

# PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(19)  
ČESKÁ  
REPUBLIKA



ÚŘAD  
PRŮMYSLOVÉHO  
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **11.10.2000**  
(32) Datum podání prioritní přihlášky: **26.10.1999**  
(31) Číslo prioritní přihlášky: **1999/19951418**  
(33) Země priority: **DE**  
(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **11.09.2002**  
(Věstník č. 9/2002)  
(86) PCT číslo: **PCT/EP00/09977**  
(87) PCT číslo zveřejnění: **WO01/30750**

(21) Číslo dokumentu:

**2002 - 1354**

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. <sup>7</sup>:

**C 07 C 317/44**

**C 07 C 315/04**

(71) Přihlašovatel:

**MERCK PATENT GMBH, Darmstadt, DE;**

(72) Původce:

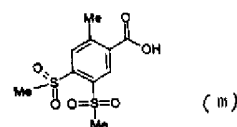
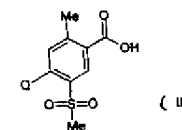
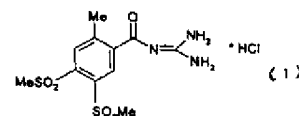
**Gericke Rolf, Seeheim, DE;**  
**Baumgarth Manfred, Darmstadt, DE;**  
**Bender Hans Markus, Ostermünchen, DE;**  
**Ladstetter Bernhard, Ostermünchen, DE;**

(74) Zástupce:

**Matějka Jan JUDr., Národní 32, Praha, 11000;**

(54) Název přihlášky vynálezu:

**Způsob přípravy N-(4,5-bis-methansulfonyl-2-methylbenzoyl)guanidinhydrochloridu**



(57) Anotace:

N-(4,5-bis-Methansulfonyl-2-methylbenzoyl)guanidinhydrochlorid obecného vzorce I, kde znamená Me methylovou skupinu a jeho hydrochloridhydrát se připravuje tak, že nejdřív reakcí výchozí sloučeniny obecného vzorce II, kde znamená Me methylovou skupinu a Q atom fluoru nebo chloru, v nukleofilní substituci na aktivovaném aromátu s methylsulfinátem se zavádí 4-methansulfonylová skupina v jednostupňové reakci, ve druhém stupni se převádí sloučenina obecného vzorce III na chlorid kyseliny a nechává se reagovat s guanidinem za získání N-(4,5-bis-methansulfonyl-2-methylbenzoyl)guanidinu a ve třetím stupni se reakcí ve vodné kyselině chlorovodíkové získá hydrochlorid obecného vzorce I a/nebo se sloučenina převádí na hydrochloridhydrát.

01-984-02-Ma

Způsob přípravy N-(4,5-bis-methansulfonyl-2-methylbenzoyl)-  
guanidinhydrochloridu

Oblast techniky

Vynález se týká N-(4,5-bis-methansulfonyl-2-methylbenzoyl)guanidinhydrochloridhydrátu a také způsobu přípravy N-(4,5-bis-methansulfonyl-2-methylbenzoyl)guanidinhydrochloridu a hydrochloridhydrátu. N-(4,5-bis-Methansulfonyl-2-methylbenzoyl)guanidinhydrochloridhydrát je NHE-1 selektivní  $\text{Na}^+/\text{H}^+$ -antiporterový brzdíč.

Dosavadní stav techniky

Sulfonylbenzoylguanidiny jsou známy a jsou popsány například v evropském patentovém spise číslo EP 0 758644 A1. Popsané látky jsou inhibitory buněčného  $\text{Na}^+/\text{H}^+$ -antiporteru, to znamená, že to jsou účinné látky, které brzdí mechanismus výměny  $\text{Na}^+/\text{H}^+$  v buňkách (Düsing a kol., Med. Klin. 87, str. 367 až 384, 1992) a tím představují antiarrhythmika, která jsou obzvláště vhodná k ošetřování arrhythmii, ke kterým dochází v důsledku nedostatku kyslíku.

Tyto sloučeniny mají dobré kardioprotektivní působení a hodí se proto obzvláště pro ošetřování akutního infarktu myokardu, pro profylaxi infarktu a pro ošetřování po infarktu, pro ošetřování chronické nedostatečnosti srdce a pro ošetřování anginy pectoris. Kromě toho jsou sloučeniny vhodné pro ošetřování všech patologických hypoxických a ischemických poškození, takže se jich může používat pro ošetřování primárně a sekundárně způsobených onemocnění. Sloučeniny jsou vhodné rovněž pro preventivní ošetřování.

