(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro

(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
15. November 2001 (15.11.2001)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 01/85679 A1

(51) Internationale Patentklassifikation[7]: C07C 315/00, 315/04, 317/44

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP01/04294

(22) Internationales Anmeldedatum:
17. April 2001 (17.04.2001)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
100 23 405.4 12. Mai 2000 (12.05.2000) DE

(71) Anmelder *(für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US)*: **MERCK PATENT GMBH** [DE/DE]; Frankfurter Strasse 250, 64293 Darmstadt (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder *(nur für US)*: **BARTMANN, Ekkehard** [DE/DE]; Mainstrasse 37, 64390 Erzhausen (DE). **KIRSCHBAUM, Michael** [DE/DE]; Jean-Bareth-Strasse 23, 64521 Gross-Gerau (DE).

(74) Gemeinsamer Vertreter: **MERCK PATENT GMBH**; Frankfurter Strasse 250, 64293 Darmstadt (DE).

(81) Bestimmungsstaaten *(national)*: AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten *(regional)*: ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

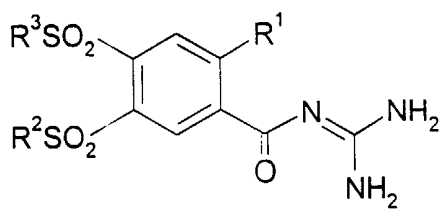
Veröffentlicht:
— *mit internationalem Recherchenbericht*
— *vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen eintreffen*

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

WO 01/85679 A1

(54) **Title:** METHOD FOR PRODUCING SULFONYL-BENZOYL GUANIDINIUM SALTS

(54) **Bezeichnung:** VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG VON SULFONYL-BENZOYLGUANIDINIUM-SALZEN



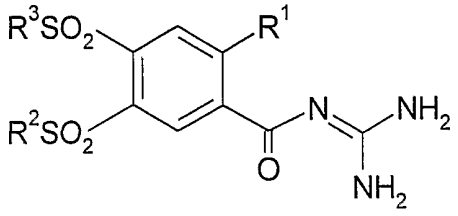
(I)

(57) Abstract: The invention relates to a method for producing acid addition salts of compounds of formula (I), wherein R^1, R^2 and R^3 represent alkyl with 1 to 12 C-atoms.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von Säureadditions-Salzen der Verbindungen der Formel (I), worin R^1, R^2 und R^3 Alkyl mit 1 bis 12 C-Atomen bedeuten.

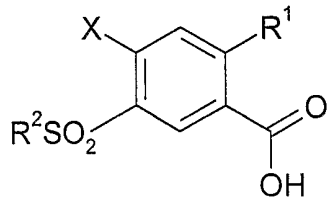
Verfahren zur Herstellung von Sulfonyl-benzoylguanidinium-Salzen

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von Säureadditions-Salzen der Verbindungen der Formel I,



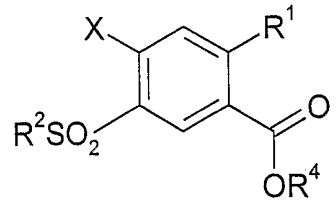
I

worin R^1, R^2 und R^3 unabhängig voneinander Alkyl mit 1 bis 12 C-Atomen bedeuten, dadurch gekennzeichnet, daß man in einem Schritt A die Verbindungen der Formel II



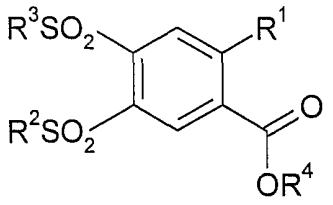
II

worin R^1 und R^2 die oben angegebene Bedeutung aufweisen und X F, Cl, Br, Alkyl-oder Arylsulfonat oder Perfluoralkylsulfonat bedeuten, nach üblichen Methoden in die Ester der Formel III



III

worin R^1, R^2 und X die oben angegebene Bedeutung aufweisen und R^4 Alkyl mit 1 bis 10 C-Atomen bedeutet, überführt und diese in einem Schritt B in Gegenwart von Alkylsulfinat zu den Verbindungen der Formel IV



IV

worin R^1, R^2, R^3 und R^4 die oben angegebene Bedeutung aufweisen, umsetzt, die so erhaltenen Verbindungen der Formel IV in einem Schritt C durch Umsetzung mit Guanidin in die entsprechenden Verbindungen der Formel I überführt und diese in einem Schritt D zur Bildung des Säureadditions-Salzes mit einer geeigneten Säure behandelt.

