

Eljárás szulfonilbenzoidguanidinium sók előállítására

KIVONAT

1. A találmány tárgya eljárás (I) általános képletű vegyületek savaddíciós sóinak előállítására - a képletben R^1 , R^2 és R^3 jelentése egymástól függetlenül 1-12 szénatomos alkilcsoport - oly módon, hogy az A lépésben egy (II) általános képletű vegyületet - a képletben R^1 és R^2 jelentése a fenti, X jelentése F, Cl, Br, alkil- vagy arilszulfonát vagy perfluoralkilszulfonát-csoport - ismert módon (III) általános képletű észterre alakítanak - a képletben R^1 , R^2 és X jelentése a fenti és R^4 jelentése 1-10 szénatomos alkilcsoport - , majd a B lépésben a kapott vegyületet alkilszulfonát jelenlétében (IV) általános képletű vegyületté alakítják - a képletben R^1 , R^2 , R^3 és R^4 jelentése a fenti - , majd a kapott vegyületet a C lépésben guanidinnel reagáltatják, így nyerik a megfelelő (I) általános képletű vegyületet, majd a D lépésben a kapott vegyületet alkalmas savval reagáltatják a savaddíciós só kialakítására.

(I), (II), (III), (IV)

R¹



DANUBIA Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft.
Budapest

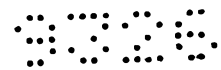
Eljárás szulfonilbenzoilguanidinium sók előállítására

A találmány szulfonilbenzoilguanidinium sók előállítási eljárására vonatkozik.

Közelebbről, a találmány (I) általános képletű vegyületek savaddíciós sóinak előállítására vonatkozik, amely képletben

R^1 , R^2 és R^3 jelentése egymástól függetlenül 1-12 szénatomos alkilcsoport. A találmány szerinti eljárásnál az A lépésben egy (II) általános képletű vegyületet - a képletben R^1 és R^2 jelentése a fenti, X jelentése F, Cl, Br, alkil- vagy arilszulfonát vagy perfluoralkilszulfonát-csoport - ismert módon (III) általános képletű észterré alakítunk - a képletben R^1 , R^2 és X jelentése a fenti és R^4 jelentése 1-10 szénatomos alkilcsoport - , majd egy B lépésben a kapott vegyületet alkilszulfínát jelenlétében (IV) általános képletű vegyületté alakítjuk - a képletben R^1 , R^2 , R^3 és R^4 jelentése a fenti - , majd a kapott vegyületet egy C lépésben guanidinnel reagáltatjuk, így nyerjük a megfelelő (I) általános képletű vegyületet, majd egy D lépésben a kapott vegyületet alkalmas savval reagáltatjuk, így nyerjük a savaddíciós sókat.

A szulfonilbenzoilguanidinek ismertek és például az EP 758 644 A1 számú szabadalmi leírásban vannak ismertetve. Ezek a vegyületek gátolják a celluláris Na^+/H^+ antiprotert, azaz hatóanyagok, amelyek gátolják az Na^+/H^+ csere mechanizmust



a sejtekben (Düsing és m társai, Med. Klin. 1992, 87, 367-384), és ennek következtében jó anti-aritmiás szerek és különösen alkalmasak oxigénhiány következtében fellépő aritmia kezelésére.

A találmány szerinti anyagok jó kardioprotektív hatásúak és így módon különösen alkalmasak akut myocardialis infarktus kezelésére, infarktus megelőzésére, infarktus utáni kezelésre, krónikus szívelégtelenség, valamint angina pectoris kezelésére. Továbbá, elhárítanak minden patológiás, hypoxiás és ischemiás károsodást és így lehetővé teszik az ezek által primer vagy sekunder módon kiváltott betegségek kezelését. A hatóanyagok rendkívül alkalmasak továbbá preventív alkalmazásra.

A találmány szerinti anyagok a patológiás, hypoxiás és ischemiás helyzetekben kifejtett protektív hatása révén alkalmasak továbbá sebészeti beavatkozásoknál az átmenetileg csökkent felhasználású szervek védelmére, szerv transzplantációnál az eltávolított szervek védelmére, érsebészeti vagy szív beavatkozásoknál, az idegrendszer ischemiás károsodásánál, sokkos állapotok terápiájánál, valamint esszenciális hypertonia megelőzésére történő alkalmazásra.

