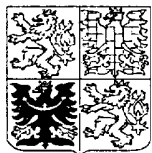


PATENTOVÝ SPIS

(11) Číslo dokumentu:

286 681

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: 1995 - 327

(22) Přihlášeno: 08.02.1995

(30) Právo přednosti:
10.02.1994 DE 1994/4404183

(40) Zveřejněno: 18.10.1995
(Věstník č. 10/1995)

(47) Uděleno: 05.04.2000

(24) Oznámeno udělení ve Věstníku: 14.06.2000
(Věstník č. 6/2000)

(13) Druh dokumentu: B6

(51) Int. Cl.⁷:

C 07 D 211/58
A 61 K 31/445
A 61 P 9/06
A 61 P 9/10

(73) Majitel patentu:

MERCK PATENT
GESELLSCHAFT MIT BESCHRÄNKTER,
Darmstadt, DE;

(72) Původce vynálezu:

Gericke Rolf dr., Darmstadt, DE;
Baumgarth Manfred dr., Darmstadt, DE;
Dorsch Dieter dr., Darmstadt, DE;
Minck Klaus-Otto dr., Darmstadt, DE;
Lues Ingeborg dr., Darmstadt, DE;
Beier Norbert dr., Darmstadt, DE;

(74) Zástupce:

Hořejš Milan JUDr.ing., Národní třída 32,
Praha 1, 110 00;

(54) Název vynálezu:

**N-diaminomethylen-4-(4-aminopiperidino)-5-
methylsulfonylbenzamidové deriváty, jejich
použití pro výrobu léčiv a farmaceutické
prostředky na jejich bázi**

(57) Anotace:

N-diaminomethylen-4-(4-aminopiperidino)-5-
methylsulfonylbenzamidové deriváty, kterými jsou N-
diaminomethylen-4-(4-aminopiperidino)-2-methyl-5-
methylsulfonylbenzamid, N-diaminomethylen-4-(4-
aminopiperidino)-2-methoxy-5-methylsulfonylbenzamid, nebo
N-diaminomethylen-4-(4-aminopiperidino)-2-chlor-5-
methylsulfonylbenzamid nebo jejich fyziologicky vhodné soli;
farmaceutický prostředek, který obsahuje alespoň jednu výše
uvedenou sloučeninu; použití těchto sloučenin pro výrobu
léčiv, zejména léčiv pro léčbu arytmií, anginy pectoris,
infarktů, jakož i pro preventivní ošetření s výše uvedenými
indikacemi.

CZ 286681 B6

**N–diaminomethylen–4–(4–aminopiperidino)–5–methylsulfonylbenzamidové deriváty,
jejich použití pro výrobu léčiv a farmaceutické prostředky na jejich bázi**

5 Oblast techniky

Vynález se týká určitých N–diaminomethylen–4–(4–aminopiperidino)–5–methylsulfonylbenzamidových derivátů, jejich použití pro výrobu léčiv a farmaceutických prostředků na jejich bázi. Sloučeniny podle vynálezu vykazují především antiarytmickou účinnost.

10

Dosavadní stav techniky

15 Nejznámější příbuznou účinnou látkou ze skupiny acylguanidinů, kam sloučeniny podle vynálezu obecně spadají, je amylorid. Tato látka vykazuje především účinnost při snižování krevního tlaku a saluretickou účinnost, což je nežádoucí zejména při léčbě poruch srdečního rytmu. Antiarytmické vlastnosti této látky nejsou příliš výrazné.

20 Sloučeniny, které se svou strukturou podobají sloučeninám podle vynálezu jsou dále též známy například z EP 0 416 499.

Úkolem tohoto vynálezu je vyvinout nové sloučeniny s cennými vlastnostmi, kterých by bylo možno použít pro výrobu léčiv.

25

Podstata vynálezu

Předmětem vynálezu jsou N–diaminomethylen–4–(4–aminopiperidino)–5–methylsulfonylbenzamidové deriváty, kterými jsou

30

a) N–diaminomethylen–4–(4–aminopiperidino)–2–methyl–5–methylsulfonylbenzamid,

b) N–diaminomethylen–4–(4–aminopiperidino)–2–methoxy–5–methylsulfonylbenzamid nebo

35

c) N–diaminomethylen–4–(4–aminopiperidino)–2–chlor–5–methylsulfonylbenzamid
nebo jejich fyziologicky vhodné soli.

40 Dále je předmětem vynálezu také farmaceutický prostředek, jehož podstata spočívá v tom, že obsahuje alespoň jeden N–diaminomethylen–4–(4–aminopiperidino)–5–methylsulfonylbenzamidový derivát a/nebo některou z jeho fyziologicky vhodných solí uvedených výše.

45 Předmětem vynálezu je dále také použití N–diaminomethylen–4–(4–aminopiperidino)–5–methylsulfonylbenzamidových derivátů nebo jejich fyziologicky vhodných solí uvedených výše pro výrobu léčiv, zejména léčiv pro léčbu arytmií, anginy pectoris, infarktů, jakož i pro preventivní ošetření s výše uvedenými indikacemi.

Nyní se zjistilo, že sloučeniny podle vynálezu a jejich fyziologicky vhodné soli vykazují při dobré snášenlivosti cenné farmakologické vlastnosti.

