(19) **BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND**

PATENTSCHRIFT

(12) **Ausschließungspatent**

(11) **DD 297 646 A5**

Erteilt gemäß § 17 Absatz 1
Patentgesetz der DDR
vom 27.10.1983
in Übereinstimmung mit den entsprechenden
Festlegungen im Einigungsvertrag

5(51) C 07 D 295/155 C 07 C 311/29
C 07 C 323/65 C 07 C 311/15
C 07 C 323/20 A 61 K 31/155
C 07 C 321/28 A 61 K 31/18
C 07 C 317/32 A 61 K 31/445

DEUTSCHES PATENTAMT

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

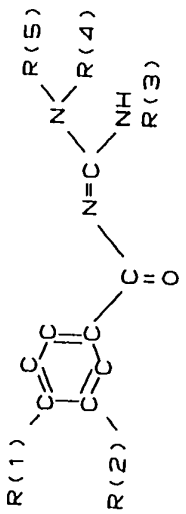
(21)	DD C 07 D / 343 829 5	(22)	05.09.90	(44)	16.01.92
(31)	P3929582.6	(32)	06.09.89	(33)	DE

(71) siehe (73)
(72) Englert, Heinrich Ch., Dr.; Lang, Hans-Jochen, Dr.; Linz, Wolfgang, Dr.; Schölkens, Bernward, Prof. Dr.; Scholz, V/olfgang, Dr., DE
(73) HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT, W - 6230 Frankfurt am Main 80, DE

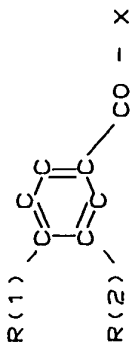
(54) Benzoylguanidine, Verfahren zu ihrer Herstellung, ihre Verwendung als Medikament sowie sie enthaltendes Medikament

(57) Benzoylguanidine der Formel (I) mit R(1) oder R(2) gleich R(6)–S(O)$_n$– oder R(7)R(8)N–O$_2$S– und dem jeweils anderen Substituenten R(1) oder R(2) gleich H, F, Cl, Br, J, Alkyl, Alkoxy oder Phenoxy, R(6)–S(O)$_n$ oder R(7)R(8)N– und R(6) gleich Alkyl, Cycloalkyl, Cyclopentylmethyl, Cyclohexylmethyl oder Phenyl, R(7) und R(8) gleich Alkyl oder Phenyl-alkyl- oder Phenyl, und worin R(7) und R(8) auch gemeinsam eine C_4–C_7-Kette sein können, und worin R(7) und R(8) gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, ein Dihydroindol, Tetrahydrochinolin oder Tetrahydroisochinolin-System bedeuten können, und mit R(3), R(4) und R(5) gleich Wasserstoff, Alkyl oder R(3) und R(4) gemeinsam einer Alkylenkette oder R(4) und R(5) gemeinsam einer Alkylenkette, und mit n gleich Null, 1 oder 2 sowie deren pharmazeutisch verträgliche Salze sind hervorragende Antiarrhythmika. Sie werden erhalten nach einem Verfahren, bei dem man Verbindungen der Formel (II) mit einem Guanidinderivat der Formel (III) umsetzt, worin X für eine leicht nucleophil substituierbare leaving group steht. Formeln (I) bis (III)

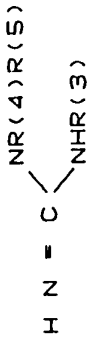
(I)



(II)



(III)

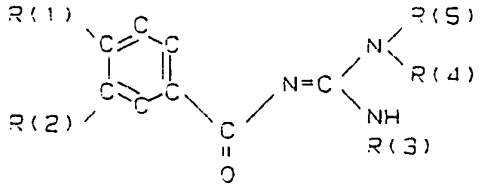


ISSN 0433-6461

12 Seiten

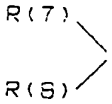
Patentansprüche:

1. Verfahren zur Herstellung eines Benzoylguanidins der Formel I



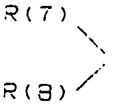
(I)

worin R(1) oder R(2) R(6)–S(O)$_n$– oder



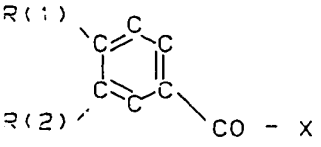
bedeuten

und der jeweils andere Substituent R(1) oder R(2)
H, F, Cl, Br, J, C_1–C_4-Alkyl, C_1–C_4-Alkoxy, Phenoxy, das unsubstituiert ist oder einen bis drei Substituenten aus den Gruppen Fluor, Chlor, Methyl oder Methoxy trägt, R(6)–S(O)$_n$ oder



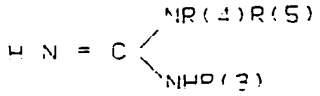
bedeutet,

und worin R^6 für C_1–C_6-Alkyl, C_5–C_7-Cycloalkyl, Cyclopentylmethyl, Cyclohexylmethyl oder für Phenyl steht, das unsubstituiert ist oder einen bis drei Substituenten aus den Gruppen Fluor, Chlor, Methyl oder Methoxy trägt, und worin R(7) und R(8) gleich oder verschieden sind und in der Bedeutung von H, C_1–C_6-Alkyl stehen oder R(7) für Phenyl-$(CH_2)_m$– mit m = 1–4 oder Phenyl steht, das unsubstituiert ist oder einen bis zwei Substituenten aus den Gruppen Fluor, Chlor, Methyl oder Methoxy trägt, und worin R(7) und R(8) auch gemeinsam eine geradkettige oder verzweigte C_4–C_7-Kette sein können, wobei die Kette zusätzlich durch O, S oder NR(9) unterbrochen sein kann und R(9) für H oder Methyl steht und worin R(7) und R(8) gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, ein Dihydroindol, Tetrahydrochinolin oder Tetrahydroisochinolin-System bedeuten können, und R(3), R(4) und R(5) Wasserstoff, C_1–C_2-Alkyl bedeuten, wobei R(3) und R(4) gemeinsam eine (C_2–C_4)-Alkylenkette und R(4) und R(5) gemeinsam eine (C_4–C_7)-Alkylenkette bilden können, und n für Null, 1 oder 2 steht, sowie eines pharmazeutisch verträglichen Salzes, **dadurch gekennzeichnet,** daß man eine Verbindung der Formel II



II

mit einem Guanidinderivat der Formel III



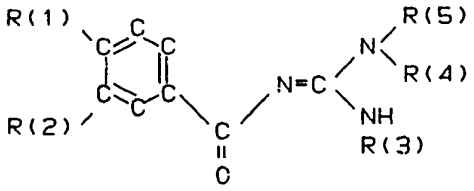
III

umsetzt, worin R(1) bis R(5) die oben angegebene Bedeutung besitzen und X für eine leicht nucleophil substituierbare leaving group steht.

2. Verfahren nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet,** daß man Verbindungen II und III einsetzt, in denen die Substituenten folgende Bedeutung haben:
R(1) Fluor, Chlor, NR(7)R(8), R(6)–S(O)$_n$– oder Phenoxy,
R(2) für R(6)–S(O)$_n$– und R(7)R(8)N–SO_2–, worin n Null, 1, 2
R(3), R(4) und R(5) Wasserstoff,
R(6), R(7) und R(8) wie in Anspruch 1 definiert.
3. Verfahren nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet,** daß man Verbindungen II und III einsetzt, in denen bedeuten:
R(1) R(7)R(8)N– oder R(6)–S(O)$_n$–, worin R(6) Alkyl mit 1–3 C-Atomen oder Phenyl, n = Null sind, und R(7) und R(8) Wasserstoff, Alkyl mit 1–4 C-Atomen oder R(7) und R(8) gemeinsam eine (C_4–C_7)-Methylenkette bilden und R(2) für CH_3–SO_2– oder H_2N–SO_2– und R(3), R(4) und R(5) für Wasserstoff stehen.

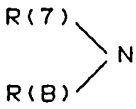
4. Verfahren nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet,** daß man die Verbindungen 3-Methylsulfonyl-4-(1-piperidinyl)-benzoyl-guanidin, 4-Phenylthio-3-sulfamoylbenzoyl-guanidin oder 3-Methylsulfonyl-4-phenylthiobenzoyl-guanidin oder deren pharmakologisch verträgliche Salze herstellt.
5. Verfahren zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung von Arrhythmien, **dadurch gekennzeichnet,** daß man eine wirksame Menge einer Verbindung I nach Anspruch 1 mit den pharmazeutisch üblichen Zusatzstoffen vermischt und in eine geeignete Darreichungsform bringt.

