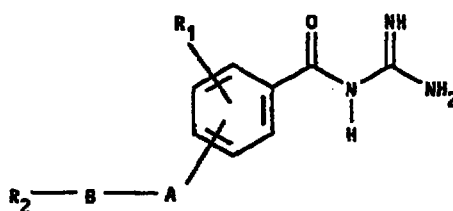


Neuartige Benzoylguanidin-Derivate, Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung bei der Herstellung von Arzneimitteln

Die vorliegende Erfindung betrifft neuartige Benzoylguanidin-Derivate, Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung bei der Herstellung von Arzneimitteln.

Die neuartigen Benzoylguanidin-Derivate entsprechen der allgemeinen Formel (I)

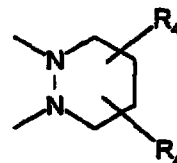
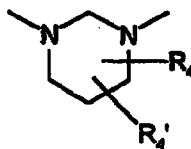
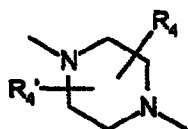
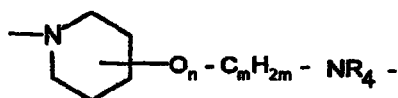
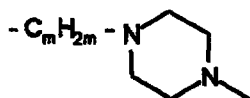
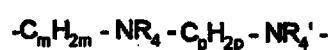
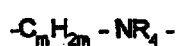


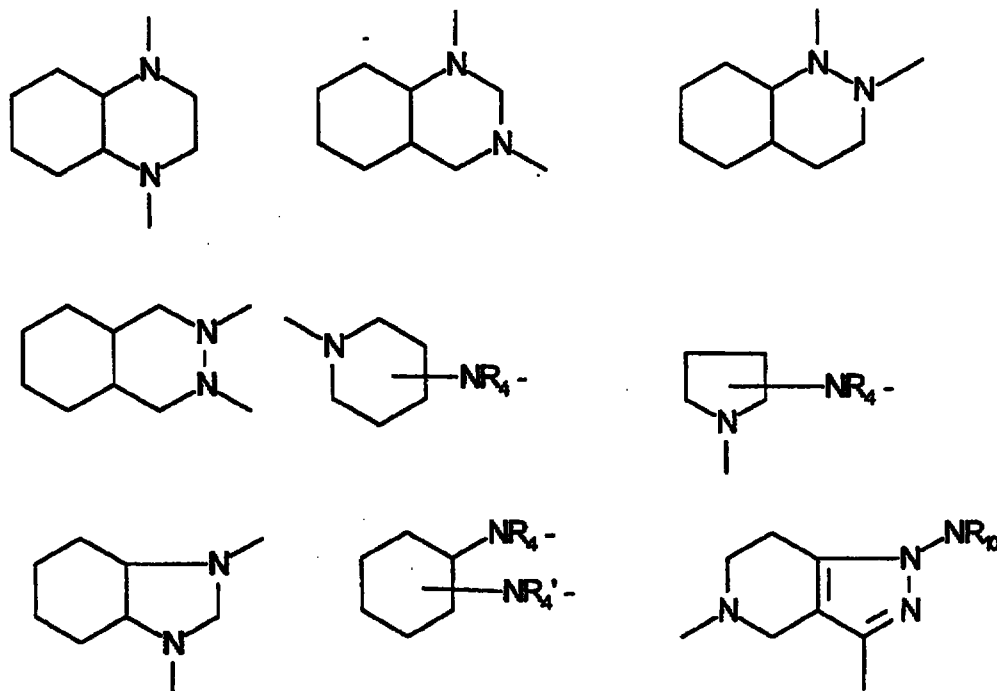
(1)

worin

R₁ R₃ - SO₂ - oder R₃ - NH - SO₂ -, F, Cl oder CF₃;

A für eine der zweibindigen, stets über ein Stickstoffatom an das Benzoylguanidinsystem gebundenen Gruppen





und

m eine ganze Zahl 0, 1, 2, 3, 4, 5 oder 6

n eine ganze Zahl 0 oder 1

p eine ganze Zahl 0, 1, 2, 3 oder 4;

B eine oder mehrere der folgenden Gruppe in beliebiger Reihenfolge

$(-CH_2-)_a$, $(-CHOH-)_b$, $(-CO-)_c$, $(-CS-)_d$ und/oder $(-NR_{11}-)$ und

a eine ganze Zahl von 0 bis 8, vorzugsweise 1, 2, 3 oder 4,

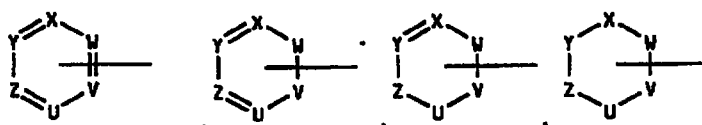
b 0, 1 oder 2, vorzugsweise 1,

c 0, 1 oder 2, vorzugsweise 1,

d 0, 1 oder 2, vorzugsweise 1;

R₂ unsubstituiertes oder substituiertes C₁-C₈-Alkyl, unsubstituiertes, substituiertes Aryl, $-NR_5R_6$ oder einen - vorzugsweise 5- oder 6-gliedrigen - Heterocyclus





der gegebenenfalls durch ein oder zwei Phenylsysteme anelliert sein kann und in dem U, V, W, X, Y und gegebenenfalls Z:

CH₂, CH, CO, NR₇, N, O oder S, wobei bei den Wasserstoff tragenden Gliedern ein Wasserstoff oder R₇ gegebenenfalls durch B substituiert sein kann;

R₃ C₁-C₈-Alkyl, halogen- oder phenylsubstituiertes C₁-C₈-Alkyl, wobei der Phenylrest bis zu drei Substituenten aus der Gruppe Halogen, C₁-C₄-Alkyl oder C₁-C₄-Alkoxy aufweisen kann,

R₄ und R₄', die gleich oder verschieden sein können, Wasserstoff, C₁-C₄-Alkyl, R₄ und R₄' auch Phenyl, Benzyl und C₃-C₇-Cycloalkyl;

R₅ Wasserstoff oder C₁-C₈-Alkyl, Aryl, Aralkyl;

R₆ Wasserstoff oder C₁-C₈-Alkyl, Aryl, Aralkyl;

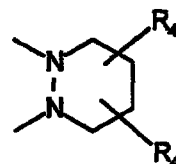
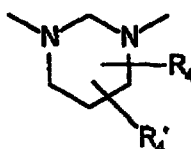
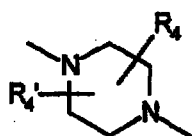
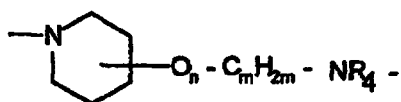
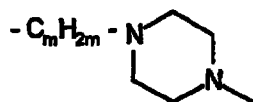
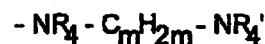
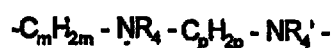
R₇ Wasserstoff, C₁-C₄-Alkyl, Aryl oder Aralkyl

bedeuten können.

Bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel I, worin

R₁ R₃-SO₂ - oder R₃ - NH - SO₂ -;

A für eine der zweibindigen, stets über ein Stickstoffatom an das Benzoylguanidinsystem gebundenen Gruppen



m eine ganze Zahl 0, 1, 2, 3, 4, 5 oder 6

n eine ganze Zahl 0 oder 1

p eine ganze Zahl 0, 1, 2, 3 oder 4;

B eine oder mehrere der folgenden Gruppe in beliebiger Reihenfolge

$(-CH_2-)_a$, $(-CHOH-)_b$, $(-CO-)_c$, $(-CS-)_d$ und/oder $(-NR_{11}-)$ und

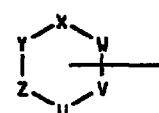
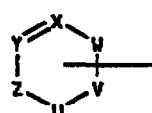
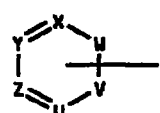
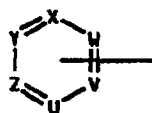
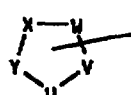
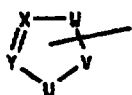
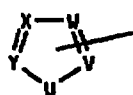
a eine ganze Zahl von 0 bis 4,

b 0 oder die ganze Zahl 1,

c 0 oder die ganze Zahl 1,

d 0 oder die ganze Zahl 1,

R₂ unsubstituiertes oder substituiertes C₁-C₄-Alkyl, unsubstituiertes, substituiertes Aryl, -NR₅R₆ oder einen 5- oder 6-gliedrigen Heterocycclus



der gegebenenfalls durch ein oder zwei Phenylsysteme anelliert sein kann und in dem U, V, W, X, Y und gegebenenfalls Z:

CH₂, CH, CO, NR₇, N, O oder S, wobei bei den Wasserstoff tragenden Gliedern ein Wasserstoff oder R₇ gegebenenfalls durch B substituiert sein kann;

R₃ C₁-C₄-Alkyl;

R₄ und R₄', die gleich oder verschieden sein können, Wasserstoff, C₁-C₄-Alkyl, R₄ und R₄' auch Phenyl, Benzyl und C₃-C₇-Cycloalkyl;

R₅ Wasserstoff oder C₁-C₄-Alkyl, Aryl, Aralkyl;

R₆ Wasserstoff oder C₁-C₄-Alkyl, Aryl, Aralkyl;

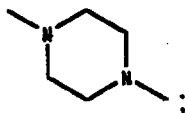
R₇ C₁-C₄-Alkyl, Aryl oder Aralkyl

bedeuten können.

Besonders bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel I, worin

R₁ CH₃-SO₂-;

A für



B eine oder mehrere der folgenden Gruppe in beliebiger Reihenfolge (-CH₂-)_a, (-CHOH-)_b, (-CO-)_c, (-CS-)_d und/oder (-NR₁₁-) und
 a eine ganze Zahl von 0 bis 4,
 b 0 oder die ganze Zahl 1,
 c 0 oder die ganze Zahl 1,
 d 0 oder die ganze Zahl 1,

R₂ einen 5-gliedrigen Heterocyclus



der gegebenenfalls durch ein oder zwei Phenylsysteme anelliert sein kann und in dem U, V, W, X, Y und gegebenenfalls Z:

CH₂, CH, NR₇, N, O oder S, wobei bei den Wasserstoff tragenden Gliedern ein Wasserstoff oder R₇ gegebenenfalls durch B substituiert sein kann und im Ringsystem nur ein Heteroatom vorhanden ist;

R₃ C₁-C₄-Alkyl;

R₄ und R₄', die gleich oder verschieden sein können, Wasserstoff, C₁-C₄-Alkyl;

R₅ Wasserstoff oder C₁-C₄-Alkyl, Aryl, Aralkyl;

R₆ Wasserstoff oder C₁-C₄-Alkyl, Aryl, Aralkyl;

R₇ Wasserstoff, C₁-C₄-Alkyl, Aryl oder Aralkyl

bedeuten können.

Soweit nicht im einzelnen abweichende Angaben gemacht werden, werden die allgemeinen Definitionen im folgenden Sinn gebraucht:

C₁-C₄-Alkyl bzw. C₁-C₈-Alkyl steht im allgemeinen für einen verzweigten oder unverzweigten Kohlenwasserstoffrest mit 1 bis 4 bzw. 8 Kohlenstoffatom(en), der gegebenenfalls mit einem oder mehreren Halogenatom(en) - vorzugsweise Fluor - substituiert sein kann, die untereinander gleich oder verschieden sein können. Als Beispiele seien folgende Kohlenwasserstoffreste genannt:

Methyl, Ethyl, Propyl, 1-Methylethyl (Isopropyl), n-Butyl, 1-Methylpropyl, 2-Methylpropyl, 1,1-Dimethylethyl, Pentyl, 1-Methylbutyl, 2-Methylbutyl, 3-Methylbutyl, 1,1-Dimethylpropyl, 1,2-Dimethylpropyl, 2,2-Dimethylpropyl, 1-Ethylpropyl, Hexyl, 1-Methylpentyl, 2-Methylpentyl, 3-Methylpentyl, 4-Methylpentyl, 1,1-Dimethylbutyl, 1,2-Dimethylbutyl, 1,3-Dimethylbutyl, 2,2-Dimethylbutyl, 2,3-Dimethylbutyl, 3,3-Dimethylbutyl, 1-Ethylbutyl, 2-Ethylbutyl, 1,1,2-Trimethylpropyl, 1,2,2-Trimethylpropyl, 1-Ethyl-1-methylpropyl und 1-Ethyl-2-methylpropyl. Bevorzugt sind - sofern nicht anders angegeben - Niederalkylreste mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, wie Methyl; Ethyl, Propyl, *iso*-Propyl, n-Butyl, 1-Methylpropyl, 2-Methylpropyl oder 1,1-Dimethylethyl.

Alkoxy steht im allgemeinen für einen über ein Sauerstoffatom gebundenen geradkettigen oder verzweigten Kohlenwasserstoffrest mit 1 bis 8

Kohlenstoffatom(en). Bevorzugt ist ein Niederalkoxyrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatom(en). - Besonders bevorzugt ist die Methoxygruppe.

Aryl steht im allgemeinen für einen aromatischen Rest mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen - auch in Zusammensetzungen, wobei der Aromat mit einer oder mehreren Niederalkylgruppe(n), Trifluormethylgruppe(n), Cyanogruppe(n), Alkoxygruppe(n), Nitrogruppe(n), Aminogruppe(n) und/oder einem oder mehreren Halogenatom(en) - untereinander gleich oder verschieden - substituiert sein kann; bevorzugter Arylrest ist ein gegebenenfalls substituierter Phenylrest, wobei als Substituenten Halogen - wie Fluor, Chlor oder Brom - Cyano sowie Hydroxyl bevorzugt sind.

Aralkyl steht im allgemeinen für einen über eine Alkylenkette gebundenen Arylrest mit 7 bis 14 Kohlenstoffatomen, wobei der Aromat mit einer oder mehreren Niederalkylgruppe(n), Alkoxygruppe(n), Nitrogruppe(n), Aminogruppe(n) und/oder einem oder mehreren Halogenatom(en) - untereinander gleich oder verschieden, substituiert sein kann. Bevorzugt werden Aralkylreste mit 1 bis 6 Kohlenstoffatom(en) im aliphatischen Teil und 6 Kohlenstoffatomen im aromatischen Teil.

Als bevorzugte Aralkylreste seien - sofern nicht anders angegeben - Benzyl, Phenethyl und Phenylpropyl genannt.

Halogen steht für Fluor, Chlor, Brom, Iod und vorzugsweise für Chlor und Brom.

Amino steht - sofern nicht anders angegeben - für eine NH_2 -Funktion, die gegebenenfalls durch eine oder zwei C_1 - C_8 -Alkyl-, Aryl- oder Aralkylreste - gleich oder verschieden - substituiert sein kann.

Alkylamino steht im Beispiel für Methylamino, Ethylamino, Propylamino, 1-Methylenethylamino, Butylamino, 1-Methylpropylamino, 2-Methylpropylamino oder 1,1-Dimethylethylamino.

Dialkylamino steht beispielsweise für Dimethylamino, Diethylamino, Dipropylamino, Dibutylamino, Di-(1-methylethyl)amino, Di-(1-methylpropyl)amino, Di-2-methylpropylamino, Ethylmethylamino, Methylpropylamino.

Cycloalkyl steht im allgemeinen für einen gesättigten oder ungesättigten cyclischen Kohlenwasserstoffrest mit 5 bis 9 Kohlenstoffatomen, der gegebenenfalls mit einem Halogenatom oder mehreren Halogenatomen - vorzugsweise Fluor - substituiert sein kann, die untereinander gleich oder verschieden sein können. Bevorzugt sind cyclische Kohlenwasserstoffe mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen. Als Beispiele seien Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclopentenyl, Cyclohexyl, Cyclohexenyl, Cycloheptyl, Cycloheptenyl, Cycloheptadienyl, Cyclooctyl, Cyclooctenyl, Cyclooctadienyl und Cyclononinyl genannt.

