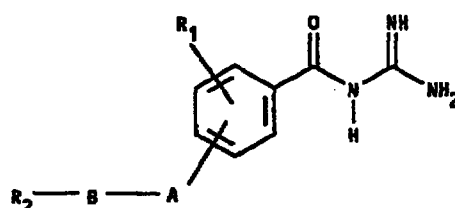


Neuartige Benzoylguanidin-Derivate, Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung bei der Herstellung von Arzneimitteln

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)

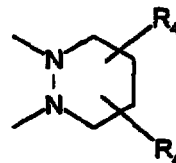
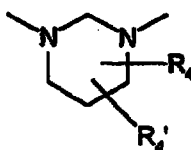
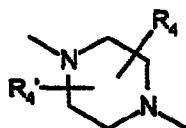
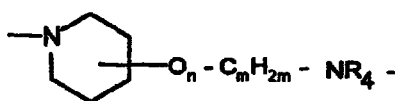
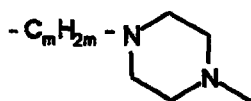
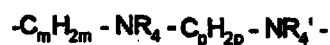
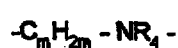


(I)

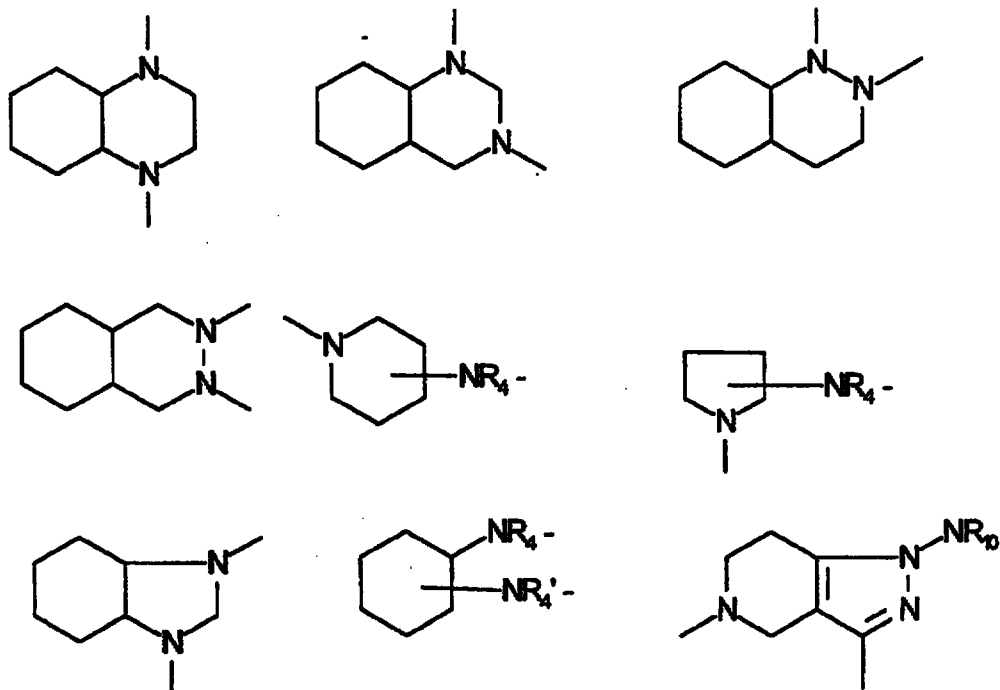
worin

R_1 R_3 - SO_2 - oder R_3 - $\text{NH} - \text{SO}_2$ -, F, Cl oder CF_3 ;

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



- 2 -



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

(-CH₂-)_a, (-CHOH-)_b, (-CO-)_c, (-CS-)_d und/oder (-NR₁₁-) und

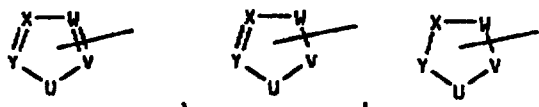
a eine ganze Zahl von 0 bis 8, vorzugsweise 1, 2, 3 oder 4,

