

PŘÍHLÁŠKA VYNÁLEZU

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

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **17.04.2001**
(32) Datum podání prioritní přihlášky: **12.05.2000**
(31) Číslo prioritní přihlášky: **2000/10023405**
(33) Země priority: **DE**
(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **12.02.2003**
(Věstník č. 2/2003)
(86) PCT číslo: **PCT/EP01/04294**
(87) PCT číslo zveřejnění: **WO01/085679**

(21) Číslo dokumentu:

2002 - 3647

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. ⁷:

C 07 C 315/04

C 07 C 317/44

(71) Přihlašovatel:

MERCK PATENT GMBH, Darmstadt, DE;

(72) Původce:

Bartmann Ekkehard, Erzhausen, DE;
Kirschbaum Michael, Gross-Gerau, DE;

(74) Zástupce:

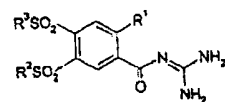
Matějka Jan JUDr., Národní 32, Praha, 11000;

(54) Název přihlášky vynálezu:

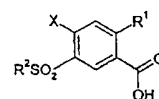
Způsob přípravy sulfonylbenzoylguanidiniové soli

(57) Anotace:

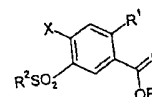
Způsob přípravy adiční soli s kyselinou sloučeniny obecného vzorce I, kde znamená R^1 , R^2 , R^3 na sobě nezávisle C_{1-12} alkyl, při kterém se ve stupni A převádí sloučenina obecného vzorce II, kde R^1 a R^2 mají shora uvedený význam a kde znamená X atom F, Cl, Br nebo alkylfonát, arylfonát nebo perfluoralkylfonát, na ester obecného vzorce III, kde R^1 , R^2 a X mají shora uvedený význam, a kde znamená R^4 V_{1-10} alkyl, ve stupni B se získaná sloučenina převádí v přítomnosti alkylsulfínátu na sloučeninu obecného vzorce IV, kde R^1 , R^2 , R^3 a R^4 mají shora uvedený význam, získaná sloučenina obecného vzorce IV se ve stupni C převádí reakcí s guanidinem na odpovídající sloučeninu obecného vzorce I a ve stupni D se získaná sloučenina reakcí s přijatelnou kyselinou převádí na svoji adiční sůl s kyselinou.



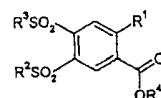
(I)



(II)



(III)



(IV)

Způsob přípravy sulfonylbenzoylguanidiniové soli

Vynález se týká způsobu přípravy adiční soli s kyselinou
sloučeniny obecného vzorce I



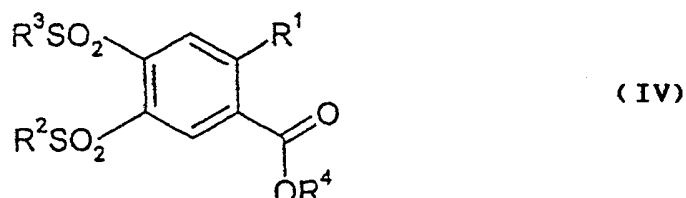
R¹, R² a R³ na sobě nezávisle alkylovou skupinu s 1 až 12 atomy uhlíku, při kterém se ve stupni A převádí sloučenina obecného vzorce II



kde R^1 a R^2 mají shora uvedený význam, a kde znamená X atom fluoru, chloru nebo bromu nebo skupinu alkylfonátovou nebo arylfonátovou nebo skupinu perfluoralkylfonátovou obvyklými způsoby na ester obecného vzorce III



kde R^1 , R^2 a X mají shora uvedený význam, a kde znamená R^4 alkylovou skupinu s 1 až 10 atomy uhlíku a ve stupni B se získaná sloučenina převádí v přítomnosti alkylsulfinátu na sloučeninu obecného vzorce IV



kde R^1 , R^2 , R^3 a R^4 mají shora uvedený význam a získaná sloučenina obecného vzorce IV se ve stupni C převádí reakcí s guanidinem na odpovídající sloučeninu obecného vzorce I a ve stupni D se získaná sloučenina reakcí s přijatelnou kyselinou převádí na svoji adiční sůl s kyselinou.

