

(19)



(10) **LT 3771 B**

(12)

PATENTO APRAŠYMAS

(11) Patent numeris: **3771**

(51) Int. Cl.⁵: **C07D 295/155**
C07D 279/22

(21) Paraiškos numeris: **IP1459**

(22) Paraiškos padavimo data: **1993 11 12**

(41) Paraiškos paskelbimo data: **1995 05 25**

(45) Patent paskelbimo data: **1996 03 25**

(60) SU duomenys: **SU 4831136, 1990 09 04**

(31, 32, 33) Prioritetas: **39 29 582.6, 1989 09 06, DE**

(72) Išradėjas:

Hans-Jochen Lang, DE
Heinrich Englert, DE
Wolfgang Linz, DE
Bernward Schoelkens, DE
Wolfgang Scholz, DE

(73) Patent savininkas:

HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT, D-65926 Frankfurt am Main, DE

(74) Patentinis patikėtinis:

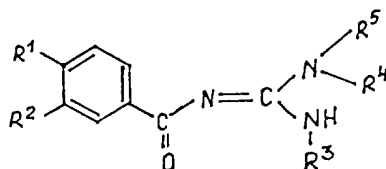
Reda Žabolienė, 7, UAB "Metida", Pilies g. 8/1-2, 2600 MTP Vilnius, LT

(54) Pavadinimas:

Benzoilguanidino gavimo būdas

(57) Referatas:

Benzoilguanidiniai, kurių formulė I:



(I),

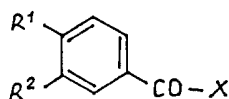
LT 3771 B

kurioje R^1 arba R^2 yra $R^6\text{-SO}_n\text{-}$ arba $R^7R^8\text{N-O}_2\text{S-}$, o antrasis iš šių dviejų pakaitų yra H, F, Cl, J, alkilas, alkoksigrupė arba fenoksigrupė, $R^6\text{-SO}_n\text{-}$ arba $R^7R^8\text{N-}$ grupės, kur R^6 yra alkilas, cikloalkilas, ciklopentilmetilas, cikloheksilmetilas arba fenilas; R^7 ir R^8 yra alkilas, fenilalkilas arba fenilas,

arba R^7 ir R^8 kartu gali būti $\text{C}_4\text{-C}_7$ grandinė, arba R^7 ir R^8 kartu su azoto atomu, prie kurio jie yra prijungti, gali reikšti dihidroindolo, tetrahydrochinolino arba tetrahydroizochinolino sistemą;

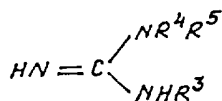
R^3 , R^4 ir R^5 yra vandenilis, alkilas, arba R^3 ir R^4 kartu sudaro alkileno grandinę, o n yra 0, 1 arba 2, o taip pat jų farmaciškai priimtinos druskos yra labai efektyvios antiaritminės medžiagos.

Šie junginiai gaunami būdu, pagal kurį junginius, kurių formulė II:



(II),

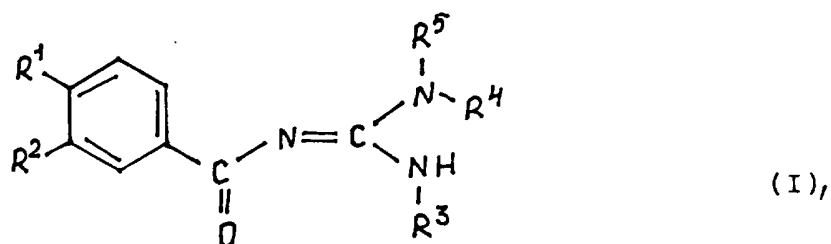
veikia guanidino dariniais, kurių formulė III:



(III),

kurioje X yra lengvai nukleofiliskai pakeičiama atskylanti grupė.

Šis išradimas skirtas benzoilguanidinams, kurių formulė I:



kurioje R^1 arba R^2 yra R^6SO_n- arba R^7-N-O_2S- , o kitas iš R^1

arba R^2 pakaitų yra H, F, Cl, Br, J, C_1-C_4 -alkilas, C_1-C_4 -alkoksigrupė, fenoksigrupė, kurioje nėra pakaitų, arba yra 1-3 pakaitai, tokie kaip fluoras, chloras, metilas arba metoksigrupė, R^6-SO_n- arba R^7-N- , kur R^6 yra C_1-C_6 -alkilas, C_5-C_7 -

-cikloalkilas, ciklopentilmetilas, cikloheksilmetilas, fenilas, kuriame nėra pakaitų, arba yra 1-3 pakaitai, tokie kaip fluoras, chloras, metilas arba metoksigrupė;

R^7 ir R^8 gali būti vienodi arba skirtingi ir yra H, C_1-C_6 -alkilas arba R^7 yra fenil- $(CH_2)_m-$, kur $m = 1-4$, arba fenilas, kuriame

nėra pakaitų, arba yra 1-2 pakaitai, tokie kaip fluoras, chloras, metilas arba metoksigrupė; arba R^7 ir R^8 kartu sudaro tiesią arba šakotą C_4 - C_7 -grandinę, kurią gali nutraukti O, S arba NR^9 , kur R^9 yra H arba metilas, arba R^7 ir R^8 kartu su azoto atomu, su kuriuo jie sujungti, sudaro dihidroindolo, tetrahidrochinolino arba tetrahidroizochinolino struktūrą, o R^3 , R^4 ir R^5 yra vandenilis, C_1 - C_2 -alkilas, arba R^3 ir R^4 kartu sudaro C_2 - C_4 -alkileno grandinėle, arba R^4 ir R^5 kartu sudaro C_4 - C_7 -alkileno grandinėle, n yra 0, 1 arba 2,

bei šių junginių farmakologiškai tinkamoms druskoms.

Jeigu R^1 ir R^2 pakaituose yra vienas arba keletas asimetrinių centrų, tai S- arba R-konfigūracijos junginiai taip pat yra šio išradimo objektas. Išradimo apimti junginiai gali egzistuoti optinių izomerų, diastereoizomerų arba jų mišinių pavidalu. Aukščiau minėtos alkilo liekanos gali būti tiesios arba šakotos grandinės.