50 Sloučeniny podle vynálezu jsou inhibitory buněčných Na⁺/H⁺-antiporterů, tj. jedná se o účinné látky blokující výměnný mechanismus Na⁺/H⁺ (Düsing et al., Med. Klin. 87, 378 až 384 (1982)), tedy o dobrá antiarytmika, která se hodí zejména pro léčbu arytmií vznikajících jako důsledek nedostatku kyslíku.

5 Sloučeniny podle vynálezu vykazují dobrou kardioprotektivní účinnost a hodí se proto zejména pro léčbu a profylaxi infarktu a pro léčbu anginy pectoris. Kromě toho působí tyto látky proti všem patologickým hypoxickým a ischemickým poškozením, takže je možné jich použít pro léčbu primárních neb sekundárních chorob. Tyto účinné látky se také dobře hodí pro preventivní použití.

10 Protektivní působení sloučenin podle vynálezu při patologických hypoxických nebo ischemických situacích otevírá možnost dalších aplikací při chirurgických zásazích za účelem ochrany dočasně špatně zásobovaných orgánů, při transplantacích orgánů, za účelem ochrany odejmutých orgánů, při angioplastických zásazích u cév nebo srdce, při ischemiích nervového systému, při léčbě šokových stavů a při preventivním potlačování esenciální hypertonie.

15 Dále lze těchto sloučenin používat jako terapeutických činidel při léčbě chorob podmíněných proliferací buněk, jako je arteriosklerosa, pozdní diabetické komplikace, nádorové choroby, fibrotické choroby, zejména plic, jater a ledvin a při hypertrofiích a hyperplasiích orgánů. Kromě toho se tyto sloučeniny hodí pro diagnostickou aplikaci k rozpoznávání chorob doprovázených vystupňovanou aktivitou Na^+/H^+ -antiporterů, například v erythrocytech, thrombocytech nebo leukocytech.

20 Působení sloučenin podle vynálezu je možno prokázat pomocí o sobě známých metod, například metodou popsanou v N. Escobales a J. Figueroa, J. Membrane Biol. 120, 41 až 49 (1991) nebo L. Counillon, W. Schlotz, H. L. Land a J. Pouysselgur, Mol. Pharmacol. 44, 1041 až 1045 (1993).

25 Jako pokusná zvířata se například hodí myši, krysy, morčata, psi, kočky, opice nebo vepři.

Sloučenin podle vynálezu je proto možno používat jako účinných látek v léčivech pro humánní a veterinární lékařství. Dále jich lze používat jako meziproductů při výrobě dalších účinných složek léčiv.

30 Sloučeniny podle vynálezu se obecně mohou vyrábět o sobě známými metodami, které jsou popsány v literatuře (například ve standardních publikacích, jako je HoubenWeyl. Methoden der organischen Chemie, Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart, Organic Reactions, John Wiley and Sons, Inc., New York, jakož i ve výše citovaném patentu, a to za reakčních podmínek, které jsou pro uvedené reakce známé a vhodné. Konkrétní příklady vhodných preparativních postupů jsou uvedeny v příkladech provedení.

Výchozí látky je popřípadě možno vyrábět též in situ tak, že se z reakční směsi neizolují, nýbrž se přímo nechají dále reagovat za vzniku sloučenin obecného vzorce I.

40 Báze sloučenin podle vynálezu je možno převádět reakcí s kyselinami na příslušné adiční soli s kyselinami. Pro tuto reakci přicházejí v úvahu zejména kyseliny, které tvoří fyziologicky vhodné soli. Tak se může používat anorganických kyselin, jako například kyseliny sírové, kyseliny dusičné, halogenovodíkových kyselin, jako je kyselina chlorovodíková nebo kyselina bromovodíková, fosforečných kyselin, jako je kyselina orthofosforečná a amidosulfonové kyseliny. Dále se mohou používat organické kyseliny, zejména alifatické, alicyklické, aralifatické, aromatické nebo heterocyklické jedno nebo vícesytné karboxylové, sulfonové kyseliny nebo kyseliny odvozené od kyseliny sírové. Takovými kyselinami jsou například kyselina mravenčí, kyselina octová, kyselina propionová, kyselina pivalová, kyselina diethyloctová, kyselina malonová, kyselina jantarová, kyselina pimelová, kyselina fumarová, kyselina maleinová, kyselina mléčná, kyselina vinná, kyselina jablečná, kyselina benzoová, kyselina salicylová, kyselina 2- nebo 3-fenylpropionová, kyselina citronová, kyselina glukonová, kyselina askorbová, kyselina nikotinová, kyselina isonikotinová, kyselina methan nebo ethansulfonová, kyselina ethandisulfonová, kyselina 2-hydroxyethansulfonová, kyselina

benzensulfonová, kyselina p-toluensulfonová, kyselina naftalenmonoa disulfonová a kyselina laurylsírová.

5 Sloučenin podle vynálezu a jejich fyziologicky vhodných solí se může používat pro výrobu farmaceutických prostředků, která zejména probíhá nechemickou cestou. Přitom se tyto sloučeniny mohou spolu s alespoň jedním pevným, kapalným a/nebo polokapalným nosičem nebo pomocnou látkou a popřípadě v kombinaci s jednou nebo více dalšími účinnými látkami převádět na vhodnou dávkovací formu.

10 Předmětem vynálezu jsou dále prostředky, zejména farmaceutické přípravky obsahující alespoň jednu sloučeninu podle vynálezu a/nebo některou z jejich fyziologicky vhodných solí.