Dosavadní stav techniky

Sulfonylbenzoylguanidiny jsou známy a jsou popsány například v evropském patentovém spise číslo EP 0 758644 A1. Popsané látky jsou inhibitory buněčného Na^+/H^+ -antiporteru, to znamená, že to jsou účinné látky, které inhibují mechanismus výměny Na^+/H^+ v buňkách (Düsing a kol., Med. Klin. 87, str. 367 až 384, 1992) a tím představují antiarytmika, která jsou obzvláště vhodná k ošetřování arytmií, 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.

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 způsobených buněčnou proliferací, jako jsou arteriosklerosa, diabet a diabetické pozdější 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 Na^+/H^+ antiporteru, například v erythrocytech, thrombocytech nebo leukocytech.

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

Sloučeniny obecného vzorce I se mohou připravovat například způsobem popsaným v evropském patentovém spise číslo EP 0 758644. Dosud známé způsoby přípravy jsou založeny na zavádění alkylsulfonových skupin do kruhu odpovídající aromatické karboxylové kyseliny a zahrnují několik jednotlivých stupňů v mnoha případech s nedostatečnými výtěžky. Známé způsoby se kromě toho provádějí za reakčních podmínek, které jsou nevýhodné pro průmyslovou výrobu. Například zavádění alkylsulfonových skupin do kruhu odpovídající aromatické karboxylové kyseliny nukleofilní substitucí vhodných odstupujících skupin za

použití alkylsulfanů s následnou oxidací je problematické pro mimořádný a dlouho zatěžující obtížný zápach alkylsulfanů i když se uvolňují toliko ve stopách.

V případě přímého zavádění alkylsulfonylové skupiny do kruhu aromatické karboxylové kyseliny nukleofilní substitucí vhodné uvolňované skupiny za použití alkylsulfinátu jsou nutné teploty alespoň 120 °C i při použití vysoce polárních rozpouštědel k dosažení přiměřené reakční rychlosti. Zjistilo se, že ačkoliv v takovém oboru teplot dochází k nízkému rozkladu, vzrůstá rozklad značně při zvýšených teplotách s vysokým vývojem tepla. Pro vysoký vývoj tepla při tomto rozkladu je při velkých objemech nebezpečí, že se tepelné hodpodářství vymkne kontrole. Proto z bezpečnostních důvodů není možné použít této reakce při průmyslové výrobě.

Úkolem vynálezu je proto vyvinout zlepšený způsob přípravy sloučenin obecného vzorce I a jejich adičních solí s kyselinou, který obchází shora uvedené problematické reakce a vyznačuje se nadto vyššími výtěžky.

Podstata vynálezu

Podstatou vynálezu je shora popsany způsobu přípravy adiční soli s kyselinou sloučeniny obecného vzorce I. S překvapením se totiž zjistilo, že výměna odstupující skupiny X v esterech obecného vzorce III probíhá výrazně rychleji nebo při nižší teplotě než odpovídající volné kyseliny, používané podle známého stavu techniky, za značně zlepšeného výtěžku. Způsob podle vynálezu proto také umožňuje použití nenákladných výchozích sloučenin s chlorem jakožto substituenty aromatického kruhu jakožto odtupujícími skupinami s velmi dobrými výsledky. Kromě toho se zjistilo, že způsobem podle vynálezu je možné provádět stupně A a B a stupně C a D jeden po druhém bez zpracování reakčních směsí, čímž je možné vyhnout se ztrátám

na výtěžku a komplexním zpracovatelským stupňům.

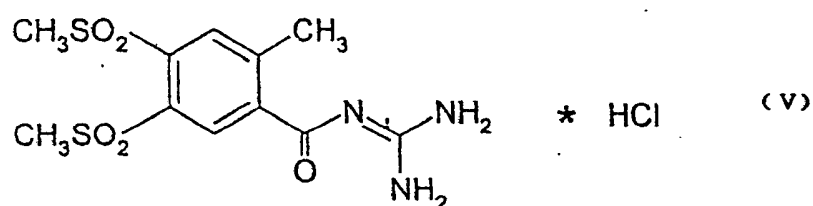
Ve sloučeninách obecného vzorce I, II, III a IV mají jednotlivé symboly následující význam:

Symboly R^1 , R^2 , R^3 a R^4 znamenají na sobě nezávisle skupinu methylovou, ethylovou, n-propylovou, n-butylovou nebo n-pentylovou. Obzvláště s výhodou znamenají skupinu methylovou a ethylovou a především znamenají skupinu methylovou.

Symbol X znamená se výhodou atom fluoru, skupinu CF_3SO_2 nebo atom chloru, především však atom chloru.