Die Erfindung betrifft Benzoylguanidine der Formel I



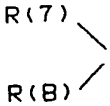
(I)

worin R(1) oder R(2) R(6)–S(O)$_n$– oder



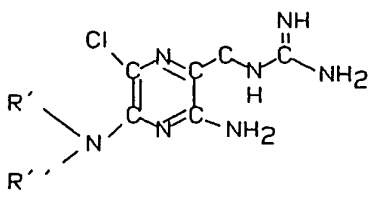
bedeuten

und der jeweils andere Substituent R(1) oder R(2)
H, F, Cl, Br, J, C_1–C_4-Alkyl, C_1–C_4-Alkoxy, Phenoxy, das unsubstituiert ist oder einen bis drei Substituenten aus den Gruppen Fluor, Chlor, Methyl oder Methoxy trägt, R(6)–S(O)$_n$ oder

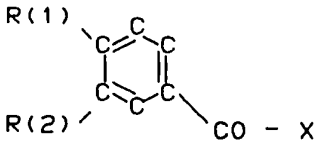


bedeutet,

und worin R^6 für C_1–C_6-Alkyl, C_5–C_7-Cycloalkyl, Cyclopentylmethyl, Cyclohexylmethyl oder für Phenyl steht, das unsubstituiert ist oder einen bis drei Substituenten aus den Gruppen Fluor, Chlor, Methyl oder Methoxy trägt, und worin R(7) und R(8) gleich oder verschieden sind und in der Bedeutung von H, C_1–C_6-Alkyl stehen oder R(7) für Phenyl-$(CH_2)_m$– mit m = 1–4 oder Phenyl steht, das unsubstituiert ist oder einen bis zwei Substituenten aus den Gruppen Fluor, Chlor, Methyl oder Methoxy trägt, und worin R(7) und R(8) auch gemeinsam eine geradkettige oder verzweigte C_4–C_7-Kette sein können, wobei die Kette zusätzlich durch O, S oder NR(9) unterbrochen sein kann und R(9) für H oder Methyl steht und worin R(7) und R(8) gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, ein Dihydroindol, Tetrahydrochinolin oder Tetrahydroisochinolin-System bedeuten können, und R(3), R(4) und R(5) Wasserstoff, C_1–C_2-Alkyl bedeuten, oder wobei entweder R(3) und R(4) gemeinsam eine (C_2–C_4)-Alkylenkette oder R(4) und R(5) gemeinsam eine (C_4–C_7)-Alkylenkette bilden können, und n für Null, 1 oder 2 steht, sowie deren pharmazeutisch verträgliche Salze.
Enthalten die Substituenten R(1) bis R(5) ein oder mehrere Asymmetriezentren, so gehören sowohl S als auch R konfigurierte Verbindungen zur Erfindung. Die Verbindungen können als optische Isomere, als Diastereoisomere, als Racemate oder als Gemische derselben vorliegen. Die bezeichneten Alkylreste können sowohl geradkettig wie verzweigt vorliegen.
Bevorzugt sind Verbindungen der Formel I, worin
R(1) Fluor, Chlor, NR(7)R(8), R(6)–S(O)$_n$– oder Phenoxy bedeutet,
R(2) für R(6)–S(O)$_n$– und R(7)R(8)N–SO_2– steht und worin n Null, 1, 2 ist
und R(3), R(4) und R(5) Wasserstoff bedeuten,
und worin R(6), R(7) und R(8) die oben angegebene Bedeutung haben und deren pharmakologisch verträgliche Salze.
Besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel I mit R(1) in der Bedeutung von R(7)R(8)N– oder R(6)–S(O)$_n$–, worin R(6) Alkyl mit 1–3 C-Atomen oder Phenyl, n = Null und R(7) und R(8) Wasserstoff, Alkyl mit 1–4 C-Atomen oder R(7) und R(8) gemeinsam eine (C_4–C_7)-Methylenkette bilden und
R(2) für CH_3–SO_2– oder H_2N–SO_2– steht, R(3), R(4) und R(5) gleich Wasserstoff und deren pharmakologisch verträgliche Salze.
Ganz besonders bevorzugt sind 3-Methylsulfonyl-4-(1-piperidinyl)-benzoyl-guanidin, 4-Phenylthio-3-sulfamoylbenzoyl-guanidin und 3-Methylsulfonyl-4-phenylthiobenzoyl-guanidin und deren pharmakologisch verträgliche Salze.
Die Verbindungen I sind substituierte Acylguanidine.
Prominentester Vertreter der Acylguanidine ist das Pyrazinderivat Amilorid, das als kaliumsparendes Diuretikum in der Therapie Verwendung findet. Zahlreiche weitere Verbindungen vom Amilorid-Typ werden in der Literatur beschrieben, wie beispielsweise Dimethylamilorid oder Ethylisopropylamilorid.

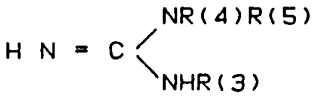


Amilorid: R', R" = H
Dimethylamilorid: R', R" = CH_3
Ethylisopropylamilorid: R' = C_2H_5, R" = $CH(CH_3)_2$
Darüber hinaus sind Untersuchungen bekannt geworden, die auf antiarrhythmische Eigenschaften von Amilorid hinweisen (Circulation 79, 1257–1263 [1989]). Einer breiten Anwendung als Antiarrhythmikum steht jedoch entgegen, daß dieser Effekt nur schwach ausgeprägt ist und von einer blutdrucksenkenden und saluretischen Wirkung begleitet auftritt und diese Nebenwirkungen bei der Behandlung von Herz-Rhythmusstörungen unerwünscht sind.
Hinweise auf antiarrhythmische Eigenschaften des Amilorids wurden auch bei Experimenten an isolierten Tierherzen erhalten (Eur. Heart J. 9 [suppl. 1]: 167 [1988] [book of abstracts]). So wurde beispielsweise an Rattenherzen gefunden, daß ein künstlich ausgelöstes Kammerflimmern durch Amilorid völlig unterdrückt werden konnte. Noch potenter als Amilorid war in diesem Modell das oben erwähnte Amiloridderivat Ethylisopropylamilorid.
Im US-Patent 3,780,027 werden Acylguandine beansprucht, die strukturell den Verbindungen der Formel I ähnlich sind. Der entscheidende Unterschied zu den Verbindungen I besteht darin, daß es sich um trisubstituierte Benzoylguanidine handelt, die sich in ihrem Substitutionsmuster von im Handel befindlichen Diuretika, wie Bumetanid und Furosemid, ableiten und eine für die angestrebte salidiuretische Wirkung wichtige Aminogruppe in Position 2 bzw. 3 zur Carbonylguanidingruppe tragen. Entsprechend wird für diese Verbindungen eine starke salidiuretische Wirksamkeit berichtet.
Es war daher sehr überraschend, daß die erfindungsgemäßen Verbindungen keine unerwünschten salidiuretischen, jedoch sehr gute antiarrhythmische Eigenschaften aufweisen. Die Verbindungen sind infolge ihrer pharmakologischen Eigenschaften als antiarrhythmische Arzneimittel mit cardioprotektiver Komponente zur Infarktprophylaxe und der Infarktbehandlung sowie zur Behandlung der angina pectoris hervorragend geeignet, wobei sie auch präventiv eingesetzt werden können.
Die Erfindung betrifft weiterhin ein Verfahren zur Herstellung der Verbindungen I, dadurch gekennzeichnet, daß man Verbindungen der Formel II