Sulfonyl-benzoylguanidine sind bekannt und beispielsweise beschrieben in EP 0 758 644 A1. Bei diesen Substanzen handelt es sich um Inhibitoren des zellulären Na^+/H^+-Antiproters, d.h. um Wirkstoffe, die den Na^+/H^+-Austauschmechanismus der Zellen hemmen (Düsing et al., Med. Klin. 1992, 87, 367-384) und die somit gute Antiarrythmika darstellen, die sich insbesondere zur Behandlung von Arrythmien eignen, die als Folge von Sauerstoffmangel auftreten.

Diese Substanzen zeigen eine gute kardioprotektive Wirkung und eignen sich daher besonders zur Behandlung des akuten Myokardinfarkts, der Infarkt-Prophylaxe, Post-Infarktbehandlung, chronischer Herzinsuffizienz und zur Behandlung von Angina pectoris. Ferner wirken sie allen pathologischen hypoxischen und ischämischen Schädigungen entgegen, so daß die dadurch primär oder sekundär verursachten Krankheiten behandelt werden können. Diese Wirkstoffe sind ebenfalls für präventive Anwendungen gut geeignet.

Aufgrund der protektiven Wirkung dieser Substanzen bei pathologischen hypoxischen oder ischämischen Situationen resultieren daraus weitere Anwendungsmöglichkeiten bei chrirurgischen Eingriffen zum Schutz zeitweilig minderversorgter Organe, bei Organtransplantationen zum Schutz der entnommenen Organe, bei angioplastischen Gefäß- oder Herzeingriffen, bei Ischämien des Nervensystems, bei der Therapie von Schockzuständen und zur Verhinderung der essentiellen Hypertonie.

Ferner können diese Verbindungen auch als Therapeutika bei durch Zellproliferation bedingten Erkrankungen wie Arteriosklerose, Diabetes und diabetischen Spätkomplikationen, Tumorerkrankungen, fibrotischen Erkrankungen, insbesondere von Lunge, Leber und Nieren sowie Organhypertrophien und –hyperplasien, eingesetzt werden. Darüber hinaus eignen sich die Verbindungen zu diagnostischen Anwendung zur Erkennung von Krankheiten, die von einer gesteigerten Aktivität des Na^+/H^+-Antiporters z. B. in Erythrozyten, Thrombozyten oder Leukozyten begleitet werden.

Die Verbindungen können daher Arzneimittelwirkstoffe in der Human- und Veterinärmedizin verwendet werden. Ferner können sie als Zwischenprodukte zur Herstellung weiterer Arzneimittelwirkstoffe Verwendung finden.

Die Verbindungen der Formel I sind beispielsweise herstellbar nach EP 0 758 644. Die bisher bekannten Synthesen beruhen auf der Einführung von Alkylsulfon-Gruppen in den Ring einer entsprechenden aromatischen Carbonsäure und umfassen eine Vielzahl von Einzelschritten mit zum Teil unbefriedigenden Ausbeuten. Weiterhin weisen die bekannten Verfahren für die industrielle Herstellung nachteilige Reaktionsbedingungen auf. So ist beispielsweise die Einführung von Alkylsulfon-Gruppen in den Ring einer aromatischen Carbonsäure durch nucleophile Substitution von geeigneten Abgangsgruppen mit Alkylsulfanen und anschließender Oxidation wegen der extremen und lang nachwirkenden Geruchsbelästigung durch Alkylsulfane problematisch, selbst wenn diese nur in Spuren frei werden.

Bei einer direkten Einführung der Alkylsulfonyl-Gruppe in den Ring einer aromatischen Carbonsäure durch nucleophile Substitution von geeigneten Abgangsgruppen mittels Alkylsulfinat werden auch bei Verwendung hochpolarer Solventien Temperaturen von mindestens 120°C benötigt, um ausreichende Umsetzungsraten zu erzielen. Es wurde festgestellt, daß in diesem Temperaturbereich eine zwar langsame, bei weiter erhöhten Temperaturen aber stark zunehmende Zersetzungsreaktion von hoher Exothermie eintritt. Auf Grund der großen Wärmeentwicklung dieser

Zersetzung besteht die Gefahr, daß bei Großansätzen die Temperaturführung der Reaktion außer Kontrolle geraten. Damit scheidet eine Anwendung dieser Reaktion auf industrielle Maßstäbe aus Sicherheitsgründen aus.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung war es daher, ein verbessertes Herstellungsverfahren für die Verbindungen der Formel I und deren Säureadditions-Salze bereitzustellen, das die obengenannten problematischen Reaktionsschritte umgeht und zudem bessere Ausbeuten liefert.