Heteroaryl im Rahmen der oben angegebenen Definition steht im allgemeinen für einen 5- bis 6-gliedrigen Ring, der als Heteroatome Sauerstoff, Schwefel und/oder Stickstoff enthalten kann und an den ein weiterer aromatischer Ring ankondensiert sein kann. Bevorzugt sind 5- und 6-gliedrige aromatische Ringe, die einen Sauerstoff, einen Schwefel und/oder bis zu zwei Stickstoffatomen enthalten und die gegebenenfalls benzokondensiert sind.

Als besondere heterocyclische Systeme seien beispielsweise Acridinyl, Acridonyl, Alkylpyridinyl, Anthrachinonyl, Ascorbyl, Azaazulenyl, Azabenzanthracenyl, Azabenzanthrenyl, Azachrysenyl, Azacyclazinyl, Azaindoyl, Azanaphthacenyl, Azanaphthalenyl, Azaprenyl, Azatriphenylenyl, Azepinyl, Azinoindoyl, Azinopyrrolyl, Benzacridinyl, Benzazapinyl, Benzofuryl, Benzonaphthyridinyl, Benzopyranonyl, Benzopyranyl, Benzopyronyl, Benzochinolinyl, Benzochinolizinyll, Benzothiepinyl, Benzothiophenyl, Benzylisoquinolinyl, Bipyridinyl, Butyrolactonyl, Caprolactamyl, Carbazolyl, Carbolinyl, Catechinyl, Chromenopyronyl, Chromonopyranyl, Cumarinyl, Cumaronyl, Decahydrochinolinyl, Decahydrochinolonyl, Diazaanthracenyl, Diazaphenanthrenyl, Dibenzazapinyl, Dibenzofuranyl, Dibenzothiophenyl, Dichromylenyl, Dihydrofuranyl, Dihydroisocumarinyl, Dihydroisochinolinyll, Dihydropyranyl, Dihydropyridinyl, Dihydropyridonyl, Dihydropyronyl, Dihydrothiopyranyl, Diprylenyl, Dioxanthylenyl, Oenantholactamyl, Flavanyl, Flavonyl, Fluoranyl, Fluoresceinyl, Furandionyl, Furanochromanyl, Furanonyl, Furanochinolinyll, Furanyl, Furopyranyl, Furopyronyl, Heteroazulenyl, Hexahydropyrazinoisoquinolinyl, Hydrofuranyl, Hydrofuranonyl, Hydroindoyl, Hydropyranyl, Hydropyridinyl, Hydropyrrolyl, Hydrochinolinyl, Hydrothiochromenyl, Hydrothiophenyl, Indolizidinyl, Indolizinyll, Indolonyl, Isatinyl, Isatogenyl, Isobenzofurandionyl, Isobenzfuranyl, Isochromanyl, Isoflavonyl, Isoindolinyl, Isoindolobenzazapinyl, Isoindoyl, Isochinolinyl, Isochinucidinyl, Lactamyl, Lactonyl, Maleimidyl, Monoazabenzonaphthenyl, Naphthalenyl, Naphthimidazopyridindionyl, Naphthindolizinedionyl, Naphthodihydropyranyl, Naphthofuranyl, Naphthyridinyl,

Oxepinyl, Oxindolyl, Oxolenyl, Perhydroazolopyridinyl, Perhydroindolyl, Phenanthrachinonyl, Phthalideisoquinoliny, Phthalimidyl, Phthalonyl, Piperidinyl, Piperidonyl, Prolinyl, Parazinyl, Pyranoazinyl, Pyranoazolyl, Pyranopyrandionyl, Pyranopyridinyl, Pyranochinoliny, Pyranopyrazinyl, Pyranyl, Pyrazolopyridinyl, Pyridinethionyl, Pyridinonaphthalenyl, Pyridinopyridinyl, Pyridinyl, Pyridocolinyl, Pyridoindolyl, Pyridopyridinyl, Pyridopyrimidinyl, Pyridopyrrolyl, Pyridochinoliny, Pyronyl, Pyrrocolinyl, Pyrrolidinyl, Pyrrolizidinyl, Pyrroliziny, Pyrrolodioazinyl, Pyrrolonyl, Pyrrolopyrimidinyl, Pyrrolochinolonyl, Pyrrolyl, Chinacridonyl, Chinoliny, Chinolizidinyl, Chinoliziny, Chinolonyl, Chinuclidinyl, Rhodaminy, Spirocumaranyl, Succinimidyl, Sulpholany, Sulpholenyl, Tetrahydrofurany, Tetrahydroisochinoliny, Tetrahydropyrany, Tetrahydropyridinyl, Tetrahydrothiapyrany, Tetrahydrothiophenyl, Tetrahydrothiopyranonyl, Tetrahydrothiopyrany, Tetronyl, Thiaphenyl, Thiachromanyl, Thiadecaliny, Thianaphthenyl, Thiapyrany, Thiapyronyl, Thiazolopyridinyl, Thienopyridinyl, Thienopyrrolyl, Thienothiophenyl, Thiepinyl, Thiochromenyl, Thiocumariny, Thiopyrany, Triazaanthracenyl, Triazinoindolyl, Triazolopyridinyl, Tropanyl, Xanthenyl, Xanthonyl, Xanthidrolly, Adeniny, Alloxany, Alloxazinyl, Anthranily, Azabenzanthrenyl, Azabenzonaphthenyl, Azanaphthacenyl, Azaphenoxazinyl, Azapuriny, Azinyl, Azoloazinyl, Azoly, Barbituric Acid, Benzazinyl, Benzimidazolethionyl, Benzimidazolonyl, Benzisothiazoly, Benzisoxazolyl, Benzocinnoliny, Benzodiazociny, Benzodioxolany, Benzodioxoly, Benzopyridazinyl, Benzothiazepiny, Benzothiazinyl, Benzothiazoly, Benzoxazinyl, Benzoxazolinonyl, Benzoxazolyl, Cinnoliny, Depsidiny, Diazaphenanthrenyl, Diazepiny, Diaziny, Dibenzoxazepiny, Dihydrobenzimidazolyl, Dihydrobenzothiazinyl, Dihydrooxazolyl, Dihydropyridazinyl, Dihydropyrimidinyl, Dihydrothiazinyl, Dioxany, Dioxenyl, Dioxepiny, Dioxinony, Dioxolany, Dioxolony, Dioxopiperazinyl, Dipyrimidopyrazinyl, Dithiolany, Dithioleny, Dithioly, Flaviny, Furopyrimidinyl, Glycocyamidinyl, Guaniny, Hexahydropyrazinoisoquinoliny, Hexahydropyridazinyl, Hydantoinyl, Hydroimidazolyl, Hydroparazinyl, Hydropyrazoly, Hydropyridazinyl, Hydropyrimidinyl, Imidazoliny, Imidazolyl, Imidazoquinazoliny, Imidazothiazoly, Indazolebenzopyrazoly, Indoxazenyl, Inosiny, Isoalloxazinyl, Isothiazoly, Isoxazolidinyl, Isoxazolinony, Isoxazoliny, Isoxazolony, Isoxazolyl, Lumaziny, Methylthyminy, Methyluracily, Morpholiny, Naphthimidazolyl, Oroticyl, Oxathianyl, Oxathiolany, Oxazinony, Oxazolidinony, Oxazolidiny, Oxazolidony, Oxazolinony, Oxazoliny, Oxazolony, Oxazolopyrimidinyl, Oxazolyl, Perhydrocinnoliny, Perhydropyrroloazinyl, Perhydropyrrolothiazinyl, Perhydrothiazinony, Perimidiny, Phenazinyl, Phenothiazinyl, Phenoxathiiny, Phenoxazinyl, Phenoxazonyl, Phthalazinyl, Piperazindionyl, Piperazinodionyl, Polyquinoxaliny, Pteridinyl, Pteriny,

Puriny, Pyraziny, Pyrazolidiny, Pyrazolidony, Pyrazolinony, Parazolinyl, Pyrazolobenzodiazepiny, Pyrazolony, Pyrazolopyrimidiny, Pyrazolotriazinyl, Pyrazoly, Pyridaziny, Pyridazonyl, Pyridopyraziny, Pyridopyrimidiny, Pyrimidinethionyl, Pyrimidiny, Pyrimidionyl, Pyrimidoazepiny, Pyrimidopteridiny, Pyrrolobenzodiazepiny, Pyrrolodiaziny, Pyrrolopyrimidiny, Chinazolidiny, Chinazolinony, Chinazolinyl, Chinoxaliny, Sultamyl, Sultiny, Sultony, Tetrahydrooxazolyl, Tetrahydropyraziny, Tetrahydropyridaziny, Tetrahydroquinoxaliny, Tetrahydrothiazolyl, Thiazepiny, Thiaziny, Thiazolidinony, Thiazolidiny, Thiazolinony, Thiazoliny, Thiazolobenzimidazolyl, Thiazolyl, Thienopyrimidiny, Thiazolidinony, Thyminy, Triazolopyrimidiny, Uracily, Xanthiny, Xylitoly, Azabenzonaphththényl, Benzofuroxany, Benzothiadiazinyl, Benzotriazepiny, Benzotriazolyl, Benzoxadiazinyl, Dioxadiazinyl, Dithiadazolyl, Dithiazolyl, Furazany, Furoxany, Hydrotriazolyl, Hydroxytriziny, Oxadiazinyl, Oxadiazolyl, Oxathiazinony, Oxatriazolyl, Pentaziny, Pentazolyl, Petraziny, Polyoxadiazolyl, Sydonyl, Tetraoxany, Tetrazepiny, Tetraziny, Tetrazolyl, Thiadiazinyl, Thiadiazoliny, Thiadiazolyl, Thiadioxaziny, Thiatriazinyl, Thiatriazolyl, Thiatriazolyl, Triazepiny, Triazinoindoly, Triaziny, Triazolinedionyl, Triazolinyl, Triazolyl, Trioxany, Triphenodioxaziny, Triphenodithiaziny, Trithiadiazepiny, Trithianyl, oder Trioxolany genannt.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel I sind infolge ihrer Wirkung als Inhibitoren des zellulären Na^+/H^+ -Austausches als Wirkstoffe in Arzneimitteln verwendbar oder können als Zwischenprodukte zur Herstellung solcher Wirkstoffe Verwendung finden. Die erfindungsgemäßen Verbindungen wirken gegen Arrhythmien, die beispielsweise bei Hypoxien auftreten. Sie sind ferner anwendbar bei Krankheiten, die im Zusammenhang mit Ischämien stehen (Beispiele: cardiale, cerbrale, gastrointestinale, pulmonale, renale Ischämie, Ischämie der Leber, Ischämie der Skelettmuskulatur). Entsprechende Krankheiten sind beispielsweise coronare Herzerkrankung, Angina pectoris, Embolie im Lungenkreislauf, akutes oder chronisches Nierenversagen, chronische Niereninsuffizienz, Hirninfarkt, Reperfusionsschäden bei der Wiederdurchblutung von Hirnarealen nach Auflösung von Gefäßverschlüssen und akute und chronische Durchblutungsstörungen des Hirns. Hier sind die genannten Verbindungen auch in Kombination mit thrombolytischen Mitteln wie t-PA, Streptokinase und Urokinase nützlich.

Bei der Reperfusion des ischämischen Herzens (z. B. nach einem Angina-pectoris-Anfall oder einem Herzinfarkt) können irreversible Schädigungen an Cardio-

myocyten in der betroffenen Region auftreten. Die erfindungsgemäßen Verbindungen wirken u. a. in einem solchen Fall cardioprotektiv.

In das Anwendungsgebiet Ischämie ist auch die Verhinderung von Schäden an Transplantaten einzubeziehen (z. B. als Schutz des Transplantates vor, während und nach der Implantation sowie bei der Lagerung der Transplantate), die im Zusammenhang mit Transplantationen auftreten können. Die Verbindungen sind ausserdem protektiv wirkende Arzneimittel bei der Durchführung angioplastischer operativer Eingriffe am Herzen und an peripheren Gefäßen.

Bei der essentiellen Hypertonie und diabetischen Nephropathie ist der zelluläre Natrium-Protonen-Austausch erhöht. Die genannten Verbindungen eignen sich daher als Inhibitoren dieses Austausches zur vorbeugenden Behandlung dieser Krankheiten.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen zeichnen sich weiterhin durch eine stark inhibierende Wirkung auf die Proliferation von Zellen aus. Deshalb sind die Verbindungen als Arzneimitteln bei Krankheiten interessant, bei denen die Zellproliferation eine primäre oder sekundäre Rolle spielt und können als Mittel gegen Krebserkrankungen, Atherosklerose, Organhypertrophien und -hyperplasien, fibrotische Erkrankungen und diabetische Spätkomplikationen verwendet werden.

Pharmakologische Daten:

Inhibition des Na^+/H^+ -Austauschers in humanen Darmkrebszellen (HT-29):

HT-29-Zellen wurden bei 37°C, 5% CO_2 in Wachstumsmedium inkubiert. Nach 3-5 Tagen wurde das Wachstumsmedium entfernt, die Zellen gewaschen und mit 7.5 μM BCECF-AM (pH-sensitiver Fluoreszenzfarbstoff) bei 37°C ohne CO_2 beladen. Nach 30 min wurden die Zellen gewaschen und mit folgendem Medium angesäuert: 70 mM Cholinchlorid, 20 mM NH_4Cl , 1 mM MgCl_2 , 1.8 mM CaCl_2 , 5 mM Glucose und 15 mM HEPES, pH 7.5.

Nach 6 min Inkubation bei 37°C ohne CO_2 wurden die Zellen gewaschen und für 5 min mit Waschmedium inkubiert: 120 mM Cholinchlorid, 5 mM KCl, 1 mM MgCl_2 , 1.8 mM CaCl_2 , 5 mM Glucose und 15 mM MOPS, pH 7.0.

Das Waschmedium wurde entfernt und Kontrollmedium mit oder ohne Testverbindung wurde zugegeben: 120 mM NaCl, 5 mM KCl, 1 mM MgCl₂, 1.8 mM CaCl₂, 5 mM Glucose, 15 mM MOPS, pH 7.0.

Die Zellen wurden 4 min bei 37°C ohne CO₂ inkubiert und fluorimetrisch (CytoFluor 2350) vermessen. Die Fluoreszenz des Farbstoffes BCECF wurde bei den Anregungswellenlängen 485 nm (pH-sensitiv) und 440 nm (nicht pH-sensitiv) und bei der Emissionswellenlänge 530 nm gemessen. Der cytoplasmatische pH wurde aus dem Verhältnis der Fluoreszenzen bei 485 und 440 nm berechnet. Das Fluoreszenzverhältnis wurde durch Messung des Fluoreszenzsignals nach Äquilibration von externem und internem pH mit Nigericin kalibriert.

Beispiel	IC ₅₀ / 10 ⁻⁶ mol l ⁻¹
1	0.500
3	0.029
4	0.031

Die Wirkstoffe gemäß der allgemeinen Formel I können als wässrige Injektionslösung (z.B. für intravenöse, intramuskuläre oder subkutane Applikation), als Tablette, als Suppositorium, als Salbe, als Pflaster für transdermale Applikation, als Aerosol für inhalative Anwendung über die Lunge oder als Nasenspray eingesetzt werden.

Der Wirkstoffgehalt einer Tablette oder eines Suppositoriums liegt zwischen 5 und 200 mg, vorzugsweise zwischen 10 und 50 mg. Bei Inhalation liegt die Einzeldosis zwischen 0,05 und 20 mg, vorzugsweise zwischen 0,2 und 5 mg. Bei einer parenteralen Injektion liegt die Einzeldosis zwischen 0,1 und 50 mg, vorzugsweise zwischen 0,5 und 20 mg. Die genannten Dosen können, falls erforderlich, mehrmals täglich gegeben werden.