07.05.02

Na základě chránícího působení těchto sloučenin při patologických hypoxických nebo ischemických situacích jsou založeny další možnosti použití při chirurgických zákrocích k ochraně dočasně méně zásobovaných orgánů, při transplantacích orgánů k ochraně odebíraných orgánů, při angioplastických cévních nebo srdečních zásazích, při ischemiích nervového systému, při terapii šokových stavů a k preventivnímu bránění esenciální hypertonie.

Kromě toho se může těchto sloučenin používat jako terapeutických činidel při onemocněních podmíněných buněčnou proliferací, jako jsou arteriosklerosa, diabet a diabetické pozdní komplikace, nádorová onemocnění, fibrotická onemocnění zvláště plic, jater a ledvin, jakož také hypertrofie a hyperplasie orgánů. Nadto jsou tyto sloučeniny vhodné k diagnostickému použití při zjišťování onemocnění, která jsou doprovázena zvýšenou aktivitou  $\text{Na}^+/\text{H}^+$  antiporteru, například v erythrocytech, thrombocytech nebo leukocytech.

Sloučeniny se proto mohou používat jako léčiva v humánní a ve veterinární medicíně. Kromě toho se mohou používat jako meziprodukty pro výrobu dalších léčivě účinných látek.

Proto je úkolem vynálezu vyhledat vysoce účinné sloučeniny s velmi dobrými orálními resorpčními charakteristikami.

Jakožto vynikajícímě vhodná a vysoce účinná látka vykryštoval N-(4,5-bis-methansulfonyl-2-methylbenzoyl)guanidinhydrochloridhydrát, který se vyznačuje obzvláště dobrou orální resorpční charakteristikou. N-(4,5-bis-Methansulfonyl-2-methylbenzoyl)guanidinhydrochloridhydrát se proto s výhodou podává v orální formě.

Resorpce ze zažívacího traktu po orálním podání se může vypočítat na základě porovnání v krevní plasmě stanovených

07.05.00

koncentrací podané účinné látky po orálním a po intravenózním podání (normou stanovené dávky  $AUC_{po}/AUC_{iv}$  [AUC je plocha pod křivkou]). Krysa vykazuje resorpční kvótu 98% (po orálním podání radioaktivně značené látky). V případě psa se zjistila biologicky dostupná dávka hydrochloridhydrátu 88 až 99 %, v případě dvou opic 75 a 96 %. Jelikož resorpční kvóta je alespoň stejná nebo větší než biologická dostupnost, doložila se také v případě těchto zvířat velmi dobrá resorpce.

#### Podstata vynálezu

Podstatou vynálezu je tedy N-(4,5-bis-methansulfonyl-2-methylbenzoyl)guanidinhydrochloridhydrát a vynález je považován za výběrový vynález k evropskému patentovému spisu číslo EP 0 758644.

Jelikož je uvedená sloučenina mnohaslibná, je velký zájem o způsob její přípravy. Způsob přípravy volné N-(4,5-bis-methansulfonyl-2-methylbenzoyl)guanidinové báze a jejích analogů je popsán ve shora uvedeném evropském patentovém spise číslo EP 0 758644 A1.

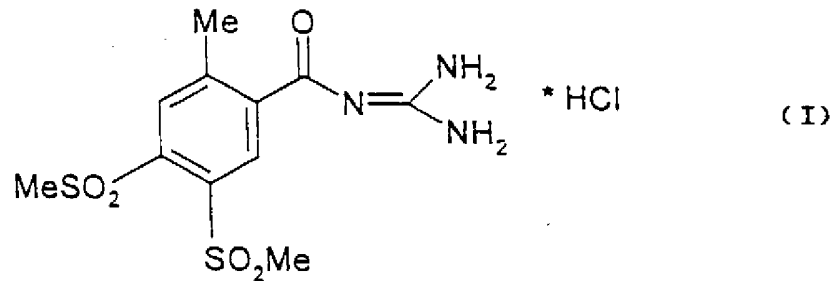
Znamé způsoby přípravy zahrnují však četné jednotlivé kroky se zčásti neuspokojivými výtěžky a také s reakčními podmínkami, které zatěžují životní prostředí a jsou nebezpečné, jako jsou například reakce s methylkarkaptanem nebo oxidace thioetheru na sulfon.

Je proto zájem na tom nalézt zlepšené způsoby přípravy N-(4,5-bis-methansulfonyl-2-methylbenzoyl)guanidinu, jeho hydrochloridu a hydrochloridhydrátu.