A találmány szerinti vegyületek továbbá alkalmazhatók terápiás szerként a sejt proliferáció által kiváltott betegségeknél, így például a következők esetében: arteriosclerosis, diabetes és diabetes által kiváltott komplikációk, daganatos betegségek, fibrotikus betegségek, különösen a tüdő, máj és vese betegségei, valamint szervi hypertrophia és hyperplazia. Továbbá a vegyületek alkalmasak diagnosztikai felhasználásra az Na^+/H^+ antiporter megnövekedett aktivitásával összefüggő betegségek



felismerésére, például eritrocitáknál, trombocitáknál vagy leukocitáknál.

A fentiek alapján a találmány szerinti vegyületek alkalmazhatók gyógyszer hatóanyagként a humán és állatgyógyászatban, továbbá használhatók intermediereként további gyógyszer hatóanyagok előállításánál.

Az (I) általános képletű vegyületet előállíthatjuk például az EP 758 644 számú szabadalmi leírás szerint. Ez az eljárás a megfelelő aromás karbonsav gyűrűbe történő alkilszulfonsav-csoport bevezetésén alapszik, több különálló lépésből áll és bizonyos esetekben nem kielégítő a kihozatal. Az ismert eljárásoknál továbbá olyanok a reakciókörülmények, amik hátrányosak ipari termelésnél. Így például az alkilszulfon-csoport aromás karbonsav gyűrűbe történő bevitele, amelyet az alkalmas lehasadócsoportok alkilszulfánok nukleofil szubsztitúciójával, majd ezt követően oxidációval végzünk, problematikus az alkilszulfánok hosszantartó és extrém kellemetlen szagának következtében, még akkor is, ha ezek csak kis mennyiségben szabadulnak fel.

Az alkilszulfonil-csoportok aromás karbonsav gyűrűbe alkalmas lehasadócsoport nukleofil szubsztitúciója révén történő bevitelénél legalább 120°C hőmérséklet szükséges még erősen poláros oldószer alkalmazása esetén is, a megfelelő reakciósebesség biztosítása érdekében. Megfigyelték, hogy bár kis mértékű bomlási reakció végbemegy ebben hőmérséklet tartományban, ez jelentős mértékben megnövekszik magasabb hőmérsékleten és a reakció igen exoterm. A nagy mennyiségű hő felszabadulása miatt nagy mennyiségek esetén igen nagy a veszélye, hogy a hőmérséklet kézben tartása nem végezhető el



szélye, hogy a hőmérséklet kézben tartása nem végezhető el kellőképpen. Ennek következtében ez az eljárás ipari méretekben biztonsági okokból nem alkalmazható.

A fentiek alapján a találmányunk célja javított eljárás biztosítása a fenti (I) általános képletű vegyületek és savaddíciósóik előállítására, amelynél a fentiekben említett nehézségek elkerülhetők, továbbá jobb a kihozatal.

A találmányunk célkitűzését az 1. igénypontba foglalt találmány szerinti eljárással érjük el. Meglepő módon azt találtuk, hogy a (III) általános képletű észterben az X lehasadó csoport cseréje jelentős mértékben gyorsabb vagy alacsonyabb hőmérsékleten megy végbe, mint a megfelelő sav esetében, amelyet a technika állása szerinti eljárásnál alkalmaznak, és ez jelentős kitermelés növekedést eredményez. A találmány szerinti eljárás továbbá lehetővé teszi olcsó, az aromás gyűrűn lehasadó csoportként klorid szubsztituenszt tartalmazó kiindulási vegyületek alkalmazását igen jó eredménnyel. Azt találtuk továbbá, hogy a találmány szerinti eljárásnál lehetséges az A, B, C és D előállítási lépéseket egymás után anélkül elvégezni, hogy a reakciókeveréket feldolgoznánk, amivel kihozatal csökkenés és komplex feldolgozási lépések elvégzése elkerülhető.

Az (I), (II), (III) és (IV) általános képletekben a szubsztituensek jelentése előnyösen a következő:

R^1 , R^2 , R^3 és R^4 jelentése egymástól függetlenül előnyösen metil-, etil-, n-propil-, n-butil- vagy n-pentil-, különösen előnyösen metil-, vagy etil-, egészen különösen metilcsoport.

X jelentése előnyösen F, CF_3SO_2 vagy Cl, különösen Cl.



A találmány szerinti eljárás különösen alkalmas olyan (I) általános képletű vegyületek savaddíciós sóinak előállítására, amelyek képletében R^1 , R^2 és R^3 jelentése egyidejűleg metilcsoport (IA képlet). Különösen előnyös savaddíciós só a hidroklorid só.