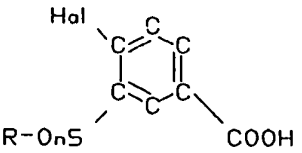
II

mit einem Guanidinderivat der Formel III



III

umsetzt, worin R(1) bis R(5) die angegebene Bedeutung besitzen und X für eine leicht nucleophil substituierbare leaving group steht.
Die aktivierten Säurederivate der Formel II, worin X eine Alkoxy-, vorzugsweise eine Methoxygruppe, eine Phenoxygruppe, Phenylthio-, Methylthio-, 2-Pyridylthiogruppe, einen Stickstoffheterocyclus, vorzugsweise 1-Imidazolyl, bedeutet, erhält man vorteilhaft in an sich bekannter Weise aus den zugrunde liegenden Carbonsäurechloriden (Formel II, X = Cl), die man ihrerseits wiederum in an sich bekannter Weise aus den zugrunde liegenden Carbonsäuren (Formel II, X = OH) beispielsweise mit Thionylchlorid herstellen kann.
Neben den Carbonsäurechloriden der Formel II (X = Cl) lassen sich auch weitere aktivierte Säurederivate der Formel II in an sich bekannter Weise direkt aus den zugrunde liegenden Benzoesäure-derivaten (Formel II, X = OH) herstellen, wie beispielsweise die Methylester der Formel II mit X = OCH_3 durch Behandeln mit gasförmigem HCl in Methanol, die Imidazolide der Formel II durch Behandeln mit Carbonyldiimidazol (X = 1-Imidazolyl, Staab, Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 1, 351–367 [1962]), die gemischten Anhydride II mit Cl–$COOC_2H_5$ oder Tosylchlorid in Gegenwart von Triethylamin in einem inerten Lösungsmittel, wie auch die Aktivierungen von Benzoesäuren mit Dicyclohexylcarbodiimid (DCC). Eine Reihe geeigneter Methoden zur Herstellung von aktivierten Carbonsäure-derivaten der Formel II sind unter Angabe von Quellenliteratur in J. March, Advanced Organic Chemistry, Third Edition (John Wiley & Sons, 1985), S. 350 angegeben.
Eine weitere Methode zur Darstellung insbesondere von solchen Verbindungen der Formel I, in denen R(4) und/oder R(5) nicht H bedeuten, besteht in der Umsetzung eines Säurechlorides oder anderen geeigneten aktivierten Benzoesäurederivates der Formel II mit 3,5-Dimethylpyrazol-1-carbonsäureamidin-nitrat (erhältlich bei Aldrich) in Gegenwart von Natronlauge und nachfolgender Behandlung des N-Benzoyl-3,5-dimethylpyrazol-1-carbonsäureamidin-Derivates mit Ammoniak oder einem Amin HNR(4)R(5) (Methods Enzymol., 25b, 558 [1972]).
Die Umsetzung eines aktivierten Carbonsäurederivates der Formel I mit einem Guanidinderivat der Formel III erfolgt in an sich bekannter Weise in einem protischen oder aprotischen polaren aber inerten organischen Lösungsmittel. Dabei haben sich bei der Umsetzung der Benzoesäuremethylester (II, X = OMe) mit Guanidin Methanol oder THF zwischen 20°C und Siedetemperatur dieser Lösungsmittel bewährt. Bei den meisten Umsetzungen von Verbindungen II mit salzfreien Guanidinen III wurde vorteilhaft in aprotischen inerten Lösungsmitteln wie THF, Dimethoxyethan, Dioxan gearbeitet. Aber auch Wasser kann als Lösungsmittel bei der Umsetzung von II und III verwendet werden.
Wenn X = Cl bedeutet, arbeitet man vorteilhaft unter Zusatz eines Säurefängers, z. B. in Form von überschüssigen Guanidin zur Abbindung der Halogenwasserstoffsäure.
Ein Teil der zugrunde liegenden Benzoesäurederivate der Formel II und die verwendeten Guanidine der Formel III sind bekannt und in der Literatur beschrieben. Die unbekannten Verbindungen der Formel II können nach literaturbekannten Methoden hergestellt werden, indem man beispielsweise 4-Chlor- oder 4-Fluor-3-chlor-sulfonylbenzoesäure mit Ammoniak oder einem Amin in eine 3-Aminosulfonyl-4-chlor- oder -fluorbenzoesäure (IVa) bzw. mit einem schwachen Reduktionsmittel wie Natriumbisulfit und anschließender Alkylierung in eine 3-Alkylsulfonyl-4-chlor- oder -4-fluorbenzoesäure (IVb, n = 2)



IVa): R = R(6)
IVb): R = NR(7)R(8)

überführt und die erhaltenen Benzoesäuren nach einer der oben beschriebenen Verfahrensvarianten zu erfindungsgemäßen Verbindungen I umgesetzt werden.
Verbindungen der Formeln IVa) und b) können aber auch als Ausgangsverbindungen anderer Carbonsäuren dienen, wobei das Halogen in R(1)-Position sehr bequem gegen zahlreiche nucleophile Reagentien, wie Mercaptane R(6)–SH oder primäre Amine R(7)R(8)NH unter Bildung weiterer Benzoesäurederivate II mit X = OH ausgetauscht werden kann.
In ähnlicher Weise können ausgehend von 3-Nitro-4-chlorbenzoesäure durch nucleophile Einführung eines erfindungsgemäßen Restes R(1) in Position 4 (Austausch gegen Cl) und weiterer Abwandlung der Nitrogruppe, wie Reduktion zu NH_2 und nachfolgende Alkylierung oder Verdrängung, beispielsweise durch Diazotierung und Sandmeier-Reaktion, weitere Benzoesäurederivate (II, X = OH) hergestellt werden.
Benzoylguanidine I sind im allgemeinen schwache Basen und können Säure unter Bildung von Salzen binden. Als Säureadditionssalze kommen Salze aller pharmakologisch verträglichen Säuren in Frage, beispielsweise Halogenide, insbesondere Hydrochloride, Lactate, Sulfate, Citrate, Tartrate, Acetate, Phosphate, Methylsulfonate, p-Toluolsulfonate.
Arzneimittel, die eine Verbindung I enthalten, können dabei oral, parenteral, intravenös, rektal oder durch Inhalation appliziert werden, wobei die bevorzugte Applikation von dem jeweiligen Erscheinungsbild der Erkrankung abhängig ist. Die Verbindungen I können dabei allein oder zusammen mit galenischen Hilfsstoffen zur Anwendung kommen, und zwar sowohl in der Veterinär- als auch in der Humanmedizin.
Welche Hilfsstoffe für die gewünschte Arzneimittelformulierung geeignet sind, ist dem Fachmann auf Grund seines Fachwissens geläufig. Neben Lösemitteln, Gelbildnern, Suppositoriengrundlagen, Tablettenhilfsstoffen und anderen Wirkstoffträgern können beispielsweise Antioxidantien, Dispergiermittel, Emulgatoren, Entschäumer, Geschmackskorrigentien, Konservierungsmittel, Lösungsvermittler oder Farbstoffe verwendet werden.
Für eine orale Anwendungsform werden die aktiven Verbindungen mit den dafür geeigneten Zusatzstoffen, wie Trägerstoffen, Stabilisatoren oder inerten Verdünnungsmittel vermischt und durch die üblichen Methoden in die geeigneten Darreichungsformen gebracht, wie Tabletten, Dragees, Steckkapseln, wäßrige, alkoholische oder ölige Lösungen. Als inerte Träger können z.B. Gummi arabicum, Magnesia, Magnesiumcarbonat, Kaliumphosphat, Milchzucker, Glucose oder Stärke, insbesondere Maisstärke, verwendet werden. Dabei kann die Zubereitung sowohl als Trocken- als auch als Feuchtgranulat erfolgen. Als ölige Trägerstoffe oder als Lösemittel kommen beispielsweise pflanzliche oder tierische Öle in Betracht, wie Sonnenblumenöl oder Lebertran.
Zur subkutanen oder intravenösen Applikation werden die aktiven Verbindungen, gewünschtenfalls mit den dafür üblichen Substanzen wie Lösungsvermittler, Emulgatoren oder weiteren Hilfsstoffen in Lösung, Suspension oder Emulsion gebracht. Als Lösungsmittel kommen z.B. in Frage: Wasser, physiologische Kochsalzlösung oder Alkohole, z.B. Ethanol, Propanol, Gylcerin, daneben auch Zuckerlösungen wie Glucose- oder Mannitlösungen, oder auch eine Mischung aus den verschiedenen genannten Lösungsmitteln.
Als pharmazeutische Formulierung für die Verabreichung in Form von Aerosolen oder Sprays sind geeignet z.B. Lösungen, Suspensionen oder Emulsionen des Wirkstoffes der Formel I in einem pharmazeutisch unbedenklichen Lösungsmittel, wie insbesondere Ethanol oder Wasser, oder einem Gemisch solcher Lösungsmittel. Die Formulierung kann nach Bedarf auch noch andere pharmazeutische Hilfsstoffe wie Tenside, Emulgatoren und Stabilisatoren sowie ein Treibgas enthalten. Eine solche Zubereitung enthält den Wirkstoff üblicherweise in einer Konzentration von etwa 0,1 bis 10, insbesondere von etwa 0,3 bis 3 Gew.-%.
Die Dosierung des zu verabreichenden Wirkstoffs der Formel I und die Häufigkeit der Verabreichung hängen von der Wirkstärke und Wirkdauer der verwendeten Verbindungen ab; außerdem auch von Art und Stärke der zu behandelnden Krankheit sowie von Geschlecht, Alter, Gewicht und individueller Ansprechbarkeit des zu behandelnden Säugers.
Im Durchschnitt beträgt die tägliche Dosis einer Verbindung der Formel I bei einem etwa 75 kg schweren Patienten mindestens 0,001 mg, vorzugsweise 0,01 mg bis höchstens 10 mg, vorzugsweise höchstens 1 mg. Bei akuten Ausbrüchen der Krankheit, etwa unmittelbar nach Erleiden eines Herzinfarkts, können auch noch höhere und vor allem häufigere Dosierungen notwendig sein, z.B. bis zu 4 Einzeldosen pro Tag. Insbesondere bei i.v. Anwendung, etwa bei einem Infarktpatienten auf der Intensivstation können bis zu 100 mg pro Tag notwendig werden.
Analog der in den Ausführungsbeispielen angegebenen Vorschriften können die nachfolgend aufgeführten erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I bzw. deren physiologisch verträglichen Salze hergestellt werden:
4-Methoxy-3-methylsulfonylbenzoyl-guanidin, 4-Isobutyloxy-3-methylsulfonylbenzoyl-guanidin, 4-Benzyloxy-3-methylsulfonylbenzoyl-guanidin, 4-(1-Butylthio)-3-methylsulfonylbenzoyl-guanidin, 4-(1-Butylsulfinyl)-3-methylsulfonylbenzoyl-guanidin, 4-(1-Butylsulfonyl)-sulfamoylbenzoyl-guanidin, 4-(1-Butylsulfonyl)-3-methylsulfonylbenzoyl-guanidin, 4-(2-Chlorphenylthio)-3-methylsulfonylbenzoyl-guanidin, 4-Phenoxy-3-methylsulfonylbenzoyl-guanidin, 4-Cyclohexylthio-3-methylsulfonylbenzoyl-guanidin, 4-Cyclohexylsulfinyl-3-methylsulfonylbenzoyl-guanidin, 4-Cyclohexylsulfonyl-3-methylsulfonylbenzoyl-guanidin, 4-(1-Piperidino)-3-sulfamoylbenzoyl-guanidin, 4-Methoxy-3-sulfamoylbenzoyl-guanidin, 4-Isobutyloxy-3-sulfamoylbenzoyl-guanidin, 4-Benzyloxy-3-sulfamoylbenzoyl-guanidin, 4-(1-Butylthio)-3-sulfamoylbenzoyl-guanidin, 4-(1-Butylsulfinyl)-3-sulfamoylbenzoyl-guanidin, 4-(2-Chlorphenylthio)-3-sulfamoylbenzoyl-guanidin, 4-(Cyclohexylthio)-3-sulfamoylbenzoyl-guanidin, 4-Cyclohexylsulfonyl-3-sulfamoylbenzoyl-guanidin, 3-Isopropylsulfamoyl-4-(1-piperidino)-benzoyl-guanidin, 3-(1-Butylsulfamoyl)-4-(1-piperidino)-benzoyl-guanidin, 3-(N,N-Di-1-butylsulfamoyl)-4-(1-piperidino)-benzoyl-guanidin, 3-(3-Methoxypropylsulfamoyl)-4-(1-piperidino)-benzoyl-guanidin, 3-(3,5-Dimethylpiperidino-N-sulfonyl)-4-(1-piperidino)-benzoyl-guanidin, 3-Cyclopentylsulfamoyl-4-(1-piperidino)-benzoyl-guanidin, 4-(3-Methoxy-1-propylamino)-3-methylsulfonylbenzoyl-guanidin, 4-(3-Methoxy-1-propylamino)-3-sulfamoylbenzoyl-guanidin, 4-(N,N-Di-1-butylamino)-3-methylsulfonylbenzoyl guanidin, 4-(N,N-Di-1-butylamino)-3-

