-piperidin-származékban a halogénatomot  $-NR^1R^2$ -csoporttal lecserélhetjük, a képletben  $R^1$  és  $R^2$  jelentése a fentiekben megadottal azonos. Különösen előnyösek a ciklusos aminokkal mint pirrolidinnel vagy a primer vagy szekunder aromás aminokkal, mint például anilinnel vagy az ebből levezethető származékokkal végzett reakciók.

A (II) általános képletű vegyületek előállítása, valamint a (III) általános képletű vegyületeknek egy (IV) általános képletű piperidinszármazékkal való reakciója önmagában ismert módon megy végbe, előnyösen protonos vagy aprotomos poláros közömbös szerves oldószerben.

A (II) általános képletű vegyületek előállításánál, a (II) általános képletű vegyületeknek guanidinnel való reakciójánál vagy a (III) és (IV) általános képletű vegyületek reagáltatásánál célszerű a műveletet egy bázis jelenlétében vagy a bázikus komponens feleslegében

végezni. Bázisként alkalmazhatunk előnyösen például alkálifém- vagy alkáliföldfém-hidroxidot, -karbonátot, -alkoholátot, vagy valamely szerves bázist, mint például trietil-amint vagy piridint, e vegyületeket használhatjuk feleslegben is és ezek egyidejűleg oldószerként is szolgálhatnak.

Közömbös oldószerként előnyösen alkalmazhatunk alkoholokat, így metanolt, etanolt, izopropanolt, n-butanolt vagy terc-butanolt; étereket, mint például dietil-étert, diizopropil-étert, tetrahidrofuránt (THF) vagy dioxánt; glikol-étert, mint például etilén-glikol-monometil- vagy monoetil-éter (metil-glikol vagy etil-glikol), etilén-glikol-dimetil-étert (diglim); használhatunk ketonokat, mint például acetont vagy butanont, nitrileket, mint acetonnitrilt; nitrovegyületeket, mint nitrometánt vagy nitrobenzolt; észtereket, így etil-acetátot vagy foszforsav-hexametil-triamidot; szulfoxidot, így például dimetil-szulfoxidot (DMSO); klórozott szénhidrogéneket, mint diklór-metánt, kloroformot, triklór-etilént, 1,2-diklór-etánt vagy széntetrakloridot; szénhidrogéneket, mint például benzolt, toluolt vagy xilolt. Ezen kívül használhatjuk ezen oldószerkeletet is.

Különösen előnyös megoldás, ha a komponenseket közvetlenül oldószer hozzáadása nélkül 100 °C és 400 °C közötti hőmérsékleten, előnyösen 100–200 °C közötti hőmérsékleten megömlesztjük.

A primer vagy szekunder aminocsoportokat tartalmazó származékokat ( $R^1$  és/vagy  $R^2=H$ ) célszerűen védett formában reagáltatjuk, függetlenül attól, hogy a reakciót egy oldószer jelenlétében vagy olvadék formájában végezzük.

Védőcsoportként a szokásos amino-védőcsoportok, mint például amilyeneket a peptidkémiaiban alkalmaznak, jöhetnek számításba. Ezek közül megemlítjük például a 2-alkoxi-etoxi-metil-csoportot, továbbá a 2-metoxi-etoxi-metil-csoportot („MEM”; amely leszakítható például  $ZnBR_2$ -vel vagy  $TiCl_4$ -dal diklór-metános közegben) vagy megemlítjük a 2-(trialkil-szilil)-etoxi-metil-csoportot, mint például 2-(trimetil-szilil)-etoxi-metil-csoportot („SEM”; leszakítható például F-ionokkal). Különösen előnyös a terc-butoxi-karbonil-csoport („BOC”; leszakítható H-ionokkal).

Az (I) általános képletű bázisokat savval kezelve a szabad bázisokat megfelelő savaddíciós sóvá alakíthatjuk át. Az átalakításhoz olyan savak jönnek számításba, amelyek fiziológiásan megfelelő savakat képeznek. Alkalmazhatunk erre a célra például szerves savakat, így például kénsavat, salétromsavat, hidrogén-halogént, így hidrogén-kloridot vagy hidrogén-bromidot, foszforsavat, mint ortofoszforsavat, szulfaminsavat, továbbá szerves savakat, elsősorban alifás, aliciklusos, aralifás, aromás vagy heterociklusos egy vagy két bázisú karbon-, szulfon- vagy kénsavakat, így például hangyasavat, ecetsavat, propionsavat, pivalinsavat, dietil-acetsavat, malonsavat, borostyánkősavat, pimelinsavat, fumársavat, maleinsavat, tejsavat, borkősavat, almasavat, benzooesavat, szalicilsavat, 2- vagy 3-fenil-propionsavat, citromsavat, glukonsavat, aszkorbinsavat, nikotinsavat, izonikotinsavat, metán- vagy etánszulfonsavat, etán-diszulfonsavat, 2-hidroxi-etán-szulfonsavat,

benzolszulfonsavat, p-toluol-szulfonsavat, naftalinmono- vagy diszulfonsavakat és laurilkénsavat.

Az (I) általános képletű vegyületeket és e vegyületek gyógyászatilag megfelelő sóit gyógyászati készítmények előállításához alkalmazhatjuk, az előállítás elsősorban nem kémiai úton történik. A gyógyászati készítmények előállítása során legalább egy szilárd, folyékony és/vagy félfolyékony hordozóanyagot vagy segédanyagot egy vagy több hatóanyaggal kombinálva megfelelő készítményformát alakítunk ki.