Im folgenden sind einige Beispiele für pharmazeutische Präparate mit dem Wirkstoff angegeben:

Tabletten:

Wirkstoff gemäß der allgemeinen Formel I	20,0 mg
Magnesiumstearat	1,0 mg
Maisstärke	62,0 mg
Laktose	83,0 mg
Polyvinylpyrrolidon	1,6 mg

Lösung zur Injektion

	0,3 g
Wirkstoff gemäß der allgemeinen Formel I	
Natriumchlorid	0,9 g
Aqua injectibilia	ad 100ml

Die Lösung kann unter Verwendung von Standardverfahren sterilisiert werden.

Wäßrige Lösung zur nasalen oder inhalativen**Applikation**

	0,3 g
Wirkstoff gemäß der allgemeinen Formel I	
Natriumchlorid	0,9 g
Benzalkoniumchlorid	0,01 mg
Aqua purificata	ad 100 ml

Die oben ausgeführte Lösung ist geeignet für die nasale Applikation in einem Spray, oder in Kombination mit einem Gerät, das ein Aerosol mit einer Partikelgröße vorzugsweise zwischen 2 und 6 µm produziert, zur Anwendung über die Lunge.

Kapseln für die Inhalation

Die Verbindungen der allgemeinen Formele 1 werden in mikronisierter Form (Partikelgröße im wesentlichen zwischen 2 und 6 µM), gegebenenfalls unter Zusatz von mikronisierten Trägersubstanzen, etwa Laktose, in Hartgelatinekapseln gefüllt. Zur Inhalation dienen übliche Geräte für die Pulverinhalation. In jede Kapsel werden

z.B. zwischen 0,2 und 20 mg des Wirkstoffs der allgemeinen Formel I und 0 bis 40 mg Laktose eingefüllt.

Inhalationsaerosol

	1 Teil
Wirkstoff gemäß der allgemeinen Formel I	
Sojalecithin	0,2 Teile
Treibgasmischung	ad 100 Teile

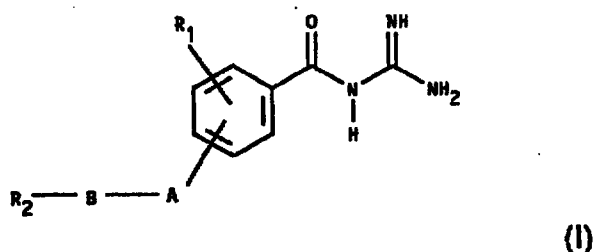
Die Zubereitung wird vorzugsweise in Aerosolbehälter gefüllt mit Dosierventil abgefüllt, der einzelne Hub wird so bemessen, daß eine Dosis von 0,5 mg abgegeben wird. Für die anderen Dosierungen des angegebenen Bereichs verwendet man zweckmäßig Zubereitungen mit höherem oder niedrigerem Wirkstoffanteil.

Salbe (Zusammensetzung g/100 g Salbe)

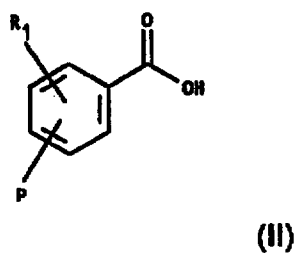
	2 g
Wirkstoff gemäß der allgemeinen Formel I	
Rauchende Salzsäure	0,011 g
Natriumpyrosulfit	0,05 g
Gemisch aus gleichen Teilen Cetylalkohol und Stearylalkohol	20 g
Weißes Vaseline	5 g
Künstliches Bergamotteöl	0,075 g
Destilliertes Wasser	ad 100

Die Bestandteile werden in üblicher Weise zu einer Salbe verarbeitet.

Die allgemeine Vorschrift zur Herstellung von Benzoylguanidinen der allgemeinen Formel I



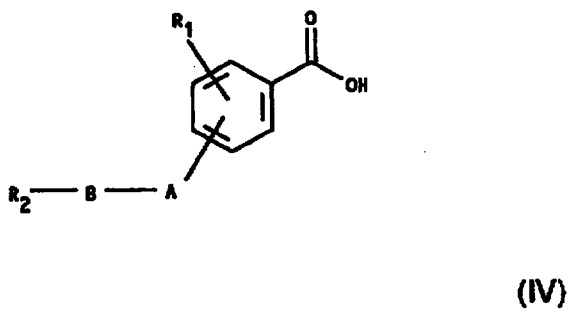
aus den entsprechenden Benzoessäurederivaten besteht darin, daß man ein Benzoessäurederivat der allgemeinen Formel II, in der P eine nucleofuge Abgangsgruppe bedeutet



mit dem gewünschten Substituenten der allgemeinen Formel III,

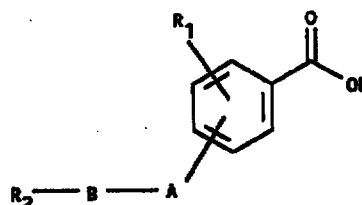


in der Q eine durch ein Elektrophil substituierbare Abgangsgruppe bedeutet, nucleophil substituiert und das resultierende Benzoessäurederivat der allgemeinen Formel IV



in einem geeigneten - vorzugsweise wasserfreien - Lösungsmittel - bevorzugt Dimethylformamid - suspendiert und mit N-Methylmorpholin sowie Carbonyldiimidazol (CDI) versetzt und mit der Mischung einer Lösung oder Suspension einer Base - vorzugsweise Natriumhydrid in einem geeigneten, wasserfreiem Lösungsmittel - vorzugsweise Dimethylformamid - mit einem Guanidinsalz - vorzugsweise Guanidinhydrochlorid - versetzt.

Die aktivierten Säurederivate lassen sich in in an sich bekannter Weise direkt aus den zugrundeliegenden Benzoessäurederivaten der allgemeinen Formel IV herstellen:



(IV)

Eine Reihe geeigneter Methoden zur Herstellung von aktivierten Carbonsäurederivaten auf der Basis der Benzoessäurederivate der allgemeinen Formel IV sind unter Angabe von Quellenliteratur in J. March, Advanced Organic Chemistry, Third Edition (John Wiley & Sons, 1985), S. 350 angegeben.

Die Umsetzung eines aktivierten Carbonsäurederivats mit einem Guanidinsalz erfolgt in an sich bekannter Weise in einem protischen oder aprotischen polaren aber inerten organischen Lösungsmittel.

Ein Teil der zugrundeliegenden Benzoessäurederivate der Formel IV sind bekannt und in der Literatur beschrieben. Die bislang unbekannten Verbindungen der Formel IV können nach literaturbekannten Methoden hergestellt werden.

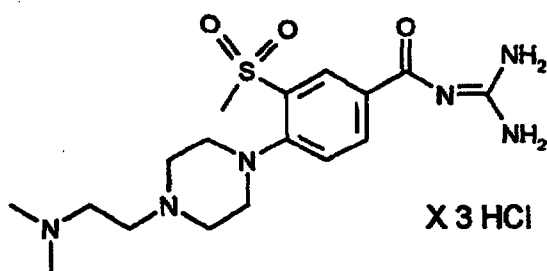
Die entsprechenden Benzoessäuren erhält man so beispielsweise durch Umsetzung der entsprechend substituierten Piperazine mit 4-Chlor-3-methylsulfonylbenzoessäure, wobei in 4-Stellung nucleophil substituiert wird. Dazu werden 10 mM 4-Chlor-3-methylsulfonylbenzoessäure und 50 mM Piperazin 4 h unter Inertgas bei 120°C erhitzt. Kristallisation aus Methanol ergibt die entsprechend substituierten Benzoessäuren.

10 mM des entsprechenden Benzoesäurederivates werden in 40 ml wasserfreiem DMF suspendiert und mit 10 mM N-Methylmorpholin versetzt. Zur erhaltenen Lösung werden 13mM Carbonyldiimidazol (CDI) hinzugefügt und 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Unter Inertgas werden in einem zweiten Ansatz 14 mM NaH in 30 ml wasserfreiem DMF suspendiert und mit 14mM Guanidinhydrochlorid versetzt. Man rührt 1 h bei 80°C und filtriert nach Abkühlen von unlöslichen Bestandteilen ab. Die klare Guanidin-Lösung wird zu der oben beschriebenen Lösung gegeben und 12 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Abdestillieren des DMF unter vermindertem Druck wird der Rückstand durch Chromatographie an Kieselgel mit einem geeigneten Lösungsmittelsystem gereinigt. Behandlung mit etherischer Salzsäure oder anderen pharmakologisch verträglichen Säuren überführt die Benzoylguanidine in die entsprechenden Salze.

Nach dieser Standardvorschrift werden folgende Verbindungen erhalten:

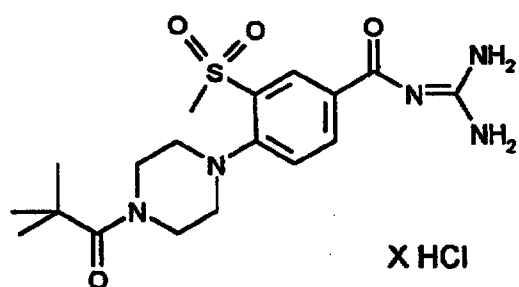
Beispiel 1:

Schmp.: > 250°C



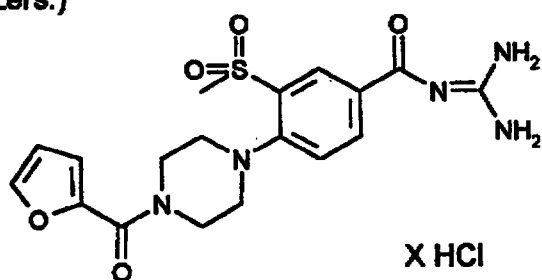
Beispiel 2:

Schmp.: 220-222°C (Zers.)



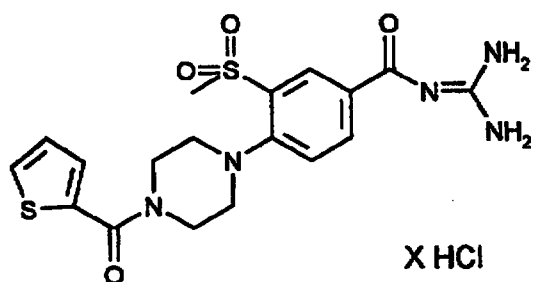
Beispiel 3:

Schmp. : 175-177°C (Zers.)



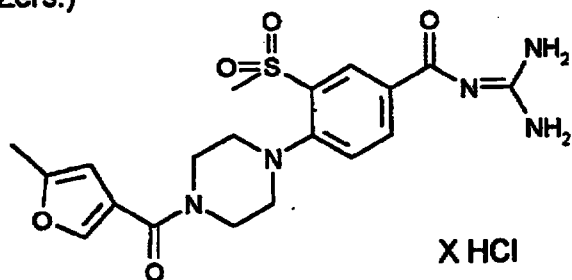
Beispiel 4:

Schmp.: >250°C



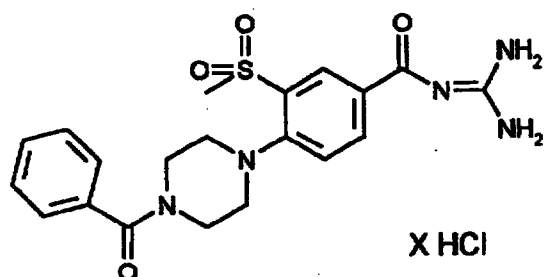
Beispiel 5:

Schmp.: 207-210°C (Zers.)



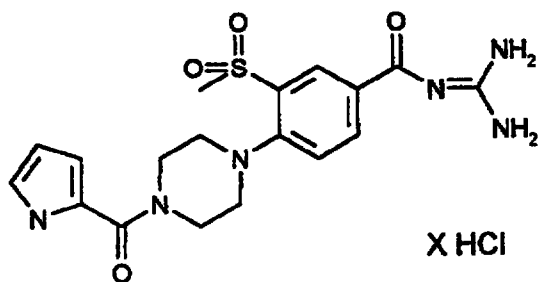
Beispiel 6:

Schmp.: 170-173°C:



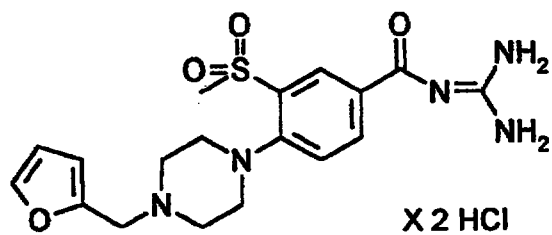
Beispiel 7:

Schmp.: 170°C (Zers.)



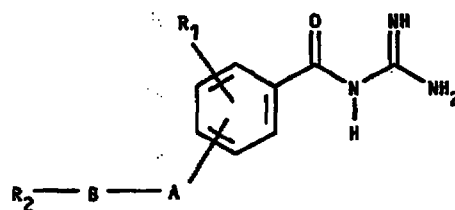
Beispiel 8:

Schmp.: 243°C (Zers.)



Patentansprüche

1. Benzoylguanidin-Derivate der allgemeinen Formel (I)

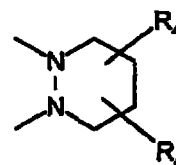
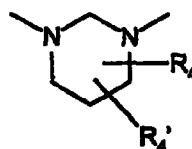
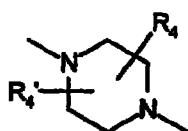
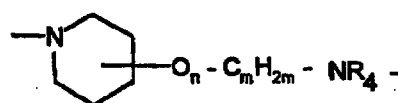
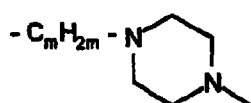
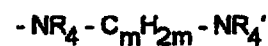
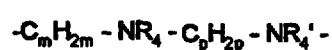


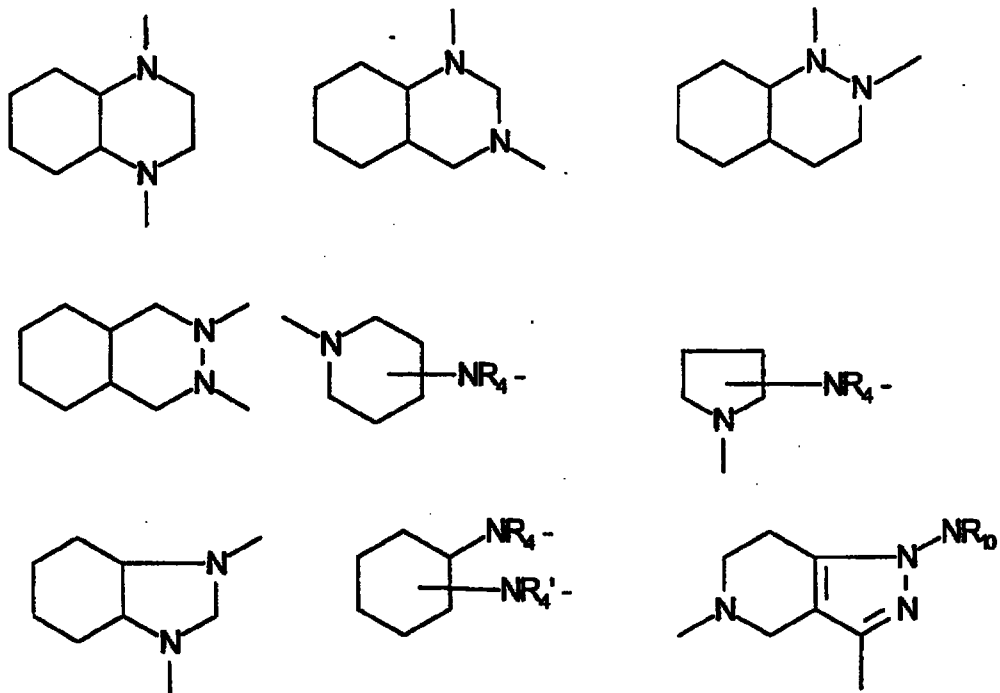
(I)

worin

R_1 $R_3 - SO_2 -$ oder $R_3 - NH - SO_2 -$, F, Cl oder CF_3 ;