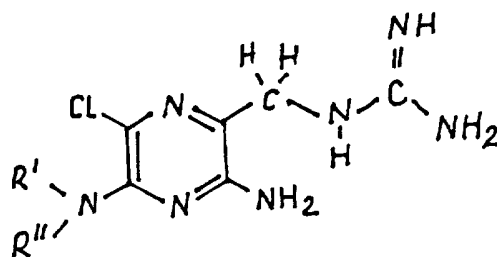
Tinkamesni yra tokie iš I formulės junginių arba jų farmakologiškai tinkamų druskų, kuriuose R^1 yra fluoras, chloras, $-NR^7R^8$, R^6-SO_n- arba fenoksigrupė; R^2 yra R^6-SO_n- arba $R^7R^8N-SO_2-$, n yra 0, 1 arba 2, o R^3 , R^4 ir R^5 yra vandenilis, o R^6 , R^7 ir R^8 turi aukščiau minėtas reikšmes.

Ypatingai tinkami yra tokie iš I formulės junginių arba jų farmakologiškai tinkamų druskų, kuriuose R^1 yra R^7R^8N- arba R^6-SO_n- , kur R^6 yra alkilas su 1-3 anglies atomais arba fenilas, n = 0, o R^7 ir R^8 yra vandenilis, alkilas su 1-4 anglies atomais arba R^7 ir R^8 kartu sudaro (C_4-C_7) -metileno grandinėle; R^2 yra

$\text{CH}_3\text{-SO}_2\text{-}$ arba $\text{H}_2\text{N-SO}_2\text{-}$; R^3 , R^4 ir R^5 yra vienodi ir yra vandeni-
lis.

Patys tinkamiausi junginiai yra 3-metilsulfonil-4-(1-pi-
peridinil)-benzoilguanidinas, 4-feniltio-3-sulfamoilbenzoil-
guanidinas ir 3-metilsulfonil-4-feniltiobenzoilguanidinas,
bei jų farmakologiškai tinkamos druskos.

I formulės junginiai yra pakeisti acilguanidiniai. Charak-
teringiausias acilguanidinių atstovas yra pirazino darinys Ami-
loridas, terapijoje naudojamas kaip kalį sulaikanti medžiaga.
Literatūroje aprašyta taip pat keletas kitų Amilorido tipo jungi-
nių, tokių kaip, pavyzdžiui, dimetilamiloridas arba etilizo-
propilamiloridas.



Amiloridas: $\text{R}', \text{R}'' = \text{H}$

Dimetilamiloridas: $\text{R}', \text{R}'' = \text{CH}_3$

Etilizopropilamiloridas: $\text{R}' = \text{C}_2\text{H}_5$, $\text{R}'' = \text{CH}(\text{CH}_3)_2$.

Be to, yra žinomi tyrimai, kurie rodo, kad amiloridas turi
antiaritminį poveikį (Circulation 79, 1257-63 (1989)). Tačiau
plačiam amilorido, kaip antiaritminio vaisto, panaudojimui
trukdo tas faktas, kad šis efektas yra silpnas, ir jį lydi krau-
jospūdžio sumažėjimas ir saluretinis poveikis, o gydant širdies
ritmo sutrikimus tokie pašaliniai efektai yra nepageidautini.

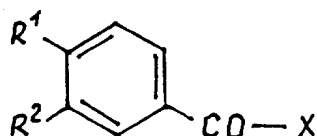
Duomenys apie amilorido antiaritminį poveikį gauti taip
pat bandymuose su izoliuota gyvuliulų širdimi (Eur. Heart J.
9 (suppl.1): 167 (1988)(book of abstracts). Pavyzdžiui, bandy-

muose su žiurkių širdimi buvo rasta, kad dirbtinai sukeltą širdies skilvelių virpėjimą galima pilnai nuslopinti amiloridu. Šia prasme dar stipriau veikiantis yra aukščiau minėtas amilorido darinys - etilizopropilamiloridas.

JAV patente US 3 780 027 aprašomi acilguanidiniai, kurie pagal savo struktūrą yra panašūs į I formulės junginius. Pagrindinis jų skirtumas nuo I formulės junginių yra tas, kad jie yra tripa-keisti benzoilguanidiniai, kurie pagal pakeitimo charakterį yra pramonėje gaminamų diuretikų, tokių kaip bumetanidas ir furosemidas, dariniai, ir kuriuose yra 2-je arba 3-je padėtyje karbonilguanidino grupės atžvilgiu aminogrupė, kuri yra svarbi noriamam salidiuretiniam efektui pasiekti. Savaime aišku, yra pažymima, kad junginiai turi didelį salidiuretinį aktyvumą.

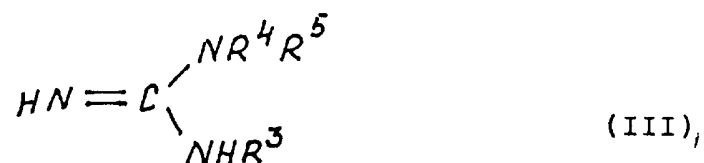
Todėl buvo višišškai nelaukta, kad šiame išradime aprašomi junginiai neturi nepageidaujamo salidiuretinio poveikio ir tuo pačiu metu pasižymi labai aukštu antiaritminiu aktyvumu. Šie junginiai dėl jų farmakologinių savybių gali būti sėkmingai naudojami kaip antiaritminiai vaistiniai preparatai su kardioapsaugine komponente infarktų gydymui ir profilaktikai, o taip pat angina pectoris gydymui, be to, jie gali būti naudojami ir profilaktikai.

Šio išradimo objektas taip pat yra I formulės junginių gavimo būdas, besiskiriantis tuo, kad II formulės junginiai:



(II)

veikiami guanidino dariniais, kurių formulė III:



kuriuose $\text{R}^1 - \text{R}^5$ turi aukščiau nurodytas reikšmes, o X yra lengvai nukleofiliškai pakeičiama atskylanti grupė.