A találmány tárgyához tartoznak a gyógyászati készítmények is, amelyek legalább egy (I) általános képletű vegyületet és/vagy ezek gyógyászatilag megfelelő sóit tartalmaznak.

Ezen készítményeket gyógyszerként adhatjuk a humán- vagy állatgyógyászatban. Vivőanyagként figyelembe jöhetnek szerves vagy szervetlen anyagok, amelyek az enterális (így például orális) parenterális vagy helyi alkalmazásra megfelelőek, és amely anyagok a találmány szerinti vegyületekkel nem lépnek reakcióba; vivőanyagként számításba jöhet például víz, növényi olaj, benzilalkohol, poli(etilén-glikol), glicerintriacetát, zselatin, szénhidrátok, mint laktóz vagy keményítő, magnézium-sztearát, talkum, lanolin vagy vazelin; orális célra készíthetünk célszerűen tablettákat, dragsékat, kapszulákat, szirupokat, oldatokat vagy cseppeket, a rektális felhasználásra készülnek a kúpok, parenterális alkalmazásra előállíthatunk oldatokat, előnyösen olajos vagy vizes oldatokat, továbbá szuszpenziókat, emulziókat vagy implantátumot; a helyi alkalmazás céljára készülnek a kenőcsök, krémek, paszták, oldatok, zselék, spray-k, habok, aeroszolok, oldatok (így például alkohollal, mint etanollal vagy izopropanollal, acetonitrillel, DMF-fel, dimetil-acetammiddal, 1,2-propándiollal vagy ezek elegyével és/vagy vízzel készült oldatok), továbbá porok. Az új vegyületeket liofilizálhatjuk is és a kapott liofilizátumot használhatjuk például injekciós készítmények előállítására. Elsősorban a helyi alkalmazás céljára készíthetünk lipozóm készítményeket is. A fent említett készítményeket sterilizálhatjuk és/vagy kiegészítőanyagokkal, konzerválószerrel, stabilizálószerrel és/vagy nedvesítőszerrel, emulgeátorokkal, sókkal befolyásolhatjuk az ozmotikus nyomást, használhatunk pufferanyagokat, színezékeket, ízjavító anyagokat és/vagy aromaanyagokat. Amennyiben az kívánatos, a találmány szerinti készítmények tartalmazhatnak egy vagy több egyéb hatóanyagot, így például egy vagy több vitamint is.

A találmány szerinti (I) általános képletű vegyületeket és ezek gyógyászatilag megfelelő sóit adhatjuk humán- vagy állatgyógyászatban, elsősorban emlős állatoknak, mint például majmoknak, kutyaáknak, macskáknak, patkányoknak vagy egereknek, a gyógyszerek készítményeket alkalmazhatjuk az emberi és állati test gyógyítására, betegségek leküzdésére, elsősorban a kardiovaszkuláris rendszer zavarainak kezelésére és/vagy megelőzésére. Így a találmány szerinti vegyületek használhatók arhythmiai, elsősorban az oxigénhiány következtében fellépő rendellenességek kezelésére, angina pectoris, infarktus, az idegrendszer ischémias ál-

apotainak, mint például agyvérzés vagy agyödéma kezelésére, a sokkállapotok kezelésére, továbbá megelőző kezelésekhez.

5 Ezen túlmenően a találmány szerinti vegyületeket alkalmazhatjuk olyan betegségek gyógyítására, amely betegségeknek a sejt túlszaporodás szerepet játszik, mint például arteriosclerozis, a diabetikus késői komplikációk, tumoros megbetegedések, fibrózis állapotok, mint szervhipertrofia és -hiperplázia eseteiben.

10 A találmány szerinti vegyületeket általában az ismert antiarrhythmikumokhoz hasonlóan, így például aprindinhez hasonlóan adagoljuk, előnyösen mintegy 0,01 és 5 mg közötti dózisértékeket adva, ez az érték előnyösen 0,02 és 0,5 mg dózisegység között van. A napi dózis értéke előnyösen mintegy 0,0001 és 0,1 között, célszerűen 0,0003 és 0,01 mg/kg testtömeg között van. Egy adott beteg esetében beadandó speciális dózisérték különféle tényezőktől függ, így például az alkalmazott vegyület hatósságától, a kezelt beteg korától, testtömegétől, általános egészségi állapotától, nemétől, a beteg táplálkozásától, a beadás időpontjától és módjától, a kiválasztás sebességétől, a gyógyszerek kombinációjától, az adott betegség súlyosságától. Célszerűen orális kezelést alkalmazunk.

25 Az alább következő példákban alkalmazott „szokásos feldolgozási mód” kifejezés jelentése az alábbi:

Amennyiben szükséges, az elegyhez vizet adunk, szerves oldószerezrel, mint etil-acetáttal extrahálunk, a szerves fázist elkülönítjük, vízmentes nátrium-szulfáttal szárítjuk, szűrjük, bepároljuk, a kapott maradékot kromatográfiás úton és/vagy átkristályosítással tisztítjuk. A példákban és a leírásban szereplő hőmérsékletértékek mind °C-ban vannak megadva.