A találmány különösen előnyösen alkalmas az (V) képletnek megfelelő vegyületek előállítására.

A találmány szerinti eljárásnál az A lépésnél a (II) általános képletű vegyület észterré alakítását egyszerűen a szakirodalomból ismert módszerekkel végezhetjük, például egy savval katalizált észterezési reakcióval, amelynél megfelelő alkoholt, így például metanolt vagy etanolt alkalmazunk oldószerként alkohol felesleg vagy egy alkalmas társoldószer jelenlétében, a (II) általános képletű vegyület karbonsav sójának alkalmas alkilezőszerrel, így például dialkil-szulfáttal való reagáltatásával vagy a szabad sav orto-észterrel való reagáltatásával.

Egy további észterezési reakció, amikor a savat sav-halogeniddé alakítjuk, majd ezt követően reagáltatjuk a megfelelő alkohollal az észter kialakítására.

Az észterezési reakciót előnyösen úgy végezzük, hogy a (II) általános képletű karbonsav sót egy alkilezőszerrel, így például dialkil-szulfáttal reagáltatjuk vagy a (II) általános képletű vegyületet egy orto-észterrel reagáltatjuk.

A karbonsav só és alkilezőszer reakcióját előnyösen úgy végezzük, hogy a dialkil-szulfátot adagoljuk a valamely inert oldószerben oldott megfelelő karbonsav sóhoz, a sót előnyösen in situ állítjuk elő bázis, így például alkálifém-karbonát, hidrogén-karbonát, hidroxid vagy alkoxid, különösen alkoxid, így



például kálium-terc-butoxid vagy egy hidroxid, így például nátrium-hidroxid adagolásával, majd a kapott reagenst szobahőmérsékleten vagy emelt hőmérsékleten és atmoszférikus nyomáson reagáltatjuk. Alkilezőszerként előnyösen dimetil-szulfátot vagy dietil-szulfátot alkalmazunk.

Az észterezendő karbonsav vagy sója mól mennyisége az alkilezőszerhez viszonyítva 1:1 - 1:8, különösen 1:2 és 1:4 közötti érték.

Az észterezést különösen előnyösen úgy végezzük, hogy a megfelelő savat egy orto-észterrel, így például trialkil-orto-acetáttal, tetraalkil-orto-karbonáttal vagy orto-szilikáttal reagáltatjuk. Előnyösen az orto-észtert trimetil- vagy trietil-ortoacetát, tetrametil- vagy tetraetil-orto-karbonát vagy orto-szilikát. Különösen előnyös a tetrametil-orto-acetát. Az észterezési reakciót előnyösen emelt hőmérsékleten, különösen 30-180°C-on, még előnyösebben 80-120°C-on végezzük inert oldószerben.

Az észterezendő (II) általános képletű karbonsav mólmennyisége az orto-észterhez viszonyítva előnyösen 1:1 és 1:5, különösen 1:1,5 és 1:3 közötti érték.

Az A lépésnél inert oldószerként előnyösen például valamely következő anyagot alkalmazunk: dimetilformamid, dimetilacetamid, tetrametilkarbamid, ciklusos karbamidok, így például N,N-imidazolidinon vagy hexametilfoszforsav-triamid vagy 1-metil-2-pirrolidon (N-metilpirrolidon, NMP). Ha az észterezést orto-észterrel végezzük, előnyösek továbbá az éter-oldószeresek, így például dietil-éter, tetrahidrofuran vagy



dioxán, vagy szénhidrogének, így például toluol, benzol, hexán vagy heptán. Különösen előnyös az NMP.

A fenti oldószerek keverékét szintén alkalmazhatjuk.

Az A lépésnél a reakcióidő függ a reakciókörülményektől. Általában a reakcióidő 0,5 és 2 nap, előnyösen 1-15 óra közötti idő.

A B lépésnél a (III) általános képletű vegyületet reagáltatjuk alkilszulfináttal, előnyösen alkálifém-alkilszulfináttal, előnyösen poláros aprotikus oldószerben, előnyösen 30-150°C, még előnyösebben 50-110°C, különösen 80-90°C hőmérsékleten.

Az alkalmazott alkálifém-alkilszulfinát előnyösen nátrium-alkilszulfinát vagy kálium-alkilszulfinát, különösen nátrium-metilszulfinát vagy kálium-metilszulfinát.

A (III) általános képletű vegyület mólmennyisége az alkálifém-alkilszulfináthoz viszonyítva előnyösen 1:1 és 1:4, különösen 1:1,5 és 1:3 közötti érték.