Aktyvuoti II formulės rūgšties dariniai, kuriuose X yra alkoksi-, geriausia metoksigrupė, fenoksi-, feniltio-, metiltio-, 2-piridiltiogrupė, azotą turintis heterociklas, geriausia 1-imidazolilas, gali būti gaunami žinomu būdu, pradinėmis medžiagomis panaudojant karboninių rūgščių chloranhidridus (II formulė, $\text{X} = \text{Cl}$), kuriuos savo ruožtu galima gauti iš karboninių rūgščių (II formulė, $\text{X} = \text{OH}$) žinomu būdu, pavyzdžiui veikiant jas tionilo chloridu.

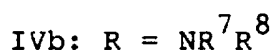
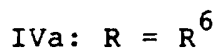
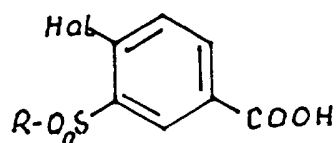
Apart chloranhidridų (II formulė, $\text{X} = \text{Cl}$), tiesiai iš benzoinės rūgšties darinių (II formulė, $\text{X} = \text{OH}$) žinomu būdu galima gauti ir kitus II formulės rūgšties reakingus darinius, tokius kaip, pavyzdžiui, II formulės metilo esterį ($\text{X} = \text{OCH}_3$) (veikiant dujiniu HCl metanolyje), II formulės imidazolidą (veikiant karbonildiimidazolu) ($\text{X} = 1\text{-imidazolilas}$, Staab, Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 1, 351-367 (1962)), II formulės mišrius anhidridus (veikiant $\text{Cl-COOC}_2\text{H}_5$ arba tozilchloridu, inertiniame tirpiklyje, esant trietilaminui), o taip pat aktyvuojant benzoinės rūgštis dicikloheksilkarbodiimidu (DCC). Knygos J. March, Advanced Organic Chemistry, Third Edition (John Wiley & Sons, 1985), p.350 literatūros sąrašė duota visa eilė kitų tinkamų II formulės karboninės rūgšties reakingų darinių gavimo būdų. Kitas I formulės junginių gavimo būdas, ypatingai tokių, kuriuose R^4 ir/arba R^5 nėra vandenilis, susideda iš rūgšties chloranhidrido arba tinkamo reakingo benzoinės rūgšties darinio, kurių formulė II, sąveikos su 3,5-dimetilpirazol-1-karboninės

rūgšties amidino nitratu (išleidžia Aldrich), esant natrio šarmiui ir tolimesnio N-benzoil-3,5-dimetilpirazol-1-karboninės rūgšties amidino darinio apdorojimo amoniaku arba HNR^4R^5 (Methods Enzymol., 25b, 558 (1972)).

II formulės karboninės rūgšties reaktingo darinio sąveika su III formulės guanidino dariniu atliekama žinomu būdu protoninio arba aprotoninio polinio, bet inertinio organinio tirpiklio terpėje. Reakciją tarp benzoinės rūgšties metilo esterio (II, X=OMe) ir guanidino galima gerai atlikti metanolio arba tetrahidrofurano terpėje, esant temperatūrai nuo 20 °C iki tirpiklio virimo temperatūros. Daugumoje atvejų II formulės junginių reakciją su III formulės guanidiniais laisvų bazių pavidalu tikslinga atlikti aprotoninių inertinių tirpiklių, tokių kaip tetrahidrofuranas, dimetoksietanas, dioksanas, terpėje. Tačiau kaip tirpiklį šiam tikslui galima naudoti ir vandens.

Tuo atveju, jeigu X yra Cl, reakciją tikslinga atlikti, esant rūgštis surišančiai medžiagai, pavyzdžiui, imant guanidino perteklių hidrohlogeninei rūgščiai surišti.

Kai kurie iš II formulės benzoinės rūgšties darinių, naudojamų pradinė medžiaga, ir III formulės guanidinių yra žinomi ir aprašyti literatūroje. Nežinomi II formulės junginiai gali būti gauti literatūroje žinomais būdais, kuriuose, pavyzdžiui, 4-chlor- arba 4-fluorsulfonilbenzoinę rūgštį veikiant amoniaku arba aminu, gaunama 3-aminosulfonil-4-chlor- arba -fluorbenzoinė rūgštis (IVa), arba veikiant silpnu reduktoriumi, pavyzdžiui, natrio bisulfitu, ir po to alkilinant, paverčiama į 3-alkilsulfonil-4-chlor- arba -4-fluorbenzoinę rūgštį (IVb).



ir iš taip gautų benzoinių rūgščių vienu iš aprašyto būdo variantų gaunami šio išradimo I formulės junginiai.

IVa ir IVb formulių junginiai gali būti panaudojami kaip pradinės medžiagos ir kitoms karboninėms rūgštims gauti; halogenas R^1 -padėtyje gali būti lengvai pakeistas, sąveikaujant su pačiais įvairiausiais nukleofiliniais reagentais, tokiais kaip merkaptanas R^6SH , arba pirminiai aminai R^7R^8NH ; ir taip galima gauti kitus II formulės benzoinės rūgšties ($X=OH$) darinius. Panašiu būdu, išeinant iš 3-nitro-4-chlorbenzoinės rūgšties, nukleofilinėje mainų reakcijoje įvedant R^1 liekaną pagal šį išradimą į 4-tą padėtį (chloro pakeitimas), po to nitrogrupę, pavyzdžiui, paverčiant NH_2 -grupe, redukuojant nitrogrupę, ir alkilinant arba pakeičiant, pavyzdžiui, diazotavimo būdu ir Sandmeierio reakcijoje, gali būti gaunami dar kiti benzoinės rūgšties dariniai ($X = OH$).

I formulės benzoilguanidiniai, kaip taisyklė, yra silpnos bazės, kurios gali prisijungti rūgštis, sudarydamos druskas. Tinkamos rūgšties adityvinės druskos yra visų farmakologiškai priimtinių rūgščių druskos, pavyzdžiui, halogenidai, sakykim hidrchloridai, laktatai, sulfatai, citratai, tartratai, acetatai, fosfatai, metilsulfonatai, p-toluolsulfonatai.