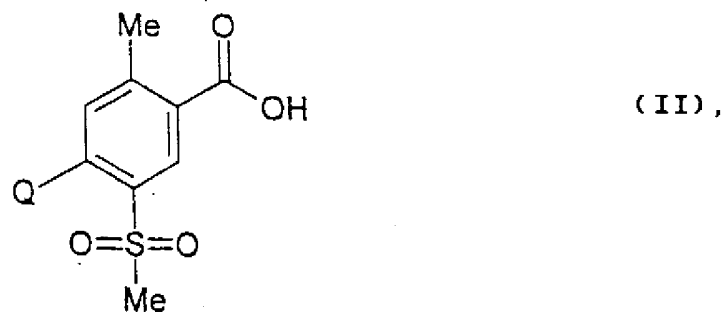
Je rovněž úkolem vynálezu nalézt novou variantu přípravy  $Na^+/H^+$  antiporteru, která by byla kratší a efektivnější než ze stavu techniky známé způsoby.

07.05.02

Způsob přípravy benzoylguanidinového derivátu N-(4,5-bis-methansulfonyl-2-methylbenzoyl)guanidinhydrochlorid obecného vzorce I

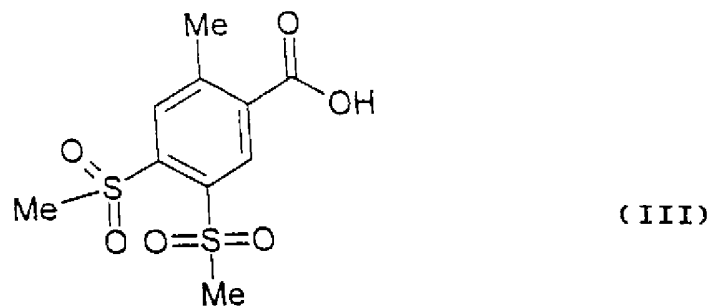


kde znamená Me methylovou skupinu a jeho hydrochloridhydrátu, spočívá podle vynálezu v tom, že nejdřív reakcí výchozí sloučeniny obecného vzorce II



kde znamená Me methylovou skupinu a Q atom fluoru nebo chloru, v nukleofilní substituci na aktivovaném aromátu s methansulfonátem se zavádí 4-methansulfonylová skupina jednostupňovou reakcí,

ve druhém kroku se převádí sloučenina obecného vzorce III



07.05.00

na chlorid kyseliny a nechává se reagovat s guanidinem za získání N-(4,5-bis-methansulfonyl-2-methylbenzoyl)guanidinu,

a ve třetím kroku se reakcí ve vodné kyselině chlorovodíkové získá hydrochlorid obecného vzorce I a/nebo se sloučenina převádí na hydrochloridhydrát.

Příprava výchozí sloučeniny obecného vzorce II se daří například ze 2-brom-5-chlortoluolu halogen-kovovou výměnou a zpracováním oxidem uhličitým na 4-chlor-2-methylbenzoovou kyselinu a následnou reakcí 4-chlor-2-methylbenzoové kyseliny s chlorsulfonovou kyselinou, se siřičitanem sodným a s methyljodidem se získá 4-chlor-2-methyl-5-methylsulfonylbenzoová kyselina nebo reakcí 2-brom-5-chlortoluolu s methansulfonovou kyselinou a s thionylchloridem v reakci charakteru Friedel-Craftsovy reakce v přítomnosti Friedel-Craftsova katalyzátoru se získá 4-chlor-2-methyl-4-methylsulfonylfenylbromid a následnou výměnou bromu za karboxylovou skupinu palladiem katalyzovanou karbonylační reakcí v autoklávu za zvýšeného tlaku a za zvýšené teploty se získá 4-chlor-2-methyl-5-methylsulfonylbenzoová kyselina. Volené reakční podmínky jsou popsány v literatuře (například ve standardních publikacích jako Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Georg-Thieme Verlag, Stuttgart). Přitom se může také používat z literatury o sobě známých, zde blíže nepopisovaných variant způsobů přípravy sloučenin obecného vzorce II.

Methansulfinát je sůl methansulfinové kyseliny s alkalickým kovem, zvláště methansulfinát sodný nebo draselný nebo s kovem alkalické zeminy zvláště methansulfinát vápenatý nebo hořečnatý. Obzvláště s výhodou se používá methansulfinát sodný.