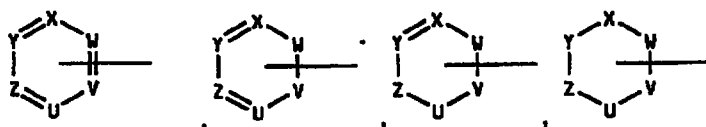
b 0, 1 oder 2, vorzugsweise 1,

c 0, 1 oder 2, vorzugsweise 1,

d 0, 1 oder 2, vorzugsweise 1;

R₂ unsubstituiertes oder substituiertes C₁-C₈-Alkyl, unsubstituiertes, substituiertes Aryl, -NR₅R₆ 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;

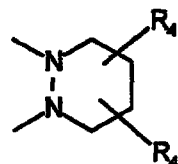
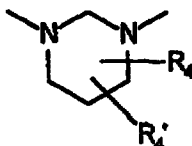
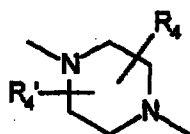
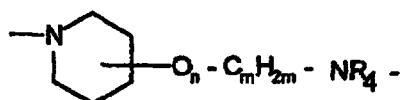
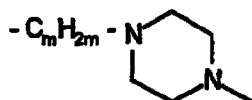
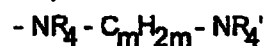
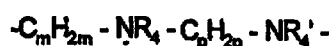
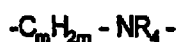
R₇ Wasserstoff, C₁-C₄-Alkyl, Aryl oder Aralkyl

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

(-CH₂-)_a, (-CHOH-)_b, (-CO-)_c, (-CS-)_d und/oder (-NR₁₁-) und

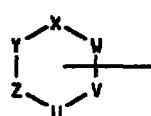
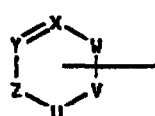
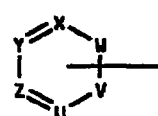
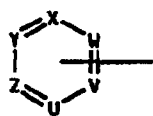
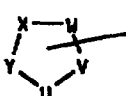
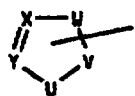
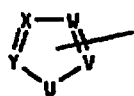
a eine ganze Zahl von 0 bis 4,

b 0 oder die ganze Zahl 1,

c 0 oder die ganze Zahl 1,

d 0 oder die ganze Zahl 1,

R₂ 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;

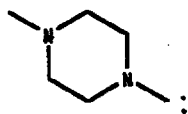
R₇ C₁-C₄-Alkyl, Aryl oder Aralkyl

bedeuten können.

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 NH₂-Funktion, die gegebenenfalls durch eine oder zwei C₁-C₈-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, Azaindonyl, Azanaphthacenyl, Azanaphthalenyl, Azaprenyl, Azatriphenylenyl, Azepinyl, Azinoindonyl, Azinopyrrolyl, Benzacridinyl, Benzazapinyl, Benzofuryl, Benzonaphththyridinyl, Benzopyranonyl, Benzopyranyl, Benzopyronyl, Benzochinolinyl, Benzochinolizinyll, Benzothiepinyl, Benzothiophenyl, Benzylisoquinolinyl, Bipyridinyl, Butyrolactonyl, Caprolactamyl, Carbazolyl, Carbolinyl, Catechinyl, Chromenopyronyl, Chromonopyranyl, Cumarinyll, Cumaronyl, Decahydrochinolinyl, Decahydrochinolonyl, Diazaanthracenyl, Diazaphenanthrenyl, Dibenzazapinyl, Dibenzofuranyl, Dibenzothiophenyl, Dichromylenyl, Dihydrofuranyl, Dihydroisocumarinyl, Dihydroisochinolinyll, Dihydropyranyl, Dihydropyridinyl, Dihydropyridonyl, Dihydropyronyl, Dihydrothiopyranyl, Diprylenyl, Dioxanthylenyll, Oenantholactamyl, Flavanyl, Flavonyl, Fluoranyl, Fluoresceinyl, Furandionyl, Furanochromanyl, Furanonyl, Furanochinolinyll, Furanyl, Furopyranyl, Furopyronyl, Heteroazulenyl, Hexahydropyrazinoisoquinolinyl, Hydrofuranyl, Hydrofuranonyl, Hydroindonyl, Hydropyranyl, Hydropyridinyl, Hydropyrrolyl, Hydrochinolinyl, Hydrothiochromenyl, Hydrothiophenyl, Indolizidinyl, Indolizinyll, Indolonyl, Isatinyl, Isatogenyl, Isobenzofurandionyl, Isobenzfuranyl, Isochromanyl, Isoflavonyl, Isoindolinyl, Isoindolobenzazapinyl, Isoindonyl, Isochinolinyl, Isochinuclidinyl, Lactamyl, Lactonyl, Maleimidyl, Monoazabenzonaphthenyl, Naphthalenyl, Naphthimidazopyridindionyl, Naphthindolizinedionyl, Naphthodihydropyranyl, Naphthofuranyl, Naphththyridinyl,