Vaistiniai preparatai, į kuriuos įeina I formulės junginiai, gali būti vartojami oraliniu būdu, parenteriniu būdu, intraveniniu būdu, rektaliniu būdu arba inhaliacijų būdu. Optimalų

vartojimo būdą apsprendžia ligos charakteris. I formulės junginiai gali būti vartojami tiek vieni, tiek ir kombinacijoje su pagalbinėmis galeninėmis medžiagomis. Jie gali būti naudojami ir veterinarijoje, ir žmonėms gydyti.

Kokių pagalbinių medžiagų reikia norimai vaistinio preparato formai pagaminti, nustato specialistas, remdamasis savo žiniomis. Šalia tirpiklių, geli sudarančių medžiagų, žvakučių pagrindo medžiagų, pagalbinių medžiagų tabletėms pagaminti ir kitų veikliosios medžiagos nešėjų, taip pat gali būti panaudoti antioksidantai, disperguojančios medžiagos, emulgatoriai, putas naikinančios medžiagos, priedai dėl skonio ir konservavimo, priedai ištirpinimui arba dažai.

Norint gauti preparatus, skirtus oraliniam vartojimui, veikieji junginiai sumaišomi su tinkamais priedais, pavyzdžiui, nešėjais, stabilizatoriais arba inertiniais skiedikliais, ir įprastais būdais pagaminamos atitinkamos formos, pavyzdžiui, tabletės, dražė, kapsulės, tirpalai vandenyje, alkoholyje arba aliejuje. Inertiniais nešėjais gali būti naudojami, pavyzdžiui, gumiarabikas, magnio oksidas, magnio karbonatas, kalio fosfatas, pieno cukrus, gliukozė arba krakmolai, sakykim, kukurūzų krakmolai. Paruošimą galima atlikti sauso arba drėgno granuliavimo būdu. Aliejaus tipo nešėjais gali būti naudojami augaliniai arba gyvuliniai riebalai, pavyzdžiui, saulėgrąžų aliejus arba žuvų taukai.

Poodinėms arba intraveninėms injekcijoms gaminami veikliosios medžiagos (esant reikalui, panaudojant tokiais atvejais tinkamas medžiagas, tokias kaip tirpinimo agentai, emulgatoriai arba kiti pagalbiniai priedai) tirpalai, suspensijos arba emulsijos. Tirpikliu galima naudoti, pavyzdžiui, vandenį, valgomo-

sios druskos fiziologinį tirpalą, arba alkoholių, pavyzdžiui, etanolį, propanolį, gliceriną, o taip pat ir cukrų tirpalus, tokius kaip gliukozės arba manito, arba įvairius aukščiau minėtų tirpiklių mišinius.

Aerozolių arba purškalo tipo farmaciniai preparatai gali būti, pavyzdžiui, I formulės veikliosios medžiagos tirpalai, suspensijos arba emulsijos farmaciškai tinkamame tirpiklyje, pavyzdžiui, etanolyje arba vandenyje, arba jų mišiniuose. Esant reikalui, tokiuose preparatuose gali būti ir kiti pagalbiniai farmaciniai priedai, tokie kaip paviršiaus aktyvios medžiagos, emulgatoriai ir stabilizatoriai, o taip pat darbinės dujos. Veikliosios medžiagos kiekis tokiame preparate paprastai yra 0,1-10, geriausia 0,3-3 svorio %.

I formulės veikliosios medžiagos dozavimas ir įvedimo į organizmą dažnis priklauso nuo naudojamų junginių aktyvumo ir veikimo trukmės, ir, be to, nuo susirgimo rūšies ir sunkumo, bei sergančio žinduolio lyties, amžiaus, svorio ir individualios reakcijos į medžiagą.

Įprasta I formulės junginio dienos dozė pacientui, kurio svoris yra apie 75 kg, yra, kaip taisyklė 0,001, geriausia nuo 0,01 iki maksimum 10, geriausia maksimum 1 mg. Ūmiai ligos atvejais, pavyzdžiui, tuoj pat po širdies infarkto, gali reikėti didesnių dozių, ir visų pirma dažnesnio dozavimo, pavyzdžiui, iki 4 vienetinių dozių per dieną. Ypač intraveninio įvedimo atveju, pavyzdžiui, gydant po infarkto intensyvaus gydymo skyriuje, gali reikėti suleisti iki 100 mg per dieną veikliosios medžiagos.

Pagal išradimo realizavimo pavyzdžiuose duotas metodikas gali būti gauti žemiau išvardinti I formulės junginiai ir jų

fiziologiškai tinkamos druskos:

4-metoksi-3-metilsulfonilbenzoilguanidinas,
4-izobutiloksi-3-metilsulfonilbenzoilguanidinas,
4-benziloksi-3-metilsulfonilbenzoilguanidinas,
4-(1-butiltio)-3-metilsulfonilbenzoilguanidinas,
4-(1-butilsulfinil)-3-metilsulfonilbenzoilguanidinas,
4-(1-butilsulfonil)-sulfamoilbenzoilguanidinas,
4-(1-butilsulfonil)-3-metilsulfonilbenzoilguanidinas,
4-(2-chlorfeniltio)-3-metilsulfonilbenzoilguanidinas,
4-fenoksi-3-metilsulfonilbenzoilguanidinas,
4-cikloheksiltio-3-metilsulfonilbenzoilguanidinas,
4-cikloheksilsulfinil-3-metilsulfonilbenzoilguanidinas,
4-cikloheksilsulfonil-3-metilsulfonilbenzoilguanidinas,
4-(1-piperidino)-3-sulfamoilbenzoilguanidinas,
4-metoksi-3-sulfamoilbenzoilguanidinas,
4-izobutiloksi-3-sulfamoilbenzoilguanidinas,
4-benziloksi-3-sulfamoilbenzoilguanidinas,
4-(1-butiltio)-3-sulfamoilbenzoilguanidinas,
4-(1-butilsulfinil)-3-sulfamoilbenzoilguanidinas,
4-(2-chlorfeniltio)-3-sulfamoilbenzoilguanidinas,
4-cikloheksiltio-3-sulfamoilbenzoilguanidinas,
4-cikloheksilsulfonil-3-sulfamoilbenzoilguanidinas,
3-izopropilsulfamoil-4-(1-piperidino)-benzoilguanidinas,
3-(1-butilsulfamoil)-4-(1-piperidino)benzoilguanidinas,
3-(N,N-di-1-butilsulfamoil)-4-(1-piperidino)-benzoilguanidinas,
3-(3-metoksipropilsulfamoil)-4-(1-piperidino)benzoilguanidinas,
3-(3,5-dimetilpiperidino-N-sulfonil)-4-(1-piperidino)-benzoilguanidinas,