Reakce sloučeniny obecného vzorce II s methansulfinátem, s výhodou methansulfinátem sodným se provádí podobně jako popsal A. Ulman a kol., J. Org. Chem. 54, str. 4691 až 4692,

07.05.00

1989. Reakce se s výhodou provádí v polárním rozpouštědle při teplotě 10 až 200 °C, s výhodou 50 až 180 °C a především při teplotě 80 až 140 °C. Jakožto obzvláště výhodná rozpouštědla se uvádějí dimethylsulfoxid (DMSO), N,N-dimethylformamid (DMF) nebo 1-methyl-2-pyrrolidon (NMP) a především DMF a NMP. Methansulfinát se zpravidla používá v nadbytku. Za uvedených reakčních podmínek se získá výlučně 4,5-bis-methansulfonyl-2-methylbenzoová kyselina obecného vzorce III.

Guanidace sloučeniny obecného vzorce III ve kroku 2 není omezena na použití chloridu kyseliny, při kterém se například nechává reagovat sloučenina obecného vzorce III s thionylchloridem na chlorid kyseliny a dále s guanidinem. Jsou četné způsoby známé z literatury, které umožňují zavedení guanidinoskupiny (například standardní publikace Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Georg-Thieme Verlag, Stuttgart).

Například pro guanidaci v kroku 2 se nechává reagovat volná kyselina obecného vzorce III s N-(benzyloxykarbonyl)guanidinem, přičemž následující odštěpení benzyloxykarbonylové ochránící skupiny (symbol Z) uvolňuje guanidinoskupinu způsobem podle DE 199 19 349. Způsob přípravy benzyloxykarbonylguanidinu popsal M. Goodman a kol. (zveřejněná PCT Int. Appl. číslo WO 98/52917, 1998), K. Nowak (Rocz. Chem. 43, str. 231 až 232, 1969) nebo R. Krug a K. Nowak Rocz. Chem. 41, str. 1087 až 1091, 1967). Kopulace se provádí známým způsobem, který popsal Mukaiyama (Mukaiyama, Angew. Chem., Int. Ed. Engl. 18, str. 707 až 721, 1979). Odštěpení Z-ochránící skupiny katalytickou hydrogenací se může provádět o sobě známým způsobem (T. W. Greene, P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Chemistry, 2. vydání, Wiley, New York 1991; a P.J. Kocienski, Protecting Groups, 1. vydání, Georg-Thieme Verlag, Stuttgart - New-York, 1994).

V krocích 1 a 2 podle vynálezu připravená N-(4,5-bis-

07.05.00

-methansulfonyl-2-methylbenzoyl)guanidinová zásada se může také použitím jiných kyselin než kyseliny chlorovodíkové převádět na sůl způsoby známými z literatury. V úvahu přicházející kyseliny jsou uvedeny v evropském patentovém spise číslo EP 0 758644.

Způsobem popsaným v evropském patentovém spise číslo EP 0 758644 pro přípravu sulfonylbenzoylguanidinů se zavádí ke karboxylové skupině v poloze para stojící sulfonylová skupina prostřednictvím nukleofilní výměny halogen-alkylsírny vedle následné oxidace získaného thiofenoletu.

Způsobem podle vynálezu se zavádí sulfonylová skupina v poloze para jednostupňovým reakčním krokem. Počet kroků přípravy a s tím spojené výrobní náklady se snižují. Kromě toho odpadá reakce s methylmerkpatanem a rovněž oxidace, která vyžaduje v provozním měřítku obzvláštní technická bezpečnostní opatření v důsledku možnosti vytváření peroxykyseliny.

Způsob podle vynálezu je tedy efektivním způsobem přípravy N-(4,5-bis-methansulfonyl-2-methylbenzoyl)guanidinhydrochloridu a jeho hydrochloridhydrátu, který je výrazně zlepšen oproti způsobům známým ze stavu techniky jak se zřetelem na počet kroků přípravy tak se zřetelem na celkové výtěžky.

I bez dalších výkladů se předpokládá, že pracovník v oboru může shora uvedené v nejširší míře využívat. Dále popsaná výhodná provedení neznamenaají jakékoliv omezení vynálezu. Vynález objasňují, nijak však tedy neomezují následující příklady praktického provedení. Teploty se uvádějí vždy ve °C.