sulfamoylbenzoyl-guanidin, 4-N-Pentamethylenamino-3-methylsulfonylbenzoyl-guanidin, 4-N-Pentamethylenamino-3-sulfamoylbenzoyl-guanidin, 4-Cyclopentylamino-3-methylsulfonylbenzoyl-guanidin, 4-Cyclopentylamino-3-sulfamoylbenzoyl-guanidin, 4-(2-Chlorphenylamino)-3-methylsulfonylbenzoyl-guanidin, 4-(2-Chlorphenylamino)-3-sulfamoylbenzoyl-guanidin, 4-(4-Methoxyphenylamino)-3-methylsulfonylbenzoyl-guanidin, 4-(4-Methoxyphenylamino)-3-sulfamoylbenzoyl-guanidin, 4-(N-Methyl-N-phenylamino)-3-methylsulfonylbenzoyl-guanidin, 4-(N-Methyl-N-phenylamino)-3-sulfamoylbenzoyl-guanidin, 4-(2,4-Dimethylamino)-3-methylsulfonylbenzoyl-guanidin, 4-(2,4-Dimethylamino)-3-sulfamoylbenzoyl-guanidin, 4-(3-Methylphenylamino)-3-methylsulfonylbenzoyl-guanidin, 4-(3-Methylphenylamino)-3-sulfamoylbenzoyl-guanidin, 4-(4-Methylphenylthio)-3-sulfamoylbenzoyl-guanidin, 4-(4-Chlorphenylthio)-3-sulfamoylbenzoyl-guanidin, 4-(4-Methoxyphenylthio)-3-sulfamoylbenzoyl-guanidin, 4-Methyl-3-methylsulfonylbenzoyl-guanidin, 4-Methyl-3-sulfamoylbenzoyl-guanidin.

Experimenteller Teil

Beispiel 1
4-Chlor-3-sulfamoylbenzoyl-guanidin-hydrochlorid
Zu einer methanolischen Natriummethylatlösung, dargestellt aus 1,9g Natrium in 90ml Methanol, gibt man 8,5g Guanidinhydrochlorid und anschließend 5g 4-Chlor-3-sulfamoylbenzoesäure-methylester. Nach Erwärmen dieser Mischung über 30 Stunden unter Inertgas (Stickstoff oder Argon) auf 50–60°C destilliert man das Lösungsmittel ab, stellt nach Aufnehmen des Rückstandes mit 2N Essigsäure auf *p*H 6 und extrahiert mit Essigester. Nach Acidifizieren des getrockneten Extraktes (Trocknung über Magnesiumsulfat) mit etherischer Salzsäure filtriert man die Titelverbindung ab.
Farblose Kristalle, Schmp. 305–308°C.

Beispiel 2
3-N,N-Diethylsulfamoyl-4-chlorbenzoyl-guanidin-hydrochlorid
analog der in Beispiel 1 angegebenen Vorschrift durch Umsetzung von 0,112 Mol Guanidin, dargestellt aus 10,7g Guanidinhydrochlorid und der äquimolekularen Menge an Natriummethylat in 70ml Methanol.
Farblose Kristalle, Schmp. 202–205°C.

Beispiel 3
4-Chlor-3-methylsulfonylbenzoyl-guanidin-hydrochlorid
erhält man analog der in Beispiel 1 angegebenen Vorschrift durch Umsetzung von 42,2mMol Guanidin, dargestellt aus 4,03g Guanidin-hydrochlorid und 7,7g Natrium-(bis-trimethylsilylamid) durch Erwärmen in Methanol über 6 Stunden auf 50°C und analoge Aufarbeitung.
Farblose Kristalle, Schmp. 220°C (Zers.).

Beispiel 4
3-Methylsulfonyl-4-(1-piperidyl)-benzoyl-guanidin
a) 5-Carboxy-2-chlorbenzolsulfinsäure Dinatriumsalz
erhält man aus 186g 5-Carboxy-2-chlorbenzol-sulfinsäure, dargestellt durch Reduktion von 261g 5-Carboxy-2-chlorbenzolsulfonsäurechlorid mit 157g Natriumsulfit in 700ml Wasser bei 70°C bei *p*H 9–10 und anschließendes Acidifizieren mit HCl, durch Neutralisation mit 67,6g Ätznatron in 2l Wasser, Abdestillieren und Kristallisation des Rückstandes unter Aceton.
Weißes Kristallpulver, Schmp. > 340°C.

b) 4-Chlor-3-methylsulfonylbenzoesäure-methylester
52,9g des unter 4a) dargestellten Dinatriumsalzes werden in 400ml wasserfreiem Dimethylformamid mit 99,3g Methyljodid über 5 Stunden bei 50–60°C gerührt, das Lösungsmittel abdestilliert und nach Verrühren und mehrfachem Waschen des Rückstandes mit Wasser wird die Substanz abfiltriert.
Weißes Kristallpulver, Schmp. 150–153°C.

c) 4-Chlor-3-methylsulfonylbenzoesäure
14,3g des unter 4b) dargestellten Benzoesäuremethylester-Derivates in 120ml Methanol und 50ml 2N Natronlauge über 6 Stunden bei Zimmertemperatur gerührt, das Lösungsmittel abdestilliert, nach Auflösung des Rückstandes in Wasser mit 2N Salzsäure auf *p*H 0–1 gestellt und die Substanz abfiltriert.
Weißes Kristallpulver, Schmp. 220–224°C.

d) 3-Methylsulfonyl-4-(1-piperidino)-benzoesäure
92g 4-Chlor-3-methylsulfonylbenzoesäure werden in 460ml Piperidin 11 Stunden am Rückflußkühler gekocht, danach mit 800ml Wasser verdünnt und mit konz. Salzsäure auf *p*H 2 gestellt. Nach Kristallisation im Eisbad filtriert man den Feststoff ab.
Farblose Kristalle aus Ethanol, Schmp. 234–238°C.

e) 3-Methylsulfonyl-4-(1-piperidino)-benzoylchlorid
erhält man durch Rückflußkochen von 50g 3-Methylsulfonyl-4-(1-piperidino)-benzoesäure über 4 Stunden in 400ml Thionylchlorid, sorgfältiges Abdestillieren des Lösungsmittels unter vermindertem Druck und Kristallisation des Rückstandes unter Dimethylether.

f) 3-Methylsulfonyl-4-(1-piperidino)-benzoylguanidin
21,8g 3-Methylsulfonyl-4-(1-piperidino)-benzoylchlorid werden mit 31,4g Guanidin in 200ml 1,2-Dimethoxyethan unter Inertgas über 2 Stunden bei 5–10°C gerührt, unter Kühlung mit ca. 200ml Wasser versetzt und mit 2N HCl auf *p*H 6–7 gestellt. Nach Abdestillieren der Hälfte des Lösungsvolumens filtriert man die Kristalle ab und kristallisiert aus Methanol um.
Farblose Kristalle, Schmp. 210–213°C (Zers.).