Oxepinyl, Oxindolyl, Oxolenyl, Perhydroazolopyridinyl, Perhydroindolyl, Phenanthrachinonyl, Phthalideisoquinolinyl, Phthalimidyl, Phthalonyl, Piperidinyl, Piperidonyl, Prolinyl, Parazinyl, Pyranoazinyl, Pyranoazolyl, Pyranopyrandionyl, Pyranopyridinyl, Pyranochinolinyl, Pyranopyrazinyl, Pyranyl, Pyrazolopyridinyl, Pyridinethionyl, Pyridinonaphthalenyl, Pyridinopyridinyl, Pyridinyl, Pyridocolinyl, Pyridoindolyl, Pyridopyridinyl, Pyridopyrimidinyl, Pyridopyrrolyl, Pyridochinolinyl, Pyronyl, Pyrrocolinyl, Pyrrolidinyl, Pyrrolizidinyl, Pyrroliziny, Pyrrolodioazinyl, Pyrrolonyl, Pyrrolopyrimidinyl, Pyrrolochinolonyl, Pyrrolyl, Chinacridonyl, Chinolinyl, Chinolizidinyl, Chinoliziny, Chinolonyl, Chinuclidinyl, Rhodaminyl, Spirocumaranyl, Succinimidyl, Sulpholanyl, Sulpholenyl, Tetrahydrofuranyl, Tetrahydroisochinolinyl, Tetrahydropyranyl, Tetrahydropyridinyl, Tetrahydrothiapyranyl, Tetrahydrothiophenyl, Tetrahydrothiopyranonyl, Tetrahydrothiopyranyl, Tetronyl, Thiaphenyl, Thiachromanyl, Thiadecaliny, Thianaphthenyl, Thiapyranyl, Thiapyronyl, Thiazolopyridinyl, Thienopyridinyl, Thienopyrrolyl, Thienothiophenyl, Thiepinyl, Thiochromenyl, Thiocumarinyl, Thiopyranyl, Triazaanthracenyl, Triazinoindolyl, Triazolopyridinyl, Tropanyl, Xanthenyl, Xanthonyl, Xanthidrol, Adeniny, Alloxanyl, Alloxazinyl, Anthranily, Azabenzanthrenyl, Azabenzonaphthenyl, Azanaphthacenyl, Azaphenoxazinyl, Azapurinyl, Azinyl, Azoloazinyl, Azoly, Barbituric Acid, Benzazinyl, Benzimidazolethionyl, Benzimidazolonyl, Benzisothiazolyl, Benzisoxazolyl, Benzocinnoliny, Benzodiazocinyl, Benzodioxolanyl, Benzodioxolyl, Benzopyridazinyl, Benzothiazepinyl, Benzothiazinyl, Benzothiazolyl, Benzoxazinyl, Benzoxazolinonyl, Benzoxazolyl, Cinnoliny, Depsidinyl, Diazaphenanthrenyl, Diazepinyl, Diazinyl, Dibenzoxazepinyl, Dihydrobenzimidazolyl, Dihydrobenzothiazinyl, Dihydrooxazolyl, Dihydropyridazinyl, Dihydropyrimidinyl, Dihydrothiazinyl, Dioxanyl, Dioxenyl, Dioxepinyl, Dioxinonyl, Dioxolanyl, Dioxolonyl, Dioxopiperazinyl, Dipyrimidopyrazinyl, Dithiolanyl, Dithiolenyl, Dithiolyl, Flaviny, Furopyrimidinyl, Glycocyamidinyl, Guaniny, Hexahydropyrazinoisoquinolinyl, Hexahydropyridazinyl, Hydantoinyl, Hydroimidazolyl, Hydroparazinyl, Hydropyrazolyl, Hydropyridazinyl, Hydropyrimidinyl, Imidazoliny, Imidazolyl, Imidazoquinazolinyl, Imidazothiazolyl, Indazolebenzopyrazolyl, Indoxazenyl, Inosiny, Isoalloxazinyl, Isothiazolyl, Isoxazolidinyl, Isoxazolinonyl, Isoxazolinyl, Isoxazolonyl, Isoxazolyl, Lumazinyl, Methylthyminy, Methyluracily, Morpholiny, Naphthimidazolyl, Oroticyl, Oxathianyl, Oxathiolanyl, Oxazinonyl, Oxazolidinonyl, Oxazolidinyl, Oxazolidonyl, Oxazolinonyl, Oxazoliny, Oxazolonyl, Oxazolopyrimidinyl, Oxazolyl, Perhydrocinnoliny, Perhydropyrroloazinyl, Perhydropyrrolothiazinyl, Perhydrothiazinonyl, Perimidinyl, Phenazinyl, Phenothiazinyl, Phenoxathiiny, Phenoxazinyl, Phenoxazonyl, Phthalazinyl, Piperazindionyl, Piperazinodionyl, Polyquinoxaliny, 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, Chinazolidinyl, Chinazolinonyl, Chinazolinyl, Chinoxaliny, Sultamyl, Sultinyl, Sultonyl, Tetrahydrooxazolyl, Tetrahydropyrazinyl, Tetrahydropyridazinyl, Tetrahydroquinoxaliny, Tetrahydrothiazolyl, Thiazepinyl, Thiazinyl, Thiazolidinonyl, Thiazolidinyl, Thiazolinonyl, Thiazolinyl, Thiazolobenzimidazolyl, Thiazolyl, Thienopyrimidinyl, Thiazolidinonyl, Thyminyl, Triazolopyrimidinyl, Uracilyl, Xanthinyl, Xylitolyl, Azabenzonapththenyl, 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, Thiadiazinolyl, Thiadiazolyl, Thiadioxazinyl, Thiatriazinyl, Thiatriazolyl, Thiatriazolyl, Triazepinyl, Triazinoindolyl, Triazinyl, Triazolinedionyl, Triazolinyl, Triazolyl, Trioxanyl, Triphenodioxazinyl, Triphenodithiazinyl, Trithiadiazepinyl, Trithianyl, oder Trioxolanyl 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 Äquilibrierung 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