A B lépésnél alkalmazható poláros aprotikus oldószer előnyösen valamely következő vegyület: dimetil-szulfoxid, szulfolán (tetrahidrotiofén 1,1-dioxid), dimetilformamid, dimetilacetamid, tetrametilkarbamid, ciklusos karbamidok, így például N,N-dimetilimidazolidinon vagy hexametilfoszforsav-triamid vagy N-metilpirrolidon (NMP), különösen előnyös az NMP. Az említett oldószerek keverékét is alkalmazhatjuk.

A B lépésnél a reakcióidőt a reakciókörülményektől függően választjuk meg. Általában a reakcióidő 0,5 óra és 2 nap, előnyösen 1 és 25 óra közötti idő.



Egy különösen előnyös kiviteli formánál a B lépést úgy végezzük, hogy az A lépés után a reakciókeveréket nem dolgozzuk fel. Ekkor a (II) általános képletű vegyület észterezését a fentiek szerint egy alkilezőszerrel, előnyösen orto-észterrel végezzük olyan poláros oldószerben, amely alkalmazható a B lépésnél is, ez előnyösen NMP. Ezután adagoljuk az alkilszulfonátot a kapott reakciókeverékhez, majd a reakciót a továbbiakban a B lépés szerint végezzük.

A C lépésnél (IV) általános képletű vegyületet reagáltatunk guanidinnel előnyösen egy szerves oldószerben -20°C és $+60^{\circ}\text{C}$ közötti, előnyösen -10°C és $+30^{\circ}\text{C}$ közötti hőmérsékleten atmoszférikus nyomáson. Az ennél a lépésénél alkalmazott oldószer előnyösen valamely éter, így például tetrahidrofurán vagy dioxán vagy valamely alkohol, így például metanol, etanol, n-propanol vagy i-propanol. Az említett oldószerek keverékét szintén alkalmazhatjuk. Egy előnyös kiviteli módzatnál a guanidint savaddíciós sójából szabadítjuk fel, ez lehet például guanidinium-klorid, az említett oldószeres oldatból egy bázis adagolásával, ez lehet például valamely alkálifém-hidroxid vagy alkoxid, különösen nátrium-metoxid, majd ezt követően reagáltatjuk a (IV) általános képletű vegyülettel.

A (IV) általános képletű vegyület mól mennyisége a guanidin vegyülethez viszonyítva előnyösen 1:1 és 1:6, különösen 1:2 és 1:4 közötti érték.

A C lépésnél a reakcióidő függ a reakció körülményektől. Általában a reakcióidő 0,5 óra és 20 óra, különösen 1 óra és 5 óra közötti idő.

A D lépésnél az (I) általános képletű vegyület savaddíciós sóját alakítjuk ki a megfelelő savval. Erre a célra alkalmasak azok a savak, amelyek fiziológiailag elfogadható és tolerálható sókat eredményeznek.

A sóképzésre alkalmazhatunk szerves savakat, ilyen például a kénsav, salétromsav, hidrogén-halogenid savak, például sósav vagy hidrogén-bromid, foszforsavakat, így például ortofoszforsav, szulfaminsav, továbbá szerves savakat, különösen alifás, aliciklusos, aralifás, aromás vagy heterociklusos egyértékű vagy többértékű karbonsavak, szulfonsavak vagy kénsavak, így például hangyasav, ecetsav, propionsav, pivalinsav, dietilecetsav, malonsav, borostyánkősav, pimelinsav, fumársav, maleinsav, tejsav, borkősav, almasav, benzoesav, szalicilsav, 2- vagy 3-propionsav, citromsav, glükonsav, aszkorbinsav, nikotinsav, izonikotinsav, metán- vagy etánszulfonsav, etándiszulfonsav, 2-hidroxietánszulfonsav, benzolszulfonsav, p-toluolszulfonsav, naftalinmono- vagy -diszulfonsav, vagy laurilkénsav. Előnyös a sósav.

A savval való kezelést előnyösen úgy végezzük, hogy az (I) általános képletű vegyületet oldószerben oldjuk és ekvimoláros mennyiségben gáz vagy folyékony formájú savat vagy alkalmas oldószerben oldott savat adagolunk.

Egy előnyös kiviteli formánál a D lépést a C lépést követően a reakciókeverék feldolgozása nélkül végezzük, azaz anélkül, hogy az (I) általános képletű vegyületet izolálnánk és a savaddíciós sót úgy képezzük, hogy a megfelelő savat közvetlenül a C lépésnél kapott reakciókeverékhez adagoljuk. Ebben

az esetben a savaddíciós só az oldatból kristályos formában válik ki.