Beispiel 5
3-Methylsulfonyl-4-(1-piperidino)-benzoylguanidin-diyhdrochlorid
erhält man aus 3-Methylsulfonyl-4-(1-piperidino)-benzoylguanidin in der 10fachen Gewichtsmenge Methanol durch Zugabe von überschüssiger etherischer HCl und Rührung des Salzniederschlages unter Kühlung im Eisbad.
Weißes Kristallpulver, Schmp. 210–214°C (Zers.).

Beispiel 6
3-Methylsulfonyl-4-(1-piperidino)-benzoylguanidin-hydrochlorid
erhält man durch Behandeln von 200g des Dihydrochlorides (Beispiel 5) mit der äquivalenten Menge einer monovalenten Base ($NaOH$, $NaHCO_3$, $N(C_2H_6)_3$ usw.) in 1,3 bis 1,4l Wasser oder durch einfaches Umkristallisieren der angegebenen Substanzmenge aus 1,3–1,4l Wasser.
Farblose Kristalle, Schmp. 235–237°C.

Beispiel 7
4-Chlor-3-N,N-Dimethylsulfamoylbenzoyl-guanidin-hydrochlorid
erhält man analog der in Beispiel 1 angegebenen Vorschrift durch Umsetzung von 2,77g (0,01 Mol) 4-Chlor-3-dimethylsulfamoyl-benzoesäure-methylester (Schmp. 95–96°C) mit 0,04 Mol Guanidin in Methanol und anschließender analoger Aufarbeitung.
Weißes Kristallpulver, Schmp. 224–226°C (Zers.).

Beispiel 8
4-Chlor-3-(1-piperidyl-sulfonyl)-benzoylguanidin-hydrochlorid
erhält man analog der in Beispiel 1 angegebenen Vorschrift aus 4-Chlor-3-(1-piperidyl-sulfonyl)-benzoesäuremethylester (Schmp. 110–112°C) und Guanidin in Methanol als Lösungsmittel.
Weißes Kristallpulver, Schmp. 232–234°C.

Beispiel 9
3-N-Benzylsulfamoyl-4-chlorbenzoyl-guanidin-hydrochlorid
erhält man analog der in Beispiel 1 angegebenen Vorschrift aus 3-N-Benzylsulfamoyl-4-chlorbenzoesäuremethylester (Schmp. 93–95°C) und Guanidin in Methanol als Raktionsmedium.
Weißes Kristallpulver, Schmp. 224–225°C.

Beispiel 10
4-Sulfamoylbenzoyl-guanidin
erhält man analog der in Beispiel 1 angegebenen Vorschrift aus 4-Sulfamoylbenzoesäure-pentafluorphenolester, dargestellt aus 4-Sulfamoylbenzoylchlorid und Pentafluorphenol in Gegenwart von 1 Mol Pyridin, mit Guanidin in Methanol als Reaktionsmedium.
Weißes Kristallpulver, Schmp. 200°C (Zers.).

Beispiel 11
4-Sulfamoylbenzoyl-guanidin-hydrochlorid
erhält man durch Behandeln der in Beispiel 10 hergestellten Verbindung mit etherischer HCl in Essigsäureethylester.
Farbloses Kristallpulver, Schmp. 282°C.

Beispiel 12
4-N,N-Diethylsulfamoylbenzoyl-guanidin-hydrochlorid
erhält man analog der in Beispiel 1 angegebenen Vorschrift aus 4-N,N-Diethylsulfamoylbenzoesäure-pentafluorphenolester, dargestellt aus 4-N,N-Diethylsulfamoylbenzoesäure, Pentafluorphenol, Thionylchlorid und Pyridin (Schmp. 113–114°C), und Guanidin in Methanol als Lösungsmittel und analoger Aufarbeitung.
Weißes Kristallpulver, Schmp. 216–218°C.

Beispiel 13
4-(1-Piperidylsulfonyl)-benzoylguanidin-hydrochlorid
erhält man analog der in Beispiel 1 angegebenen Vorschrift aus 4-(1-Piperidylsulfonyl)-benzoesäuremethylester und Guanidin in Methanol als Reaktionsmedium.
Weiße Kristalle, Schmp. 281°C.

Beispiel 14
4-Methylthiobenzoyl-guanidin-hydrochlorid
erhält man analog der in Beispiel 1 angegebenen Vorschrift aus 4-Methylthiobenzoesäuremethylester und Guanidin in Methanol als Lösungsmittel.
Weißes Kristallpulver, Schmp. 255–259°C.

Beispiel 15
4-Phenylthio-3-sulfamoylbenzoyl-guanidin-hydrochlorid
a) erhält man analog der in Beispiel 1 angegebenen Vorschrift aus 4-Phenylthio-3-sulfamoylbenzoesäure-methylester und Guanidin in Methanol als Lösungsmittel.
Weißes Kristallpulver, Schmp. 275–283°C.

b) Den verwendeten 4-Phenylthio-3-sulfamoylbenzoesäuremethylester erhält man durch Umsetzung von 4,4g 4-Fluor-3-sulfamoylbenzoesäuremethylester (Schmp. 127–129°C), dargestellt aus 4-Fluor-3-sulfamoylbenzoesäure und Thionylchlorid und anschließende Methanolbehandlung, mit 2,2g Thiophenol und 1,38g wasserfreiem und gemahlenem K_2CO_3 in 20ml wasserfreiem Dimethylformamid über 2 Stunden bei 80°C, anschließendes Ausfällen durch Zugabe von ca. 100ml Wasser. Weiße Kristalle aus Methanol, Schmp. 154–157°C.

Beispiel 16
3-Methylsulfonyl-4-phenylthiobenzoyl-guanidin-hydrochlorid
a) erhält man analog der in Beispiel 1 angegebenen Vorschrift aus 3-Methylsulfonyl-4-phenylthiobenzoesäure-methylester und Guanidin in Methanol als Reaktionsmedium und analoger Aufarbeitung.
Farblose Kristalle, Schmp. 279–281°C.

b) Der verwendete 3-Methylsulfonyl-4-phenylthiobenzoesäuremethylester wird aus 4-Chlor-3-methylsulfonylbenzoesäure-methylester nach der in Vorschrift 15b) angegebenen Verfahrensweise hergestellt.
Weiße Kristalle, Schmp. 155–156°C.

Beispiel 17
4-Phenoxy-3-sulfamoylbenzoyl-guanidin
a) erhält man analog der in Beispiel 1 angegebenen Vorschrift (ohne HCl-Behandlung) aus 4-Phenoxy-3-sulfamoylbenzoesäuremethylester und Guanidin in Methanol.
Weißes Kristallpulver, Schmp. 178–181°C.

b) Den verwendeten 4-Phenoxy-3-sulfamoylbenzoesäure-methylester erhält man analog der in 15b) angegebenen Vorschrift durch Umsetzung von 4-Fluor-3-sulfamoylbenzoesäure mit Phenol in DMF und in Gegenwart von K_2CO_3 unter Rühren über 6 Stunden bei 80°C.
Weißer kristalliner Feststoff, Schmp. 148–151°C.

Beispiel 18
3-Methylsulfonyl-4-N-morpholinobenzoyl-guanidin
erhält man analog der in Beispiel 4f) angegebenen Vorschrift durch Umsetzung von 3-Methylsulfonyl-4-N-morpholino-benzoylchlorid mit Guanidin in wasserfreiem Tetrahydrofuran.
Weißes Kristallpulver, Schmp. 260°C (Zers.).