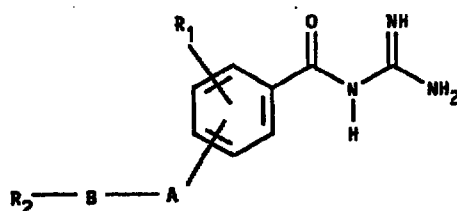
Die Zubereitung wird vorzugsweise in Aerosolbehälter gefüllt mit Dosierventil abgefüllt, der einzelne Hub wird so bemessen, daß eine Dosis von 0,5 mg abgegeben wird. Für die anderen Dosierungen des angegebenen Bereichs verwendet man zweckmäßig Zubereitungen mit höherem oder niedrigerem Wirkstoffanteil.

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

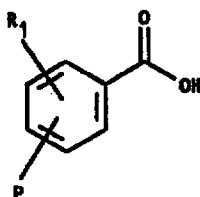
Die Bestandteile werden in üblicher Weise zu einer Salbe verarbeitet.

Die allgemeine Vorschrift zur Herstellung von Benzoylguanidinen der allgemeinen Formel I



(I)

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



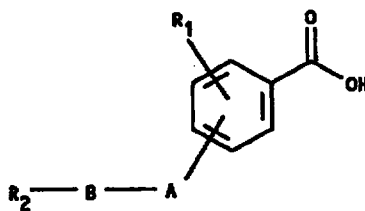
(II)

mit dem gewünschten Substituenten der allgemeinen Formel III,



(III)

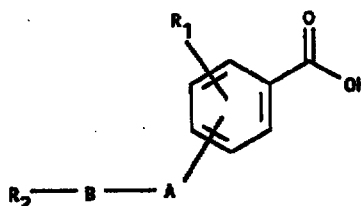
in der Q eine durch ein Elektrophil substituierbare Abgangsgruppe bedeutet, nucleophil substituiert und das resultierende Benzoesäurederivat der allgemeinen Formel IV



(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.