### 35 1. példa

550 mg 3-(metil-szulfonil)-4-[4-(BOC-amino)-piperidino]-benzoesav-metil-észter (olvadáspont: 149–150 °C) [e vegyületet 3-(metil-szulfonil)-4-klórbenzoesavnak 4-(BOC-amino)-piperidinnel végzett reakciójával, majd ezt követően a kapott vegyület észterezésével állítjuk elő, ahol e művelethez metil-jodid/HK<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-ot használunk dimetil-formamidos közegben] és 383 mg guanidint 6 ml metanolban (abszolút) feloldunk, majd az oldatot 45 percig 60 °C hőmérsékleten tartjuk. Az oldószert eltávolítjuk, a maradék szokásos feldolgozásával N-(diamino-metilén)-3-(metil-szulfonil)-4-[4-(BOC-amino)-piperidino]-benzamidot kapunk; olvadáspont: 224–226 °C.

Fentiek szerint eljárva és

50 guanidint 3-(amino-szulfonil)-4-[4-(BOC-amino)-piperidino]-benzoesav-metil-észterrel reagáltatva N-(diamino-metilén)-3-(amino-szulfonil)-4-[4-(BOC-amino)-piperidino]-benzamidot kapunk, guanidint 3-(metil-szulfonil)-4-[4-(N,N-dimetil-amino)-piperidino]-benzoesav-metil-észterrel reagáltatva N-(diamino-metilén)-3-(metil-szulfonil)-4-[4-(N,N-dimetil-amino)-piperidino]-benzamidot kapunk; olvadáspont: 249–252 °C;

60 guanidint 3-(metil-szulfonil)-4-[4-(BOC-amino)-piperidino]-5-klór-benzoesav-metil-észterrel reagáltatva

N-(diamino-metilén)-3-(metil-szulfonil)-4-[4-(BOC-amino)-piperidino]-5-klór-benzamidot kapunk; guanidint 2-[4-(BOC-amino)-piperidino]-5-(metil-szulfonil)-benzoesav-metil-észterrel reagáltatva

N-(diamino-metilén)-2-[4-(BOC-amino)-piperidino]-5-(metil-szulfonil)-benzamidot kapunk; guanidint 3-(metil-szulfonil)-4-[4-N-(BOC,N-metil-amino)-piperidino]-benzoesav-metil-észterrel reagáltatva

N-(diamino-metilén)-3-(metil-szulfonil)-4-[4-N-(BOC,N-metil-amino)-piperidino]-benzamidot kapunk; guanidint 3-[4-(BOC-amino)-piperidino]-5-(metil-szulfonil)-benzoesav-metil-észterrel reagáltatva

N-(diamino-metilén)-3-[4-(BOC-amino)-piperidino]-5-(metil-szulfonil)-benzamidot kapunk; guanidint 3-[4-(BOC-amino)-piperidino]-4-metil-5-(metil-szulfonil)-benzoesav-metil-észterrel reagáltatva

N-(diamino-metilén)-3-[4-(BOC-amino)-piperidino]-4-metil-5-(metil-szulfonil)-benzamidot kapunk; guanidint 3-[4-(BOC-amino)-piperidino]-4-(metil-szulfonil)-benzoesav-metil-észterrel reagáltatva

N-(diamino-metilén)-3-[4-(BOC-amino)-piperidino]-4-(metil-szulfonil)-benzamidot kapunk; guanidint 3-[4-(BOC-amino)-piperidino]-4-klór-benzoesav-metil-észterrel reagáltatva

N-(diamino-metilén)-3-[4-(BOC-amino)-piperidino]-4-klór-benzamidot kapunk; guanidint 2-(metil-szulfonil)-4-[4-(BOC-amino)-piperidino]-benzoesav-metil-észterrel reagáltatva

N-(diamino-metilén)-2-(metil-szulfonil)-4-[4-(BOC-amino)-piperidino]-benzamidot kapunk; guanidint 2-[4-(BOC-amino)-piperidino]-3-(metil-szulfonil)-benzoesav-metil-észterrel reagáltatva

N-(diamino-metilén)-2-[4-(BOC-amino)-piperidino]-3-(metil-szulfonil)-benzamidot kapunk; guanidint 3-(metil-szulfonil)-4-(4-pirrolidino-piperidino)-benzoesav-metil-észterrel reagáltatva

N-(diamino-metilén)-3-(metil-szulfonil)-4-(4-pirrolidino-piperidino)-benzamidot kapunk, olvadáspont: >255 °C;

guanidint 2-[4-(BOC-amino)-piperidino]-6-(metil-szulfonil)-benzoesav-metil-észterrel reagáltatva

N-(diamino-metilén)-2-[4-(BOC-amino)-piperidino]-6-(metil-szulfonil)-benzamidot kapunk; guanidint 3-(amino-szulfonil)-4-metil-5-[4-(BOC-amino)-piperidino]-benzoesav-metil-észterrel reagáltatva

N-(diamino-metilén)-3-(amino-szulfonil)-4-metil-5-[4-(BOC-amino)-piperidino]-benzamidot kapunk; guanidint 2-(metil-szulfonil)-3-[4-(BOC-amino)-piperidino]-benzoesav-metil-észterrel reagáltatva

N-(diamino-metilén)-2-(metil-szulfonil)-3-[4-(BOC-amino)-piperidino]-benzamidot kapunk; guanidint 2-(metil-szulfonil)-5-[4-(BOC-amino)-piperidino]-benzoesav-metil-észterrel reagáltatva

N-(diamino-metilén)-2-(metil-szulfonil)-5-[4-(BOC-amino)-piperidino]-benzamidot kapunk; guanidint 3-(metil-szulfonil)-4-(4-piperidino-piperidino)-benzoesav-metil-észterrel reagáltatva

N-(diamino-metilén)-3-(metil-szulfonil)-4-(4-piperidino-piperidino)-benzamidot kapunk, olvadáspont: 255 °C.