A für eine der zweibindigen, stets über ein Stickstoffatom an das Benzoylguanidinsystem gebundenen Gruppen





und

m eine ganze Zahl 0, 1, 2, 3, 4, 5 oder 6

n eine ganze Zahl 0 oder 1

p eine ganze Zahl 0, 1, 2, 3 oder 4;

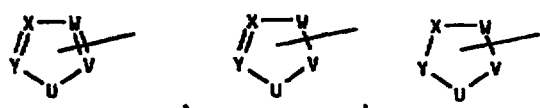
B eine oder mehrere der folgenden Gruppe in beliebiger Reihenfolge
($-\text{CH}_2-$)_a, ($-\text{CHOH}-$)_b, ($-\text{CO}-$)_c, ($-\text{CS}-$)_d und/oder ($-\text{NR}_{11}-$) und

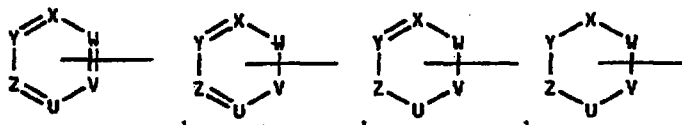
a eine ganze Zahl von 0 bis 8, vorzugsweise 1, 2, 3 oder 4,

b 0, 1 oder 2, vorzugsweise 1,

c 0, 1 oder 2, vorzugsweise 1,

d 0, 1 oder 2, vorzugsweise 1;

R₂ unsubstituiertes oder substituiertes C₁-C₈-Alkyl, unsubstituiertes, substituiertes Aryl, $-\text{NR}_5\text{R}_6$ oder einen - vorzugsweise 5- oder 6-gliedrigen -Heterocyclus



der gegebenenfalls durch ein oder zwei Phenylsysteme anelliert sein kann und in dem U, V, W, X, Y und gegebenenfalls Z:

CH₂, CH, CO, NR₇, N, O oder S, wobei bei den Wasserstoff tragenden Gliedern ein Wasserstoff oder R₇ gegebenenfalls durch B substituiert sein kann;

R₃ C₁-C₈-Alkyl, halogen- oder phenylsubstituiertes C₁-C₈-Alkyl, wobei der Phenylrest bis zu drei Substituenten aus der Gruppe Halogen, C₁-C₄-Alkyl oder C₁-C₄-Alkoxy aufweisen kann,

R₄ und R₄', die gleich oder verschieden sein können, Wasserstoff, C₁-C₄-Alkyl, R₄ und R₄' auch Phenyl, Benzyl und C₃-C₇-Cycloalkyl;

R₅ Wasserstoff oder C₁-C₈-Alkyl, Aryl, Aralkyl;

R₆ Wasserstoff oder C₁-C₈-Alkyl, Aryl, Aralkyl;

R₇ Wasserstoff, C₁-C₄-Alkyl, Aryl oder Aralkyl

bedeuten können.

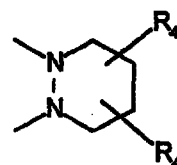
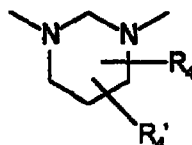
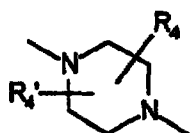
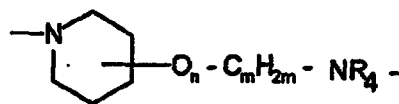
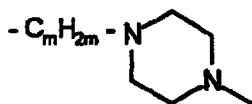
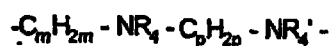
2. Benzoylguanidin-Derivate der allgemeinen Formel (I) gemäß Anspruch 1, worin

R₁ R₃-SO₂ - oder R₃ - NH - SO₂ -;

A für eine der zweibindigen, stets über ein Stickstoffatom an das Benzoylguanidinsystem gebundenen Gruppen



* C L M S *



m eine ganze Zahl 0, 1, 2, 3, 4, 5 oder 6

n eine ganze Zahl 0 oder 1

p eine ganze Zahl 0, 1, 2, 3 oder 4;

B eine oder mehrere der folgenden Gruppe in beliebiger Reihenfolge
 $(-CH_2-)_a$, $(-CHOH-)_b$, $(-CO-)_c$, $(-CS-)_d$ und/oder $(-NR_{11}-)$ und

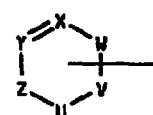
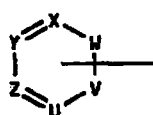
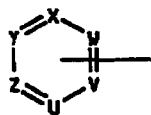
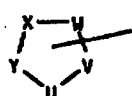
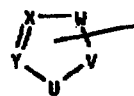
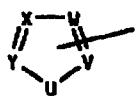
a eine ganze Zahl von 0 bis 4,

b 0 oder die ganze Zahl 1,

c 0 oder die ganze Zahl 1,

d 0 oder die ganze Zahl 1,

R₂ unsubstituiertes oder substituiertes C₁-C₄-Alkyl, unsubstituiertes, substituiertes Aryl, -NR₅R₆ oder einen 5- oder 6-gliedrigen Heterocyclus



der gegebenenfalls durch ein oder zwei Phenylsysteme anelliert sein kann und in dem U, V, W, X, Y und gegebenenfalls Z:

CH₂, CH, CO, NR₇, N, O oder S, wobei bei den Wasserstoff tragenden Gliedern ein Wasserstoff oder R₇ gegebenenfalls durch B substituiert sein kann;



R₃ C₁-C₄-Alkyl;

R₄ und R₄', die gleich oder verschieden sein können, Wasserstoff, C₁-C₄-Alkyl, R₄ und R₄' auch Phenyl, Benzyl und C₃-C₇-Cycloalkyl;

R₅ Wasserstoff oder C₁-C₄-Alkyl, Aryl, Aralkyl;

R₆ Wasserstoff oder C₁-C₄-Alkyl, Aryl, Aralkyl;

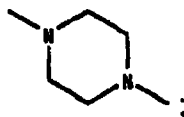
R₇ C₁-C₄-Alkyl, Aryl oder Aralkyl

bedeuten können.

3. Benzoylguanidin-Derivate der allgemeinen Formel (I) gemäß Anspruch 1, worin

R₁ CH₃-SO₂-;

A für



B eine oder mehrere der folgenden Gruppe in beliebiger Reihenfolge (-CH₂-)_a, (-CHOH-)_b, (-CO-)_c, (-CS-)_d und/oder (-NR₁₁-) und
 a eine ganze Zahl von 0 bis 4,
 b 0 oder die ganze Zahl 1,
 c 0 oder die ganze Zahl 1,
 d 0 oder die ganze Zahl 1,

R₂ einen 5-gliedrigen Heterocyclus



der gegebenenfalls durch ein oder zwei Phenylsysteme anelliert sein kann und in dem U, V, W, X, Y und gegebenenfalls Z:



CH₂, CH, NR₇, N, O oder S, wobei bei den Wasserstoff tragenden Gliedern ein Wasserstoff oder R₇ gegebenenfalls durch B substituiert sein kann und im Ringsystem nur ein Heteroatom vorhanden ist;

R₃ C₁-C₄-Alkyl;

R₄ und R₄', die gleich oder verschieden sein können, Wasserstoff, C₁-C₄-Alkyl;

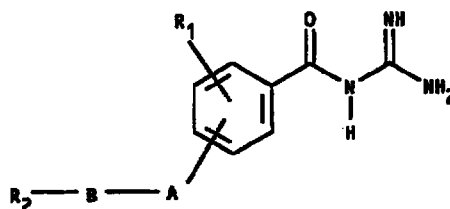
R₅ Wasserstoff oder C₁-C₄-Alkyl, Aryl, Aralkyl;

R₆ Wasserstoff oder C₁-C₄-Alkyl, Aryl, Aralkyl;

R₇ Wasserstoff, C₁-C₄-Alkyl, Aryl oder Aralkyl

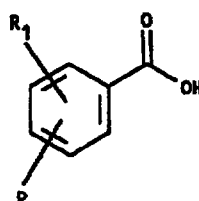
bedeuten können.

4. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I



(I)

dadurch gekennzeichnet, daß man ein Benzoesäurederivat der allgemeinen Formel II, in der P eine nucleofuge Abgangsgruppe bedeutet



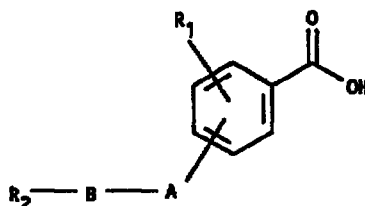
(II)

mit einem Substituenten der allgemeinen Formel III,





in der Q eine durch das Elektrophil substituierbare Abgangsgruppe bedeutet, nucleophil substituiert und das resultierende Benzoessäurederivat der allgemeinen Formel IV



(IV)

in einem geeigneten - vorzugsweise wasserfreien - Lösungsmittel - bevorzugt Dimethylformamid - suspendiert und mit N-Methylmorpholin sowie Carbonyldiimidazol (CDI) versetzt und mit der Mischung einer Lösung oder Suspension einer Base - vorzugsweise Natriumhydrid in einem geeigneten, wasserfreiem Lösungsmittel - vorzugsweise Dimethylformamid - mit einem Guanidinsalz - vorzugsweise Guanidinhydrochlorid - versetzt.

5. Pharmazeutische Zubereitung, gekennzeichnet durch einen Gehalt an einer Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 3 und deren Säureadditionssalze neben üblichen Hilfs- und Trägersstoffen.
6. Verwendung von Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 3 als Arzneimittel.
7. Verwendung von Verbindungen nach Verwendung von Verbindungen nach Anspruch 6 als Arzneimittel mit einer inhibitorischen Wirkung bezüglich des Na^+/H^+ -Austauschs
8. Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, deren Stereoisomere sowie deren Säureadditionssalze zur Herstellung eines Medikaments zur therapeutischen Behandlung von Ischaemien.

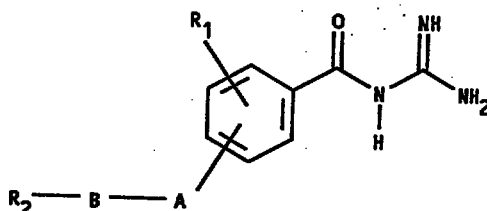


S016719J.64

Novel benzoylguanidine derivatives, processes for preparing them and their use in the preparation of pharmaceutical compositions

The present invention relates to novel benzoylguanidine derivatives, processes for preparing them and their use in the preparation of pharmaceutical compositions.

The novel benzoylguanidine derivatives correspond to the general formula (I)

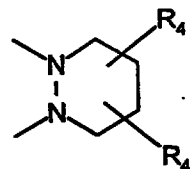
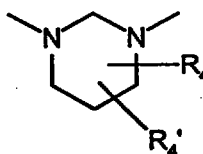
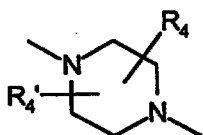
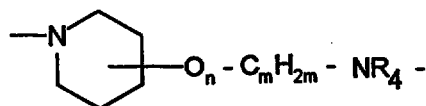
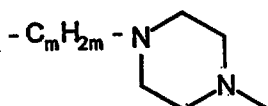
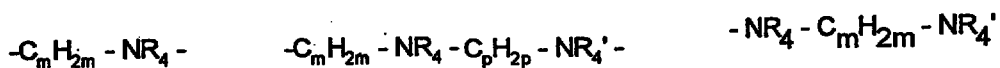


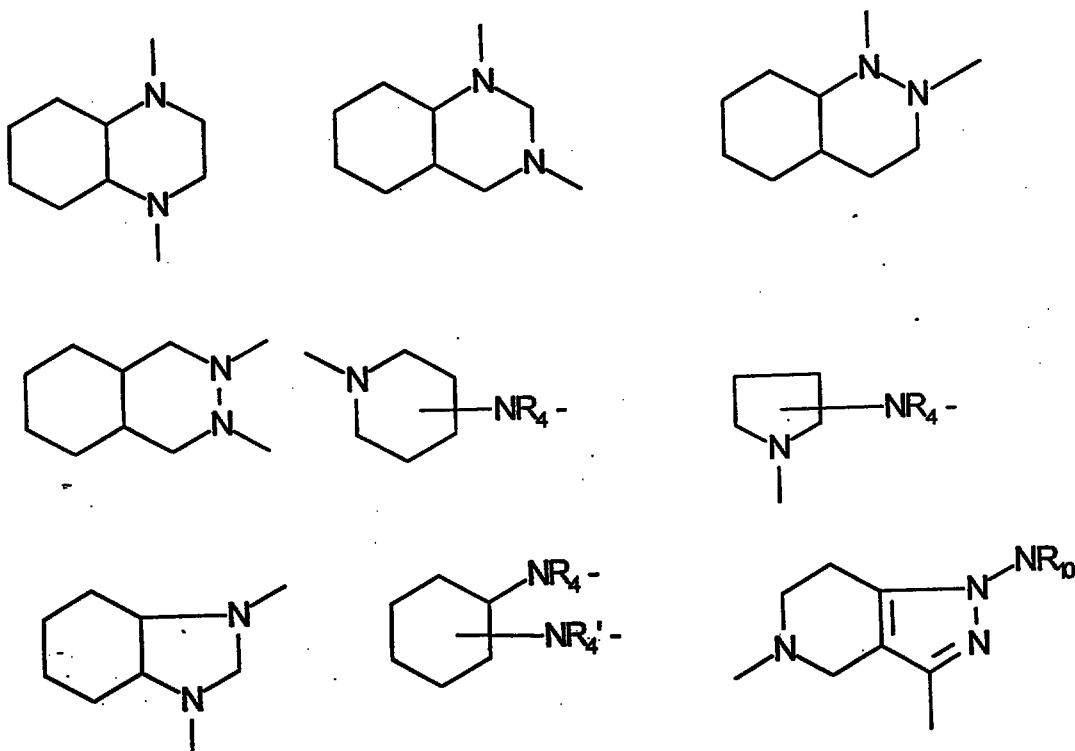
(I)

wherein

R_1 denotes R_3-SO_2- or $R_3-NH-SO_2-$, F, Cl or CF_3 ;

A denotes one of the divalent groups which is bonded to the benzoylguanidine system via a nitrogen atom:





and

m represents 0, 1, 2, 3, 4, 5 or 6

n represents 0 or 1

p represents 0, 1, 2, 3 or 4;

B denotes one or more of the following groups in any order $(-CH_2)_a$, $(-CHOH-)_b$, $(-CO-)_c$, $(-CS-)_d$ and/or $(-NR_{11}-)$ and

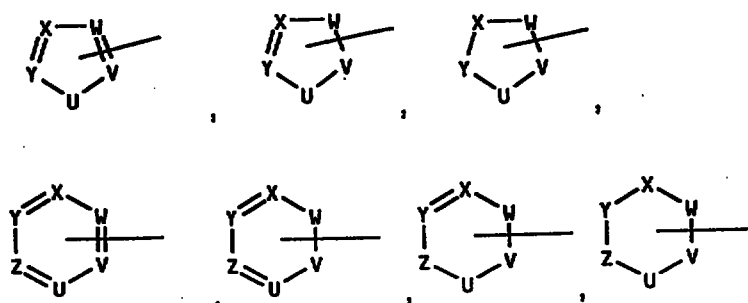
a represents from 0 to 8, preferably 1, 2, 3 or 4,

b represents 0, 1 or 2, preferably 1,

c represents 0, 1 or 2, preferably 1,

d represents 0, 1 or 2, preferably 1;

R_2 denotes unsubstituted or substituted C_{1-8} -alkyl, unsubstituted or substituted aryl, $-NR_5R_6$ or a preferably 5- or 6-membered heterocyclic group



which may optionally be ring-condensed with one or two phenyl systems and wherein U, V, W, X, Y and optionally Z, which may be the same or different, denote:

CH₂, CH, CO, NR₇, N, O or S, any of these bearing hydrogen, or R₇ when this represents hydrogen, being optionally substituted by B;

R₃ denotes C₁₋₈-alkyl, halogen- or phenyl-substituted C₁₋₈-alkyl, wherein the phenyl group may contain up to three substituents selected from the group comprising halogen, C₁₋₄-alkyl or C₁₋₄-alkoxy,

R₄ and R₄', which may be identical or different, denote hydrogen, C₁₋₄-alkyl R₄ and R₄' may also denote phenyl, benzyl and C₃₋₇-cycloalkyl;

R₅ denotes hydrogen or C₁₋₈-alkyl, aryl, aralkyl;

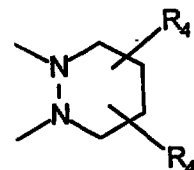
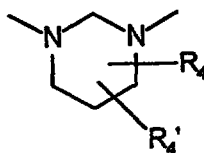
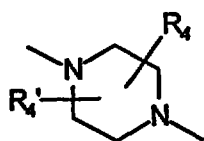
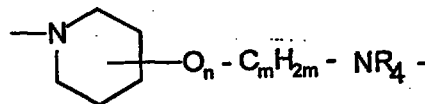
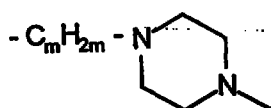
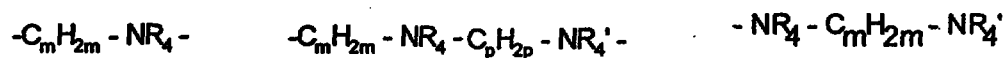
R₆ denotes hydrogen or C₁₋₈-alkyl, aryl, aralkyl;

R₇ denotes hydrogen, C₁₋₄-alkyl, aryl or aralkyl.