Způsob podle vynálezu je obzvláště vhodný pro přípravu adičních solí s kyselinami sloučenin obecného vzorce I, kde znamenají R^1 , R^2 a R^3 vždy skupinu methylovou (sloučeniny vzorce IA). Velmi zvláště výhodnými adičními solemi s kyselinou jsou hydrochloridy.

Způsob podle vynálezu je proto zvláště vhodný pro přípravu sloučenin vzorce V



Reakce způsobu podle vynálezu se snadno provádějí, přičemž se odpovídající výchozí sloučeniny obecného vzorce II převádějí ve stupni A na odpovídající estery o sobě známými způsoby esterifikace, popsány v literatuře, například kysele katalyzovanou esterifikací za použití odpovídajícího alkoholu, jako methanolu nebo ethanolu, v přítomnosti nadbytku alkoholu jakožto rozpouštědla nebo v přítomnosti vhodného korozpouštědla, reakcí solí karboxylových kyselin sloučenin obecného vzor-

ce II se vhodným alkylačním činidlem například s dialkylsulfátem, nebo reakcí volných kyselin s ortoestery.

Další možnou esterifikační reakcí je konverze kyseliny na halogenid kyseliny a následná reakce s odpovídajícím alkoholem za získání esteru.

Esterifikace se s výhodou provádí reakcí solí karboxylové kyseliny obecného vzorce II s alkylačními činidly, jako je například dialkylsulfát, nebo reakcí sloučenin obecného vzorce II s ortoestery.

Reakce solí karboxylové kyseliny s alkylačními činidly se s výhodou provádí přidáním dialkylsulfátu do odpovídající soli karboxylové kyseliny, rozpuštěné v inertním rozpouštědle, přičemž se sůl s výhodou připravuje in situ přidáním zásady, jako je například uhličitán, hydrogenuhlíčitán, hydroxid nebo alkoxid alkalického kovu, zvláště alkoxid alkalického kovu, například terc-butoxid draselný, nebo hydroxid alkalického kovu, například hydroxid sodný a reakce se provádí při teplotě místnosti nebo při zvýšené teplotě za tlaku okolí. Dimethylsulfát a diethylsulfát jsou obzvláště výhodnými alkylačními činidly.

Karboxylová kyselina obecného vzorce II nebo její sůl se pro esterifikaci s výhodou používají v molárním poměru k alkylačnímu činidlu 1:1 až 1:8, zvláště 1:2 až 1:4.

Esterifikace se zvláště výhodně dosahuje reakcí odpovídajících kyselin s ortoesterem, například s trialkylortoacetátem, s tetraalkylortokarbonátem nebo s ortosilikátem. Jakožto výhodné ortoestery se uvádějí trimethylortoacetát, triethylortoacetát, tetramethylortokarbonát nebo tetraethylortokarbonát nebo ortosilikát. Tetramethylortoacetát je zvláště výhodný. Esterifikační reakce se s výhodou provádí při zvýšené teplotě, s výhodou při teplotě 30 až 180 °C, zvláště při teplotě 80 až

120 °C, v inertním rozpouštědle.

Karboxylové kyseliny obecného vzorce II se pro esterifikaci s výhodou používají v molárním poměru k ortoesteru 1:1 až 1:5, zvláště 1:1,5 až 1:3.

Výhodnými inertními rozpouštědly pro stupeň A jsou amidy, například dimethylformamid, dimethylacetamid, tetramethylmočoviny, cyklická močovina, například N,N-dimethylimidazolidinon, nebo triamid hexamethylfosforečné kyseliny nebo 1-methyl-2-pyrrolidon (N-methylpyrrolidon, NMP). Jestliže se esterifikace provádí za použití ortoesteru, jsou dále vhodné ethery, například diethylether, tetrahydrofuran nebo dioxan, nebo uhlovodíky například toluen, benzen, hexan nebo heptan. Obzvláště výhodným rozpouštědlem je N-methylpyrrolidon. Mohou se také použít směsi těchto rozpouštědel.

Trvání reakce ve stupni A závisí na zvolených reakčních podmínkách. Obecně reakce trvá půl hodiny až dva dny, s výhodou 1 až 15 hodin.

Ve stupni B se sloučeniny obecného vzorce III nechávají reagovat s alkylsulfinátem, s výhodou s alkylsulfinátem alkalického kovu, s výhodou v polárních aprotických rozpouštědlech s výhodou při teplotě 30 až 150 °C, zvláště 50 až 110 °C a především při teplotě 80 až 90 °C. Používaným alkylsulfinátem alkalického kovu je s výhodou alkylsulfinát sodný nebo draselný a zvláště methylsulfinát sodný nebo methylsulfinát draselný.