## Příklady provedení vynálezu

### Příklad 1

#### 1. Příprava 4,5-bis-methansulfonyl-2-methylbenzoové kyseliny

Rozpustí se 6 kg 4-chlor-2-methyl-5-(methylsulfonyl)benzoové kyseliny při teplotě místnosti (25 °C) v 15 l N,N-dimethylformamidu (DMF) a roztok se zahřeje na teplotu 50 °C. Do roztoku se přidá 3,6 kg methansulfinátu sodného. Vnitřní teplota se pak zvýší na 120 °C a směs se míchá při této teplotě po dobu dvou dnů, načež se po 24 hodinách ještě jednou přidá 3 kg methansulfinátu sodného. Po vychladnutí na 25 °C se reakční roztok vnese do 40 l vody a přidá se 300 g aktivního uhlí a 1 kg křemeliny. Filtrát se smíchá se 5 l ledu a přikape se 3,5 l koncentrované kyseliny chlorovodíkové (hodnota pH = 1). Překrystalováním ze 2-propanolu se získá 3,8 kg 4,5-bis-methansulfonyl-2-methylbenzoové kyseliny o teplotě tání 234 až 235 °C.

#### 2. Příprava N-(4,5-bis-methansulfonyl-2-methylbenzoyl)guanidinu

##### 2.1 Příprava chloridu kyseliny

Předloží se 15 l thionylchloridu o teplotě 40 °C a smíchá se s 50 ml DMF. Za míchání se 3,8 kg 4,5-bis-methansulfonyl-2-methylbenzoové kyseliny pomalu vnese a míchá se za teploty varu po dobu jedné hodiny. Po ochlazení se nadbytek thionylchloridu odtáhne a zbytek se několikrát společně destiluje s 5 l toluolu. Získá se 4,5-bis-methansulfonyl-2-methylbenzoylchlorid, který se jako surový produkt nechá dále reagovat.

## 2.2. Příprava guanidinu

Rozpustí se 1,4 kg sodíku v prostředí chránícího plynu v 15 l vroucího methanolu a zředí se dalšími 10 l methanolu. Do roztoku ochlazeného na teplotu 20 až 22 °C se přidá 5,9 kg guanidiniumhydrochloridu a míchá se po dobu jedné hodiny. Vzniklý chlorid sodný se odfiltruje a roztok se zahustí. Zbytek se společně destiluje s toluolem, načež se vyjme do 10 l DMF.

## 2.3. Příprava N-(4,5-bis-methansulfonyl-2-methylbenzoyl)guanidinu

Do roztoku guanidinu, získaného podle odstavce 2.2, se přikape při teplotě 12 °C roztok 4,5-bis-methansulfonyl-2-methylbenzoylchloridu, připraveného podle odstavce 2.1, v 5 l DMF. Reakční směs se míchá po dobu 5 hodin při teplotě 20 °C a pomalu se smísí se 45 l studené vody (0 až 5 °C). Vyloučené krystaly se odfiltrují a promyjí se ledovou vodou, acetonitrilem a diethyletherem. Surové krystaly se rozpustí za horka v 315 l směsi acetonitril/voda (20:1). Roztok se zpracuje 200 g aktivního uhlí, zfiltruje se a ochladí se na 0 °C. Získá se N-(4,5-bis-methansulfonyl-2-methylbenzoyl)guanidin jakožto acetonitrilový adukt ve výtěžku 64,8% o teplotě tání 233 až 234 °C.

## 3.1. Příprava N-(4,5-bis-methansulfonyl-2-methylbenzoyl)guanidinhydrochloridhydrátu

Suspenduje se 2,7 kg N-(4,5-bis-methansulfonyl-2-methylbenzoyl)guanidinu při teplotě 60 °C ve 25 l vody a přidá se 10,6 l 1N roztoku kyseliny chlorovodíkové. Při zahřátí na teplotu 80 °C se získá čirý roztok. Roztok se nechá pomalu vychladnout, přičemž při teplotě 50 °C začne krystalizace. Získá se N-(4,5-bis-methansulfonyl-2-methylbenzoyl)guanidinhydro-

07.05.02

chloridhydrát ve výtěžku 97% o teplotě tání 181 až 188 °C.

### 3.2. Příprava N-(4,5-bis-methansulfonyl-2-methylbenzoyl)guanidinhydrochloridu

Podle odstavce 3.1 získaný N-(4,5-bis-methansulfonyl-2-methylbenzoyl)guanidinhydrochlorid se suší ve vakuu při teplotě 120 °C až do konstantní hmotnosti. Získá se N-(4,5-bis-methansulfonyl-2-methylbenzoyl)guanidinhydrochlorid.