### 2. példa

Az 1. példa szerint eljárva azonban kiindulási anyagként 3-(metil-szulfonil)-4-[4-(3-N-metil-2,3-dihidro-2-oxo-benzimidazol-1-il)-piperidino]-benzoesav-metil-észtert alkalmazva (e vegyületet úgy állítjuk elő, hogy 3-(metil-szulfonil)-4-klór-benzoesavat 4-(3-N-metil-2,3-dihidro-2-oxo-benzimidazol-1-il)-piperidinnel reagáltatunk olvadékban, majd a kapott vegyületet metil-jodid/K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-mal dimetilformamidos közegben észterre alakítjuk), ezt guanidinnel reagáltatjuk, ily módon 1-{1-[4-(diamino-metilén-karbamoil)-2-(metil-szulfonil)-fenil]-piperid-4-il}-2,3-dihidro-3-metil-benzimidazol-2-ont kapunk; majd a kapott vegyületet híg vizes sósavoldattal kezelve sósavas sót állítunk elő; olvadáspont 217–220 °C.

### 3. példa

3,4 g N-(diamino-metilén)-3-(metil-szulfonil)-4-[4-(BOC-amino)-piperidino]-benzamidot (olvadáspont 224–226 °C) dioxánnal készült 2M sósavoldatban feldolgozunk, az oldatot 1,5 óra hosszat szobahőmérsékleten keverjük. A kristályos maradékot ezt követően szűréssel elkülönítjük, a kapott anyagot dioxánnal mosva N-(diamino-metilén)-3-(metil-szulfonil)-4-(4-amino-piperidino)-benzamid-trihidrokloridot kapunk; olvadáspont 232–240 °C.

Fentiek szerint eljárva, a BOC-védőcsoport eltávolítása után az alábbi vegyületeket kapjuk:

30 N-(diamino-metilén)-3-(amino-szulfonil)-4-[4-(BOC-amino)-piperidino]-benzamidból kiindulva N-(diamino-metilén)-3-(amino-szulfonil)-4-(4-amino-piperidino)-benzamidot kapunk, olvadáspont: 240 °C (bomlás);

35 N-(diamino-metilén)-3-(metil-szulfonil)-4-[4-(BOC-amino)-piperidino]-5-klór-benzamidból kiindulva N-(diamino-metilén)-3-(metil-szulfonil)-4-(4-amino-piperidino)-5-klór-benzamid-dihidrokloridot kapunk, olvadáspont: 230 °C;

40 N-(diamino-metilén)-2-[4-(BOC-amino)-piperidino]-5-(metil-szulfonil)-benzamidból kiindulva N-(diamino-metilén)-2-(4-amino-piperidino)-5-(metil-szulfonil)-benzamid-dihidrokloridot kapunk, olvadáspont: 305–310 °C;

45 N-(diamino-metilén)-3-[4-(BOC-amino)-piperidino]-5-(metil-szulfonil)-benzamidból kiindulva N-(diamino-metilén)-3-(4-amino-piperidino)-5-(metil-szulfonil)-benzamidot kapunk;

50 N-(diamino-metilén)-3-[4-(BOC-amino)-piperidino]-4-metil-5-(metil-szulfonil)-benzamidból kiindulva N-(diamino-metilén)-3-(4-amino-piperidino)-4-metil-5-(metil-szulfonil)-benzamidot kapunk;

55 N-(diamino-metilén)-3-[4-(BOC-amino)-piperidino]-4-(metil-szulfonil)-benzamidból kiindulva N-(diamino-metilén)-3-(4-amino-piperidino)-4-(metil-szulfonil)-benzamid-dihidrokloridot kapunk, olvadáspont: 225 °C;

60 N-(diamino-metilén)-3-[4-(BOC-amino)-piperidino]-4-klór-benzamidból kiindulva

N-(diamino-metilén)-3-(4-amino-piperidino)-4-klór-benzamidot kapunk;

N-(diamino-metilén)-3-(metil-szulfonil)-4-[4-(N-BOC,N-metil-amino)-piperidino]-benzamidból kiindulva N-(diamino-metilén)-3-(metil-szulfonil)-4-[4-(N-metil-amino)-piperidino]-benzamidot kapunk, olvadáspont: 245–248 °C;

N-(diamino-metilén)-2-(metil-szulfonil)-4-[4-(BOC-amino)-piperidino]-benzamidból kiindulva N-(diamino-metilén)-2-(metil-szulfonil)-4-(4-amino-piperidino)-benzamidot kapunk;

N-(diamino-metilén)-2-[4-(BOC-amino)-piperidino]-3-(metil-szulfonil)-benzamidból kiindulva N-(diamino-metilén)-2-(4-amino-piperidino)-3-(metil-szulfonil)-benzamidot kapunk;

N-(diamino-metilén)-2-[4-(BOC-amino)-piperidino]-6-(metil-szulfonil)-benzamidból kiindulva N-(diamino-metilén)-2-(4-amino-piperidino)-6-(metil-szulfonil)-benzamidot kapunk;

N-(diamino-metilén)-3-(amino-szulfonil)-4-metil-5-[4-(BOC-amino)-piperidino]-benzamidból kiindulva N-(diamino-metilén)-3-(amino-szulfonil)-4-metil-5-(4-amino-piperidino)-benzamidot kapunk;

N-(diamino-metilén)-2-(metil-szulfonil)-3-[4-(BOC-amino)-piperidino]-benzamidból kiindulva N-(diamino-metilén)-2-(metil-szulfonil)-3-(4-amino-piperidino)-benzamidot kapunk;