Az A, B, C és D lépéseknél az alkalmazott oldószer mennyisége nem kritikus, előnyösen 10 g - 500 g oldószer/1 g (I), (II), (III) vagy (IV) általános képletű vegyület mennyiségben alkalmazzuk.

Az (I), (II), (III) és (IV) általános képletű vegyületeket a szokásos feldolgozási lépésekkel nyerjük ki, ilyenek például amikor vizet adunk a reakciókeverékhez, majd az oldószert extrakcióval távolítjuk el. Előnyös, ha desztillációt vagy kristályosítást is végzünk a termék további tisztítására.

Még további kiviteli formák nélkül is a szakterületen jártas szakember képes a fentiek szerinti leírással a legszélesebb kört biztosítani. Ennek megfelelően az előnyös kiviteli formákat csak illusztrációként adjuk meg, a korlátozás szándéka nélkül.

A következő példák tehát csak a találmányt mutatják be anélkül, hogy korlátozást jelentenének. Hacsak másképpen nem jelöljük, a megadott százalékos értékek tömeg%-ot jelentenek és a hőmérséklet értékek °C-ot.

A rövidítések jelentése a következő:

THF	tetrahidrofurán
KOtBu	kálium-terc-butoxid
MTBE	metil-terc-butyl-éter

1. példa

29,5 g 4-klór-5-metánszulfonil-2-metilbenzoesavat és 18,39 g trimetil-ortoacetátot feloldunk 100 ml dioxánban és visszafolyatás közben melegítjük, amíg a sav teljesen lereagált. Ezután 150 ml toluolt adagolunk és annyi oldószert távolítunk



el, hogy az anyag még keverhető legyen. Ezután 150 ml 1-metil-2-pirrolidont (NMP) és 15,8 g nátrium-metánszulfínátot adagolunk egymást követően és az anyagot 80°C-on 5 órán át keverjük. Ezután további 5,3 g nátrium-metánszulfínátot adagolunk és a keverést még 25 órán át folytatjuk. A szokásos feldolgozás után nyerjük a metil-4,5-biszmetánszulfonil-2-metilbenzoátot.

2. példa

100 g 4-klór-5-metánszulfonil-2-metilbenzoesavat és 68,1 g trimetil-ortoacetátot feloldunk 322 ml NMP-ben, visszafolytás közben addig melegítjük, amíg a reakció végbemegy, majd a felesleges orto-észtert ledesztilláljuk, az anyaghoz 96,5 g nátrium-metánszulfínátot adagolunk és a kapott keveréket 90°C-on 18 órán át keverjük. A szokásos feldolgozás után nyerjük a metil-4,5-biszmetánszulfonil-2-metilbenzoátot.

3. példa

87,4 ml THF-et adagolunk keverés közben 50,4 g 30%-os nátrium-metoxid oldathoz metanolban, majd hozzáadunk 28,95 g guanidinium-kloridot. A kapott szuszpenziót 16-24°C-on 2 órán át keverjük, majd lehűtjük 10°C-ra, majd hozzáadunk 30,8 g metil-4,5-biszmetánszulfonil-2-metilbenzoátot. Ezután a kapott keveréket 10°C-on 1 órán át keverjük és megfelelő mennyiségű sósav oldatot adunk hozzá. A szokásos feldolgozás után nyerjük a N-(4,5-biszmetánszulfonil-2-metilbenzoil)-guanidinium-kloridot.

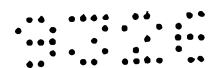


Szabadalmi igénypontok

1. Eljárás (I) általános képletű vegyületek savaddíciós sóinak előállítására - a képletben R^1 , R^2 és R^3 jelentése egymástól függetlenül 1-12 szénatomos alkilcsoport - **azzal jellemezve**, hogy az A lépésben egy (II) általános képletű vegyületet - a képletben R^1 és R^2 jelentése a fenti, X jelentése F, Cl, Br, alkil- vagy arilszulfonát vagy perfluoralkilszulfonát-csoport - ismert módon (III) általános képletű észterré alakítunk - a képletben R^1 , R^2 és X jelentése a fenti és R^4 jelentése 1-10 szénatomos alkilcsoport - , majd a B lépésben a kapott vegyületet alkilszulfínát jelenlétében (IV) általános képletű vegyületté alakítjuk - a képletben R^1 , R^2 , R^3 és R^4 jelentése a fenti - , majd a kapott vegyületet a C lépésben guanidinnel reagáltatjuk, így nyerjük a megfelelő (I) általános képletű vegyületet, majd a D lépésben a kapott vegyületet alkalmas savval reagáltatjuk, így nyerjük a savaddíciós sót.