### 3.3. Příprava N-(4,5-bis-methansulfonyl-2-methylbenzoyl)guanidinhydrochloridu

Suspenduje se 2,7 kg N-(4,5-bis-methansulfonyl-2-methylbenzoyl)guanidinu při teplotě 60 °C ve 25 l ethanolu a přidá se 10,6 l 1N roztoku kyseliny chlorovodíkové. Při zahřátí na teplotu 80 °C se získá čirý roztok. Roztok se nechá pomalu vychladnout, přičemž při teplotě 50 °C začne krystalizace. Získá se N-(4,5-bis-methansulfonyl-2-methylbenzoyl)guanidinhydrochlorid, který se suší při teplotě 60 °C až do konstantní hmotnosti. Získá se N-(4,5-bis-methansulfonyl-2-methylbenzoyl)guanidinhydrochlorid.

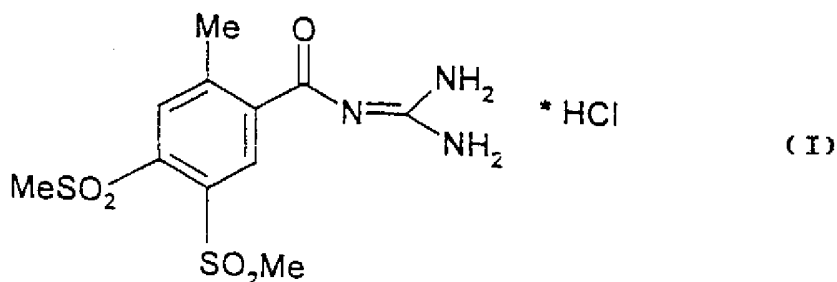
#### Průmyslová využitelnost

Zjednodušený způsob výroby N-(4,5-bis-methansulfonyl-2-methylbenzoyl)guanidinhydrochloridhydrátu vhodného pro výrobu farmaceutických prostředků.

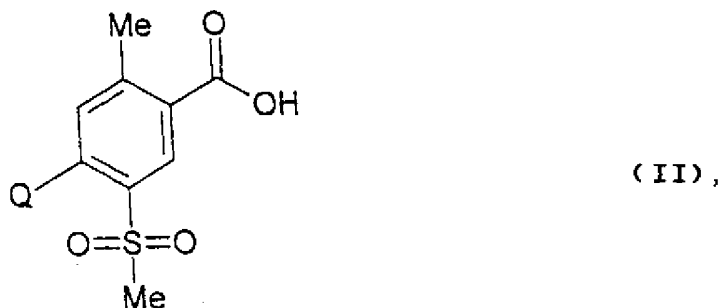
P A T E N T O V É   N Á R O K Y

1.        N-(4,5-bis-Methansulfonyl-2-methylbenzoyl)guanidinhydrochloridhydrát.

2.        Způsob přípravy N-(4,5-bis-methansulfonyl-2-methylbenzoyl)guanidinhydrochloridu obecného vzorce I



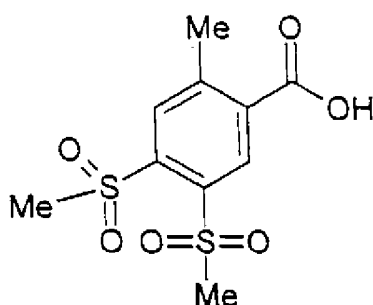
kde znamená Me methylovou skupinu a jeho hydrochloridhydrátu, vyznačující se tím, že nejdřív reakcí výchozí sloučeniny obecného vzorce II



kde znamená Me methylovou skupinu a Q atom fluoru nebo chloru, v nukleofilní substituci na aktivovaném aromátu s methansulfonátem se zavádí 4-methansulfonylová skupina jednostupňovou reakcí,

ve druhém kroku se převádí sloučenina obecného vzorce III

07.05.02



(III)

na chlorid kyseliny a nechává se reagovat s guanidinem za získání N-(4,5-bis-methansulfonyl-2-methylbenzoyl)guanidinu,

a ve třetím kroku se reakcí ve vodné kyselině chlorovodíkové získá hydrochlorid obecného vzorce I a/nebo se sloučenina převádí na hydrochloridhydrát.

3. Způsob podle nároku 2, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se v prvním kroku používá methansulfinát sodný.

4. Způsob podle nároku 2 nebo 3, v y z n a č u j í c í s e t í m, že v prvním kroku používá polární rozpouštědlo.

5. Způsob podle nároku 2 až 4, v y z n a č u j í c í s e t í m, že v prvním kroku se nastavuje teplota na 80 až 140 °C.