Takto získaných prostředků lze používat jako léčiv v humánní nebo veterinární medicíně. Jako nosiče přicházejí v úvahu organické nebo anorganické látky, které jsou vhodné pro enterální (například orální) nebo parenterální aplikaci nebo topickou aplikaci a s novými sloučeninami podle vynálezu nereagují. Jako příklady takových látek lze uvést vodu, rostlinné oleje, benzylalkohol, polyethylenglykol, glyceroltriacetát, želatinu, uhlohydráty, jako je laktosa nebo škrob, stearan hořečnatý, mastek, lanolin a vaselinu. Pro orální podávání slouží zejména tablety, dražé, kapsle, sirupy, šťávy nebo kapky. Pro rektální podávání slouží čípky, pro parenterální aplikaci roztoky, přednostně olejové nebo vodné roztoky, dále suspenze, emulze nebo implantáty. Pro topickou aplikaci se může používat mastí, krémů, past, lotionů, gelů, sprejů, pěn, aerosolů, roztoků (například roztoků v alkoholech, jako je ethanol nebo isopropylalkohol, acetonitrilu, dimethylformamidu, dimethylacetamidu, 1,2-propandiolu nebo jejich vzájemných směsích a/nebo směsích s vodou) nebo pudrů. Nové sloučeniny podle vynálezu je možno lyofilizovat a takto získaných lyofilizátů použít například pro výrobu injekčních přípravků. Zejména pro topickou aplikaci přicházejí v úvahu též liposomální přípravky. Shora uvedené přípravky se mohou sterilizovat a/nebo mohou obsahovat pomocné látky, jako solubilizátory, konzervační činidla, stabilizátory a/nebo smáčedla, emulgátory, soli pro úpravu osmotického tlaku, pufry, barviva a/nebo aromatizační látky. Je-li to žádoucí, mohou také obsahovat jednu nebo více dalších účinných látek, například jeden nebo více vitaminů.

Sloučeniny podle vynálezu a jejich fyziologicky vhodné soli se mohou podávat lidem nebo zvířatům, zejména savcům, jako jsou opice, psi, kočky, krysy nebo myši, a může se jich použít k léčebnému ošetření lidských nebo zvířecích těl a k potlačování chorob, zejména k léčbě a/nebo profylaxi poruch kardiovaskulárního systému. Hodí se proto pro léčbu arytmií, zejména pokud se jedná o arytmiie vyvolané nedostatkem kyslíku, anginy pectoris, infarktů, ischemií nervového systému, jako například mozkové mrtvice nebo edémů mozku a šokových stavů. Také se hodí k preventivnímu ošetření.

40 Těchto sloučenin je také možno použít jako terapeutických činidel v případě onemocnění, při nichž má svou úlohu proliferace buněk, jako je arteriosklerosa, pozdní diabetické komplikace, nádorová onemocnění, fibrosy a hypertrofie nebo hyperplasie orgánů.

Přitom se sloučeniny podle vynálezu zpravidla podávají podobně jako jiná známá antiarytmika, například aprindin. Přednostní dávkování leží v rozmezí od asi 0,01 do 5 mg, zejména v rozmezí od 0,02 do 0,5 mg, počítáno na dávkovací jednotku. Denní dávka leží přednostně v rozmezí od asi 0,0001 do 0,1, zejména od 0,0003 do 0,01 mg/kg tělesné hmotnosti. Konkrétní dávka u každého pacienta však závisí na nejrůznějších faktorech, například na účinnosti specificky použité sloučeniny, věku, tělesné hmotnosti, celkovém zdravotním stavu, pohlaví, stravě, době a cestě podávání, rychlosti vylučování, kombinaci léčiv a závažnosti onemocnění, na něž je léčba zaměřena. Orální aplikaci se dává přednost.

Vynález je blíže objasněn v následujících příkladech provedení. Tyto příklady mají výhradně ilustrativní charakter a rozsah vynálezu v žádném ohledu neomezují.

Pod pojmem "obvyklé zpracování" se v následujících příkladech rozumí tento postup:

5 Pokud je to zapotřebí, přidá se k reakční směsi voda, směs se extrahuje organickým rozpouštědlem, jako je ethylacetát, organická fáze se oddělí, vysuší síranem sodným, přefiltruje, odpaří a zbytek se přečistí chromatografií a/nebo krystalizací.

Příklady provedení vynálezu

10

Příklad 1

15 Roztok 550 mg methylesteru 3-methylsulfonyl-4-(4-BOC-aminopiperidino)benzoové kyseliny (o teplotě tání 149 až 150 °C) [který lze získat tak, že se nechá reagovat 3-methylsulfonyl-4-chlorbenzoová kyselina s 4-BOC-aminopiperidinem v tavenině, načež se získaný produkt esterifikuje působením směsi methyljodidu a uhličitanu draselného v dimethylformamidu (DMF)] a 383 mg guanidinu v 6 ml absolutního methanolu se míchá po dobu 45 minut při 60 °C. Poté se odstraní rozpouštědlo a obvyklým zpracováním se získá N-diaminomethylen-3-

20 methylsulfonyl-4-(4-BOC-aminopiperidino)benzamid o teplotě tání 224 až 226 °C.