3-ciklopentilsulfamoil-4-(1-piperidino)benzoilguanidinas,
4-(3-metoksi-1-propilamino)-2-metilsulfonilbenzoilguanidinas,

4-(3-metoksi-1-propilamino)-3-sulfamoilbenzoilguanidinas,
4-(N,N-di-1-butilamino)-3-metilsulfonilbenzoilguanidinas,
4-(N,N-di-1-butilamino)-3-sulfamoilbenzoilguanidinas,
4-N-pentametilenamino-3-metilsulfonilbenzoilguanidinas,
4-N-pentametilenamino-3-sulfamoilbenzoilguanidinas,
4-ciklopentilamino-3-metilsulfonilbenzoilguanidinas,
4-ciklopentilamino-3-sulfamoilbenzoilguanidinas,
4-(2-chlorfenilamino)-3-metilsulfonilbenzoilguanidinas,
4-(2-chlorfenilamino)-3-sulfamoilbenzoilguanidinas,
4-(4-metoksifenilamino)-3-metilsulfonilbenzoilguanidinas,
4-(4-metoksifenilamino)-3-sulfamoilbenzoilguanidinas,
4-(N-metil-N-fenilamino)-3-metilsulfonilbenzoilguanidinas,

4-(N-metil-N-fenilamino)-3-sulfamoilbenzoilguanidinas,
4-(2,4-dimetilamino)-3-metilsulfonilbenzoilguanidinas,
4-(2,4-dimetilamino)-3-sulfamoilbenzoilguanidinas,
4-(3-metilfenilamino)-3-metilsulfonilbenzoilguanidinas,
4-(3-metilfenilamino)-3-sulfamoilbenzoilguanidinas,
4-(4-metilfeniltio)-3-sulfamoilbenzoilguanidinas,
4-(4-chlorfeniltio)-3-sulfamoilbenzoilguanidinas,
4-(4-metoksifeniltio)-3-sulfamoilbenzoilguanidinas,
4-metil-3-metilsulfonilbenzoilguanidinas,
4-metil-3-sulfamoilbenzoilguanidinas.

Eksperimentinė dalis

1 p a v y z d y s

4-chlor-3-sulfamoilbenzoilguanidino hidrochloridas

Į natrio metilato metanolinį tirpalą, gautą iš 1,9 g natrio, ištirpinto 90 ml metanolio, pridedama 8,5 g guanidino hidrochlorido, o po to 5 g 4-chlor-3-sulfamoilbenzoinės rūgšties metilo esterio. Šis mišinys šildomas 50-60 °C temperatūroje inertinių dujų (azoto arba argono) atmosferoje 30 valandų, tirpiklis nustumiamas distiliuojamas; ištirpinus liekaną, nustatomas pH = 6 su 2 N acto rūgštimi ir išekstrahuojama acto rūgšties esteriu. Išdžiovintas ekstraktas (džiovinama magnio sulfatu) parūgštinamas druskos rūgšties tirpalu eteriame, ir iškritęs į nuosėdas norimas produktas nufiltruojamas. Gautas produktas yra bespalviai kristalai, kurių lyd. temp.: 305-308 °C.

2 p a v y z d y s

3-N,N-dietilsulfamoilbenzoilguanidino hidrochloridas

Šis junginys gaunamas pagal 1 pavyzdyje aprašytą metodiką, reaguojant 0,112 mol guanidino, gauto iš 10,7 g guanidino hidrochlorido, ir ekvimoliarinio kiekio natrio metilato 70-je ml metanolio. Gautas produktas yra bespalvė kristalinė medžiaga, kurios lyd. temp.: 202-205 °C.

3 p a v y z d y s

4-chlor-3-metilsulfonilbenzoilguanidino hidrochloridas

Šis junginys gaunamas pagal metodiką, analogišką aprašytai 1-me pavyzdyje, veikiant 42,4 mmol guanidino, gauto iš 4,03 g

guanidino hidroklorido ir 7,7 g natrio bis-trimetilsililamido, šildant 6 valandas metanolyje 50 °C temperatūroje ir apdorojant taip, kaip aprašyta aukščiau. Gautas produktas yra bespalvė kristalinė medžiaga, kurios lyd. temp.: 220 °C (sky-la).

4 p a v y z d y s

3-metilsulfonil-4-(1-piperidil)-benzoilguanidinas

a) 5-karboksi-2-chlorbenzolsulfininės rūgšties dinatrio druska

Šis junginys gaunamas iš 186 g 5-karboksi-2-chlorbenzolsulfininės rūgšties, gautos redukuojant 261 g 5-karboksi-2-chlorbenzolsulforūgšties chlorido 157 g natrio sulfito 700 ml vandens 70 °C temperatūroje, esant pH 9-10, po to parūgštinant, neutralizuojant 67,6 g natrio šarmo 2-se 1 vandens, nudistiliuojant ir liekaną perkristalinant iš acetono. Gautas produktas yra balti kristaliniai milteliai, kurie lydosi virš 340 °C.