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



(IV)

Eine Reihe geeigneter Methoden zur Herstellung von aktivierten Carbonsäurederivaten auf der Basis der Benzoesäurederivate 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 Benzoesäurederivate der Formel IV sind bekannt und in der Literatur beschrieben. Die bislang unbekannten Verbindungen der Formel IV können nach literaturbekannten Methoden hergestellt werden.

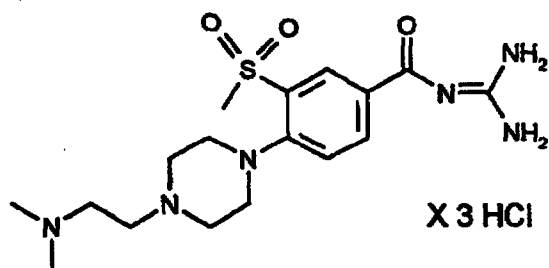
Die entsprechenden Benzoesäuren erhält man so beispielsweise durch Umsetzung der entsprechend substituierten Piperazine mit 4-Chlor-3-methylsulfonylbenzoesäure, wobei in 4-Stellung nucleophil substituiert wird. Dazu werden 10 mM 4-Chlor-3-methylsulfonylbenzoesäure und 50 mM Piperazin 4 h unter Inertgas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

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:

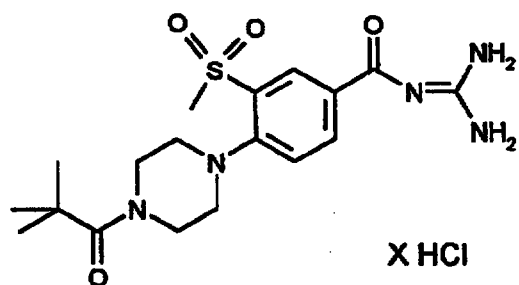
Beispiel 1:

Schmp.: > 250°C



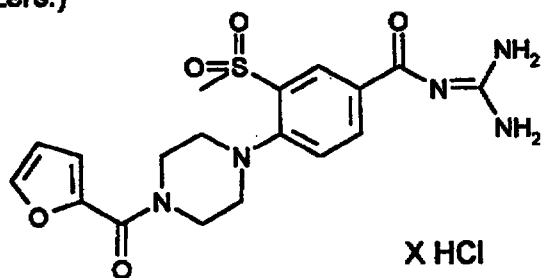
Beispiel 2:

Schmp.: 220-222°C (Zers.)



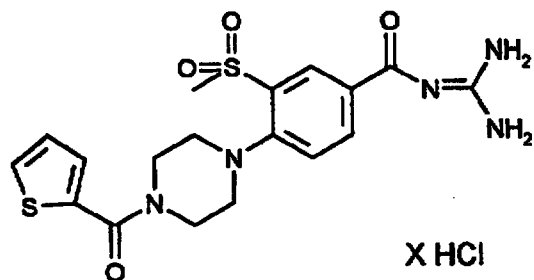
Beispiel 3:

Schmp. : 175-177°C (Zers.)



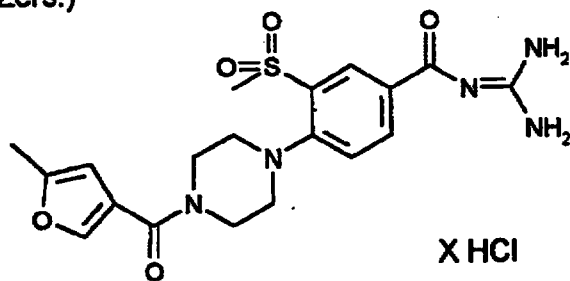
Beispiel 4:

Schmp.: >250°C



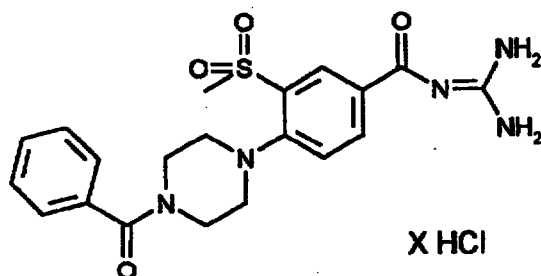
Beispiel 5:

Schmp.: 207-210°C (Zers.)