Podobným způsobem se reakcí guanidinu

25 s methylesterem 3-aminosulfonyl-4-(4-BOC-aminopiperidino)benzoové kyseliny získá 3-aminosulfonyl-4-(4-BOC-aminopiperidino)benzoyl-guanidin;

s methylesterem 3-methylsulfonyl-4-(4-N,N-dimethylaminopiperidino)benzoové kyseliny získá
30 N-diaminomethylen-3-methylsulfonyl-4-(4-N,N-dimethylaminopiperidino)benzamid o teplotě tání 249 až 252 °C;

s methylesterem 3-methylsulfonyl-4-(4-BOC-aminopiperidino)-5-chlorbenzoové kyseliny získá
35 N-diaminomethylen-3-methylsulfonyl-4-(4-BOC-amino-piperidino)-5-chlorbenzamid;

s methylesterem 2-(4-BOC-aminopiperidino)-5-methylsulfonylbenzoové kyseliny získá
N-diaminomethylen-2-(4-BOC-aminopiperidino)-5-methylsulfonylbenzamid;

40 s methylesterem 3-methylsulfonyl-4-(4-BOC-4-N-methylaminopiperidino)benzoové kyseliny získá N-diaminomethylen-3-methylsulfonyl-4-(4-BOC-4-N-methylaminopiperidino)benzamid;

45 s methylesterem 3-(4-BOC-aminopiperidino)-5-methylsulfonylbenzoové kyseliny získá N-diaminomethylen-3-(4-BOC-aminopiperidino)-5-methylsulfonylbenzamid;

s methylesterem 3-(4-BOC-aminopiperidino)-4-methyl-5-methylsulfonylbenzoové kyseliny získá
50 N-diaminomethylen-3-(4-BOC-aminopiperidino)-4-methyl-5-methylsulfonylbenzamid;

s methylesterem 3-(4-BOC-aminopiperidino)-4-methylsulfonylbenzoové kyseliny získá
N-diaminomethylen-3-(4-BOC-aminopiperidino)-4-methylsulfonylbenzamid;

s methylesterem 3-(4-BOC-aminopiperidino)-4-(2-chlorfenoxy)benzoové kyseliny získá
N-diaminomethylen-3-(4-BOC-aminopiperidino)-4-(2-chlorfenoxy)benzamid;

- s methylesterem 3-(4-BOC-aminopiperidino)-4-chlorbenzoové kyseliny získá N-diaminomethylen-3-(4-BOC-aminopiperidino)-4-chlorbenzamid;
- 5 s methylesterem 2-methylsulfonyl-4-(4-BOC-aminopiperidino)benzoové kyseliny získá N-diaminomethylen-2-methylsulfonyl-4-(4-BOC-amino-piperidino)benzamid;
- s methylesterem 2-(4-BOC-aminopiperidino)-3-methylsulfonylbenzoové kyseliny získá N-diaminomethylen-2-(4-BOC-aminopiperidino)-3-methylsulfonylbenzamid;
- 10 s methylesterem 3-methylsulfonyl-4-(4-pyrrolidinopiperidino)benzoové kyseliny získá N-diaminomethylen-3-methylsulfonyl-4-(4-pyrrolidino-piperidino)benzamid o teplotě tání nad 255 °C;
- 15 s methylesterem 2-(4-BOC-aminopiperidino)-6-methylsulfonylbenzoové kyseliny získá N-diaminomethylen-2-(4-BOC-aminopiperidino)-6-methylsulfonylbenzamid;
- s methylesterem 3-aminosulfonyl-4-methyl-5-(4-BOC-aminopiperidino)benzoové kyseliny získá
- 20 3-aminosulfonyl-4-methyl-5-(4-BOC-aminopiperidino)benzoylguanidin;
- s methylesterem 2-methylsulfonyl-3-(4-BOC-aminopiperidino)benzoové kyseliny získá N-diaminomethylen-2-methylsulfonyl-3-(4-BOC-amino-piperidino)benzamid;
- 25 s methylesterem 2-methylsulfonyl-5-(4-BOC-aminopiperidino)benzoové kyseliny získá N-diaminomethylen-2-methylsulfonyl-5-(4-BOC-amino-piperidino)benzamid;
- s methylesterem 2-(2-chlorfenoxy)-3-(4-BOC-aminopiperidino)benzoové kyseliny získá N-diaminomethylen-2-(2-chlorfenoxy)-3-(4-BOC-amino-piperidino)benzamid;
- 30 s methylesterem 2-(2-chlorfenoxy)-5-(4-BOC-aminopiperidino)benzoové kyseliny získá N-diaminomethylen-2-(2-chlorfenoxy)-5-(4-BOC-aminopiperidino)benzamid;
- s methylesterem 3-(4-BOC-aminopiperidino)-5-(2-chlorfenoxy)benzoové kyseliny získá N-diaminomethylen-3-(4-BOC-aminopiperidino)-5-(2-chlorfenoxy)benzamid; a
- 35 s methylesterem 3-methylsulfonyl-4-(4-piperidinopiperidino)benzoové kyseliny získá N-diaminomethylen-3-methylsulfonyl-4-(4-piperidino-piperidino)benzamid o teplotě tání 255 °C.
- 40

Příklad 2

- Podobně jako v příkladu 1 se za použití methylesteru 3-methylsulfonyl-4-[4-(3-N-methyl-2,3-dihydrobenzimidazol-2-on-1-yl)piperidino]benzoové kyseliny [který lze získat tak, že se nechá
- 45 reagovat 3-methylsulfonyl-4-chlorbenzoová kyselina s 4-(3-N-methyl-2,3-dihydrobenzimidazol-2-on-1-yl)piperidinem v tavenině, načež se vzniklý produkt esterifikuje působením směsi methyljodidu a uhličitanu draselného v dimethylformamidu (DMF)] reakcí s guanidinem získá
- 50 1-[1-(4-diaminomethylenkarbamoyl-2-methylsulfonylfenyl)piperid-4-yl]-2,3-dihydro-3-methylbenzimidazol-2-on, z něhož se působením zředěného vodného roztoku kyseliny chlorovodíkové získá odpovídající hydrochlorid o teplotě tání 217 až 220 °C.