Diese Aufgabe wurde gelöst durch das erfindungsgemäße Verfahren mit den Merkmalen des Anspruchs 1. Es wurde überraschend gefunden, daß der Austausch des Abgangsgruppe X bei den Estern der Formel III deutlich schneller bzw. bei tieferer Temperatur abläuft als bei der entsprechenden freien Säure, die bei den Verfahren nach dem Stand der Technik eingesetzt wird, so daß eine erhebliche Ausbeuteverbesserung eintritt. Durch das erfindungsgemäße Verfahren sind daher auch preiswerte Ausgangsverbindungen mit Chlor-Substituenten am aromatischen Ring als Abgangsgruppen mit sehr guten Ergebnissen verwendbar. Ferner wurde gefunden, daß es nach dem erfindungsgemäßen Verfahren möglich ist, die Schritte A und B sowie die Schritte C und D ohne Aufarbeitung der Reaktionsmischungen nacheinander durchzuführen, so daß Ausbeuteverluste und kostenaufwendige Arbeitsschritte vermieden werden können.

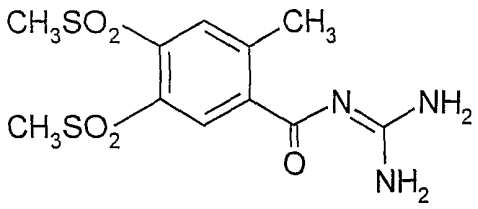
In den Verbindungen der Formeln I, II, III und IV weisen die Reste folgende bevorzugte Bedeutungen auf:

R^1, R^2, R^3 und R^4 bedeuten unabhängig vorzugsweise Methyl, Ethyl, n-Propyl, n-Butyl oder n-Pentyl. Besonders bevorzugt sind Methyl oder Ethyl, insbesondere Methyl.
X bedeutet vorzugsweise F, CF_3SO_2- oder Cl, insbesondere Cl.

Das erfindungsgemäße Verfahren eignet sich insbesondere zur Herstellung von Säureadditions-Salzen von Verbindungen der Formel I,

worin R^1, R^2 und R^3 gleichzeitig eine Methyl-Gruppe bedeuten (Verbindungen der Formel IA). Ein ganz besonders bevorzugtes Säureadditions-Salz ist das Hydrochlorid.

Das Verfahren ist daher insbesondere zur Herstellung der Verbindung der Formel V geeignet:



* HCl V

Die Reaktionsdurchführung des erfindungsgemäßen Verfahrens ist einfach, wobei im Schritt A die betreffenden Ausgangsverbindungen der Formel II durch die üblichen literaturbekannten Veresterungsmethoden, wie etwa einer säurekatalysierten Veresterung mit einem entsprechenden Alkohol, wie Methanol oder Ethanol in Gegenwart von überschüssigem Alkohol als Lösungsmittel oder eines geeigneten Cosolvens, der Umsetzung der Carbonsäuresalze von Verbindungen der Formel II mit einem geeigneten Alkylierungsmittel wie z.B. Dialkylsulfat oder der Umsetzung der freien Säuren mit Orthoestern in die entsprechenden Ester überführt werden.

Eine weitere mögliche Veresterungsreaktion ist die Umwandlung der Säure in ein Säurehalogenid und die anschließende Umsetzung mit einem entsprechenden Alkohol zum Ester.

Bevorzugt wird die Veresterung durch Umsetzung der Carbonsäuresalze von Verbindungen der Formel II mit Alkylierungsmitteln wie z.B. Dialkylsulfat oder durch Umsetzung der Verbindungen der Formel II mit einem Orthoester erreicht.