N-(diamino-metilén)-2-(metil-szulfonil)-5-[4-(BOC-amino)-piperidino]-benzamidból kiindulva N-(diamino-metilén)-2-(metil-szulfonil)-5-(4-amino-piperidino)-benzamidot kapunk;

#### 4. példa

3,9 g N-(diamino-metilén)-3-(metil-szulfonil)-4-(4-amino-piperidino)-benzamid-trihidrokloridot (olvadáspont 232–240 °C) 50 ml vízben feloldunk, majd az oldat pH-ját 1n nátrium-hidroxid-oldat segítségével 12 értékre állítjuk be, majd az oldatot keverjük. A keletkező csapadékot szűréssel elkülönítjük, 5 ml vízzel mossuk, majd 50 °C hőmérsékleten szárítjuk. Így N-(diamino-metilén)-3-(metil-szulfonil)-4-(4-amino-piperidino)-benzamidot kapunk; olvadáspont 239–241 °C.

#### 5. példa

2,5 g N-(diamino-metilén)-3-(metil-szulfonil)-4-(4-amino-piperidino)-benzamidot (olvadáspont 239–241 °C) 75 ml vízben szuszpendálunk, majd keverés közben 14,7 ml 1n sósavoldatot adunk hozzá. Az oldószer eltávolítása után liofilizálást végzünk, így N-(diamino-metilén)-3-(metil-szulfonil)-4-(4-amino-piperidino)-benzamid-dihidrokloridot kapunk; olvadáspont >260 °C-nál.

A fentiek szerint eljárva és a megfelelő bázisból kiindulva a következő vegyületeket kapjuk:

N-(diamino-metilén)-3-metil-szulfonil-4-[4-(N,N-dimetil-amino)-piperidino]-benzamid-dihidroklorid, olvadáspont: 198–206 °C;

N-(diamino-metilén)-3-(metil-szulfonil)-4-(4-piperidino-piperidino)-benzamid-dihidroklorid, olvadáspont >250 °C;

N-(diamino-metilén)-3-(amino-szulfonil)-4-(4-amino-piperidino)-benzamid-dihidroklorid, olvadáspont 240 °C;

5 N-(diamino-metilén)-3-(metil-szulfonil)-4-[4-(N-metil-amino)-piperidino]-benzamid-dihidroklorid, olvadáspont > 250 °C;

N-(diamino-metilén)-3-(metil-szulfonil)-4-(4-pirrolidino-piperidino)-benzamid-dihidroklorid, olvadáspont: >255 °C.

#### 6. példa

2,1 g N-(diamino-metilén)-3-(metil-szulfonil)-4-fluor-benzamidot (e vegyületet úgy állítjuk elő, hogy 3-(metil-szulfonil)-4-fluor-benzoészter metil-észtert guanidinnel reagáltatunk) 7,0 g 4-(BOC-amino)-piperidinnel olvadékból reagáltatunk 150 °C hőmérsékleten. Az olvadékat 1,3 óra hosszat ezen a hőmérsékleten tartjuk, majd ezután az elegyet hagyjuk lehűlni, a megmerevedett olvadékat 10 ml diklór-metán/metanol elegyében feloldjuk. A feldolgozást szokásos módon végezzük, kovasav-géllal töltött oszlopon kromatográfiát végzünk (eluálószerként etil-acetát/metanolt alkalmazva); így N-(diamino-metilén)-3-(metil-szulfonil)-4-[4-(BOC-amino)-piperidino]-benzamidot kapunk; olvadáspont 225–226 °C.

#### 7. példa

1,0 g 3-(metil-szulfonil)-4-[4-(BOC-amino)-piperidino]-benzoészter (e vegyületet oly módon állítjuk elő, hogy 3-(metil-szulfonil)-4-fluor-benzoészter metil-észtert 4-(BOC-amino)-piperidinnel reagáltatunk, majd az ezt követően kapott vegyületet elszappanosítva szabad savat állítunk elő) 15 ml 1-metil-pirrolidonban feloldunk, az oldathoz 0,67 g 1-metil-2-klór-piridinium-kloridot adunk, az elegyet 15 percig keverjük. Ezt követően az elegyhez 0,9 g guanidin-kloridot, továbbá 2,6 ml diizopropil-etil-amint adunk, majd az elegyet szobahőmérsékleten 1 óra hosszat keverjük. A feldolgozást szokásos módon végezzük, a kromatográfiás tisztításhoz kovasav-géllal (flash eljárás), és eluálószerként etil-acetát/10% metanolt alkalmazva, így N-(diamino-metilén)-3-(metil-szulfonil)-4-[4-(BOC-amino)-piperidino]-benzamidot kapunk.

#### 8. példa

45 A 7. példában leírtak szerint járunk el, kiindulási anyagként 3-(metil-szulfonil)-4-(4-acetamido-piperidino)-benzoészter alkalmazunk, ezt guanidinium-kloriddal reagáltatjuk, így N-(diamino-metilén)-3-(metil-szulfonil)-4-(4-acetamido-piperidino)-benzamid-dihidrokloridot kapunk; olvadáspont 199–203 °C.

50 A fentiek szerint eljárva és guanidinium-kloridot 3-(metil-szulfonil)-4-(4-benzamido-piperidino)-benzoészterrel reagáltatva N-(diamino-metilén)-3-(metil-szulfonil)-4-(4-benzamido-piperidino)-benzamidot kapunk; olvadáspont 106–110 °C;

#### 9. példa

60 Az 1. példában leírtak szerint járunk el, 2-metil-4-[4-(BOC-amino)-piperidino]-5-(metil-szulfonil)-ben-

zoesav-metil-észtert guanidinnel reagáltatva N-(diamino-metilén)-2-metil-4-[4-(BOC-amino)-piperidino]-5-(metil-szulfonil)-benzamidot kapunk.