Sloučeniny obecného vzorce III se s výhodou používají v molárním poměru k alkylsulfinátu alkalického kovu 1:1 až 1:4 a zvláště 1:1,5 až 1:3.

Vhodnými polárními aprotickými rozpouštědly pro stupeň B jsou zvláště dimethylsulfoxid, sulfolan (tetrahydrothiofen-

-1,1-dioxid), dimethylformamid, dimethylacetamid, tetramethylmočovina, cyklické močoviny, jako například, N,N-dimethylimidazolidinon, triamid hexamethylfosforečné kyseliny nebo N-methylpyrrolidon (NMP). N-Methylpyrrolidon je zvláště vhodným rozpouštědlem. Může se také použít směsi těchto rozpouštědel.

Trvání reakce ve stupni B závisí na zvolených reakčních podmínkách. Obecně reakce trvá půl hodiny až dva dny, s výhodou 1 až 25 hodin.

Obzvláště s výhodou se stupeň B provádí bez zpracování reakční směsi po stupni A. V takovém případě se esterifikace sloučenin obecného vzorce II provádí, jak shora popsáno, reakcí s alkylačními činidly nebo s výhodou reakcí s ortoestery v polárním aprotickém rozpouštědle, které se může použít také pro stupeň B, s výhodou v N-methylpyrrolidonu. Následně se přidává alkylsulfinát do reakční směsi a směs se nechává dále reagovat shora popsaným způsobem B.

Ve stupni C se sloučeniny obecného vzorce IV nechávají reagovat s guanidinem, s výhodou v organickém rozpouštědle při teplotě -20 až +60 °C, zvláště při teplotě -10 až +30 °C, za tlaku okolí. Organickými rozpouštědly pro tuto reakci jsou s výhodou ethery, jako tetrahydrofuran nebo dioxan, nebo alkoholy jako methanol, ethanol, n-propanol nebo isopropanol. Také se mohou používat směsi těchto rozpouštědel. Podle výhodného provedení způsobu podle vynálezu se guanidin uvolňuje ze své adiční soli s kyselinou, například z guanidiniumchloridu v jednom z uvedených rozpouštědel přidáním zásady, například hydroxidu nebo alkoxidu alkalického kovu, zvláště methoxidu sodného a následně se nechává reagovat se sloučeninami obecného vzorce IV.

Sloučeniny obecného vzorce IV se s výhodou používají v molárním poměru ke guanidinu 1:1 až 1:6, zvláště 1:2 až 1:4.

Trvání reakce ve stupni C závisí na zvolených reakčních podmínkách. Obecně reakce trvá půl hodiny až 20 hodin, s výhodou 1 až 5 hodin.

Ve stupni D se adiční sůl s kyselinou připravuje zpracováním sloučeniny obecného vzorce I odpovídající kyselinou. Vhodnými kyselinami jsou zvláště kyseliny, které vytvářejí fyziologicky přijatelné a snášené soli sloučenin obecného vzorce I.

Pro tento účel se může používat anorganických kyselin, jako jsou například kyseliny sírová, dusičná, halogenovodíkové jako chlorovodíková nebo bromovodíková, fosforečné kyseliny, jako kyselina ortofoforečná, sulfaminová kyselina a oorganické kyseliny, zvláště alifatické, alicyklické, aralifatické, aromatické nebo heterocyklické jednosytné nebo několikasytné karboxylové, sulfonové nebo sírové kyseliny, jako jsou kyselina mravenčí, octová, propionová, pivalová, diethyloctová, malonová, jantarová, pimelová, fumarová, maleinová, mléčná, vinná, jablečná, benzoová, salicylová, 2-fenylpropionová nebo 3-fenylpropionová, citronová, glukonová, askorbová, nikotinová, isonikotinová, methansulfonová, ethansulfonová, ethandisulfonová, 2-hydroxyethansulfonová, benzensulfonová, p-toluensulfonová, naftalenmonosulfonová a naftalendisulfonová a laurylsírová kyselina. Obzvláště výhodnou je chlorovodíková kyselina.

Zpracování kyselinou se zpravidla provádí rozpuštěním sloučenin obecného vzorce I v rozpouštědle a přidáním ekvimolárního množství plynné nebo kapalné kyseliny nebo roztoku kyseliny ve vhodném rozpouštědle.