Podobným způsobem se reakcí guanidinu s methylesterem 3-methylsulfonyl-4-[4-(2-oxopyrrolidino)piperidino]benzoové kyseliny získá N-diaminomethylen-3-methylsulfonyl-4-[4-(2-oxo-pyrrolidino)piperidino]benzamid.

5

Příklad 3

3,4 g N-diaminomethylen-3-methylsulfonyl-4-(4-BOC-aminopiperidino)benzamid (o teplotě tání 224 až 226 °C) s rozpustí ve 2N roztoku kyseliny chlorovodíkové na dioxanové bázi a roztok se míchá 1,5 hodiny při teplotě místnosti. Poté se odsaje krystalický zbytek a po promytí dioxanem se získá trihydrochlorid N-diaminomethylen-3-methylsulfonyl-4-(4-aminopiperidino)benzamid o teplotě tání 232 až 240 °C.

15

Podobným způsobem se odštěpením chránicích skupin BOC

z N-diaminomethylen-3-aminosulfonyl-4-(4-BOC-aminopiperidino)benzamid získá N-diaminomethylen-3-aminosulfonyl-4-(4-aminopiperidino)benzamid o teplotě tání 240 °C (za rozkladu);

20

z N-diaminomethylen-3-methylsulfonyl-4-(4-BOC-aminopiperidino)-5-chlorbenzamid získá dihydrochlorid N-diaminomethylen-3-methylsulfonyl-4-(4-aminopiperidino)-5-chlorbenzamid o teplotě tání 230 °C;

25

z N-diaminomethylen-2-(4-BOC-aminopiperidino)-5-methylsulfonylbenzamid získá dihydrochlorid N-diaminomethylen-2-(4-aminopiperidino)-5-methylsulfonylbenzamid o teplotě tání 305 až 310 °C;

30

z N-diaminomethylen-3-(4-BOC-aminopiperidino)-5-methylsulfonylbenzamid získá N-diaminomethylen-3-(4-aminopiperidino)-5-methylsulfonylbenzamid;

z N-diaminomethylen-3-(4-BOC-aminopiperidino)-4-methyl-5-methylsulfonylbenzamid získá N-diaminomethylen-3-(4-aminopiperidino)-4-methyl-5-methylsulfonylbenzamid;

35

z N-diaminomethylen-3-(4-BOC-aminopiperidino)-4-methylsulfonylbenzamid získá dihydrochlorid N-diaminomethylen-3-(4-aminopiperidino)-4-methylsulfonylbenzamid o teplotě tání 225 °C;

40

z N-diaminomethylen-3-(4-BOC-aminopiperidino)-4-(2-chlorfenoxy)benzamid získá N-diaminomethylen-3-(4-aminopiperidino)-4-(2-chlorfenoxy)benzamid;

z N-diaminomethylen-3-(4-BOC-aminopiperidino)-4-chlorbenzamid získá N-diaminomethylen-3-(4-aminopiperidino)-4-chlorbenzamid;

45

z N-diaminomethylen-3-methylsulfonyl-4-(4-BOC-4-N-methylaminopiperidino) benzamid získá N-diaminomethylen-3-methylsulfonyl-4-(4-N-methylaminopiperidino)benzamid o teplotě tání 245 až 248 °C;

50

z N-diaminomethylen-2-methylsulfonyl-4-(4-BOC-aminopiperidino)benzamid získá N-diaminomethylen-2-methylsulfonyl-4-(4-aminopiperidino)benzamid;

z N-diaminomethylen-2-(4-BOC-aminopiperidino)-3-methylsulfonyl benzamid získá N-diaminomethylen-2-(4-aminopiperidino)-3-methylsulfonylbenzamid;

z N-diaminomethylen-2-(4-BOC-aminopiperino)-6-methylsulfonylbenzamidů získá
N-diaminomethylen-2-(4-aminopiperidino)-6-methyl-sulfonylbenzamid;

5 z N-diaminomethylen-3-aminosulfonyl-4-methyl-5-(4-BOC-aminopiperidino)benzamidů
získá
N-diaminomethylen-3-aminosulfonyl-4-methyl-5-(4-aminopiperidino)benzamid;

10 z N-diaminomethylen-2-methylsulfonyl-3-(4-BOC-aminopiperidino)benzamidů získá
N-diaminomethylen-2-methylsulfonyl-3-(4-aminopiperidino)benzamid;

z N-diaminomethylen-2-methylsulfonyl-5-(4-BOC-aminopiperidino)benzamidů získá
N-diaminomethylen-2-methylsulfonyl-5-(4-aminopiperidino)benzamid;

15 z N-diaminomethylen-2-(2-chlorfenoxy)-3-(4-BOC-aminopiperidino)benzamidů získá
N-diaminomethylen-2-(2-chlorfenoxy)-3-(4-aminopiperidino)benzamid;

z N-diaminomethylen-2-(2-chlorfenoxy)-5-(4-BOC-aminopiperidino)benzamidů získá
N-diaminomethylen-2-(2-chlorfenoxy)-5-(4-aminopiperidino)benzamid; a

20 z N-diaminomethylen-3-(4-BOC-aminopiperidino)-5-(2-chlorfenoxy)benzamidů získá
N-diaminomethylen-3-(4-aminopiperidino)-5-(2-chlorfenoxy)benzamid.