A fentiek szerint eljárva és guanidint 2-etil-4-[4-(BOC-amino)-piperidino]-5-(metil-szulfonil)-benzoesav-metil-észterrel reagáltatva N-(diamino-metilén)-2-etil-4-[4-(BOC-amino)-piperidino]-5-(metil-szulfonil)-benzamidot kapunk; guanidint 2-(trifluor-metil)-4-[4-(BOC-amino)-piperidino]-5-(metil-szulfonil)-benzoesav-metil-észterrel reagáltatva

N-(diamino-metilén)-2-(trifluor-metil)-4-[4-(BOC-amino)-piperidino]-5-(metil-szulfonil)-benzamidot kapunk;

guanidint 2-klór-4-[4-(BOC-amino)-piperidino]-5-(metil-szulfonil)-benzoesav-metil-észterrel reagáltatva

N-(diamino-metilén)-2-klór-4-[4-(BOC-amino)-piperidino]-5-(metil-szulfonil)-benzamidot kapunk;

guanidint 3-(trifluor-metil)-4-[4-(BOC-amino)-piperidino]-benzoesav-metil-észterrel reagáltatva

N-(diamino-metilén)-3-(trifluor-metil)-4-[4-(BOC-amino)-piperidino]-benzamid-trihidrokloridot kapunk;

guanidint 2-metoxi-4-[4-(BOC-amino)-piperidino]-5-(metil-szulfonil)-benzoesav-metil-észterrel reagáltatva

N-(diamino-metilén)-2-metoxi-4-[4-(BOC-amino)-piperidino]-5-(metil-szulfonil)-benzamidot kapunk;

guanidint 3-(metil-szulfonil)-4-[4-(BOC-amino)-piperidino]-5-nitro-benzoesav-metil-észterrel reagáltatva

N-(diamino-metilén)-3-(metil-szulfonil)-4-[4-(BOC-amino)-piperidino]-5-nitro-benzamidot kapunk.

#### 10. példa

A 3. példában leírtak szerint járunk el, a BOC-védőcsoport eltávolításával az alábbi vegyületeket állítjuk elő:

N-(diamino-metilén)-2-etil-4-[4-(BOC-amino)-piperidino]-5-(metil-szulfonil)-benzamidból kiindulva

N-(diamino-metilén)-2-etil-4-(4-amino-piperidino)-5-(metil-szulfonil)-benzamidot kapunk;

N-(diamino-metilén)-2-(trifluor-metil)-4-[4-(BOC-amino)-piperidino]-5-(metil-szulfonil)-benzamidból kiindulva

N-(diamino-metilén)-2-(trifluor-metil)-4-(4-amino-piperidino)-5-(metil-szulfonil)-benzamidot kapunk;

N-(diamino-metilén)-2-klór-4-[4-(BOC-amino)-piperidino]-5-(metil-szulfonil)-benzamidból kiindulva

N-(diamino-metilén)-2-klór-4-(4-amino-piperidino)-5-(metil-szulfonil)-benzamid-dihidrokloridot kapunk, olvadáspont: 302–305 °C;

N-(diamino-metilén)-3-(trifluor-metil)-4-[4-(BOC-amino)-piperidino]-benzamidból kiindulva

N-(diamino-metilén)-3-(trifluor-metil)-4-(4-amino-piperidino)-benzamid-trihidrokloridot kapunk, olvadáspont: 235 °C;

N-(diamino-metilén)-2-metil-4-[4-(BOC-amino)-piperidino]-5-(metil-szulfonil)-benzamidból kiindulva

N-(diamino-metilén)-2-metil-4-(4-amino-piperidino)-5-(metil-szulfonil)-benzamid-dihidrokloridot kapunk, olvadáspont: 305–310 °C;

N-(diamino-metilén)-2-metoxi-4-[4-(BOC-amino)-piperidino]-5-(metil-szulfonil)-benzamidból kiindulva

N-(diamino-metilén)-2-metoxi-4-(4-amino-piperidino)-5-(metil-szulfonil)-benzamid-dihidrokloridot kapunk, olvadáspont: 270 °C;

N-(diamino-metilén)-3-(metil-szulfonil)-4-[4-(BOC-amino)-piperidino]-5-nitro-benzamidból kiindulva N-(diamino-metilén)-3-(metil-szulfonil)-4-(4-amino-piperidino)-5-nitro-benzamid-dihidrokloridot kapunk, olvadáspont: 264 °C.

A gyógyászati készítmények előállítását az alábbi példákkal szemléltetjük.

#### A példa: injekció előállítása

100 g (I) általános képletű vegyületet és 5 g nátrium-hidrogén-foszfátot 3 liter kétszer desztillált vízben feloldunk, az oldat pH-ját 2M sósavval 6,5 értékre állítjuk, az oldatot sterilen szűrjük, injekciós üvegekbe letöltjük, steril körülmények között liofilizáljuk, majd sterilen lezárjuk. Minden egyes injekciós flia 5 mg hatóanyagot tartalmaz.

#### B példa: kúpok előállítása

20 g (I) általános képletű hatóanyagot 100 g szójalecitinnel és 1400 g kakaóvajjal elegyítünk, az elegyet megolvasztjuk, majd formákba öntve hagyjuk lehűlni. Minden egyes kúp mintegy 20 mg hatóanyagot tartalmaz.