Preferred compounds of general formula I are those wherein

R₁ denotes R₃-SO₂- or R₃-NH-SO₂-;

A denotes one of the divalent groups which is bonded to the benzoylguanidine system via a nitrogen atom



m is an integer 0, 1, 2, 3, 4, 5 or 6

n is an integer 0 or 1

p is an integer 0, 1, 2, 3 or 4;

B denotes one or more of the following groups in any order $(-CH_2-)_a$, $(-CHOH-)_b$, $(-CO-)_c$, $(-CS-)_d$ and/or $(-NR_{11}-)$ and

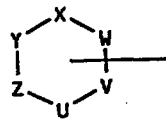
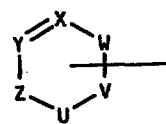
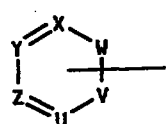
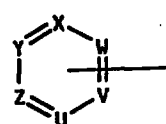
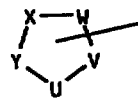
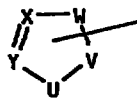
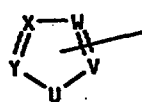
a represents an integer from 0 to 4,

b represents 0 or the integer 1,

c represents 0 or the integer 1,

d represents 0 or the integer 1,

R_2 denotes substituted or unsubstituted C_{1-4} -alkyl, substituted or unsubstituted aryl, $-NR_5R_6$ or a 5- or 6-membered heterocyclic group



which may optionally be ring-condensed by one or two phenyl systems and wherein U, V, W, X, Y and

optionally Z, which may be the same or different, denote:

CH₂, CH, CO, NR₇, N, O or S, any of these bearing hydrogen, or R₇ when this represents hydrogen, being optionally substituted by B;

R₃ denotes C₁₋₄-alkyl;

R₄ and R₄', which may be identical or different, denote hydrogen, C₁₋₄-alkyl R₄ and R₄' may also denote phenyl, benzyl and C₃₋₇-cycloalkyl;

R₅ denotes hydrogen or C₁₋₄-alkyl, aryl, aralkyl;

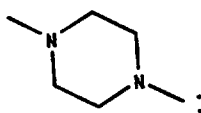
R₆ denotes hydrogen or C₁₋₄-alkyl, aryl, aralkyl;

R₇ denotes C₁₋₄-alkyl, aryl or aralkyl.

Particularly preferred compounds of formula I are those wherein

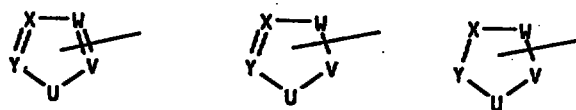
R₁ denotes CH₃-SO₂-;

A denotes



B denotes one or more of the following groups in any desired sequence (-CH₂-)_a, (-CHOH-)_b, (-CO-)_c, (-CS-)_d and/or (-NR₁₁-) and
a represents an integer from 0 to 4,
b represents 0 or the integer 1,
c represents 0 or the integer 1,
d represents 0 or the integer 1,

R₂ denotes a 5-membered heterocyclic group



which may optionally be ring-condensed by one or two phenyl systems and wherein U, V, W, X, Y and optionally Z, which may be the same or different, denote:

CH₂, CH, NR₇, N, O or S, any of these bearing hydrogen, or R₇ when this represents hydrogen, being optionally substituted by B and only one heteroatom is present in the ring system;

R₃ denotes C₁₋₄-alkyl;

R₄ and R_{4'}, which may be identical or different, denote hydrogen, C₁₋₄-alkyl;

R₅ denotes hydrogen or C₁₋₄-alkyl, aryl, aralkyl;

R₆ denotes hydrogen or C₁₋₄-alkyl, aryl or aralkyl;

R₇ denotes hydrogen, C₁₋₄-alkyl, aryl or aralkyl.

Unless specifically stated otherwise, the general definitions are used in the following way:

C₁₋₄-alkyl and C₁₋₈-alkyl generally represent a branched or unbranched hydrocarbon group having 1 to 4 or 8 carbon atom(s) which may optionally be substituted by one or more halogen atoms, preferably fluorine, and these substituents may be identical to one another or different from one another. The following hydrocarbon groups are mentioned by way of example:

methyl, ethyl, propyl, 1-methylethyl (isopropyl), n-butyl, 1-methylpropyl, 2-methylpropyl, 1,1-dimethyl-

ethyl, pentyl, 1-methylbutyl, 2-methylbutyl, 3-methylbutyl, 1,1-dimethylpropyl, 1,2-dimethylpropyl, 2,2-dimethylpropyl, 1-ethylpropyl, hexyl, 1-methylpentyl, 2-methylpentyl, 3-methylpentyl, 4-methylpentyl, 1,1-dimethylbutyl, 1,2-dimethylbutyl, 1,3-dimethylbutyl, 2,2-dimethylbutyl, 2,3-dimethylbutyl, 3,3-dimethylbutyl, 1-ethylbutyl, 2-ethylbutyl, 1,1,2-trimethylpropyl, 1,2,2-trimethylpropyl, 1-ethyl-1-methylpropyl and 1-ethyl-2-methylpropyl. Unless otherwise specified, lower alkyl groups having 1 to 4 carbon atoms such as methyl, ethyl, propyl, isopropyl, n-butyl, 1-methylpropyl, 2-methylpropyl or 1,1-dimethylethyl are preferred.

Alkoxy generally represents a straight-chained or branched hydrocarbon group having 1 to 8 carbon atoms which is bound via an oxygen atom. A lower alkoxy group having 1 to 4 carbon atoms is preferred. The methoxy group is particularly preferred.

Aryl generally represents an aromatic group having 6 to 10 carbon atoms, including those in compositions in which the aromatic group may be substituted by one or more lower alkyl groups, trifluoromethyl groups, cyano groups, alkoxy groups, nitro groups, amino groups and/or one or more halogen atoms, either identical or different; the preferred aryl group is an optionally substituted phenyl group, the preferred substituents being halogen (such as fluorine, chlorine or bromine), cyano and hydroxyl.

Aralkyl generally denotes an aryl group having 7 to 14 carbon atoms bound via an alkylene chain, the aromatic group optionally being substituted by one or more lower alkyl groups, alkoxy groups, nitro groups, amino groups and/or one or more halogen atoms, either identical or different. Aralkyl groups having 1 to 6 carbon atoms in the aliphatic part and 6 carbon atoms in the aromatic

part are preferred.

Unless otherwise stated, the preferred aralkyl groups are benzyl, phenethyl and phenylpropyl.

Halogen denotes fluorine, chlorine, bromine and iodine, preferably chlorine and bromine.

Unless otherwise stated, amino denotes an NH_2 functional group which may optionally be substituted by one or two C_{1-8} -alkyl, aryl or aralkyl groups, either identical or different.

Alkylamino denotes, for example, methylamino, ethylamino, propylamino, 1-methylenethylamino, butylamino, 1-methylpropylamino, 2-methylpropylamino or 1,1-dimethylethylamino.

Dialkylamino denotes, for example, dimethylamino, diethylamino, dipropylamino, dibutylamino, di-(1-methylethyl)amino, di-(1-methylpropyl)amino, di-2-methylpropylamino, ethylmethylamino, methylpropylamino.

Cycloalkyl generally denotes a saturated or unsaturated cyclic hydrocarbon group having 5 to 9 carbon atoms which may optionally be substituted by one or more halogen atoms, preferably fluorine, which may be identical or different. Cyclic hydrocarbon groups having 3 to 6 carbon atoms are preferred. Examples include cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclopentenyl, cyclohexyl, cyclohexenyl, cycloheptyl, cycloheptenyl, cycloheptadienyl, cyclooctyl, cyclooctenyl, cyclooctadienyl and cyclononyl.

Heteroaryl, within the scope of the above definition, generally denotes a 5- to 6-membered ring which may contain oxygen, sulphur and/or nitrogen as heteroatoms.

and onto which another aromatic ring may be fused. 5- and 6-membered aromatic rings which contain an oxygen, a sulphur and/or up to two nitrogen atoms and which are optionally benzocondensed are preferred.

Examples of particular heterocyclic systems are as follows: acridinyl, acridonyl, alkylpyridinyl, anthraquinonyl, ascorbyl, azaazulenyl, azabenzanthracenyl, azabenzanthrenyl, azachrysenyl, azacyclazinyl, azaindolyl, azanaphthacenyl, azanaphthalenyl, azaprenyl, azatriphenylenyl, azepinyl, azinoindolyl, azinopyrrolyl, benzacridinyl, benzazapinyl, benzofuryl, benzonaphthyridinyl, benzopyranonyl, benzopyranyl, benzopyronyl, benzoquinolinyl, benzoquinolizinyll, benzothiepinyl, benzothiophenyl, benzylisoquinolinyl, bipyridinyl, butyrolactonyl, caprolactamyl, carbazolyl, carbolinyl, catechinyl, chromenopyronyl, chromonopyranyl, cumarinyl, cumaronyl, decahydroquinolinyl, decahydroquinolonyl, diazaanthracenyl, diazaphenanthrenyl, dibenzazapinyl, dibenzofuranyl, dibenzothiphenyl, dichromylenyl, dihydrofuranyl, dihydroisocumarinyl, dihydroisoquinolinyl, dihydropyranyl, dihydropyridinyl, dihydropyridonyl, dihydropyronyl, dihydrothiopyranyl, diprylenyl, dioxanthylenyl, oenantholactamyl, flavanyl, flavonyl, fluoranyl, fluoresceinyl, furandionyl, furanochromanyl, furanonyl, furanoquinolinyl, furanyl, furopyranyl, furopyronyl, heteroazulenyl, hexahydropyrazinoisoquinolinyl, hydrofuranyl, hydrofuranonyl, hydroindolyl, hydropyranyl, hydropyridinyl, hydropyrrolyl, hydroquinolinyl, hydrothiochromenyl, hydrothiophenyl, indolizidinyl, indolizinyll, indolonyl, isatinyl, isatogenyl, isobenzofurandionyl, isobenzfuranyl, isochromanyl, isoflavonyl, isoindolinyl, isoindolobenzazapinyl, isoindolyl, isoquinolinyl, isoquinuclidinyl, lactamyl, lactonyl, maleimidyl, monoazabenzonaphthenyl,

naphthalenyl, naphthimidazopyridinedionyl,
naphthindolizinedionyl, naphthodihydropyranyl,
naphthofuranyl, naphthyridinyl, oxepinyl, oxindolyl,
oxolenyl, perhydroazolopyridinyl, perhydroindolyl,
phenanthraquinonyl, phthalideisoquinolinyl,
phthalimidyl, phthalonyl, piperidinyl, piperidonyl,
prolinyl, parazinyl, pyranoazinyl, pyranoazolyl,
pyranopyrandionyl, pyranopyridinyl, pyranoquinolinyl,
pyranopyrazinyl, pyranyl, pyrazolopyridinyl,
pyridinethionyl, pyridinonaphthalenyl,
pyridinopyridinyl, pyridinyl, pyridocolinyl,
pyridoindolyl, pyridopyridinyl, pyridopyrimidinyl,
pyridopyrrolyl, pyridoquinolinyl, pyronyl, pyrrocolinyl,
pyrrolidinyl, pyrrolizidinyl, pyrrolizinyl,
pyrrolodioazinyl, pyrrolonyl, pyrrolopyrimidinyl,
pyrroloquinolonyl, pyrrolyl, quinacridonyl, quinolinyl,
quinolizidinyl, quinolizinyl, quinolonyl, quinuclidinyl,
rhodaminyl, spirocumaranyl, succinimidyl, sulpholanyl,
sulpholenyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydroisoquinolinyl,
tetrahydropyranyl, tetrahydropyridinyl,
tetrahydrothiapyranyl, tetrahydrothiophenyl,
tetrahydrothiopyranonyl, tetrahydrothiopyranyl, tetronyl,
thiaphenyl, thiachromanyl, thiadecalinyl,
thianaphthenyl, thiapyranyl, thiapyronyl,
thiazolopyridinyl, thienopyridinyl, thienopyrrolyl,
thienothiophenyl, thiepinyl, thiochromenyl,
thiocumarinyl, thiopyranyl, triazaanthracenyl,
triazinoindolyl, triazolopyridinyl, tropanyl, xanthenyl,
xanthonyl, xanthydrolyl, adeninyl, alloxanyl,
alloxazinyl, anthranilyl, azabenzanthrenyl,
azabenzonaphthenyl, azanaphthacenyl, azaphenoxazinyl,
azapurinyl, azinyl, azoloazinyl, azolyl, barbituric
acid, benzazinyl, benzimidazolethionyl,
benzimidazolonyl, benzisothiazolyl, benzisoxazolyl,
benzocinnolinyl, benzodiazocinyl, benzodioxolanyl,
benzodioxolyl, benzopyridazinyl, benzothiazepinyl,
benzothiazinyl, benzothiazolyl, benzoxazinyl,