Podle výhodného provedení se stupeň D může provádět po stupni C bez zpracování reakční směsi, to je bez izolace sloučeniny obecného vzorce I, přičemž se pro vytvoření adiční soli s kyselinou odpovídající kyselina přidává přímo do reakční směsi, získané ve stupni C. V takovém případě adiční sůl

s kyselinou sloučenin obecného vzorce I se z roztoku vysráží v krystalické formě.

Množství rozpouštědel v jednotlivých stupních A, B, C a D nemá rozhodující význam, s výhodou se však přidává 10 až 500 g rozpouštědla na 1 g reagující sloučeniny obecného vzorce I, II, III nebo IV.

Sloučeniny obecného vzorce I, II, III nebo IV se mohou získat o sobě známým zpracováním, například přidáním vody do reakční směsi a extrakcí po odstranění rozpouštědla. Může být výhodné použít destilace nebo krystalizace pro další čištění produktu.

I bez dalších výkladů se předpokládá, že pracovník v oboru může shora uvedené skutečnosti 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. Případně používané zkratky mají následující význam:

THF	tetrahydrofuran
KOtBu	terc-butoxid draselný
RT	teplota místnosti
MTBE	methyl-terc-butylether
h	hodina nebo hodiny
d	den nebo dny

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1

Roztok se 29,5 g 4-chlor-5-methansulfonyl-2-methyl)benzoové kyseliny a 18,39 g trimethylortoacetátu ve 100 ml dioxanu se vaří pod zpětným chladičem až do dokonalého zreagování. Přidá se 150 ml toluenu a rozpouštědlo se odstraní do takové

míry, že směs zůstane stále míchatelná. Následně se přidá 150 ml 1-methyl-2-pyrrolidonu (NMP) a 15,8 g methansulfinátu sodného a směs se míchá při teplotě 80 °C po dobu pěti hodin. Po přidání dalších 5,3 g methansulfinátu sodného se směs míchá po dobu 25 hodin. Obvyklým zpracováním se získá methyl-4,5-bis-methansulfonyl-2-methylbenzoát.

Příklad 2

Roztok 100,0 g 4-chlor-5-methansulfonyl-2-methylbenzové kyseliny a 68,1 g trimethylortoacetátu ve 322 ml NMP se vaří pod zpětným chladičem až do dokonalého zreagování kyseliny. Nadbytek ortoesteru se oddestiluje, přidá se 96,5 g methansulfinátu sodného a směs se míchá při teplotě 90 °C po dobu 18 hodin. Obvyklým zpracováním se získá methyl-4,5-bismethansulfonyl-2-methylbenzoát.

Příklad 3

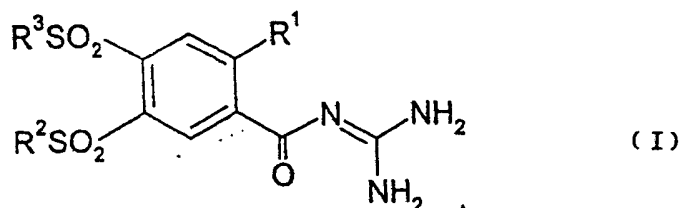
Přidá se 87,4 ml THF za míchání do 50,4 g 30% roztoku methoxidu sodného v methanolu. Následně se zavede 28,95 g guanidiniumchloridu. Suspenze se míchá při teplotě 16 až 24 °C po dobu dvou hodin a ochladí se na teplotu 10 °C před přidáním 30,8 g methyl-4,5-bismethansulfonyl-2-methylbenzoátu do reakční směsi. Směs se míchá při teplotě 10 °C po dobu jedné hodiny, načež se do reakční směsi přidá odpovídající množství roztoku chlorovodíkové kyseliny. Obvyklým zpracováním se získá N-(4,5-bismethansulfonyl-2-methylbenzoyl)guanidiniumchlorid.