b) 4-chlor-3-metilsulfonilbenzoinės rūgšties metilo esteris

52,9 g dinatrio druskos, gautos pagal 4a pavyzdyje aprašytą metodiką, maišoma 5 valandas 50-60 °C temperatūroje su 99,3 g metilo jodido 400-se ml bevandenio dimetilformamido, tirpiklis nugarinamas ir, pamaišius ir daug kartų perplovus liekaną vandeniu, gautas produktas nufiltruojamas. Produktas yra balti kristaliniai milteliai, kurių lyd. temp.: 150-153 °C.

c) 4-chlor-3-metilsulfonilbenzoinė rūgštis

14,3 g benzoinės rūgšties darinio metilo esterio, gauto pagal 4b pavyzdyje aprašytą metodiką, maišoma 6 valandas kambario temperatūroje 120-je ml metanolio ir 50-je ml 2N natrio šarmo, tirpiklis nugarinamas, liekana tirpinama vandenyje, su 2N druskos rūgštimi nustatomas $\text{pH} = 0-1$, ir iškritusios nuosėdos nufiltruojamos. Gautas produktas yra balti kristaliniai milteliai, kurių lyd. temp.: $220-224^{\circ}\text{C}$.

d) 3-metilsulfonil-4-(1-piperidino)benzoinė rūgštis

92 g 4-chlor-3-metilsulfonilbenzoinės rūgšties virinama 11 valandų su grįžtamu šaldytuvu 460 ml piperidino. Po to, mišinys parūgštinamas koncentruota druskos rūgštimi iki $\text{pH} 2$, praskiedus reakcijos mišinį 800 ml vandens. Iškristalinama šaldant ledo vonioje, nufiltruojama išsiskyrusi kieta medžiaga, kurią perkristalinus iš etanolio, gaunami bespalviai kristalai. Jų lyd. temp.: $234-238^{\circ}\text{C}$.

e) 3-metilsulfonil-4-(1-piperidino)benzoilchloridas

Šis junginys gaunamas, virinant su grįžtamu šaldytuvu 50 g 3-metilsulfonil-4-(1-piperidino)-benzoinės rūgšties 400-se ml tionilo chlorido 2 valandas, pilnai nugarinant tirpiklį sumažintame slėgyje ir perkristalinant liekaną po dimetilo eteriu.

f) 3-metilsulfonil-4-(1-piperidino)benzoilguanidinas

21,8 g 3-metilsulfonil-4-(1-piperidino)-benzoilchlorido maišoma su 31,4 g guanidino 200 ml 1,2-dimetoksietano inertinių dujų atmosferoje 2 valandas $5-10^{\circ}\text{C}$ temperatūroje, atšaldoma ir praskiedžiama maždaug 200 ml vandens ir su 2N HCl nustatomas mišinio pH lygus 6-7. Nudistiljavus tirpalą iki pusės

tūrio, iškritę kristalai nufiltruojami ir perkristalinami iš metanolio. Gautas produktas yra bespalvė kristalinė medžiaga, kurios lyd. temp.: 210-213 °C (skyja).

5 p a v y z d y s

3-metilsulfonil-4-(1-piperidino)-benzoilguanidino dihidrochloridas

Šis junginys gaunamas iš 3-metilsulfonil-4-(1-piperidino)-benzoilguanidino, ištirpinant jį 10 kartų didesniame (pagal svorį) metanolio kiekyje ir pridedant HCl eterinio tirpalo perteklių, maišant susidariusias druskos nuosėdas ir jas šaldant ledo vonioje. Gautas produktas yra balti kristaliniai milteliai, kurių lyd. temp.: 210-214 °C.

6 p a v y z d y s

3-metilsulfonil-4-(1-piperidino)benzoilguanidino hidrochloridas

Šis junginys gaunamas, veikiant 200 g dihidrochlorido (iš 5 pavyzdžio) ekvivalentiniu kiekiu monovalentinės bazės (NaOH, NaHCO₃, N(C₂H₅)₃ ir.t.t.) 1,3 -1,4 l vandens, arba paprasčiausiai perkristalinant nurodytą pradinės medžiagos kiekį iš 1,3-1,4 l vandens. Gautas produktas yra bespalvė kristalinė medžiaga, kurios lyd. temp.: 235-237 °C.

7 p a v y z d y s

4-chlor-3-N,N-dimetilsulfamoilbenzoilguanidino hidrochloridas

Šis junginys gaunamas pagal metodiką, analogišką aprašytai 1 pavyzdyje, veikiant 2,77 g (0,01 mol) 4-chlor-3-dimetilsulfamoilbenzoinės rūgšties metilo esterio (lyd. temp.: 95-96 °C) 0,04 mol guanidino metanolyje ir toliau apdorojant taip, kaip aprašyta metodikoje. Gautas produktas yra balti kristaliniai milteliai, kurių lyd. temp.: 224-226 °C (skyja).

8 p a v y z d y s

4-chlor-3-(1-piperidilsulfonil)-benzoilguanidino hidrochloridas

Šis junginys gaunamas pagal metodiką, analogišką aprašytai 1 pavyzdyje, iš 4-chlor-3-(1-piperidilsulfonil)benzoinės rūgšties metilo esterio (lyd. temp. 110-112 °C) ir guanidino, tirpikliu naudojant metanolį. Gautas produktas yra balti kristaliniai milteliai, kurių lyd. temp.: 232-234 °C.

9 p a v y z d y s

3-N-benzilsulfamoil-4-chlorbenzoilguanidino hidrochloridas

Šis junginys gaunamas pagal metodiką, analogišką aprašytai 1 pavyzdyje, iš 3-N-benzilsulfamoil-4-chlorbenzoinės rūgšties metilo esterio (lyd. temp. 93-95 °C) ir guanidino, tirpikliu naudojant metanolį. Gautas produktas yra balti kristaliniai milteliai, kurių lyd. temp.: 224-225 °C.

10 p a v y z d y s

4-sulfamoilbenzoilguanidinas

Šis junginys gaunamas pagal metodiką, analogišką aprašytai 1 pavyzdyje, iš pentafluorfenolinio esterio, gauto iš 4-sulfamoilbenzoilchlorido ir pentafluorfenolio, esant 1 moliui pirdino, veikiant jį guanidinu metanolio terpėje. Gautas produktas yra balti kristaliniai milteliai, kurių lyd. temp.: 200 °C (sky-la).