#### C példa: oldatok előállítása

1 g (I) általános képletű vegyületet, 9,38 g  $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$ -t és 0,1 g benzalkónium-kloridot 940 ml kétszer desztillált vízben feloldunk. Az oldat pH-ját 6,8 értékre állítjuk, az oldatot 1 literre kiegészítjük, majd besugárással sterilizzük. A kapott oldatot például szemcseppek formájában alkalmazzuk.

#### D példa: kenőcskészítés

500 mg (I) általános képletű hatóanyagot 99,5 g vazelinrel elegyítünk aseptikus körülmények között.

#### E példa: tabletták előállítása

1 kg (I) általános képletű vegyületet, 4 kg laktózt, 1,2 kg burgonyakeményítőt, 0,2 kg talkumot és 0,1 kg magnézium-sztearátot elegyítünk, majd az elegyet szokásos módon tablettává préseljük; így 10 mg hatóanyag-tartalmú tablettákat kapunk.

#### F példa: dragsék előállítása

Az E példában leírtak szerint eljárva tablettákat állítunk elő, a kapott tablettákat szokásos módon bevonattal látjuk el, a bevonat szacharózt, burgonyakeményítőt, talkumot, tragakantot és színezéket tartalmaz.

#### G példa: kapszulák előállítása

2 kg (I) általános képletű hatóanyagot szokásos módon szilárd zselatinkapszulákba töltjük; minden egyes kapszula 20 mg hatóanyagot tartalmaz.

#### H példa: ampullák előállítása

1 kg (I) általános képletű vegyületet 60 l kétszer desztillált vízben feloldunk, a kapott oldatot steril kö-



rülmények között szűrjük, ampullákba töltjük, steril körülmények között liofilizáljuk, majd steril körülmények között lezárjuk. Minden egyes ampulla 10 mg hatóanyagot tartalmaz.

*Farmakológiai példa*

*Találmány szerinti (I') általános képletű vegyületek Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> cseregátló aktivitása az ismert amiloridéval [(A) képletű vegyület] összehasonlítva*

Az Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> csere (antiport) hatás vizsgálatát izolált eritrocitákon végeztük, amelyeket nyúlból preparál-

tunk. A vizsgálatot L. Counillon és munkatársai [Mol. Pharmacol. 44, 1041–1045 (1993)] és W. Scholz és munkatársai [J. Pharmacol. 109, 562–568 (1993)] módszere szerint végeztük. Az Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> csere gátlását 5 IC<sub>50</sub> értékben fejeztük ki, nmól/l koncentrációban. A nyúl eritrociták előállítását és izolálását N. Escobales és munkatársai módszere szerint végeztük [J. of Membrane Biol. 120, 40–49 (1991)]. Az eredményeket az alábbi táblázatban foglaltuk össze.

10

Példa száma	Olvadáspont (°C)	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	IC <sub>50</sub> (nmol/l)
1., 6.	224–226	-SO <sub>2</sub> Me	-NH-BOC	H	H	330
4.	239–241	-SO <sub>2</sub> Me	-NH <sub>2</sub>	H	H	160
2.	217–220	-SO <sub>2</sub> Me	-2,3-dihidro-3-metil-benzimidazol-2-on-1-il	H	H	130
8.	199–203	-SO <sub>2</sub> Me	-NH-CO-Me	H	H	130
5.	198–206	-SO <sub>2</sub> Me	-NMe <sub>2</sub>	H	H	120
8.	106–110	-SO <sub>2</sub> Me	-NHCOPh	H	H	100
3.	230	-SO <sub>2</sub> Me	-NH <sub>2</sub>	Cl	H	220
1.	255–256	-SO <sub>2</sub> Me	-piperidino	H	H	140
1.	>255	-SO <sub>2</sub> Me	-pirrolidino	H	H	70
10.	264	-SO <sub>2</sub> Me	-NH <sub>2</sub>	NO <sub>2</sub>	H	90
10.	235	-CF <sub>3</sub>	-NH <sub>2</sub>	H	H	24
3.	245–248	-SO <sub>2</sub> Me	-NHMe	H	H	150
10.	302–305	-SO <sub>2</sub> Me	-NH <sub>2</sub>	H	Cl	20
10.	305–310	-SO <sub>2</sub> Me	-NH <sub>2</sub>	H	Me	7
10.	270	-SO <sub>2</sub> Me	-NH <sub>2</sub>	H	OMe	73
összehasonlító vegyület: amilorid						1200

Me=metilcsoport

Ph=fenilcsoport

**SZABADALMI IGÉNYPONTOK**

1. (I) általános képletű 4-amino-1-piperidil-benzoil-guanidin-származékok – a képletben

R<sup>1</sup> és R<sup>2</sup> jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, 1–6 szénatomos alkilcsoport, (1–6 szénatomos)alkil-karbonil-csoport, fenil-karbonil-csoport, vagy (1–6 szénatomos)alkil-oxi-karbonil-csoport; vagy

R<sup>1</sup> és R<sup>2</sup> együtt 4–5 szénatomos alkiléncsoportot jelentenek, vagy a hozzájuk kapcsolódó nitrogénatommal együtt 2,3-dihidro-3-(1–6 szén-

atomos)alkil-2-oxo-benzimidazol-1-il-csoportot alkotnak; és

R<sup>3</sup> és R<sup>4</sup> jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, halogénatom, trifluor-metil-csoport, nitro-csoport, 1–6 szénatomos alkilcsoport, 1–6 szénatomos alkoxycsoport, (1–6 szénatomos)alkil-szulfonil-csoport vagy amino-szulfonil-csoport –, valamint fiziológiásan elfogadható sóik.