Průmyslová využitelnost

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

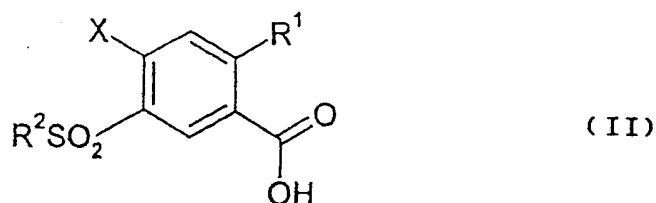
P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Způsob přípravy adiční soli s kyselinou sloučeniny obecného vzorce I

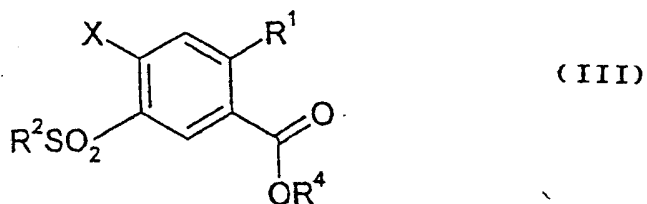


kde znamená

R^1 , R^2 a R^3 na sobě nezávisle alkylovou skupinu s 1 až 12 atomy uhlíku, vyznačující se tím, že se ve stupni A převádí sloučenina obecného vzorce II

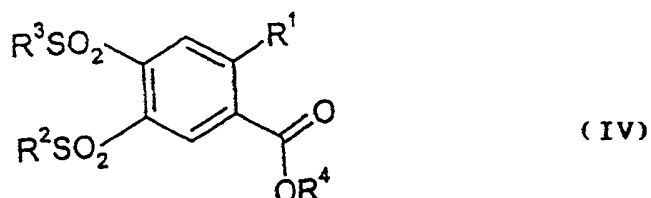


kde R^1 a R^2 mají shora uvedený význam, a kde znamená X atom fluoru, chloru nebo bromu nebo skupinu alkylfonátovou nebo arylfonátovou nebo skupinu perfluoralkylfonátovou obvyklými způsoby na ester obecného vzorce III



kde R^1 , R^2 a X mají shora uvedený význam, a kde znamená R^4

alkylovou skupinu s 1 až 10 atomy uhlíku a ve stupni B se získaná sloučenina převádí v přítomnosti alkylsulfinátu na sloučeninu obecného vzorce IV



kde R^1 , R^2 , R^3 a R^4 mají shora uvedený význam a získaná sloučenina obecného vzorce IV se ve stupni C převádí reakcí s guanidinem na odpovídající sloučeninu obecného vzorce I a ve stupni D se získaná sloučenina reakcí s přijatelnou kyselinou převádí na svoji adiční sůl s kyselinou.

2. Způsob podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se ve stupni B konverze sloučenin obecného vzorce III na sloučeniny obecného vzorce IV provádí bez zpracování reakční směsi ze stupně A, ve kterém se esterifikuje sloučenina obecného vzorce II.

3. Způsob podle nároku 1 nebo 2, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se stupeň D, což je zpracování sloučenin obecného vzorce I vhodnou kyselinou k získání adiční soli s kyselinou, provádí po stupni C, přičemž se konverze sloučenin obecného vzorce IV na sloučeniny obecného vzorce I provádí bez předběžného zpracování reakční směsi.

4. Způsob podle nároku 1, 2 nebo 3, v y z n a č u j í c í s e t í m, že symbol X v obecném vzorci II znamená atom chloru.

5. Způsob podle nároku 1 až 4, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se ve stupni A esterifikace provádí reakcí odpovída-

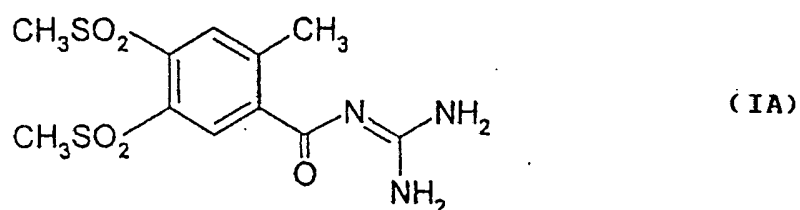
jících kyselin obecného vzorce II s ortoesterem.

6. Způsob podle nároku 1 až 5, vyznačující se tím, že se ve stupni A a B používá jako rozpouštědlo 1-methyl-2-pyrrolidon.

7. Způsob podle nároku 1 až 6, vyznačující se tím, že se stupeň B provádí při teplotě 50 až 110 °C.

8. Způsob podle nároku 1 až 7, vyznačující se tím, že kyselinou, používanou ve stupni D, je kyselina chlorovodíková.

9. Způsob podle nároku 1 až 8, vyznačující se tím, že se připravují adiční soli sloučeniny vzorce IA



10. Způsob podle nároku 1 až 8, vyznačující se tím, že se připravuje sloučenina vzorce V