11 p a v y z d y s

4-sulfamoilbenzoilguanidino hidrochloridas

Šis junginys gaunamas, veikiant 10 pavyzdyje aprašytą junginį eteriniu HCl tirpalu etilacetate. Gautas produktas yra bespalviai kristaliniai milteliai, kurių lyd. temp.: 282 °C.

12 p a v y z d y s

4-N,N-dietilsulfamoilbenzoilguanidino hidrochloridas

Šis junginys gaunamas pagal metodiką, analogišką aprašytai 1 pavyzdyje, iš 4-N,N-dietilsulfamoilbenzoinės rūgšties pentafluofenolio esterio, gauto iš 4-N,N-dietilsulfamoilbenzoinės rūgšties, pentafluorfenolio, tionilo chlorido ir piridino, (lyd. temp.: 112-114 °C), veikiant jį guanidinu metanolyje ir toliau apdorojant taip, kaip nurodyta metodikoje. Gautas produktas yra balti kristaliniai milteliai, kurių lyd. temp.: 216-218 °C.

13 p a v y z d y s

4-(1-Piperidilsulfonil)-benzoilguanidino hidrochloridas

Šis junginys gaunamas pagal metodiką, analogišką aprašytai 1 pavyzdyje, iš 4-(1-piperidilsulfonil)benzoinės rūgšties metilo esterio ir guanidino metanolio terpėje. Gautas produktas yra balti kristaliniai milteliai, kurių lyd. temp.: 281 °C.

14 p a v y z d y s

4-metiltiobenzoilguanidino hidrochloridas

Šis junginys gaunamas pagal metodiką, analogišką aprašytai 1 pavyzdyje, iš 4-metiltiobenzoinės rūgšties metilo esterio ir guanidino, tirpikliu naudojant metanolį. Gautas produktas yra balti kristaliniai milteliai, kurių lyd. temp.: 255-259 °C.

15 p a v y z d y s

4-feniltio-3-sulfamoilbenzoilguanidino hidrochloridas

a) Šis junginys gaunamas pagal metodiką, analogišką aprašytai 1 pavyzdyje, iš 4-feniltio-3-sulfamoilbenzoinės rūgšties metilo esterio ir guanidino, tirpikliu naudojant metanolį. Gautas produktas yra balti kristaliniai milteliai, kurių lyd. temp.: 275-283 °C.

b) Panaudotas kaip pradinė medžiaga 4-feniltio-3-sulfamoilbenzoinės rūgšties metilo esteris gaunamas, veikiant 4,4 g 4-fluor-3-sulfamoilbenzoinės rūgšties metilo esterio (lyd. temp.: 127-129 °C), gauto iš 4-fluor-3-sulfamoilbenzoinės rūgšties ir tionilo chlorido, toliau apdorojant metanolio, 2,2 g tiofenolio ir 1,38 g bevandenio sumalto K_2CO_3 20 ml bevandenio dimetilformamido. Reakcija vykdoma 2 valandas 80 °C, po to susidaręs produktas nusodinamas, pridedant apie 100 ml vandens. Gautas produktas yra balta kristalinė medžiaga, kurią iškristalinus iš metanolio, jos lyd. temp.: 154-157 °C.

16 p a v y z d y s

3-metilsulfonil-4-feniltiobenzoilguanidino hidrochloridas

a) Šis junginys gaunamas pagal metodiką, analogišką aprašytai 1 pavyzdyje, iš 3-metilsulfonil-4-feniltiobenzoinės rūgšties metilo esterio ir guanidino metanolyje ir toliau apdorojant taip, kaip aprašyta metodikoje. Gautas produktas yra bespalvė kristalinė medžiaga, kurios lyd. temp.: 279-281 °C.

b) Panaudotas kaip pradinė medžiaga 3-metilsulfonil-4-feniltiobenzoinės rūgšties metilo esteris gaunamas iš 4-chlor-3-metilsulfonilbenzoinės rūgšties metilo esterio pagal metodiką, analogišką aprašytai 15b pavyzdyje. Gautas produktas yra balta kristalinė medžiaga, kurios lyd. temp.: 155-156 °C.

17 p a v y z d y s

4-fenoksi-3-sulfamoilbenzoilguanidinas

a) Šis junginys gaunamas pagal metodiką, analogišką aprašytai 1 pavyzdyje, (be apdorojimo HCl) iš 4-fenoksi-3-sulfamoilbenzoinės rūgšties metilo esterio ir guanidino metanolyje.

Gautas produktas yra balta kristalinė kieta medžiaga, kurios lyd. temp.: 148-151 °C.

18 p a v y z d y s

3-metilsulfonil-4-N-morfolinobenzoilguanidinas

Šis junginys gaunamas pagal metodiką, analogišką aprašytai 4f pavyzdyje, veikiant 3-metilsulfonil-4-N-morfolinobenzoilchloridą guanidinu bevandeniam tetrahidrofurane. Gautas produktas yra balti kristaliniai milteliai, kurių lyd. temp.: 260 °C (sky-la).

3-metilsulfonil-4-N-morfolinobenzoilchloridas gaunamas per kelias stadijas.

a) Iš pradžių gaunama 3-metilsulfonil-4-N-morfolinobenzoinė rūgštis (lyd. temp.: 252-255 °C, perkristalinus iš metanolio); šiam tikslui 4-chlor-3-metilsulfonilbenzoinė rūgštis maišoma 5 valandas 110 °C temperatūroje dvigubai didesniame (pagal svorį) morfolino kiekyje, po to reakcijos mišinys tirpinamas vandenyje ir parūgštinamas HCl.

b) 5 g taip gautos 4-chlor-3-metilsulfonilbenzoinės rūgšties virinama su grįžtamu šaldytuvu 2 valandas 50-je ml tionilio chlorido ir, nudistiliavus skystus komponentus, norimas benzoilchlorido darinys kristalinamas iš diizopropilo eterio ir petrolio eterio mišinio. Lyd. temp.: 98-102 °C.