Příklad 4

25 3,9 g trihydrochloridu N-diaminomethylen-3-methylsulfonyl-4-(4-aminopiperidino)benzamidů
(o teplotě tání 232 až 240 °C) se rozpustí v 50 ml vody. Přidáním 1N roztoku hydroxidu sodného
se pH roztoku nastaví na 12 a roztok se míchá. Vytvořená sraženina se odsaje, promyje 5 ml
vody a vysuší při 50 °C. Získá se N-diaminomethylen-3-methylsulfonyl-4-(4-amino-
30 piperidino)benzamid o teplotě tání 239 až 241 °C.

Příklad 5

35 2,5 g N-diaminomethylen-3-methylsulfonyl-4-(4-aminopiperidino)benzamidů (o teplotě tání
239 až 241 °C) se suspenduje v 75 ml vody a za míchání smísí s 14,7 ml 1N kyseliny
chlorovodíkové. Ze směsi se odstraní rozpouštědlo a zbytek se lyofilizuje. Získá se
dihydrochlorid N-diaminomethylen-3-methylsulfonyl-4-(4-aminopiperidino)benzamidů o tep-
lotě tání nad 260 °C.

40 Podobným způsobem se z odpovídajících bází získají:

dihydrochlorid N-diaminomethylen-3-methylsulfonyl-4-(4-N,N-dimethylaminopiperidino)
benzamidů o teplotě tání 198 až 206 °C;

45 dihydrochlorid N-diaminomethylen-3-methylsulfonyl-4-(4-piperidinopiperidino)benzamidů
o teplotě tání nad 250 °C;

dihydrochlorid 3-aminosulfonyl-4-(4-aminopiperidino)benzoylguanidinu o teplotě tání 240 °C;

50 dihydrochlorid N-diaminomethylen-3-methylsulfonyl-4-(4-N-methylaminopiperidino)benz-
amidů o teplotě tání nad 250 °C; a

dihydrochlorid N-diaminomethylen-3-methylsulfonyl-4-(4-pyrrolidinopiperidino)benzamid
o teplotě tání nad 255 °C.

5 Příklad 6

2,1 g N-diaminomethylen-3-methylsulfonyl-4-fluorbenzamid [který lze získat reakcí
methylesteru 3-methylsulfonyl-4-fluorbenzoové kyseliny s guanidinem] se taví se 7,0 g 4-
BOC-aminopiperidinu při 150 °C. Po 1,3 hodiny tavení se směs ochladí a koláč taveniny se
10 rozpustí v 10 ml směsi dichlormethanu a methanolu. Poté se směs podrobí obvyklému
zpracování a chromatografuje se na silikagelu za použití směsi ethylacetátu a methanolu, jako
elučního činidla. Získá se N-diaminomethylen-3-methylsulfonyl-4-(4-BOC-amino-
piperidino)benzamid o teplotě tání 225 až 226 °C.

15

Příklad 7

1,0 g 3-methylsulfonyl-4-(4-BOC-aminopiperidino)benzoové kyseliny [kterou lze získat tak, že
se nechá reagovat methylester 3-methylsulfonyl-4-fluorbenzoové kyseliny s 4-BOC-
aminopiperidinem a takto vzniklý produkt se zmýdelní na volnou kyselinu] se rozpustí v 15 ml
20 1-methylpyrrolidonu. Roztok se smísí s 0,67 g 1-methyl-2-chlorpyridiniumchloridu a směs se
míchá 15 minut. Ke směsi se poté přidá 0,9 g guanidiniumchloridu a 2,6 ml diisopropylethylaminu
a směs se míchá 1 hodinu při teplotě místnosti. Po obvyklém zpracování a mžikovou
25 chromatografií na silikagelu za použití směsi ethylacetát/10 % methanol, jako elučního činidla,
se získá N-diaminomethylen-3-methylsulfonyl-4-(4-BOC-aminopiperidino) benzamid.

Příklad 8

30 Podobně jako v příkladu 7 se reakcí 3-methylsulfonyl-4-(4-acetamidopiperidino)benzoové
kyseliny s guanidiniumchloridem získá hydrochlorid N-diaminomethylen-3-methylsulfonyl-4-
(4-acetamidopiperidino)benzamid o teplotě tání 199 až 203 °C.

Podobným způsobem reakcí guanidiniumchloridu

35

s 3-methylsulfonyl-4-(4-benzamidopiperidino)benzoovou kyselinou získá
N-diaminomethylen-3-methylsulfonyl-4-(4-benzamidopiperidino)benzamid o teplotě tání 106
až 110 °C;

40

s 3-methylsulfonyl-4-[4-(4-pyridylkarboxamido)piperidino]benzoovou kyselinou získá
N-diaminomethylen-3-methylsulfonyl-4-[4-(4-pyridylkarboxamido)piperidino]benzamid;

s 3-methylsulfonyl-4-(4-formamidopiperidino)benzoovou kyselinou získá
N-diaminomethylen-3-methylsulfonyl-4-(4-formamidopiperidino)benzamid;

45

s 3-methylsulfonyl-4-[3-(4-pyridylkarboxamido)piperidino]benzoovou kyselinou získá
N-diaminomethylen-3-methylsulfonyl-4-[3-(4-pyridylkarboxamido)piperidino]benzamid;