Die Reaktion der Carbonsäuresalze mit Alkylierungsmitteln erfolgt zweckmäßig in der Weise, daß zum jeweiligen, in einem inerten Lösungsmittel gelösten Carbonsäuresalz, das vorzugsweise in situ durch Zugabe einer Base wie z.B. Alkalicarbonat, -hydrogencarbonat, -hydroxid oder –alkoholat, insbesondere eines Alkoholats wie z.B. Kalium-tert-

butanolat oder eines Hydroxids wie z.B. Natriumhydroxid, hergestellt wird, vorzugsweise ein Dialkylsulfat zugefügt wird und man die Reaktionspartner bei Raumtemperatur oder erhöhter Temperatur und normalem Druck umsetzt. Dimethylsulfat und Diethylsulfat sind als Alkylierungsmittel besonders bevorzugt.

Vorzugsweise wird die zu veresternde Carbonsäure der Formel II oder deren Salz in einem molaren Verhältnis zum Alkylierungsmittel von 1 zu 1 bis 1 zu 8, insbesondere von 1 zu 2 bis 1 zu 4 eingesetzt.

Besonders bevorzugt wird die Veresterung durch Umsetzung der entsprechenden Säuren mit einem Orthoester wie z.B. Trialkylorthoacetat, Tetraalkylorthocarbonat oder -orthosilicat erzielt. Als Orthoester sind Trimethyl- oder Triethylorthoacetat, Tetramethyl- oder Tetraethylorthocarbonat oder –orthosilicat bevorzugt. Insbesondere ist Tetramethylorthoacetat bevorzugt. Die Veresterungsreaktion wird zweckmäßigerweise bei erhöhten Temperaturen, bevorzugt bei 30-180°C, insbesondere bei 80-120°C in einem inerten Solvens umgesetzt.

Vorzugsweise wird die zu veresternde Carbonsäure der Formel II in einem molaren Verhältnis zum Orthoester von 1 zu 1 bis 1 zu 5, insbesondere von 1 zu 1,5 bis 1 zu 3 eingesetzt.

Als inertes Solvens für den Schritt A kommen vorzugsweise Amide, wie z.B. Dimethylformamid, Dimethylacetamid, Tetramethylharnstoff, cyclische Harnstoffe, wie z.B. N,N-Dimethylimidazolidinon oder Hexamethylphosphorsäuretriamid oder 1-Methyl-2-pyrrolidon (N-Methylpyrrolidon, NMP) in Frage. Sofern die Veresterung mittels Orthoester erfolgt sind weiterhin Ether, wie z.B. Diethylether, Tetrahydrofuran oder Dioxan, Kohlenwasserstoffe, wie z.B. Toluol, Benzol, Hexan oder Heptan bevorzugt. NMP ist besonders bevorzugt.

Mischungen der genannten Lösungsmittel können ebenfalls Verwendung finden.

Die Dauer der Umsetzung im Schritt A hängt von den gewählten Reaktionsbedingungen ab. In der Regel beträgt die Reaktionsdauer 0.5 Stunden bis 2 Tage, vorzugsweise 1 bis 15 Stunden.
Im Schritt B werden die Verbindungen der Formel III vorzugsweise in polar-aprotischen Lösungsmitteln bei Temperaturen, die bevorzugt im Bereich von 30-150°C , vorzugsweise von 50-110°C insbesondere bei 80-90°C liegen mit Alkylsulfinat, vorzugsweise mit Alkalialkylsulfinat, umgesetzt.
Als Alkalialkylsulfinat wird vorzugsweise Natrium- oder Kaliumalkylsulfinat verwendet, insbesondere Natriummethylsulfinat oder Kaliummethylsulfinat.

Vorzugsweise werden die Verbindungen der Formel III in einem molaren Verhältnis zum Alkalialkylsulfinat von 1 zu 1 bis 1 zu 4, insbesondere von 1 zu 1,5 bis 1 zu 3 eingesetzt.

Als polar-aprotisches Solvens für den Schritt B kommen vorzugsweise Dimethylsulfoxid, Sulfolan (Tetrahydrothiophen-1,1-dioxid), Dimethylformamid, Dimethylacetamid, Tetramethylharnstoff, cyclische Harnstoffe, wie z.B. N,N-Dimethylimidazolidinon oder Hexamethylphosphorsäuretriamid oder N-Methylpyrrolidon (NMP) in Frage. NMP ist besonders bevorzugt.
Mischungen der genannten Lösungsmittel können ebenfalls Verwendung finden.

Die Dauer der Umsetzung im Schritt B hängt von den gewählten Reaktionsbedingungen ab. In der Regel beträgt die Reaktionsdauer 0.5 Stunden bis 2 Tage, vorzugsweise 1 bis 25 Stunden.