Das 3-Methylsulfonyl-4-N-morpholino-benzoylchlorid erhält man über mehrere Stufen
a) ausgehend von der 4-Chlor-3-methylsulfonylbenzoesäure, die bei 110°C für 5 Stunden in der doppelten Gewichtsmenge Morpholin gerührt wird und nach Aufnehmen des Reaktionsgemisches in Wasser, woraus nach Acidifizieren mit HCl die 3-Methylsulfonyl-4-N-morpholinobenzoesäure (Schmp. 252–255°C aus Methanol) erhalten wird.

b) 5g der unter a) genannten 4-Chlor-3-methylsulfonylbenzoesäure werden in 50ml Thionylchlorid über 2 Stunden am Rückflußkühler gekocht und nach Abdestillieren der flüssigen Bestandteile das gewünschte Benzoylchlorid-Derivat in Diisopropylether/Petrolether-Mischung zur Kristallisation gebracht. Schmp. 98–102°C.

Beispiel 19
3-Methylsulfonyl-4-N-pyrrolidinobenzoyl-guanidin
erhält man analog der in Beispiel 4f) angegebenen Vorschrift durch Umsetzung von 5g 3-Methylsulfonyl-4-N-pyrrolidinobenzoyl-chlorid mit 3,4g Guanidin in wasserfreiem Tetrahydrofuran bei Zimmertemperatur, Eingießen in 200ml Wasser und Extraktion mit Essigsäureethylester. Nach Abdestillieren des Extraktionsmittels bringt man den Feststoff unter Methanol zur Kristallisation, löst den Feststoff in Essigsäureethylester und reinigt durch Säulenchromatografie an Kieselgel (Laufmittel Essigsäureethylester). Nach Verdampfen des Elutionsmittels kristallisiert man unter Diisopropylether.
Farblose kristalline Verbindung, Schmp. 128–135°C (Zers.).

Das verwendete 3-Methylsulfonyl-4-N-pyrrolidinobenzoylchlorid erhält man über mehrere Stufen ausgehend von der
a) 4-Chlor-3-methylsulfonyl-benzoesäure analog der in Beispiel 18a) angegebenen Vorschrift durch 5stündiges Erhitzen auf 100°C in Pyrrolidin und analoger Isolierung der entstandenen 3-Methyl-sulfonyl-4-pyrrolidinylbenzoesäure: Farblose Kristalle aus Ethanol, Schmp. 228–230°C.

b) Die unter a) hergestellte Benzoesäure wird analog Beispiel 18b) in das gewünschte 3-Methylsulfonyl-4-N-pyrrolidinobenzoylchlorid (Schmp. 137–139°C) umgewandelt.

Beispiel 20
4-N-Morpholino-3-sulfamoylbenzoyl-guanidin
erhält man analog der in Beispiel 1 angegebenen Vorschrift aus dem 4-N-Morpholino-3-sulfamoylbenzoesäuremethylester und Guanidin durch 4stündiges Kochen in Methanol, Isolierung der Titelverbindung nach der Extraktion mit Essigsäureethylester und säulenchromatographische Reinigung an Kieselgel mit Essigester als Elutionsmittel (ohne anschließende Überführung mit HCl in das Hydrochlorid).
Weißes Kristallpulver, Schmp. 239–241°C.

Den als Ausgangsmaterial verwendeten 4-N-Morpholino-3-sulfamoylbenzoesäuremethylester erhält man durch Erhitzen von 2g 4-Fluor-3-sulfamoylbenzoesäuremethylester mit 1,5g Morpholin in 8ml Dimethylacetamid über 5 Stunden auf 100°C, anschließende Ausfällung der Substanz durch Zugabe von Wasser und Kristallisation des amorphen Esterniederschlages unter Wasser. Schmp. 61–64°C.

Beispiel 21
3-Methylsulfonyl-4-(1-methyl-4-piperazino)-benzoyl-guanidin
erhält man analog der in Beispiel 1 angegebenen Vorschrift durch Umsetzung von 1 g 3-Methylsulfonyl-4-(1-methyl-4-piperazino)-benzoesäure-methylester und 1 g Guanidin in 25 ml Methanol als Reaktionsmedium über 6 Stunden bei 60°C. Die Verbindung fällt beim Stehenlassen über Nacht aus und wird abfiltriert.
Blaßgelber kristalliner Feststoff, Schmp. 248–250°C.

Den als Ausgangsmaterial verwendeten 3-Methylsulfonyl-4-(1-methyl-4-piperazino)-benzoesäuremethylester erhält man über mehrere Reaktionsstufen ausgehend von
a) 4,7 g 4-Chlor-3-methylsulfonylbenzoesäure und deren Umsetzung mit 5,2 g N-Methylpiperazin in 15 ml Dimethylacetamid bei 120°C über 5 Stunden, Abdestillieren des Lösungsmittels, Aufnehmen des Rückstandes in Wasser, Ansäuern mit 2 N Salzsäure und Abfiltrieren des Niederschlages. Kristalliner Feststoff, Schmp. > 300°C.

b) Rückfluß des unter a) hergestellten Benzoesäurederivates in Thionylchlorid, dessen Destillation und Umsetzung des Rückstands mit Methanol und Triethylamin. Nach erneutem Abdestillieren des Lösungsmittels und Behandeln des Rückstandes mit Wasser kommt es zur Abscheidung gewünschten Methylesters, der unter Diisopropylether zur Kristallisation gebracht wird.
Weißer kristalliner Feststoff, Schmp. 138–145°C.

Beispiel 22
4-N-Benzyl-N-methylamino-3-methylsulfonylbenzoyl-guanidin-hydrochlorid
erhält man analog zu der in Beispiel 4f) angegebenen Vorschrift durch Umsetzung von 4,3 g 4-N-Benzyl-N-methylamino-3-methylsulfonyl-benzoylchlorid mit 5,2 g Guanidin in 30 ml abs. Tetrahydrofuran bei 5 bis 10°C. Vor der Überführung mit methanolischem Chlorwasserstoff wird das freie Benzoylguanidin der Titelverbindung durch Säulenchromatographie an Kieselgel mit einem Gemisch aus Essigsäureethylester (10 Vol) + Cyclohexan (5 Vol) + Chloroform (5 Vol) + Methanol (5 Vol) + NH_3-aq. (1 Vol) als Elutionsmittel gereinigt.
Farbloses Kristallpulver, Schmp. 234–240°C.
Das beschriebene 4-N-Benzyl-N-methylamino-3-methylsulfonyl-benzoylchlorid (ölig amorphes Produkt, das ohne weitere Reinigungsschritte verwendet wird) erhält man über mehrere Stufen ausgehend von der 4-Chlor-3-methylsulfonylbenzoesäure, die in Analogie zu Beispiel 21 a) mit N-Benzyl-N-methylamin zur 4-N-Benzyl-N-methylamino-3-methylsulfonylbenzoesäure (Schmp. 196–202°C) reagiert, und anschließende Reaktion mit Thionylchlorid.

Beispiel 23
4-Benzylamino-3-methylsulfonylbenzoyl-guanidin-acetat
erhält man analog zu der in Beispiel 4f) beschriebenen Methode durch Umsetzung von 4-Benzyl-3-methylsulfonyl-benzoylchlorid mit Guanidin in wasserfreiem Tetrahydrofuran. Die Aufarbeitung erfolgt durch Acidifizieren mit Essigsäure auf *p*H 4; nach dem teilweisen Abdestillieren des Lösungsmittels, insbesondere des THF-Anteils, scheidet sich das 4-Benzylamino-3-methylsulfonylbenzoyl-guanidin-acetat kristallin ab.
Hellgelber kristalliner Feststoff mit 2 Schmelzpunkten: Schmp.$_1$ 163–168°C, Schmp.$_2$ 230–232°C.
Die als Vorstufe verwendete 4-Benzylamino-3-methylsulfonyl-benzoesäure (Schmp. 230–235°C) erhält man in Analogie zu der in Beispiel 21 beschriebenen Reaktionsdurchführung aus 4-Chlor-3-methyl-sulfonylbenzoesäure und Benzylamin und in obiger Analogie mit Thionylchlorid das gewünschte 4-Benzyl-3-methylsulfonyl-benzoylchlorid (Schmp. 100–104°C).
Analog der in Beispiel 4f) angegebenen Vorschrift erhält man aus den entsprechenden Benzoylchloriden der Formel II und Guanidin in wasserfreiem Tetrahydrofuran die nachfolgenden Verbindungen der Formel I bzw. deren Salze:

Beispiel 24
3-(3-Methyl-1-butylsulfonyl-4-N-piperidino-benzoylguanidin-hydrochlorid (Schmp. 155°C/Zers.)
mit 2-Chlor-5-carboxybenzolsulfinsäure-dinatriumsalz als Ausgangsstufe über 4-Chlor-3-(3-methyl-1-butylsulfonyl-benzoesäure-3-methyl-1-butylester (amorphe Verbindung),
4-Chlor-3-(3-methyl-1-butylsulfonyl)-benzoesäure (Schmp. 140–144°C),
3-(3-Methyl-1-butylsulfonyl)-4-N-piperidino-benzoesäure (Schmp. 161–165°C)
und 3-(3-Methyl-1-butylsulfonyl)-4-N-piperidino-benzoylchlorid (Öl).