benzoxazolinonyl, benzoxazolyl, cinnolinyl, depsidinyl,
diazaphenanthrenyl, diazepinyl, diazinyl,
dibenzoxazepinyl, dihydrobenzimidazolyl,
dihydrobenzothiazinyl, dihydrooxazolyl,
dihydropyridazinyl, dihydropyrimidinyl,
dihydrothiazinyl, dioxanyl, dioxenyl, dioxepinyl,
dioxinonyl, dioxolanyl, dioxolonyl, dioxopiperazinyl,
dipyrimidopyrazinyl, dithiolanyl, dithiolenyl,
dithiolyl, flavinyl, furopyrimidinyl, glycoyamidinyl,
guaninyl, hexahydropyrazinoisoquinolinyl,
hexahydropyridazinyl, hydantoinyl, hydroimidazolyl,
hydroparazinyl, hydropyrazolyl, hydropyridazinyl,
hydropyrimidinyl, imidazolinyl, imidazolyl,
imidazoquinazolinyl, imidazothiazolyl,
indazolebenzopyrazolyl, indoxazenyl, inosinyl,
isoalloxazinyl, isothiazolyl, isoxazolidinyl,
isoxazolinonyl, isoxazolinyl, isoxazolonyl, isoxazolyl,
lumazinyl, methylthyminyl, methyluracilyl, morpholinyl,
naphthimidazolyl, oroticyl, oxathianyl, oxathiolanyl,
oxazinonyl, oxazolidinonyl, oxazolidinyl, oxazolidonyl,
oxazolinonyl, oxazolinyl, oxazolonyl,
oxazolopyrimidinyl, oxazolyl, perhydrocinnolinyl,
perhydropyrroloazinyl, perhydropyrrolothiazinyl,
perhydrothiazinonyl, perimidinyl, phenazinyl,
phenothiazinyl, phenoxathiinyl, phenoxazinyl,
phenoxazonyl, phthalazinyl, piperazindionyl,
piperazinodionyl, polyquinoxalinyl, pteridinyl,
pterinyl, purinyl, pyrazinyl, pyrazolidinyl,
pyrazolidonyl, pyrazolinonyl, parazolinyl,
pyrazolobenzodiazepinyl, pyrazolonyl,
pyrazolopyrimidinyl, pyrazolotriazinyl, pyrazolyl,
pyridazinyl, pyridazonyl, pyridopyrazinyl,
pyridopyrimidinyl, pyrimidinethionyl, pyrimidinyl,
pyrimidionyl, pyrimidoazepinyl, pyrimidopteridinyl,
pyrrolobenzodiazepinyl, pyrrolodiazinyl,
pyrrolopyrimidinyl, quinazolidinyl, quinazolinonyl,
quinazolinyl, quinoxalinyl, sultamyl, sultinyl,

sultonyl, tetrahydrooxazolyl, tetrahydropyrazinyl, tetrahydropyridazinyl, tetrahydroquinoxaliny, tetrahydrothiazolyl, thiazepinyl, thiazinyl, thiazolidinonyl, thiazolidinyl, thiazolinonyl, thiazolinyl, thiazolobenzimidazolyl, thiazolyl, thienopyrimidinyl, thiazolidinonyl, thyminyl, triazolopyrimidinyl, uracilyl, xanthinyl, xylitolyl, azabenzonaphththenyl, benzofuroxanyl, benzothiadiazinyl, benzotriazepinonyl, benzotriazolyl, benzoxadiazinyl, dioxadiazinyl, dithiadazolyl, dithiazolyl, furazanyl, furoxanyl, hydrotriazolyl, hydroxytrizinyl, oxadiazinyl, oxadiazolyl, oxathiazinonyl, oxatriazolyl, pentazinyl, pentazolyl, petrazinyl, polyoxadiazolyl, sydonyl, tetraoxanyl, tetrazepinyl, tetrazinyl, tetrazolyl, thiadiazinyl, thiadiazolinyl, thiadiazolyl, thiadioxazinyl, thiatriazinyl, thiatriazolyl, triazepinyl, triazinoindolyl, triazinyl, triazolinedionyl, triazolinyl, triazolyl, trioxanyl, triphenodioxazinyl, triphenodithiazinyl, trithiadiazepinyl, trithianyl or trioxolanyl.

As a result of their effect as inhibitors of cellular Na^+/H^+ exchange, the compounds of general formula I may be used as active substances in pharmaceutical compositions or they may be used as intermediates in the preparation of such active substances. The compounds according to the invention are effective against arrhythmias which occur, for example, in hypoxia. They can also be used in diseases connected with ischaemia (such as cardial, cerebral, gastrointestinal, pulmonary and renal ischaemia, ischaemia of the liver and ischaemia of the skeletal musculature). Such diseases include, for example, coronary heart disease, angina pectoris, pulmonary embolism, acute or chronic kidney failure, chronic kidney insufficiency, cerebral infarct, reperfusion damage caused by the return of blood supply to areas of the brain after the dissolving of vascular

occlusions and acute and chronic circulatory disorders of the brain. Here, the compounds mentioned may also be used in conjunction with thrombolytic agents such as t-PA, streptokinase and urokinase.

During reperfusion of the ischaemic heart (e.g. after an attack of angina pectoris or cardiac infarct) irreversible damage may be caused to cardiomyocytes in the affected region. The compounds according to the invention have a cardioprotective activity, *inter alia*, in such cases.

The treatment of ischaemia also includes the prevention of damage to transplants (e.g. as protection for the transplant before, during and after transplanting and during the storage of transplanted organs) which may occur in connection with transplants. The compounds are also drugs with a protective effect during angioplastic surgical interventions on the heart and peripheral blood vessels.

In essential hypertonia and diabetic nephropathy, the cellular exchange of sodium protons is increased. The compounds mentioned above are therefore suitable as inhibitors of this exchange as a preventive treatment for these diseases.

The compounds according to the invention are also characterised by their powerful inhibitory effect on the proliferation of cells. Consequently, the compounds are valuable drugs in diseases in which cell proliferation plays a primary or secondary part and can be used as agents against cancers, atherosclerosis, organ hypotrophias and hyperplasias, fibrotic diseases and late complications of diabetes.

Pharmacological Data:

Inhibition of the Na^+/H^+ exchanger in human intestinal cancer cells (HT-29):

HT-29 cells were incubated in growth medium at 37°C , 5% CO_2 . After 3-5 days the growth medium was removed, the cells were washed and charged with $7.5 \mu\text{M}$ BCECF-AM (pH-sensitive fluorescent dye) at 37°C without any CO_2 . After 30 minutes the cells were washed and acidified with the following medium: 70 mM choline chloride, 20 mM NH_4Cl , 1 mM MgCl_2 , 1.8 mM CaCl_2 , 5 mM glucose and 15 mM HEPES, pH 7.5.

After 6 minutes incubation at 37°C without CO_2 , the cells were washed and incubated for 5 minutes with washing medium: 120 mM choline chloride, 5 mM KCl, 1 mM MgCl_2 , 1.8 mM CaCl_2 , 5 mM glucose and 15 mM MOPS, pH 7.0. The washing medium was removed and control medium was added with or without the test compound: 120 mM NaCl, 5 mM KCl, 1 mM MgCl_2 , 1.8 mM CaCl_2 , 5 mM glucose, 15 mM MOPS, pH 7.0.

The cells were incubated for 4 minutes at 37°C without CO_2 and measured by fluorimetry (CytoFluor 2350). The fluorescence of the dye BCECF was measured at the excitation wavelengths of 485 nm (pH sensitive) and 440 nm (non pH-sensitive) and at the emission wavelength of 530 nm. The cytoplasmic pH was calculated from the ratio of fluorescences at 485 and 440 nm. The fluorescence ratio was calibrated by measuring the fluorescence signal after equilibration of external and internal pH with nigericin.

Example	IC ₅₀ /10 ⁻⁶ mol l ⁻¹
1	0.500
3	0.029
4	0.031

The active substances according to general formula I may be used as an aqueous injectable solution (e.g. for intravenous, intramuscular or subcutaneous administration), in the form of a tablet, suppository, ointment, as a plaster for transdermal administration, as an aerosol for inhalation into the lungs or as a nasal spray.

The content of active substance in a tablet or suppository is between 5 and 200 mg, preferably between 10 and 50 mg. For inhalation the single dose is between 0.05 and 20 mg, preferably between 0.2 and 5 mg. For parenteral injection the single dose is between 0.1 and 50 mg, preferably between 0.5 and 20 mg. If necessary, these doses may be given several times a day.

The following are Examples of pharmaceutical preparations containing the active substance:

Tablets:

Active substance according to general formula I	20.0 mg
Magnesium stearate	1.0 mg
Corn starch	62.0 mg
Lactose	83.0 mg
Polyvinylpyrrolidone	1.6 mg

Solution for injection

Active substance according to

general formula I	0.3 g
Sodium chloride	0.9 g
Water for injections	made up to 100 ml

The solution can be sterilised using standard methods.

Aqueous solution for nasal inhalation

Active substance according

to general formula I	0.3 g
Sodium chloride	0.9 g
Benzalkonium chloride	0.01 mg
Purified water	made up to 100 ml

The solution described above is suitable for nasal administration in a spray or in conjunction with a device which produces an aerosol having a particle size preferably between 2 and 6 μm for administration into the lungs.

Capsules for inhalation

The compounds of general formula 1 are prepared in micronised form (particle size, in the main, being between 2 and 6 μm), optionally with the addition of micronised carrier substances such as lactose, and packed into hard gelatine capsules. They may be inhaled using conventional devices for powder inhalation. Each capsule contains, for example, between 0.2 and 20 mg of the active substance of general formula I and 0 to 40 mg of lactose.

Aerosol for inhalation

Active substance according

to general formula I

1 part

Soya lecithin

0.2 parts

Propellant gas mixture

made up to 100 parts

The preparation is preferably packed into aerosol containers with a metering valve and the individual amount released each time is designed to deliver a dose of 0.5 mg. For the other doses in the range specified, preparations with a higher or lower content of active substance are preferably used.

Ointment (composition in g/100 g of ointment)

Active substance according

to general formula I

2 g

Fuming hydrochloric acid

0.011 g

Sodium pyrosulphite

0.05 g

Mixture of equal parts of cetylalcohol
and stearylalcohol

20 g

White vaseline

5 g

Artificial bergamot oil

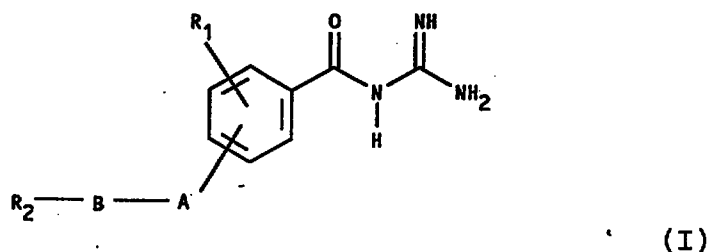
0.075 g

Distilled water

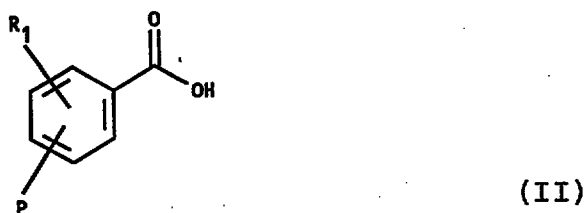
made up to 100

The ingredients are mixed together in the usual way to form an ointment.

The general procedure for preparing benzoylguanidines of general formula I



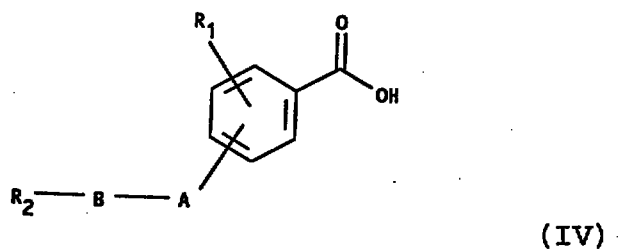
from the corresponding benzoic acid derivatives, consists in nucleophilically substituting a benzoic acid derivative of general formula II,



(wherein P denotes a nucleofugic leaving group), with the desired substituent from the compound of general formula III,

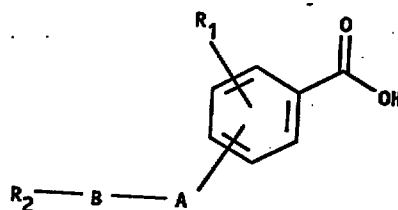


wherein Q is a leaving group which may be substituted by an electrophile, and the resulting benzoic acid derivative of general formula IV



is suspended in a suitable, preferably anhydrous, solvent - preferably dimethylformamide - and mixed with N-methylmorpholine and carbonyldiimidazole (CDI) and combined with a mixture of a solution or suspension of a base, preferably sodium hydride, in a suitable anhydrous solvent, preferably dimethylformamide, with a guanidine salt, preferably guanidine hydrochloride.

The activated acid derivatives can be prepared directly, in a manner known *per se*, from the basic benzoic acid derivatives of general formula IV



(IV)

A number of suitable methods of preparing activated carboxylic acid derivatives based on benzoic acid derivatives of general formula IV are given with the source literature in J. March, Advanced Organic Chemistry, Third Edition (John Wiley & Sons, 1985), page 350.

Reaction of an activated carboxylic acid derivative with a guanidine salt is carried out in a manner known *per se* in a protic or aprotic polar but inert organic solvent.

Some of the basic benzoic acid derivatives of formula IV are known and are described in the literature. The hitherto unknown compounds of formula IV may be prepared using methods known from the literature.

The corresponding benzoic acids are obtained, for

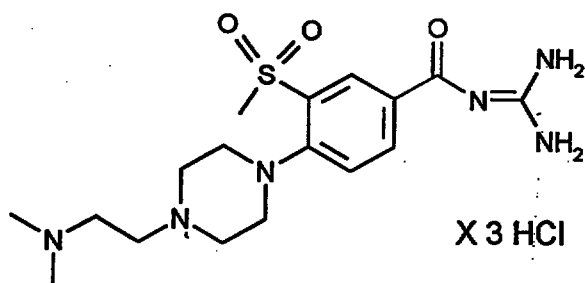
example, by reacting the correspondingly substituted piperazines with 4-chloro-3-methylsulphonylbenzoic acid, wherein nucleophilic substitution takes place in the 4-position. In order to do this, 10 mM of 4-chloro-3-methylsulphonylbenzoic acid and 50 mM piperazine are heated to 120°C for 4 hours under an inert gas. Crystallisation from methanol yields the correspondingly substituted benzoic acids.

10 mM of the corresponding benzoic acid derivative is suspended in 40 ml of anhydrous DMF and mixed with 10 mM of N-methylmorpholine. 13 mM of carbonyldiimidazole (CDI) are added to the solution obtained and this is stirred for 2 hours at ambient temperature. In a second mixture, 14 mM NaH are suspended in 30 ml of anhydrous DMF and mixed with 14 mM guanidine hydrochloride, under inert gas. The resulting mixture is stirred for 1 hour at 80°C and, after cooling, filtered to remove any insoluble matter. The clear guanidine solution is added to the solution described above and stirred for 12 hours at ambient temperature. After the DMF has been distilled off under reduced pressure the residue is purified by chromatography on silica gel with a suitable solvent system. Treatment with ethereal hydrochloric acid or other pharmacologically acceptable acids converts the benzoylguanidines into the corresponding salts.

The following compounds may be obtained using this standard procedure:

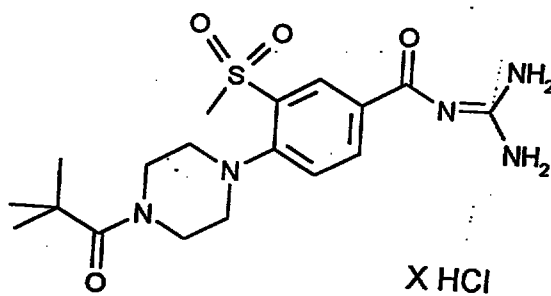
Example 1:

Melting point: > 250°C



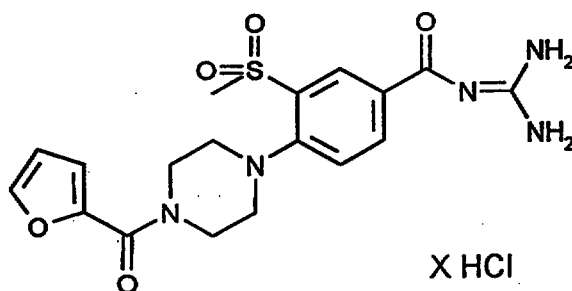
Example 2:

Melting point: 220-222°C (decomp.)



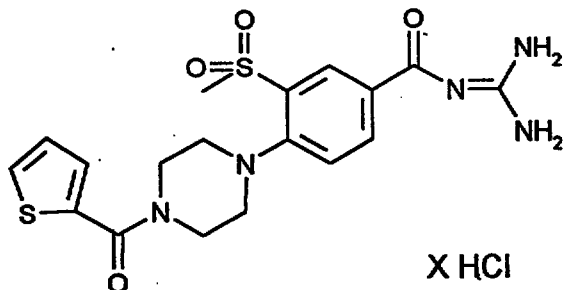
Example 3:

Melting point: 175-177°C (decomp.)