In einer besonders bevorzugten Ausführungsform der Erfindung kann der Schritt B ohne Aufarbeitung des Reaktionsgemisches im Anschluß an den Schritt A durchgeführt werden. Hierzu wird die Veresterung der Verbindungen der Formel II durch Umsetzung mit Alkylierungsmitteln oder vorzugsweise durch Umsetzung mit Orthoestern in einem polaren aprotischen Lösungsmittel, das auch für Schritt B verwendet werden kann, vorzugsweise NMP, wie oben beschrieben ausgeführt. Anschließend

versetzt man die erhaltene Reaktionsmischung mit Akylsulfinat und läßt in der zuvor für Schritt B beschriebenen Art und Weise weiter reagieren.

Im Schritt C werden die Verbindungen der Formel IV vorzugsweise in einem organischen Lösungsmittel bei Temperaturen von -20 bis +60°C, vorzugsweise bei -10 bis +30°, bei normalem Druck mit Guanidin umgesetzt. Als organisches Lösungsmittel für diesen Schritt werden bevorzugt Ether wie Tetrahydrofuran oder Dioxan oder Alkohole wie Methanol, Ethanol, n-Propanol oder i-Propanol verwendet. Mischungen der genannten Lösungsmittel können ebenfalls Verwendung finden. In einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung wird das Guanidin in einem dieser Lösungsmittel aus seinem Säureadditions-Salz wie z.B. dem Guanidiniumchlorid durch Zugabe einer Base wie z.B. Alkalihydroxid oder -alkoholat, insbesondere Natriummethanolat freigesetzt und anschließend ohne mit den Verbindungen der Formel IV umgesetzt.

Vorzugsweise werden die Verbindungen der Formel IV in einem molaren Verhältnis zum Guanidin von 1 zu 1 bis 1 zu 6, insbesondere von 1 zu 2 bis 1 zu 4 eingesetzt.

Die Dauer der Umsetzung im Schritt C hängt von den gewählten Reaktionsbedingungen ab. In der Regel beträgt die Reaktionsdauer 0.5 Stunden bis 20 Stunden, vorzugsweise 1 bis 5 Stunden.

Im Schritt D wird durch Behandlung der Verbindungen der Formel I mit einer entsprechenden Säure das Säureadditions-Salz gebildet. Als Säuren kommen bevorzugt solche in Betracht, die mit den Verbindungen der Formel I physiologisch unbedenkliche und verträgliche Salze bilden.

Bevorzugt können hierfür anorganische Säuren verwendet werden, z.B. Schwefelsäure, Salpetersäure, Halogenwasserstoffsäuren, wie Chlorwasserstoffsäure oder Bromwasserstoffsäure, Phosphorsäuren wie Orthophosphorsäure, Sulfaminsäure, ferner organische Säuren, insbesondere aliphatische, alicyclische, araliphatische, aromatische oder heterocyclische ein- oder mehrbasige Carbon-, Sulfon- oder Schwefelsäuren, z.B. Ameisensäure, Essigsäure, Propionsäure,

Pivalinsäure, Diethylessigsäure, Malonsäure, Bernsteinsäure, Pimelinsäure, Fumarsäure, Maleinsäure, Milchsäure, Weinsäure, Äpfelsäure, Benzoesäure, Salicylsäure, 2- oder 3-Phenylpropionsäure, Citronensäure, Gluconsäure, Ascorbinsäure, Nicotinsäure, Isonicotinsäure, Methan- oder Ethansulfonsäure, Ethandisulfonsäure, 2-Hydroxyethansulfonsäure, Benzolsulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure, Naphtalinmono- und disulfonsäuren, Laurylschwefelsäure. Insbesondere ist Chlorwasserstoffsäure bevorzugt.

Die Behandlung mit einer Säure erfolgt vorzugsweise in der Weise, daß die Verbindungen der Formel I in einem Lösungsmittel gelöst und mit einer equimolaren Menge der gasförmigen oder flüssigen Säure oder einer Lösung der Säure in einem geeigneten Lösungsmittel versetzt werden.

In einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung kann Schritt D im Anschuß an den Schritt C ohne vorherige Aufarbeitung des Reaktionsgemisches, d.h. ohne Isolation der Verbindung der Formel I, erfolgen, wobei zu Bildung des Säureadditions-Salzes die entsprechende Säure direkt zu dem durch Schritt C erhaltenen Reaktionsgemisch gegeben wird. Hierbei fällt das Säureadditions-Salz der Verbindungen der Formel I aus der Lösung kristallin aus.