50

s 3-methylsulfonyl-4-(4-p-chlorbenzamidopiperidino)benzoovou kyselinou získá
N-diaminomethylen-3-methylsulfonyl-4-(4-p-chlorbenzamidopiperidino)benzamid;

s 3-methylsulfonyl-4-[4-(2,4-dimethoxybenzamido)piperidino]benzoovou kyselinou získá
N-diaminomethylen-3-methylsulfonyl-4-[4-(2,4-dimethoxybenzamido)piperidino]benzamid;

s 3-methylsulfonyl-4-[4-(2,4-dichlorbenzamido)piperidino]benzoovou kyselinou získá N-diaminomethylen-3-methylsulfonyl-4-[4-(2,4-dichlorbenzamido)piperidino]benzamid; a

5 s 3-methylsulfonyl-4-[4-(2-methoxy-4-chlorbenzamido)piperidino]benzoovou kyselinou získá N-diaminomethylen-3-methylsulfonyl-4-[4-(2-methoxy-4-chlorbenzamido)piperidino]benzamid.

Příklad 9

10

Podobně jako v příkladu 1 se reakcí methylesteru 2-methyl-4-(4-BOC-aminopiperidino)-5-methylsulfonylbenzoové kyseliny s guanidinem získá N-diaminomethylen-2-methyl-4-(4-BOC-aminopiperidino)-5-methylsulfonylbenzamid.

15 Podobným způsobem se reakcí guanidinu

s methylesterem 2-ethyl-4-(4-BOC-aminopiperidino)-5-methylsulfonylbenzoové kyseliny získá N-diaminomethylen-2-ethyl-4-(4-BOC-aminopiperidino)-5-methylsulfonylbenzamid;

20 s methylesterem 2-trifluormethyl-4-(4-BOC-aminopiperidino)-5-methylsulfonylbenzoové kyseliny získá N-diaminomethylen-2-trifluormethyl-4-(4-BOC-aminopiperidino)-5-methylsulfonylbenzamid;

25 s methylesterem 2-chlor-4-(4-BOC-aminopiperidino)-5-methylsulfonylbenzoové kyseliny získá N-diaminomethylen-2-chlor-4-(4-BOC-aminopiperidino)-5-methylsulfonylbenzamid;

30 s methylesterem 2-BOC-amino-4-(4-BOC-aminopiperidino)-5-methylsulfonylbenzoové kyseliny získá N-diaminomethylen-2-BOC-amino-4-(4-BOC-aminopiperidino)-5-methylsulfonylbenzamid;

s methylesterem 2-kyan-4-(4-BOC-aminopiperidino)-5-methylsulfonylbenzoové kyseliny získá N-diaminomethylen-2-kyan-4-(4-BOC-aminopiperidino)-5-methylsulfonylbenzamid;

35

s methylesterem 2-hydroxy-4-(4-BOC-aminopiperidino)-5-methylsulfonylbenzoové kyseliny získá N-diaminomethylen-2-hydroxy-4-(4-BOC-aminopiperidino)-5-methylsulfonylbenzamid;

40 s methylesterem 3-trifluormethyl-4-(4-BOC-aminopiperidino)-5-methylsulfonylbenzoové kyseliny získá trihydrochlorid N-diaminomethylen-3-trifluormethyl-4-(4-BOC-aminopiperidino)benzamid;

s methylesterem 2-methoxy-4-(4-BOC-aminopiperidino)-5-methylsulfonylbenzoové kyseliny získá

45 N-diaminomethylen-2-methoxy-4-(4-BOC-aminopiperidino)-5-methylsulfonylbenzamid; a

s methylesterem 3-methylsulfonyl-4-(4-BOC-aminopiperidino)-5-nitrobenzoové kyseliny získá N-diaminomethylen-3-methylsulfonyl-4-(4-BOC-aminopiperidino)-5-nitrobenzamid.