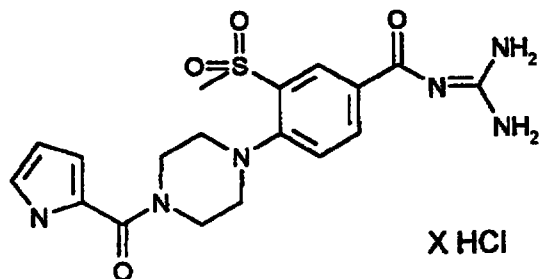
Beispiel 6:

Schmp.: 170-173°C:



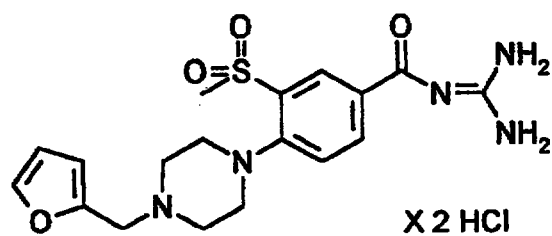
Beispiel 7:

Schmp.: 170°C (Zers.)



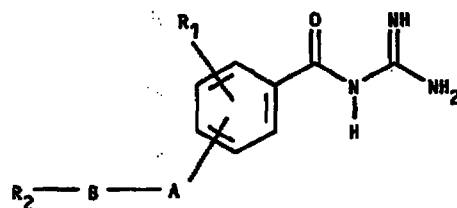
Beispiel 8:

Schmp.: 243°C (Zers.)



Patentansprüche

1. Benzoylguanidin-Derivate der allgemeinen Formel (I)

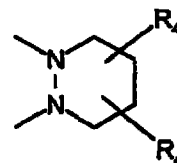
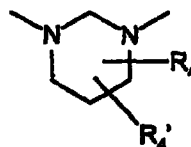
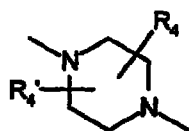
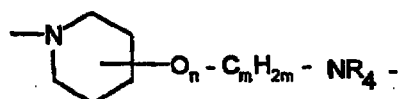
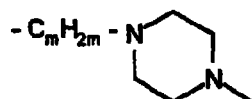
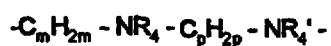
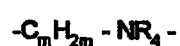


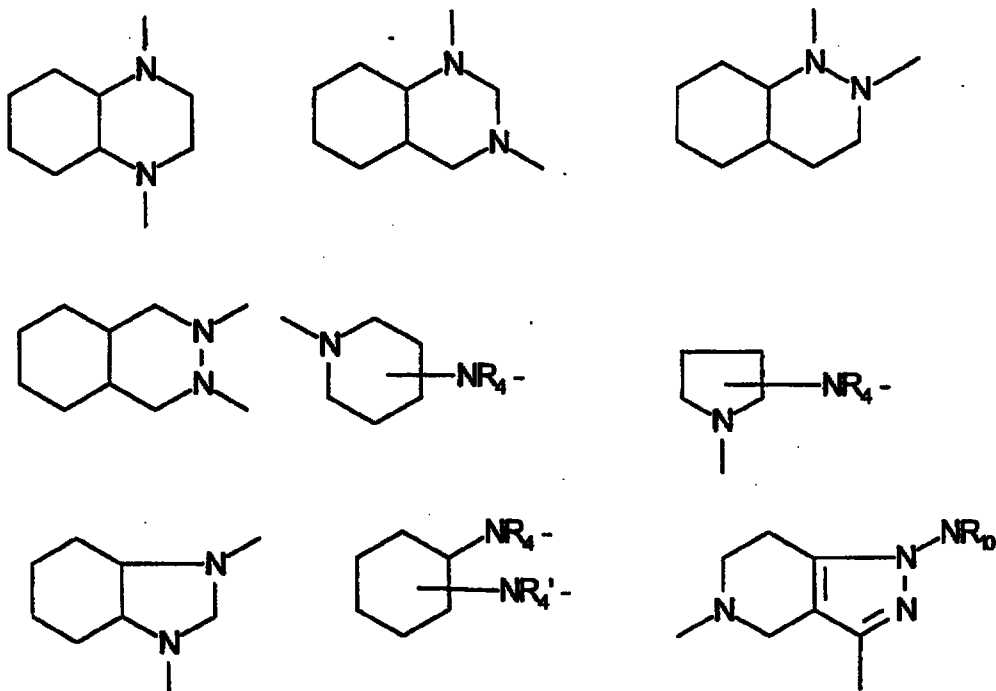
(I)