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás **azzal jellemezve**, hogy a B lépésben a (III) általános képletű vegyület (IV) általános képletű vegyületté való alakítását a (II) általános képletű vegyület észterezésére szolgáló A lépés utáni reakciókeverék feldolgoása nélkül végezzük.

3. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti eljárás **azzal jellemezve**, hogy a D lépésben az (I) általános képletű vegyület megfelelő savval való kezelését a savaddíciós só kialakítására a (IV) általános képletű vegyület (I) általános képletű vegyületté való alakítására szolgáló C lépés után a reakciókeverék feldolgoása nélkül végezzük.



4. Az 1-3. igénypontok bármelyike szerinti eljárás **azzal jellemezve**, hogy a (II) általános képletben X jelentése Cl.

5. Az 1-4. igénypontok bármelyike szerinti eljárás **azzal jellemezve**, hogy az A lépésben az észterezést a megfelelő (II) általános képletű sav és egy ortoészter reagáltatásával végezzük.

6. Az 1-5. igénypontok bármelyike szerinti eljárás **azzal jellemezve**, hogy az A és B lépésnél oldószerként 1-metil-2-pirrolidont alkalmazunk.

7. Az 1-6. igénypontok bármelyike szerinti eljárás **azzal jellemezve**, hogy a B lépésnél a reakcióhőmérséklet 50-110°C.

8. Az 1-7. igénypontok bármelyike szerinti eljárás **azzal jellemezve**, hogy a D lépésben alkalmazott sav sósav.

9. Az 1-8. igénypontok bármelyike szerinti eljárás (IA) képletnek megfelelő vegyület savaddíciós sójának előállítására **azzal jellemezve**, hogy a megfelelő kiindulási anyagokat alkalmazzuk.

10. Az 1-9. igénypontok bármelyike szerinti eljárás az (V) általános képletű vegyület előállítására **azzal jellemezve**, hogy a megfelelő kiindulási anyagokat alkalmazzuk.

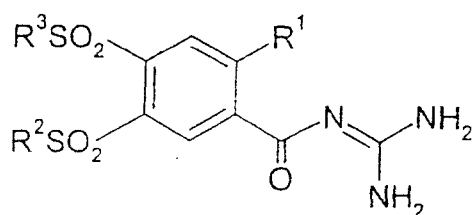
Handwritten signature: H. Rajz
Handwritten signature: R.

A meghatalmazott:

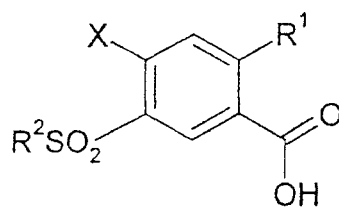
DANUBIA

Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft.

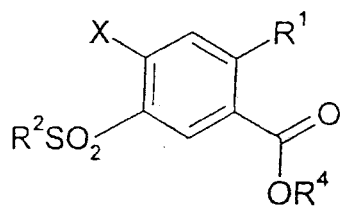
Handwritten signature: Olchváry Gézané
Olchváry Gézané
szabadalmi ügyvivő



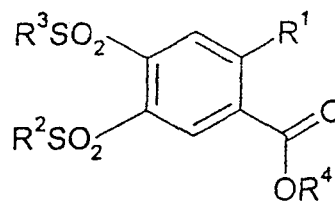
(I)



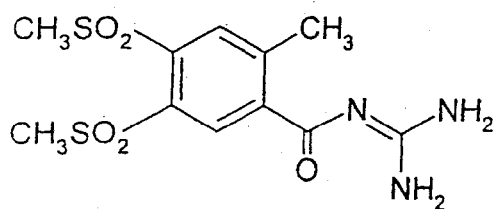
(II)



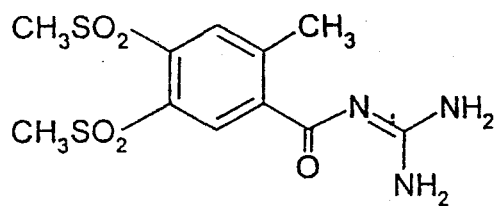
(III)



(IV)



(IA)



* HCl

(V)