Beispiel 25
3-(1-Butylsulfonyl)-4-N-piperidinobenzoyl-guanidin-dihydrochlorid (Schmp. 184°C/Zers.)
mit 2-Chlor-5-carboxybenzolsulfinsäure-dinatriumsalz als Ausgangsstufe über 3-(1-Butylsulfonyl)-4-chlorbenzoesäure-1-butylester (Öl),
3-(1-Butylsulfonyl)-4-chlorbenzoesäure (Schmp. 142–146°C),
3-(1-Butylsulfonyl)-4-N-piperidinobenzoesäure (Schmp. 156°C)
und 3-(1-Butylsulfonyl)-4-N-piperidinobenzoylchlorid (Öl).

Beispiel 26
4-N-(1-Hexylamino)-3-methylsulfonylbenzoyl-guanidin
Zu einer Lösung von 2,99 g 4-N-(1-Hexylamino)-3-methylsulfonyl-benzoesäure in 40 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran gibt man 1,78 g Carbonyldiimidazol, rührt 2 Stunden bei Zimmertemperatur und 1 Stunde bei 45°C und versetzt die Mischung anschließend bei 20°C mit 4,13 g Guanidin. Man rührt 12 Stunden bei Zimmertemperatur, destilliert das Lösungsmittel ab, stellt mit 2N HCl auf *p*H 6–7, rührt eine Stunde im Eisbad, filtriert den Feststoff ab und löst diesen nach dem Waschen mit Wasser aus Ethanol um.
Farbloser Feststoff, Schmp. 135–145°C.
Vorstufen von Beispiel 26 ausgehend von 4-Chlor-3-methylsulfonyl-benzoesäure über 4-N-(1-Hexylamino)-3-methylsulfonylbenzoesäure (farblose Kristalle, Schmp. 169°C).

Beispiel 27
3-N-Ethyl-N-isopropylsulfamoyl-4-(1-piperidino)-benzoylguanidin
erhält man analog der im Beispiel angegebenen Vorschrift durch Umsetzung von 3-N-Ethyl-N-isopropylsulfamoyl-4-(1-piperidino)-benzoesäure, Carbonyldiimidazol und Guanidin.
Farblose Kristalle, Schmp. 212°C.
Vorstufen von Beispiel 27 ausgehend von 3-Chlorsulfonyl-4-fluor-benzoesäure über 3-N-Ethyl-N-isopropylsulfamoyl-4-fluorbenzoesäure (Schmp. 108–115°C), 3-N-Ethyl-N-isopropylsulfamoylbenzoesäure (Schmp. 138–140°C).

Beispiel 28
4-Amino-3-methylsulfonylbenzoyl-guanidin-hydrochlorid
erhält man analog der in Beispiel 1 angegebenen Vorschrift durch Umsetzung von 4-Amino-3-methylsulfonylbenzoesäuremethylester und Guanidin in Methanol.
Weißes Kristallpulver, Schmp. 245–248°C.
Vorstufen von Beispiel 28 ausgehend von 4-Chlor-3-methylsulfonyl-benzoesäure über 4-N-Hydrazino-3-methylsulfonylbenzoesäure (Schmp. 243–245°C) und dessen hydrogenolytische N-N-Spaltung mit Raney-Nickel-Katalysator in Methanol/NH_3-aq. unter Normaldruck bei Zimmertemperatur zur 4-Amino-3-methylsulfonylbenzoesäure (Schmp. 258–262°C) und nachfolgende Umsetzung mit Thionylchlorid und Methanol zu 4-Amino-3-methylsulfonylbenzoesäuremethylester (Schmp. 146°C).

Beispiel 29
1,1-Dimethyl-3-(3-methylsulfonyl-4-N-piperidinobenzoyl)-guanidin
3,6g 3,5-Dimethylpyrazol-1-carbonsäure-N-(3-methylsulfonyl-4-(1-piperidino)-benzoyl)-carbonsäureamidin werden in 30ml 40%iger wäßriger Dimethylaminlösung im Autoklaven über 4 Stunden auf 80°C erwärmt, der kristalline Niederschlag abfiltriert und aus Ethanol umkristallisiert.
Farblose Kristalle, Schmp. 207°C.
Vorstufen von Beispiel 29 ausgehend von einer Lösung aus 2,92g 3-Methylsulfonyl-4-N-piperidino-benzoylchlorid in 10ml Essigester und deren Zutropfen zu einer Lösung von 3,5-Dimethylpyrazol-1-carbonsäureamidin Nitrat (97%, Aldrich) in 12,8ml 10%iger NaOH bei 10–15°C, 2stündiges Rühren bei Zimmertemperatur, Abdestillieren des Lösungsmittels und Umkristallisieren des Rückstandes aus Essigsäureethylester (Farbloser kristalliner Feststoff, Schmp. 201–202°C).

Beispiel 30
1-Methyl-3-(3-methylsulfonyl-4-N-piperidino-benzoyl)-guanidin
erhält man analog der in Beispiel 29 angegebenen Vorschrift durch Umsetzung mit 40%iger wäßriger Methylaminlösung im Autoklaven.
Farbloser kristalliner Feststoff, Schmp. 202–203°C (aus Ethanol).

Beispiel 31
4-Chlor-3-(3-phenyl-1-propylsulfonyl)-benzoyl-guanidin-hydrochlorid
erhält man analog der in Beispiel 26 beschriebenen Vorschrift durch Umsetzung von 4-Chlor-3-(3-phenyl-1-propylsulfonyl)-benzoesäure mit Guanidin und Carbonyldiimidazol.
Farblose Kristalle, Schmp. 178–182°C (Zers.).
Vorstufen von Beispiel 31 ausgehend von 2-Chlor-5-carboxybenzol-sulfinsäure über 4-Chlor-3-(3-phenyl-1-propylsulfonyl)-benzoesäure-(3-phenyl-1-propyl)-ester (viskoses Öl) und 4-Chlor-3-(3-phenyl-1-propylsulfonyl)-benzoesäure (farblose Kristalle, Schmp. 126–130°C).

Beispiel 32
4-(2,3-Dihydro-1-indolyl)-3-methylsulfonylbenzoyl-guanidin
erhält man analog zu der in Beispiel 26 angegebenen Vorschrift aus 4-(2,3-Dihydro-1-indolyl)-3-methylsulfonylbenzoesäure, Carbonyldiimidazol und Guanidin (Schmp. 136°C/Zers.).
Vorstufen von Beispiel 32 ausgehend von 4-Chlor-3-methylsulfonyl-benzoesäure über 4-(2,3-Dihydro-1-indolyl)-3-methylsulfonyl-benzoesäure (Schmp. 158°C).

Beispiel 33
3-(3-Phenyl-1-propylsulfonyl)-4-(1-piperidino)-benzoyl-guanidin-dihydrochlorid
erhält man analog der in Beispiel 26 angegebenen Vorschrift durch Umsetzung von 3-(3-Phenyl-1-propylsulfonyl)-4-(1-piperidino)-benzoesäure, Carbonyldiimidazol und Guanidin.
Farbloser Feststoff, Schmp. 160°C (Zers.).
Vorstufen: Ausgehend von 4-Chlor-3-(3-phenyl-1-propylsulfonyl)-benzoesäure (siehe Bsp. 31) über 3-(3-Phenyl-1-propylsulfonyl)-4-(1-piperidino)-benzoesäure (Schmp. 170°C).

Beispiel 34
4-(N-2,4-Dichlorbenzyl-N-methylamino)-3-methylsulfonylbenzoyl-guanidin-hydrochlorid
erhält man analog der in Beispiel 1 angegebenen Vorschrift durch Umsetzung von 4-(N-2,4-Dichlorbenzyl-N-methylamino)-3-methylsulfonyl-benzoesäuremethylester und Guanidin in Methanol als Lösungsmittel. (Schmp. 180°C)

Beispiel 35
4-(1-Piperidino)-3-sulfamoylbenzoyl-guanidin-hydrochlorid
erhält man analog der in Beispiel 26 angegebenen Vorschrift aus 4-(1-Piperidino)-3-sulfamoyl-benzoesäure, Carbonyldiimidazol und Guanidin.
Farbloser kristalliner Feststoff, Schmp. 236°C (Zers.).