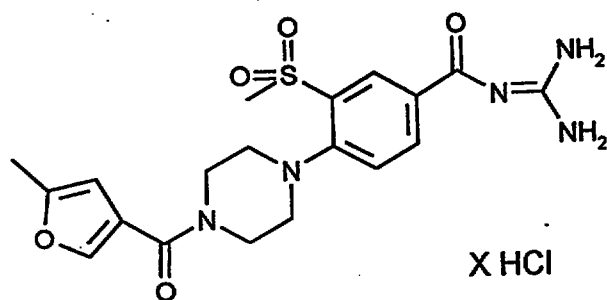
Example 4:

Melting point: $>250^{\circ}\text{C}$



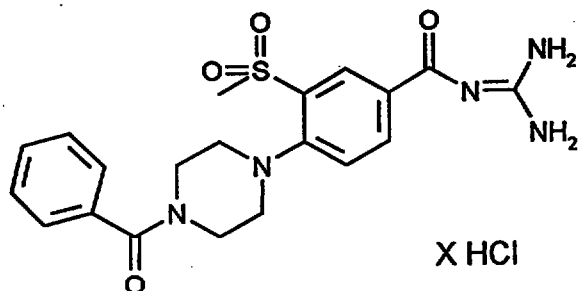
Example 5:

Melting point: $207-210^{\circ}\text{C}$ (decomp.)



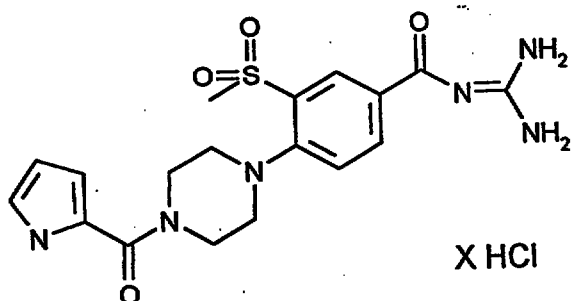
Example 6:

Melting point: $170-173^{\circ}\text{C}$



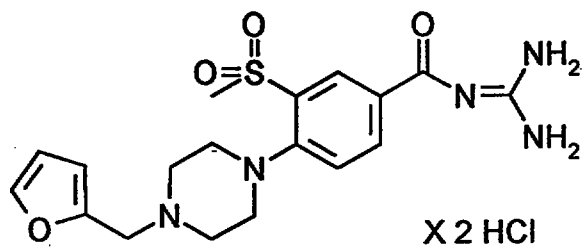
Example 7:

Melting point: 170°C (decomp.)



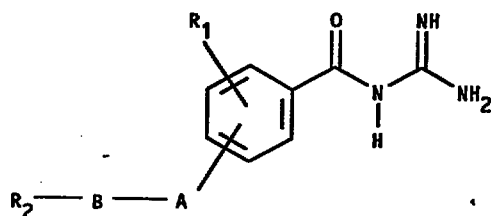
Example 8:

Melting point: 243°C (decomp.)



Patent Claims

1. Benzoylguanidine derivatives of general formula (I)

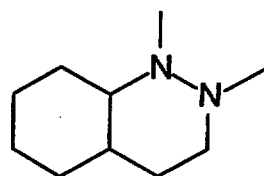
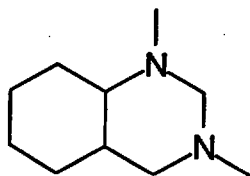
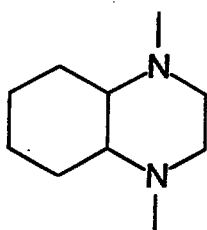
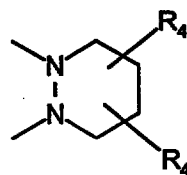
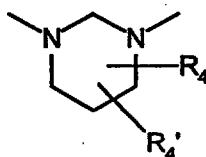
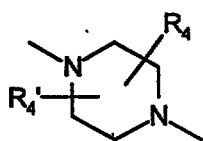
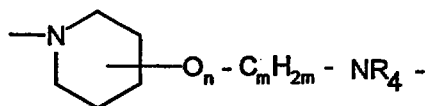
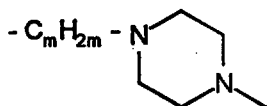
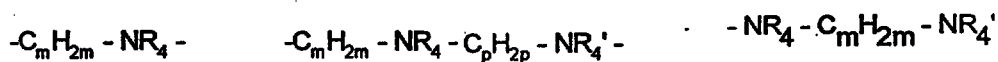


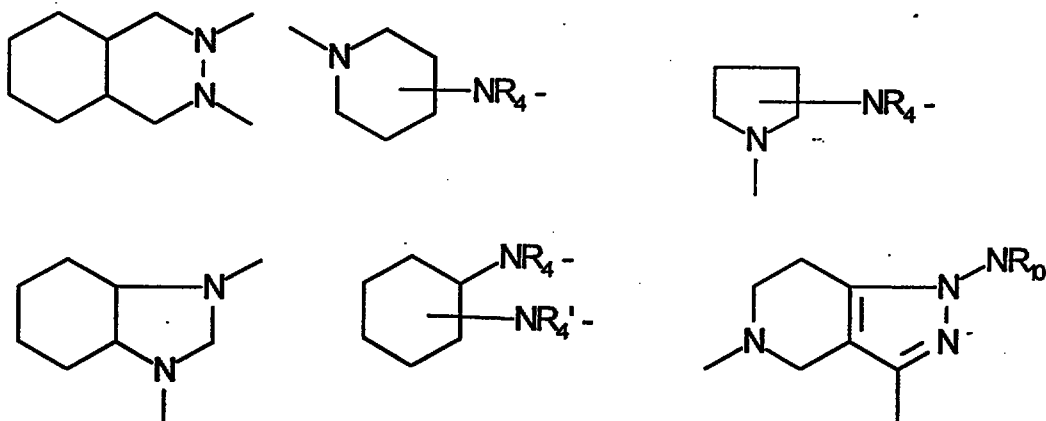
(I)

wherein

R_1 denotes R_3-SO_2- or $R_3-NH-SO_2-$, F, Cl or CF_3 ;

A denotes one of the divalent groups which is bonded to the benzoylguanidine system via a nitrogen atom:





and

m is an integer 0, 1, 2, 3, 4, 5 or 6

n is an integer 0 or 1

p is an integer 2, 3 or 4;

B denotes one or more of the following groups in any order $(-CH_2)_a$, $(-CHOH-)_b$, $(-CO-)_c$, $(-CS-)_d$ and/or $(-NR_{11}-)$ and

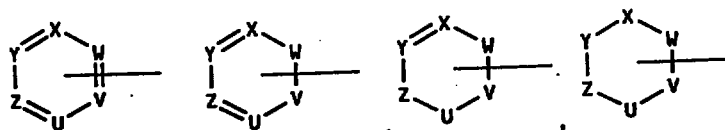
a represents an integer from 0 to 8, preferably 1, 2, 3 or 4,

b represents 0, 1 or 2, preferably 1,

c represents 0, 1 or 2, preferably 1,

d represents 0, 1 or 2, preferably 1;

R_2 denotes unsubstituted or substituted C_{1-8} -alkyl, unsubstituted or substituted aryl, $-NR_5R_6$ or a preferably 5- or 6-membered heterocyclic group





which may optionally be ring-condensed by one or two phenyl systems and wherein U, V, W, X, Y and optionally Z, which may be the same or different, denote:

CH₂, CH, CO, NR₇, N, O or S, any of these bearing hydrogen, or R₇ when this represents hydrogen, being optionally substituted by B;

R₃ denotes C₁₋₈-alkyl, halogen- or phenyl-substituted C₁₋₈-alkyl, wherein the phenyl group may contain up to three substituents selected from the group comprising halogen, C₁₋₄-alkyl or C₁₋₄-alkoxy,

R₄ and R₄', which may be identical or different, denote hydrogen, C₁₋₄-alkyl, R₄ and R₄' may also denote phenyl, benzyl and C₃₋₇-cycloalkyl;

R₅ denotes hydrogen or C₁₋₈-alkyl, aryl, aralkyl;

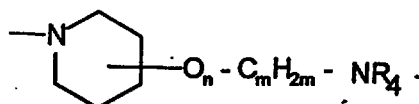
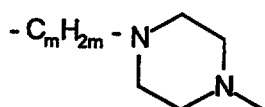
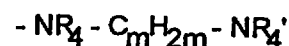
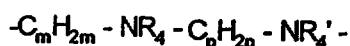
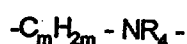
R₆ denotes hydrogen or C₁₋₈-alkyl, aryl, aralkyl;

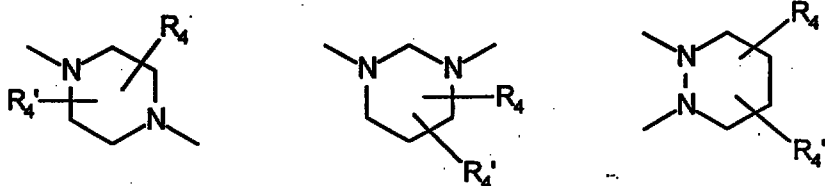
R₇ denotes hydrogen, C₁₋₄-alkyl, aryl or aralkyl.

2. Benzoylguanidine derivatives of general formula (I) according to claim 1, wherein

R₁ denotes R₃-SO₂- or R₃-NH-SO₂-;

A denotes one of the divalent groups which is bonded to the benzoylguanidine system via a nitrogen atom





m is an integer 0, 1, 2, 3, 4, 5 or 6

n is an integer 0 or 1

p is an integer 0, 1, 2, 3 or 4;

B denotes one or more of the following groups in any order $(-\text{CH}_2-)_a$, $(-\text{CHOH-})_b$, $(-\text{CO-})_c$, $(-\text{CS-})_d$ and/or $(-\text{NR}_{11}-)$ and

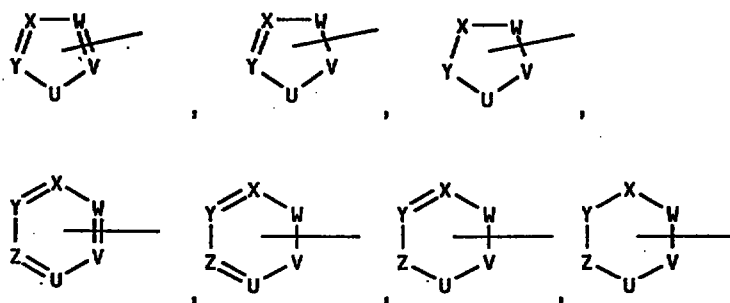
a is an integer from 0 to 4,

b is 0 or the integer 1,

c is 0 or the integer 1,

d is 0 or the integer 1,

R_2 denotes substituted or unsubstituted C_{1-4} -alkyl, substituted or unsubstituted aryl, $-\text{NR}_5\text{R}_6$ or a 5- or 6-membered heterocyclic group



which may optionally be ring-condensed by one or two phenyl systems and wherein U, V, W, X, Y and optionally Z, which may be the same or different, denote:

CH_2 , CH, CO, NR_7 , N, O or S, any of these bearing hydrogen, or R_7 when this represents hydrogen, being optionally substituted by B;





R_3 denotes C_{1-4} -alkyl;

R_4 and R_4' , which may be identical or different, denote hydrogen, C_{1-4} -alkyl, R_4 and R_4' may also denote phenyl, benzyl and C_{3-7} -cycloalkyl;

R_5 denotes hydrogen or C_{1-4} -alkyl, aryl, aralkyl;

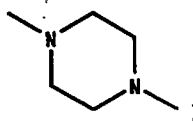
R_6 denotes hydrogen or C_{1-4} -alkyl, aryl, aralkyl;

R_7 denotes C_{1-4} -alkyl, aryl or aralkyl.

3. Benzoylguanidine derivatives of general formula (I) according to claim 1, wherein

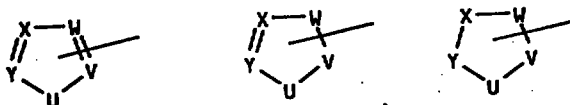
R_1 denotes CH_3-SO_2- ;

A denotes



B denotes one or more of the following groups in any desired sequence $(-CH_2-)_a$, $(-CHOH-)_b$, $(-CO-)_c$, $(-CS-)_d$ and/or $(-NR_{11}-)$ and
 a represents an integer from 0 to 4,
 b represents 0 or the integer 1,
 c represents 0 or the integer 1,
 d represents 0 or the integer 1,

R_2 denotes a 5-membered heterocyclic group



* C L M S *

THIS SHEET HAS BEEN
REPLACED



which may optionally be ring-condensed by one or two phenyl systems and wherein U, V, W, X, Y and optionally Z, which may be the same or different, denote:

CH_2 , CH, NR_7 , N, O or S, any of these bearing hydrogen, or R_7 when this represents hydrogen, being optionally substituted by B and only one heteroatom is present in the ring system;

R_3 denotes C_{1-4} -alkyl;

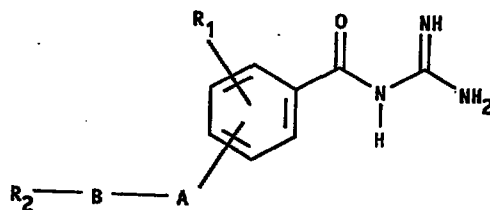
R_4 and R_4' , which may be identical or different, denote hydrogen, C_{1-4} -alkyl;

R_5 denotes hydrogen or C_{1-4} -alkyl, aryl, aralkyl;

R_6 denotes hydrogen or C_{1-4} -alkyl, aryl or aralkyl;

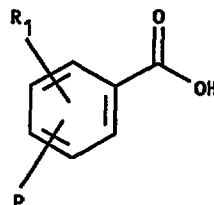
R_7 denotes hydrogen, C_{1-4} -alkyl, aryl or aralkyl.

4. Process for preparing compounds of general formula I



(I)

characterised in that a benzoic acid derivative of general formula II



(II)

wherein P denotes a nucleofugic leaving group

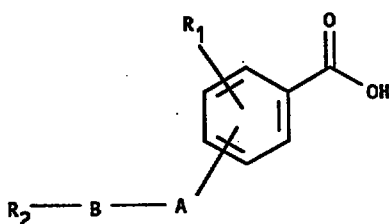


THIS SHEET HAS BEEN
REPLACED

is reacted under conditions enabling nucleophilic substitution with a compound of general formula III



wherein Q denotes a leaving group which may be substituted by the electrophile, and the resulting benzoic acid derivative of general formula IV



(IV)

is suspended in a suitable, preferably anhydrous, solvent, preferably dimethylformamide, and mixed with N-methylmorpholine and carbonyldiimidazole (CDI) and combined with a mixture of a solution or suspension of a base, preferably sodium hydride, in a suitable anhydrous solvent, preferably dimethylformamide, with a guanidine salt, preferably guanidine hydrochloride.

5. Pharmaceutical preparation, characterised in that it contains a compound according to any one of claims 1 to 3 or an acid addition salt thereof together with pharmaceutically acceptable excipients, diluents or carriers.

6. Use of a compound according to any one of claims 1 to 3 in pharmaceutical compositions.

7. Use of a compound according to claim 6 in



THIS SHEET HAS BEEN
REPLACED

This Sheet Has Been Replaced



- 31 -

pharmaceutical compositions with an inhibitory effect on Na^+/H^+ exchange.

8. Use of a compound of general formula I, the stereoisomers and acid addition salts thereof as defined in claim 1 for preparing a medicament for the therapeutic treatment of ischaemia.