Příklad 10

Podobně jako v příkladu 3 se odštěpením chránicích skupin BOC

- 5 z N-diaminomethylen-2-ethyl-4-(4-BOC-aminopiperidino)-5-methylsulfonylbenzamidů získá N-diaminomethylen-2-ethyl-4-(4-aminopiperidino)-5-methylsulfonylbenzamid;
- z N-diaminomethylen-2-trifluormethyl-4-(4-BOC-aminopiperidino)-5-methylsulfonylbenzamidů získá
- 10 N-diaminomethylen-2-trifluormethyl-4-(4-aminopiperidino)-5-methylsulfonylbenzamid;
- z N-diaminomethylen-2-chlor-4-(4-BOC-aminopiperidino)-5-methylsulfonylbenzamidů získá dihydrochlorid N-diaminomethylen-2-chlor-4-(4-aminopiperidino)-5-methylsulfonylbenzamidů o teplotě tání 302 až 305 °C;
- 15 z N-diaminomethylen-2-BOC-amino-4-(4-BOC-aminopiperidino)-5-methylsulfonylbenzamidů získá N-diaminomethylen-2-amino-4-(4-aminopiperidino)-5-methylsulfonylbenzamid;
- 20 z N-diaminomethylen-3-trifluormethyl-4-(4-BOC-aminopiperidino)benzamidů získá trihydrochlorid N-diaminomethylen-3-trifluormethyl-4-(4-aminopiperidino)benzamidů o teplotě tání 235 °C;
- z N-diaminomethylen-2-methyl-4-(4-BOC-aminopiperidino)-5-methylsulfonylbenzamidů získá
- 25 dihydrochlorid N-diaminomethylen-2-methyl-4-(4-aminopiperidino)-5-methylsulfonylbenzamidů o teplotě tání 305 až 310 °C;
- z N-diaminomethylen-2-kyan-4-(4-BOC-aminopiperidino)-5-methylsulfonylbenzamidů získá
- 30 N-diaminomethylen-2-kyan-4-(4-aminopiperidino)-5-methylsulfonylbenzamid;
- z N-diaminomethylen-2-hydroxy-4-(4-BOC-aminopiperidino)-5-methylsulfonylbenzamidů získá
- 35 N-diaminomethylen-2-hydroxy-4-(4-aminopiperidino)-5-methylsulfonylbenzamid
- z N-diaminomethylen-2-methoxy-4-(4-BOC-aminopiperidino)-5-methylsulfonylbenzamidů získá
- dihydrochlorid N-diaminomethylen-2-methoxy-4-(4-aminopiperidino)-5-methylsulfonylbenzamidů o teplotě tání 270 °C; a
- 40 z N-diaminomethylen-3-methylsulfonyl-4-(4-BOC-aminopiperidino)-5-nitrobenzamidů získá dihydrochlorid N-diaminomethylen-3-methylsulfonyl-4-(4-aminopiperidino)-5-nitrobenzamidů o teplotě tání 264 °C.
- 45 Následující příklady se týkají farmaceutických přípravků.

Příklad A

50 Injekce

Připraví se roztok 100 g účinné látky obecného vzorce I a 5 g hydrogenfosforečnanu dvojsodného ve 3 litrech redestilované vody. Přidáním 2N kyseliny chlorovodíkové se jeho pH

nastaví na 6,5, roztok se sterilizuje filtrací, plní do injekčních nádob, za sterilních podmínek lyofilizuje. Nádoby se sterilně uzavřou. Každá obsahuje 5 mg účinné látky.

5 Příklad B

Čípky

10 Směs 20 g účinné látky obecného vzorce I, 100 g sojového lecithinu a 1400 g kakaového másla se roztaví, nalije do forem a nechá zchladnout. Každý čípek obsahuje 20 mg účinné látky.

Příklad C

15 Roztok

20 Připraví se roztok 1 g účinné látky obecného vzorce I, 9,38 g dihydrátu dihydrogenfosforečnanu sodného ($\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$), 28,48 g dodekahydrátu hydrogenfosforečnanu dvojsodného ($\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$) a 0,1 g benzalkoniumchloridu v 940 ml redestilované vody. Hodnota pH roztoku se nastaví na 6,8. Objem roztoku se doplní do jednoho litru a roztok se sterilizuje ozářením. Tohoto roztoku je možno používat například ve formě očních kapek.

Příklad D

25

Mast

Za aseptických podmínek se smísí 500 mg účinné látky obecného vzorce I s 99,5 g vaseliny.

30 Příklad E

Tablety

35 Směs 1 kg účinné látky obecného vzorce I, 4 kg laktosy, 1,2 kg kukuřičného škrobu, 0,2 kg mastku a 0,1 kg stearanu hořečnatého se obvyklým způsobem lisuje na tablety tak, že každá obsahuje 10 mg účinné látky.

Příklad F

40

Dražé

Podobně jako v příkladu E se lisují tablety, které se potom potahují povlakem na bázi sacharózy, bramborového škrobu, mastku, tragantu a barviva.

45

Příklad G

Kapsle

50

2 kg účinné látky obecného vzorce I se obvyklým způsobem plní tvrdé želatinové kapsle tak, že každá obsahuje 20 mg účinné látky.

Příklad H

Ampule

5

Roztok 1 kg účinné látky obecného vzorce I v 60 litrech redestilované vody se sterilizuje filtrací a naplní do ampulí, kde se za sterilních podmínek lyofilizuje. Poté se ampule sterilně uzavřou. Každá ampule obsahuje 10 mg účinné látky.

10

P A T E N T O V É N Á R O K Y

15

1. N-diaminomethylen-4-(4-aminopiperidino)-5-methylsulfonylbenzamidové deriváty, kterými jsou

20

a) N-diaminomethylen-4-(4-aminopiperidino)-2-methyl-5-methylsulfonylbenzamid,

b) N-diaminomethylen-4-(4-aminopiperidino)-2-methoxy-5-methylsulfonylbenzamid nebo

c) N-diaminomethylen-4-(4-aminopiperidino)-2-chlor-5-methylsulfonylbenzamid

25

nebo jejich fyziologicky vhodné soli.

30

2. Farmaceutický prostředek, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že obsahuje alespoň jeden N-diaminomethylen-4-(4-aminopiperidino)-5-methylsulfonylbenzamidový derivát a/nebo některou z jeho fyziologicky vhodných solí podle nároku 1.

35

3. Použití N-diaminomethylen-4-(4-aminopiperidino)-5-methylsulfonylbenzamidových derivátů nebo jejich fyziologicky vhodných solí podle nároku 1 pro výrobu léčiv.

4. Použití N-diaminomethylen-4-(4-aminopiperidino)-5-methylsulfonylbenzamidových derivátů nebo jejich fyziologicky vhodných solí podle nároku 1 pro výrobu léčiv pro léčbu arytmií, anginy pectoris, infarktů, jakož i pro preventivní ošetření s výše uvedenými indikacemi.

40

Konec dokumentu