Vorstufen ausgehend von 4-Fluor-3-sulfamoylbenzoesäure über 4-(1-Piperidino)-3-sulfamoylbenzoesäure (Schmp. 246–247°C). Analog der in Beispiel 26 angegebenen Vorschrift erhält man durch Umsetzung eines Benzoesäure-Derivates der Formel II mit X = OH, dessen Aktivierung mit Carbonyldiimidazol und anschließende Umsetzung mit Guanidin die nachfolgend aufgeführten Verbindungen der Formel I:

Beispiel 36
4-(3-Methoxy-1-propylamino)-3-methylsulfonylbenzoyl-guanidin-hydrochlorid, Farblose Kristalle, Schmp. 167–169°C
Vorstufen ausgehend von 4-Chlor-3-methylsulfonyl-benzoesäure über 4-(3-Methoxy-1-propylamino)-3-methylsulfonylbenzoesäure (Schmp. 190°C/aus Ethanol).

Beispiel 37
4-(3-Phenyl-1-propylamino)-3-methylsulfonylbenzoyl-guanidin
Weißes Kristallpulver, Schmp. 177–178°C.
Vorstufen ausgehend von 4-Chlor-3-methylsulfonylbenzoesäure über 4-(3-Phenyl-1-propylamino)-3-methylsulfonylbenzoesäure (Schmp. 172°C).

Beispiel 38
4-Isobutylamino-3-methylsulfonylbenzoyl-guanidin-hydrochlorid
Weißes Kristallpulver, Schmp. 163–166°C
Vorstufen ausgehend von 4-Chlor-3-methylsulfonylbenzoesäure über 4-Isopropylamino-3-methylsulfonylbenzoesäure (Schmp. 180°C).

Beispiel 39
3-(3-Methoxy-1-propylsulfamoyl)-4-(1-piperidino)-benzoyl-guanidin-hydrochlorid
Weißes Kristallpulver, Schmp. 209–211°C.
Vorstufen ausgehend von 4-Chlor-3-chlorsulfonylbenzoesäure über 4-Chlor-3-(3-methoxy-1-propylsulfamoyl)-benzoesäure (Schmp. 149–150°C) und 3-(3-Methoxy-1-propylsulfamoyl)-4-(1-piperidino)-benzoesäure (Schmp. 138–140°C).

Beispiel 40
3-Isopropylsulfamoyl-4-(1-piperidino)-benzoyl-guanidin-hydrochlorid
Weißes Kristallpulver, Schmp. 209–211°C.
Vorstufen ausgehend von 4-Chlor-3-isopropylsulfamoylbenzoesäure über 3-Isopropylsulfamoyl-4-(1-piperidino)-benzoesäure (Schmp. 186–188°C).

Beispiel 41
3-(1-Propylsulfamoyl)-4-(1-piperidino)-benzoyl-guanidin-hydrochlorid
Weißes Kristallpulver, Schmp. 176°C (Zers.).
Vorstufen: Ausgehend von 4-Chlor-3-(1-propylsulfamoyl)-benzoesäure über 3-(1-Propylsulfamoyl)-4-(1-piperidino)-benzoesäure (Schmp. 138–139°C).

Beispiel 42
3-(3,5-Dimethyl-1-piperidino-sulfonyl)-4-(1-piperidino)-benzoyl-guanidin
Weißes Kristallpulver, Schmp. 202–204°C.
Vorstufen: Ausgehend von 3-Chlorsulfonyl-4-fluorbenzoesäure über 3-(3,5-Dimethyl-1-piperidinosulfonyl)-4-fluor-benzoesäure (Schmp. 207°C), 3-(3,5-Dimethyl-1-piperidinosulfonyl)-4-(1-piperidino)-benzoesäure (Schmp. 198°C).

Beispiel 43
3-Methylsulfonyl-4-(N,N-di-1-propylamino)-benzoyl-guanidin-hydrochlorid
Weißes Kristallpulver, Schmp. 157–159°C.
Vorstufen: Ausgehend von 3-Methylsulfonyl-4-chlorbenzoesäure über 3-Methylsulfonyl-4-(N,N-di-1-propylamino)-benzoesäure (Schmp. 122–124°C).

Beispiel 44
4-Cyclopentylamino-3-methylsulfonylbenzoyl-guanidin
Weißes Kristallpulver, Schmp. 238–240°C.
Vorstufen: Ausgehend von 4-Chlor-3-methylsulfonylbenzoesäure über 4-Cyclopentylamino-3-methylsulfonylbenzoesäure (Schmp. 219–222°C).

Beispiel 45
4-Ethylsulfonyl-3-N-pyrrolidinobenzoyl-guanidin-hydrochlorid
Analog Beispiel 2 aus 4-Ethylsulfonyl-3-N-pyrrolidinobenzoesäuremethylester und Guanidin.
Schmp. 180–182°C

Beispiel 46
4-Phenylsulfonyl-3-N-pyrrolidinobenzoyl-guanidin-hydrochlorid
Analog Beispiel 2 aus 4-Phenylsulfonyl-3-N-pyrrolidinobenzoesäuremethylester und Guanidin.
Schmp. 226–228°C

Beispiel 47
4-Cyclohexylsulfonyl-3-N-pyrrolidinobenzoyl-guanidin
Analog Beispiel 2 aus 6-Cyclohexylsulfonyl-3-N-pyrrolidinobenzoesäuremethylester und Guanidin. Das zunächst erhaltene Hydrochlorid der Titelverbindung wird ein H_2O gelöst und durch Zugabe von 2N Natronlauge als freie Base gefällt und abgesaugt.
Schmp. 234–236°C

Beispiel 48
4-Methylsulfonyl-3-N-pyrrolidinobenzoyl-guanidin
Analog Beispiel 2 aus 4-Methylsulfonyl-3-N-pyrrolidino-benzoesäuremethylester und Guanidin.
Schmp. 165–168°C
Herstellung der Vorprodukte zu den Beispielen 45–48:
Für die Herstellung der entsprechenden Benzoesäuremethylester für die Beispiele 45–48 verwendet man 4-Chlor-3-nitrobenzoesäuremethylester als Ausgangsmaterial. Umsatz mit Ethylmercaptan (45), Thiophenol (46), Cyclohexylsulfid (47) oder Methylmercaptan (48) führt unter Standardbedingungen wie K_2CO_3 in DMF zu den entsprechenden 4-Thio-3-nitrobenzoesäuremethylestern, die mit H_2O_2 in Eisessig zu den entsprechenden 4-Sulfonyl-3-nitrobenzoesäureestern oxidiert werden. Nach Reduktion der 3-Nitrogruppe wird mit Bernsteinsäureanhydrid und Reduktion mit $NaBH_4/BF_3 \cdot Et_2O$ der Pyrrolidinrest eingeführt:
10g 3-Amino-4-methylsulfonylbenzoesäuremethylester werden mit 8,7g Bernsteinsäureanhydrid 5 Stunden in der Schmelze bei 160°C gerührt. Der feste Rückstand wird in Methanol gelöst und in Wasser eingerührt. Der ausgefallene Niederschlag wird abgesaugt.
Schmp. 218–220°C
12,2g des hiermit hergestellten 4-Methylsulfonyl-3-N-(2,5-Dioxopyrrolidinobenzoesäuremethylesters löst man in 100ml Diglyme und kühlt nach Zugabe von 14,5ml BF_3-Etherat auf 2°C. Anschließend addiert man 4,4g $NaBH_4$ und rührt die Mischung 5 Stunden bei dieser Temperatur. Anschließend wird der Ansatz auf Eis/Wasser gegossen und der ausgefallene 4-Methylsulfonyl-3-N-pyrrolidinobenzoesäuremethylester (Schmp. 96–98°C) abgesaugt.
Hierzu analog erhält man die entsprechenden Benzoesäureester für die Beispiele 45, 46 und 47.

Beispiel 49
4-Cyclohexylthio-3-methylsulfonylbenzoyl-guanidin
Analog Beispiel 1, jedoch mit 4-Cyclohexylthio-3-methylsulfonylbenzoesäuremethylester aus Ausgangsmaterial.
Schmp. 201–204°C

Pharmakologische Daten

K-Strophantidin-induzierte ventrikuläre Tachykardie am Hund

Methode:
Intravenöse Infusion von 3µg/kg · min Ouabain führt an Pentobarbiton-narkotisierten Beagles zu einer anhaltenden ventrikulären Tachykardie (VT) innerhalb von 40–60 Minuten. Sobald VT einsetzt, wird die Ouabaininfusion abgebrochen, die VT bleibt jedoch für annähernd 2 Stunden weiter bestehen und wird durch fortwährend EKG-Kontrolle verfolgt. Die zu prüfende Substanz wird 10min nach Beendigung der Ouabain-Infusion i.v. appliziert.

Ergebnisse:
In 4 von 5 Hunden führten 10mg/kg der Verbindung aus Beispiel 34 zu einer Normalisierung des EKGs für 6–11 Minuten.