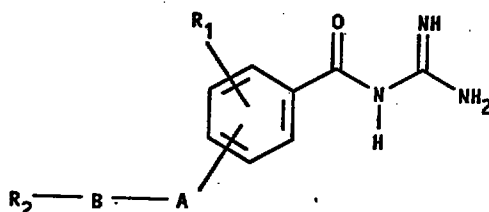
* C L N S *

THIS SHEET HAS BEEN
REPLACED

Abstract

The present invention relates to novel benzoylguanidine derivatives, processes for preparing them and their use in the preparation of pharmaceutical compositions.

The novel benzoylguanidine derivatives correspond to general formula (I)

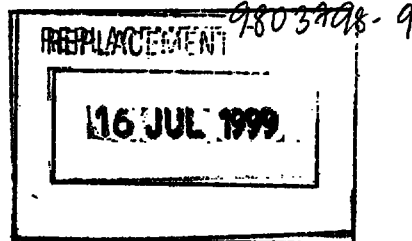


(I)

This Sheet Has Been Replaced



THIS SHEET HAS BEEN
REPLACED



which may optionally be ring-condensed by one or two phenyl systems and wherein U, V, W, X, Y and optionally Z, which may be the same or different, denote:

CH₂, CH, CO, NR₇, N, O or S, any of these bearing hydrogen, or R₇ when this represents hydrogen, being optionally substituted by B;

R₃ denotes C₁₋₈-alkyl, halogen- or phenyl-substituted C₁₋₈-alkyl, wherein the phenyl group may contain up to three substituents selected from the group comprising halogen, C₁₋₄-alkyl or C₁₋₄-alkoxy,

R₄ and R₄', which may be identical or different, denote hydrogen, C₁₋₄-alkyl, R₄ and R₄' may also denote phenyl, benzyl and C₃₋₇-cycloalkyl;

R₅ denotes hydrogen or C₁₋₈-alkyl, aryl, aralkyl;

R₆ denotes hydrogen or C₁₋₈-alkyl, aryl, aralkyl;

R₇ denotes hydrogen, C₁₋₄-alkyl, aryl or aralkyl.

with the proviso that if

R₁ denotes meta- or para-(C₁-C₈-alkyl)-SO₂- or meta- or para-(C₁-C₈-alkyl) -NH-SO₂- and

A denotes meta- or para-C_mH_{2m}-NR₄- wherein

m denotes 0, 1, 2, 3, 4, 5 or 6 and

B denotes -(-CH₂-)_a- wherein



16 JUL 1999

a denotes an integer from zero to 5 and

R₄ denotes C₁-C₄-alkyl, phenyl or benzyl

the group R₂-B-A- may not denote C₁-C₆-alkyl or phenyl
or -(CH₂)_n-phenyl with n=1, 2, 3 or 4;

and with the proviso that, if

R₁ denotes meta or para (C₁-C₈-alkyl)-SO₂- or meta-or
para-(C₁-C₈-alkyl)-NH-SO₂ or meta- or para-F, Cl
or meta- or para-CF₃ and

A denotes meta- or para-C_mH_{2m}-NR₄- and

B denotes one or more groups of

-(-CH₂)_a- and -(-CHOH-) _b wherein

a denotes an integer from 0 to 4 and

b denotes an integer 1 or 2 and

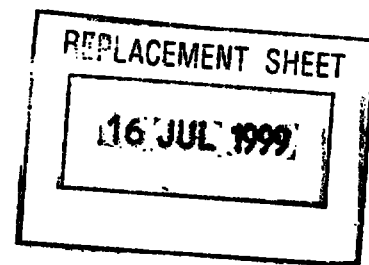
at least one (-CHOH-)-group is a direct neighbour
to R₂ and

R₄ denotes hydrogen

R₂ may not denote methyl;



* C L M S *

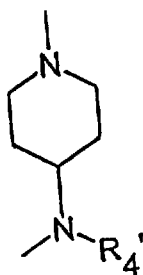


and with the proviso that, if

R_1 denotes meta- or para-(C_1 - C_6 -alkyl)- SO_2 -, meta- or para- R_3 -NH- SO_2 -, meta- or para-F, Cl, or meta- or para- CF_3 and

R_3 denotes C_1 - C_6 -alkyl, phenyl or benzyl in the R_3NHSO_2 -group and

A denotes



and

R_4' denotes hydrogen, C_1 - C_4 -alkyl, phenyl or benzyl and

B denotes $-(CH_2)_a-(CO)_c$ wherein

a denotes an integer from zero 1 to 5 and
c denotes 0

R_2 may not denote methyl and phenyl

or if

a denotes zero and

c denotes 1





R_2 may not denote phenyl or a heterocycle;

and with the proviso that, if

R_1 denotes *meta*-methyl-SO₂- and

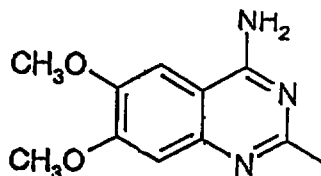
A denotes *para*-NR₄'-C_mH_{2m}-NR₄ wherein
m denotes an integer 2, 3, 4, 5 or 6 and

R_4 denotes hydrogen or C₁-C₈-alkyl and

R_4' denotes hydrogen, methyl, ethyl, iso-propyl or n-butyl and

B denotes a single bond (a=b=c=d=0)

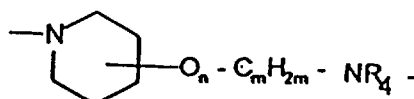
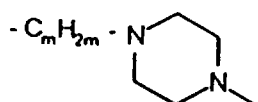
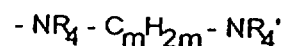
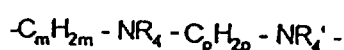
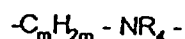
R_2 may not denote

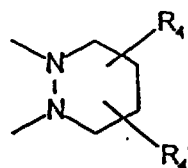
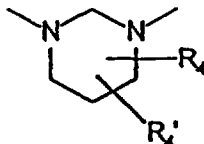
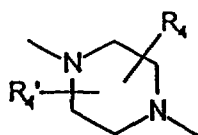


2. Benzoylguanidine derivatives of general formula (I) according to claim 1, wherein

R_1 denotes R₃-SO₂- or R₃-NH-SO₂-;

A denotes one of the divalent groups which is bonded to the benzoylguanidine system via a nitrogen atom





m is an integer 0, 1, 2, 3, 4, 5 or 6

n is an integer 0 or 1

p is an integer 0, 1, 2, 3 or 4;

B denotes one or more of the following groups in any order $(-CH_2-)_a$, $(-CHOH-)_b$, $(-CO-)_c$, $(-CS-)_d$ and/or $(-NR_{11}-)$ and

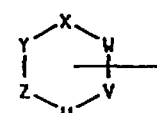
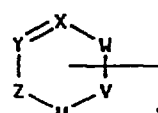
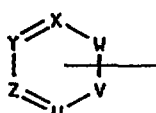
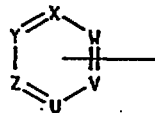
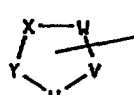
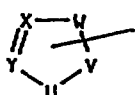
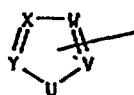
a is an integer from 0 to 4,

b is 0 or the integer 1,

c is 0 or the integer 1,

d is 0 or the integer 1,

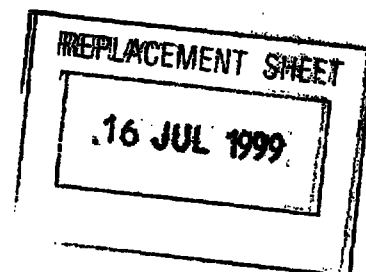
R_2 denotes substituted or unsubstituted C_{1-4} -alkyl, substituted or unsubstituted aryl, $-NR_5R_6$ or a 5- or 6-membered heterocyclic group



which may optionally be ring-condensed by one or two phenyl systems and wherein U, V, W, X, Y and optionally Z, which may be the same or different, denote:

CH_2 , CH , CO , NR_7 , N , O or S , any of these bearing hydrogen, or R_7 when this represents hydrogen, being optionally substituted by B;





- 31 -

R₃ denotes C₁₋₄-alkyl;

R₄ and R₄', which may be identical or different, denote hydrogen, C₁₋₄-alkyl, R₄ and R₄' may also denote phenyl, benzyl and C₃₋₇-cycloalkyl;

R₅ denotes hydrogen or C₁₋₄-alkyl, aryl, aralkyl;

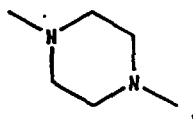
R₆ denotes hydrogen or C₁₋₄-alkyl, aryl, aralkyl;

R₇ denotes C₁₋₄-alkyl, aryl or aralkyl.

3. Benzoylguanidine derivatives of general formula (I) according to claim 1, wherein

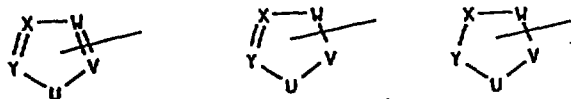
R₁ denotes CH₃-SO₂-;

A denotes



B denotes one or more of the following groups in any desired sequence (-CH₂)_a, (-CHOH-) _b, (-CO-) _c, (-CS-) _d and/or (-NR₁₁-) and
a represents an integer from 0 to 4,
b represents 0 or the integer 1,
c represents 0 or the integer 1,
d represents 0 or the integer 1,

R₂ denotes a 5-membered heterocyclic group



- 32 -

which may optionally be ring-condensed by one or two phenyl systems and wherein U, V, W, X, Y and optionally Z, which may be the same or different, denote:

CH_2 , CH, NR_7 , N, O or S, any of these bearing hydrogen, or R_7 when this represents hydrogen, being optionally substituted by B and only one heteroatom is present in the ring system;

R_3 denotes C_{1-4} -alkyl;

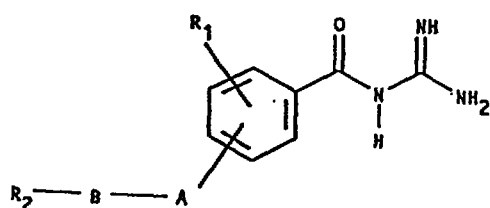
R_4 and R_4' , which may be identical or different, denote hydrogen, C_{1-4} -alkyl;

R_5 denotes hydrogen or C_{1-4} -alkyl, aryl, aralkyl;

R_6 denotes hydrogen or C_{1-4} -alkyl, aryl or aralkyl;

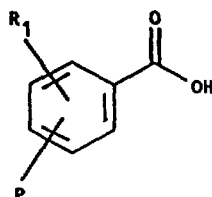
R_7 denotes hydrogen, C_{1-4} -alkyl, aryl or aralkyl.

4. Process for preparing compounds of general formula I



(I)

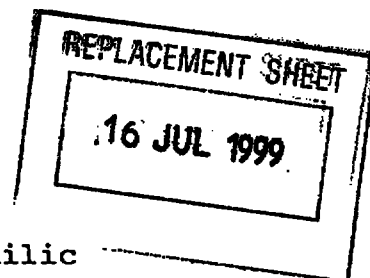
characterised in that a benzoic acid derivative of general formula II



(II)

wherein P denotes a nucleofugic leaving group

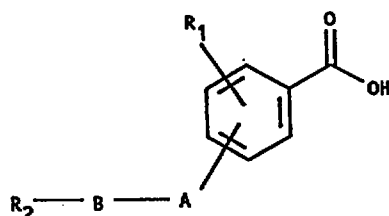




is reacted under conditions enabling nucleophilic substitution with a compound of general formula III



wherein Q denotes a leaving group which may be substituted by the electrophile, and the resulting benzoic acid derivative of general formula IV



(IV)

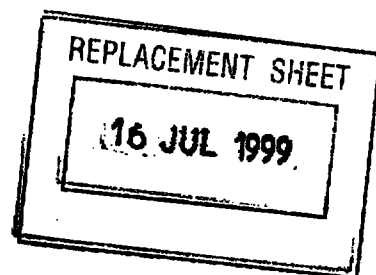
is suspended in a suitable, preferably anhydrous, solvent, preferably dimethylformamide, and mixed with N-methylmorpholine and carbonyldiimidazole (CDI) and combined with a mixture of a solution or suspension of a base, preferably sodium hydride, in a suitable anhydrous solvent, preferably dimethylformamide, with a guanidine salt, preferably guanidine hydrochloride.

5. Pharmaceutical preparation, characterised in that it contains a compound according to any one of claims 1 to 3 or an acid addition salt thereof together with pharmaceutically acceptable excipients, diluents or carriers.

6. Use of a compound according to any one of claims 1 to 3 in pharmaceutical compositions.

7. Use of a compound according to claim 6 in



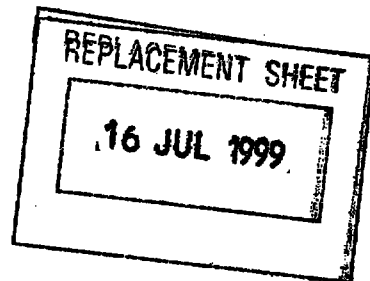


- 34 -

pharmaceutical compositions with an inhibitory effect on Na^+/H^+ exchange.

8. Use of a compound of general formula I, the stereoisomers and acid addition salts thereof as defined in claim 1 for preparing a medicament for the therapeutic treatment of ischaemia.





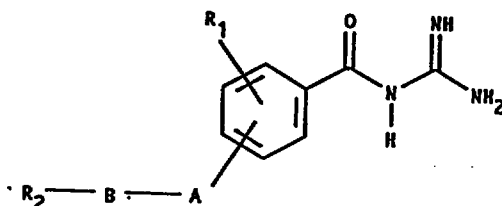
- 35 -

NOVEL BENZOYLGUANIDINE DERIVATIVES, PROCESSES FOR
PREPARING THEM AND THEIR USE IN THE PREPARATION OF
PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS

ABSTRACT

The present invention relates to novel benzoylguanidine derivatives, processes for preparing them and their use in the preparation of pharmaceutical compositions.

The novel benzoylguanidine derivatives correspond to general formula (I)



(I)

**PCT**WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales BüroINTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation ⁶: C07D 295/14, 295/18, 307/68, 333/38, 207/40, 307/50, A61K 31/495	A1	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 97/26253 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 24. Juli 1997 (24.07.97)
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP97/00177 (22) Internationales Anmeldedatum: 16. Januar 1997 (16.01.97) (30) Prioritätsdaten: 196 01 303.8 16. Januar 1996 (16.01.96) DE (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): BOEHRINGER INGELHEIM KG [DE/DE]; Postfach 200, D-55216 Ingelheim (DE). (72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): BÜRGER, Erich [DE/DE]; Leipzigstrasse 7a, D-55411 Bingen (DE). EICKMEIER, Christian [DE/DE]; Fuchsstrasse 12, D-65187 Wiesbaden (DE). ROOS, Otto [DE/DE]; Elsheimer Strasse 36, D-55270 Schwabenheim (DE).		(81) Bestimmungsstaaten: AU, BG, BR, BY, CA, CN, CZ, EE, HU, IL, JP, KR, KZ, LT, LV, MX, NO, NZ, PL, RO, RU, SG, SI, SK, TR, UA, US, UZ, VN, europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE). Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht.</i>
(54) Title: NOVEL BENZOYL GUANIDINE DERIVATIVES, PROCESS FOR THEIR PREPARATION AND THEIR USE IN THE PREPARATION OF MEDICINES (54) Bezeichnung: NEUARTIGE BENZOYLGUANIDIN-DERIVATE, VERFAHREN ZU IHRER HERSTELLUNG UND IHRE VERWENDUNG BEI DER HERSTELLUNG VON ARZNEIMITTELN (57) Abstract The present invention concerns novel benzoyl guanidine derivatives, a process for their preparation and their use in the preparation of medicines. The novel benzoyl guanidine derivatives correspond to the general formula (I). (I) (57) Zusammenfassung Die vorliegende Erfindung betrifft neuartige Benzoylguanidin-Derivate, Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung bei der Herstellung von Arzneimitteln. Die neuartigen Benzoylguanidin-Derivate entsprechen der allgemeinen Formel (I).		