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

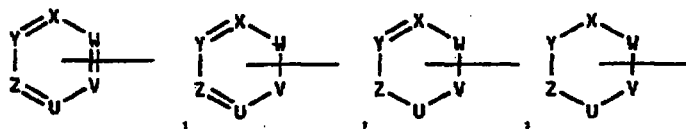
a eine ganze Zahl von 0 bis 8, vorzugsweise 1, 2, 3 oder 4,

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.

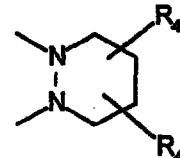
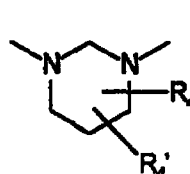
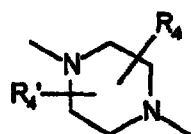
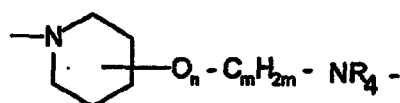
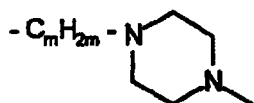
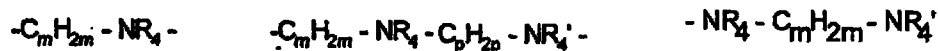
2. Benzoylguanidin-Derivate der allgemeinen Formel (I) gemäß Anspruch 1, worin

R₁ R₃-SO₂ - oder R₃ - NH - SO₂ -;

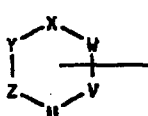
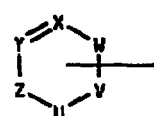
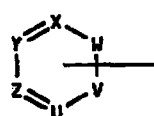
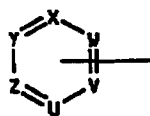
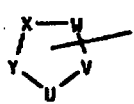
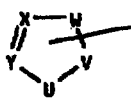
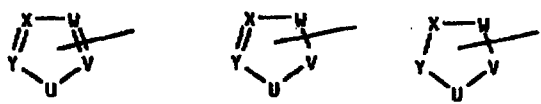
A für eine der zweibindigen, stets über ein Stickstoffatom an das Benzoylguanidinsystem gebundenen Gruppen



* 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;

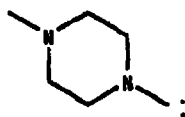
R₇ C₁-C₄-Alkyl, Aryl oder Aralkyl

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;

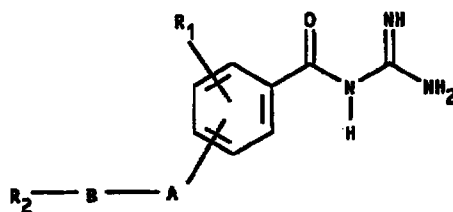
R₅ Wasserstoff oder C₁-C₄-Alkyl, Aryl, Aralkyl;

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

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

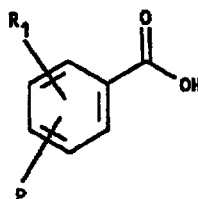
bedeuten können.

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



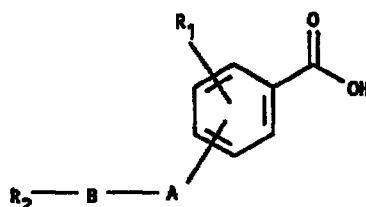
(II)

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.