Die Mengen der Lösungsmittel für die einzelnen Schritte A, B, C und D ist nicht kritisch, vorzugsweise können 10 g bis 500 g Lösungsmittel je g der umzusetzenden Verbindungen der Formel I, II, III oder IV zugesetzt werden.

Die Verbindungen der Formeln I, II, III und IV können durch übliche Aufarbeitungsschritte, wie z.B. Wasserzugabe zum Reaktionsgemisch und Extraktion nach Entfernung des Lösungsmittels erhalten werden. Es kann vorteilhaft sein, zur weiteren Reinigung des Produktes eine Destillation oder Kristallisation anzuschließen.

Auch ohne weitere Ausführungsformen wird davon ausgegangen, daß ein Fachmann die obige Beschreibung im weitesten Umfang nutzen kann. Die bevorzugten Ausführungsformen sind deswegen lediglich als beschreibende, keineswegs als in irgendeiner Weise limitierende Offenbarung aufzufassen.

Die folgenden Beispiele sollen die Erfindung erläutern, ohne sie zu begrenzen. Sofern nicht anderes angegeben ist, bedeuten Prozentangaben Gewichtsprozent. Alle Temperaturen sind in Grad Celsius angegeben.

Folgende Abkürzungen werden verwendet:

THF	Tetrtahydrofuran
KOtBu	Kalium-tert.-butylat
RT	Raumtemperatur
MTBE	Methyl-tert.-butylether
h	Stunde(n)
d	Tag(e)

Beispiel 1

Eine Lösung von 29.5 g 4-Chlor-5-methansulfonyl-2-methylbenzoesäure und 18.39 g Trimethylorthoacetat in 100 ml Dioxan wurde bis zur vollständigen Umsetzung der Säure unter Rückfluß erhitzt. Nach Zugabe von 150 ml Toluol wurden die Lösungsmittel soweit entfernt, daß die Mischung noch rührfähig blieb. Anschließend gab man 150 ml 1-Methyl-2-pyrrolidon (NMP) sowie 15.8 g Natriummethansulfinat hinzu und rührte die Mischung für 5 h bei 80°C. Nach Zugabe von weiteren 5.3 g Natriummethansulfinat wurde für 25 h gerührt. Durch übliche Aufarbeitung wurde 4,5-Bismethansulfonyl-2-methylbenzoesäuremethylester erhalten.

Beispiel 2

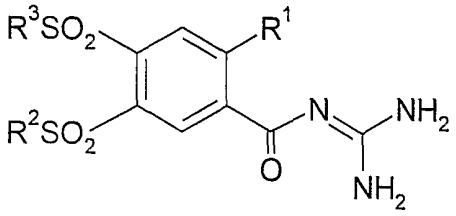
Eine Lösung von 100.0 g 4-Chlor-5-methansulfonyl-2-methylbenzoesäure und 68.1 g Trimethylorthoacetat in 322 ml NMP wurde bis zur vollständigen Umsetzung der Säure unter Rückfluß erhitzt. Nach Abdestillieren des überschüssigen Orthoesters wurden 96.5 g Natriummethansulfinat zugegeben, und die Mischung wurde 18 h bei 90°C gerührt. Durch übliche Aufarbeitung wurde 4,5-Bismethansulfonyl-2-methylbenzoesäuremethylester erhalten.

Beispiel 3

Zu 50.4 g einer 30 %igen Natriummethylat-Lösung in Methanol wurden 87.4 ml THF unter Rühren zugegeben. Anschließend wurden 28.95 g Guanidiniumchlorid eingetragen. Die Suspension wurde für 2 h bei 16 – 24°C gerührt und auf 10°C abgekühlt, bevor 30.8 g 4,5-Bismethansulfonyl-2-methylbenzoesäuremethylester in die Mischung eingetragen wurden. Nachdem für 1 h bei 10°C gerührt worden war, versetzte man die Mischung mit einer entsprechenden Menge einer Salzsäure-Lösung. Durch übliche Aufarbeitung wurde N-(4,5-Bis-methansulfonyl-2-methylbenzoyl)-guanidiniumchlorid erhalten.