2. Az 1. igénypont szerinti alábbi vegyületek vagy ezek gyógyszerileg megfelelő sói:

(a) N-(diamino-metilén)-4-(4-amino-piperidino)-3-(metil-szulfonil)-benzamid;

(b) N-(diamino-metilén)-4-(4-acetamido-piperidino)-3-(metil-szulfonil)-benzamid;

(c) N-(diamino-metilén)-4-[4-(2,3-dihidro-2-oxo-3-metil-benzimidazol-1-il)-piperidino]-3-(metil-szulfonil)-benzamid;

(d) N-(diamino-metilén)-4-[4-(terc-butoxi-karbonil-amino)-piperidino]-3-(metil-szulfonil)-benzamid.

3. Eljárás az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű 4-amino-1-piperidil-benzoil-guanidin-származékok és sóinak előállítására, *azzal jellemezve*, hogy

a) valamely (II) általános képletű vegyületet – a képletben

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> és R<sup>4</sup> jelentése a fentiekben megadottal azonos és

X jelentése klóratom, brómatom, alkoxicsoport, alkil-karbonil-oxi-csoport, fenil-karbonil-oxi-csoport, OH vagy valamely egyéb reakcióképes, észterezett OH-csoport, vagy valamely nukleofil csoporttal könnyen helyettesíthető leszakadó csoport – guanidinnal reagáltatunk, vagy

b) valamely (III) általános képletű benzoil-guanidin-származékot – a képletben

R<sup>3</sup> és R<sup>4</sup> jelentése a fentiekben megadottal azonos, és

R<sup>8</sup> jelentése klóratom, fluoratom, NO<sub>2</sub>-csoport vagy egyéb nukleofil csoporttal helyettesíthető csoport –

valamely (IV) általános képletű piperidinszármazékkal – a képletben

R<sup>1</sup> és R<sup>2</sup> jelentése a fentiekben megadott azonos – reagáltatunk, és kívánt esetben

5 (i) egy kapott R<sup>1</sup> és/vagy R<sup>2</sup> helyén (1–6 szénatomos)alkil-karbonil-, (1–6 szénatomos)alkoxi-karbonil- vagy fenil-karbonil-csoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületről a fenti csoportot lehasítjuk, és/vagy

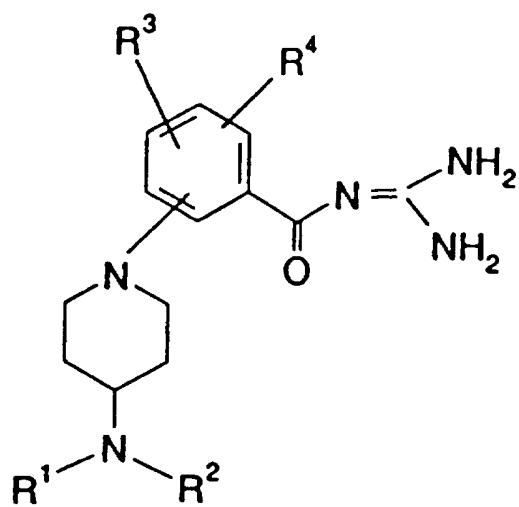
10 (ii) egy kapott (I) általános képletű bázist valamely sával kezelve sóvá alakítunk, és/vagy

(iii) egy só formában kapott (I) általános képletű vegyületet bázissal kezelve szabad bázis formává alakítunk.

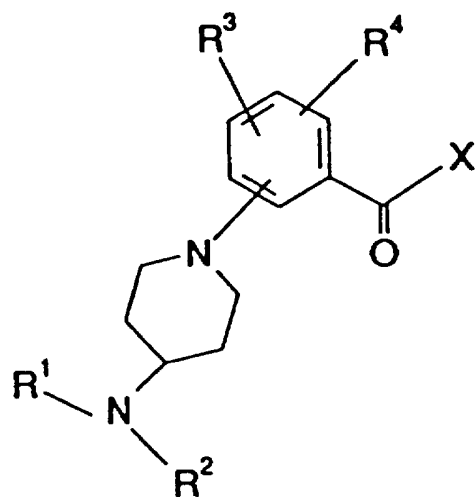
15 4. Gyógyászati készítmények, amelyek hatóanyagként valamely 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületet és/vagy ezek fiziológiailag elfogadható sóját tartalmazzák.

20 5. Az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületek, vagy e vegyületek fiziológiásan elfogadható sóinak alkalmazása gyógyászati készítmények előállítására.

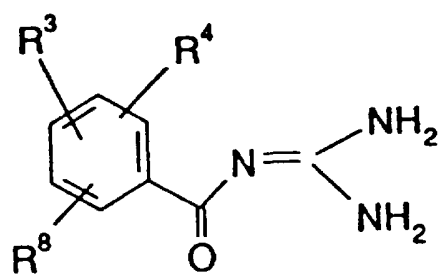
25 6. Az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületek alkalmazása olyan gyógyászati készítmények előállítására, amelyek alkalmasak arrhythmia, angina pectoris vagy infarktusz kezelésére, valamint ezen betegségek megelőzésére.



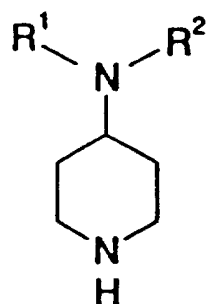
(I)



(II)



(III)



(IV)