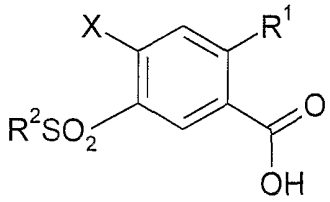
Patentansprüche

1. Verfahren zur Herstellung von Säureadditions-Salzen der Verbindungen der Formel I,



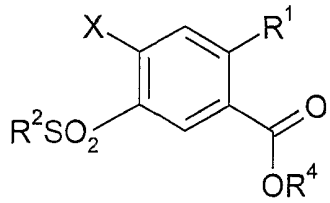
I

worin R^1, R^2 und R^3 unabhängig voneinander Alkyl mit 1 bis 12 C-Atomen bedeuten, dadurch gekennzeichnet, daß man in einem Schritt A die Verbindungen der Formel II



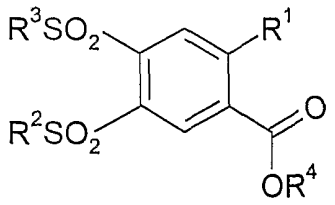
II

worin R^1 und R^2 die oben angegebene Bedeutung aufweisen und X F, Cl, Br, Alkyl-oder Arylsulfonat oder Perfluoralkylsulfonat bedeuten, nach üblichen Methoden in die Ester der Formel III



III

worin R^1, R^2 und X die oben angegebene Bedeutung aufweisen und R^4 Alkyl mit 1 bis 10 C-Atomen bedeutet, überführt und diese in einem Schritt B in Gegenwart von Alkylsulfinat zu den Verbindungen der Formel IV



IV

worin R^1, R^2, R^3 und R^4 die oben angegebene Bedeutung aufweisen, umsetzt, die so erhaltenen Verbindungen der Formel IV in einem Schritt C durch Umsetzung mit Guanidin in die entsprechenden Verbindungen der Formel I überführt und diese in einem Schritt D zur Bildung des Säureadditions-Salzes mit einer geeigneten Säure behandelt.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß Schritt B, die Umsetzung der Verbindungen der Formel III zu den Verbindungen der Formel IV, ohne Aufarbeitung des Reaktionsgemisches im Anschluß an den Schritt A, die Veresterung der Verbindungen der Formel II, durchgeführt wird.

3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß Schritt D, die Behandlung der Verbindungen der Formel I mit einer geeigneten Säure zur Bildung des Säureadditions-Salzes, im Anschuß an den Schritt C, der Umsetzung der Verbindungen der Formel IV zu den Verbindungen der Formel I ohne vorherige Aufarbeitung des Reaktionsgemisches erfolgt.

4. Verfahren nach Anspruch 1, 2 oder 3, dadurch gekennzeichnet, daß X in Formel II die Bedeutung Cl aufweist.

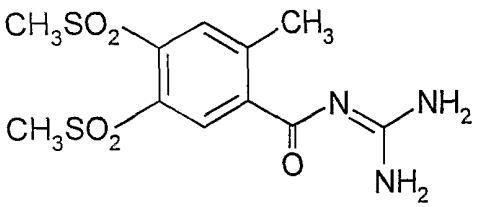
5. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß im Schritt A die Veresterung durch Umsetzung der entsprechenden Säuren der Formel II mit einem Orthoester erzielt wird.

6. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß für die Schritte A und B 1-Methyl-2-pyrrolidon als Lösungsmittel verwendet wird.

7. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß Schritt B bei einer Temperatur von 50-110°C durchgeführt wird.

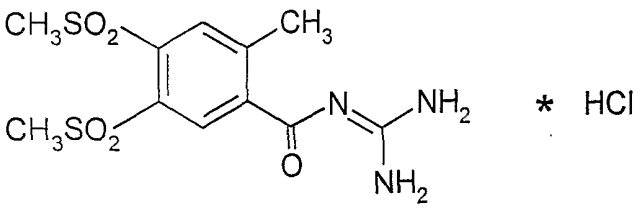
8. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß als Säure im Schritt D Chlorwasserstoff-Säure verwendet wird.

9. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche zur Herstellung von Säureadditions-Salzen der Verbindung der Formel IA:



IA

10. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche zur Herstellung der Verbindung der Formel V:



V

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Intern I Application No
PCT/EP 01/04294

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 C07C315/00 C07C315/04 C07C317/44

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 C07C

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used)
BEILSTEIN Data, WPI Data, EPO-Internal, PAJ, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP 0 758 644 A (MERCK PATENT) 19 February 1997 (1997-02-19) cited in the application examples 1,4 ---	1-10
A	A. ULMAN, ET AL.: "Novel synthesis of 4-'alkyl(aryl)sulphonyl!benzaldehydes: alkyl(aryl)sulphinate anion as a nucleophile in aromatic substitutions" JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY, vol. 54, no. 19, 15 September 1989 (1989-09-15), pages 4691-4692, XP002160704 American Chemical Society, Washington, DC, US ISSN: 0022-3263 the whole document --- -/--	1-10

[X] Further documents are listed in the continuation of box C.

[X] Patent family members are listed in annex.

° Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
24 September 2001	04/10/2001

Name and mailing address of the ISA	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL – 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	English, R

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1992)

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication,where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	M. BAUMGARTH, ET AL.: "(2-Methyl-5-(methylsulphonyl)benzoyl)-guanidine Na+/H+ antiporter inhibitors " JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 40, no. 13, 20 June 1997 (1997-06-20), pages 2017-2034, XP000907364 American Chemical Society, Washington, DC, US ISSN: 0022-2623 Schema 8	1-10

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Intern I Application No
PCT/EP 01/04294

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0758644 A	19-02-1997	DE 19529612 A1	13-02-1997
		AU 709800 B2	09-09-1999
		AU 6191796 A	13-02-1997
		BR 9603377 A	12-05-1998
		CA 2183050 A1	12-02-1997
		CN 1148590 A	30-04-1997
		CZ 9602312 A3	12-02-1997
		EP 0758644 A1	19-02-1997
		HU 9602196 A2	28-05-1997
		JP 9052876 A	25-02-1997
		NO 963340 A	12-02-1997
		PL 315611 A1	17-02-1997
		SK 103396 A3	05-03-1997
		US 5744641 A	28-04-1998

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internal ales Aktenzeichen
PCT/EP 01/04294

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 7 C07C315/00 C07C315/04 C07C317/44

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
IPK 7 C07C

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)
BEILSTEIN Data, WPI Data, EPO-Internal, PAJ, CHEM ABS Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie°	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	EP 0 758 644 A (MERCK PATENT) 19. Februar 1997 (1997-02-19) in der Anmeldung erwähnt Beispiele 1,4 ---	1-10
A	A. ULMAN, ET AL.: "Novel synthesis of 4-'alkyl(aryl)sulphonyl!benzaldehydes: alkyl(aryl)sulphinate anion as a nucleophile in aromatic substitutions" JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY, Bd. 54, Nr. 19, 15. September 1989 (1989-09-15), Seiten 4691-4692, XP002160704 American Chemical Society, Washington, DC, US ISSN: 0022-3263 das ganze Dokument --- -/--	1-10

[X] Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

[X] Siehe Anhang Patentfamilie

° Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :
"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist
"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist
"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden
"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist
"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche	Absendedatum des internationalen Recherchenberichts
24. September 2001	04/10/2001

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde	Bevollmächtigter Bediensteter
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL – 2280 HV Rijswijk Tel. (+31–70) 340–2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31–70) 340–3016	English, R

Formblatt PCT/ISA/210 (Blatt 2) (Juli 1992)

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Intern ales Aktenzeichen
PCT/EP 01/04294

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie°	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	M. BAUMGARTH, ET AL.: "(2-Methyl-5-(methylsulphonyl)benzoyl)-guanidine Na+/H+ antiporter inhibitors " JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, Bd. 40, Nr. 13, 20. Juni 1997 (1997-06-20), Seiten 2017-2034, XP000907364 American Chemical Society, Washington, DC, US ISSN: 0022-2623 Schema 8	1-10

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Interna les Aktenzeichen
PCT/EP 01/04294

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP 0758644 A	19-02-1997	DE 19529612 A1	13-02-1997
		AU 709800 B2	09-09-1999
		AU 6191796 A	13-02-1997
		BR 9603377 A	12-05-1998
		CA 2183050 A1	12-02-1997
		CN 1148590 A	30-04-1997
		CZ 9602312 A3	12-02-1997
		EP 0758644 A1	19-02-1997
		HU 9602196 A2	28-05-1997
		JP 9052876 A	25-02-1997
		NO 963340 A	12-02-1997
		PL 315611 A1	17-02-1997
		SK 103396 A3	05-03-1997
		US 5744641 A	28-04-1998