19 p a v y z d y s

3-metilsulfonil-4-N-pirolidinbenzoilguanidinas

Šis junginys gaunamas pagal metodiką, analogišką aprašytai 4f pavyzdyje, veikiant 5 g 3-metilsulfonil-4-N-pirolidinbenzoilchlorido 3,4 g guanidino bevandeniam tetrahidrofurane

kambario temperatūroje. Pasibaigus reakcijai, reakcijos mišinys išpilamas į 200 ml vandens ir ekstrahuojamas acto rūgšties etilo esteriu. Nudistiliavus ekstrakcijai panaudotą tirpiklį, kietą medžiagą kristalinama iš metanolio, tirpinama acto rūgšties etilo esteryje ir valoma, panaudojant kolonėlių chromatografiją per silikagelį (judri fazė: acto rūgšties etilo esteris). Nudistiliavus eliuentą, medžiaga kristalinama iš diizopropilo eterio. Gautas produktas yra bespalvė kristalinė medžiaga, kurios lyd. temp.: 128-135 °C (skyla).

Naudojamas, kaip pradinė medžiaga, 3-metilsulfonil-1-N-pirolidinbenzoilchloridas gaunamas per kelias stadijas iš 4-chlor-3-metilsulfonilbenzoinės rūgšties, kuri

a) pagal metodiką, analogišką aprašytai 18b pavyzdyje, šildant 5 valandas 100 °C temperatūroje pirolidinė, paverčiama 3-metilsulfonil-4-N-pirolidinbenzoine rūgštimi (bespalviai kristalai; iškristalinus iš etanolio, jų lyd. temp.: 137-139 °C). Produktas išskiriamas taip, kaip aprašyta metodikoje.

b) benzoinė rūgštis, gauta pagal a) dalyje aprašytą metodiką, taip pat, kaip aprašyta 18b pavyzdyje, paverčiama norimu 3-metilsulfonil-4-N-pirolidinbenzoilchloridu (lyd. temp.: 137-138 °C).

20 p a v y z d y s

4-N-morfolino-3-sulfamoilbenzoilguanidinas

Šis junginys gaunamas pagal metodiką, analogišką aprašytai 1 pavyzdyje, iš 4-N-morfolino-3-sulfamoilbenzoinės rūgšties metilo esterio ir guanidino, virinant 4 valandas metanolyje, o norimas produktas išekstrahuojamas acto rūgšties etilo esteriu ir valomas, panaudojant kolonėlių chromatografiją per silikagelį (eliuentas - acto rūgšties etilo esteris) (medžiaga su HCl

nepaverčiama hidrochloridu). Gautas produktas yra balti kristaliniai milteliai, kurių lyd. temp.: 239-241 °C.

Pradine medžiaga naudojamas 4-N-morfolino-3-sulfamoilbenzoinės rūgšties metilo esteris gaunamas, šildant 2 g 4-fluor-3-sulfamoilbenzoinės rūgšties metilo esterio su 1,5 g morfolino 8-se ml dimetilacetamido 5 valandas 100 °C temperatūroje, o po to susidaręs produktas išsodinamas, pridedant vandens, ir amorfinės nuosėdos kristalinamos iš vandens. Lyd. temp.: 61-64 °C.

21 p a v y z d y s

3-metilsulfonil-4-(1-metil-4-piperazino)-benzoilguanidinas

Šis junginys gaunamas pagal metodiką, analogišką aprašytai 1 pavyzdyje, veikiant 1 g 3-metilsulfonil-4-(1-metil-4-piperazino)-benzoinės rūgšties metilo esterio 1 g guanidino 25-se ml metanolio 6 valandas 60 °C temperatūroje. Susidaręs junginys, kuris iškrenta į nuosėdas, stovint reakcijos mišiniui per naktį, nufiltruojamas. Gautas produktas yra gelsva kristalinė kieta medžiaga, kurios lyd. temp.: 248-250 °C.

Pradine medžiaga naudojamas 3-metilsulfonil-4-(1-metil-4-piperazino)-benzoinės rūgšties metilo esteris gaunamas per keletą stadijų iš 4-chlor-3-metilsulfonilbenzoinės rūgšties.

a) 4,7 g šios rūgšties veikiama 5,2 g N-metilpiperazino 15-je ml dimetilacetamido; reakcija vykdoma 5 valandas 120 °C temperatūroje, po to nugarinamas tirpiklis, liekana tirpinama vandenyje, tirpalas parūgštinamas 2N druskos rūgštimi ir nufiltruojamos iškritusios nuosėdos; gautas produktas yra kristalinė medžiaga, kurios lyd. temp.: > 300 °C.

b) gautas a) punkte aprašytas produktas virinamas su grįžtamu šaldytuvu tionilo chloride, tirpiklis nudistiliuojamas, o

liekana veikiama metanolio ir trietilaminu; vėl nudistiliavus tirpiklį ir liekaną apdorojus vandeniu, į nuosėdas iškrenta norimas metilo esteris, kuris perkristalinamas iš diizopropilo eterio. Gautas produktas yra balta kristalinė medžiaga, kurios lyd. temp.: 138-145 °C.

22 p a v y z d y s

4-N-benzil-N-metilamino-3-metilsulfonilbenzoilguanidino hid-rochloridas

Šis junginys gaunamas pagal metodiką, analogišką aprašytai 4f pavyzdyje, veikiant 4,3 g 4-N-benzil-N-metilamino-3-metilsulfonilbenzoilchlorido 5,2 g guanidino 30-je ml absoliutaus tetrahidrofurano 5-10 °C temperatūroje. Prieš paverčiant šį junginį į jo druską, kuri gaunama veikiant jį metanoliniu vandenilio chlorido tirpalu, gauto norimo benzoilguanidino laisva bazė valoma, panaudojant kolonėlių chromatografiją per silikagelį (eliuentas: acto rūgšties etilo esterio (10 tūrio dalių), cikloheksano (5 tūrio dalys), chloroformo (5 tūrio dalys), metanolio (5 tūrio dalys) ir vandeninio amoniako tirpalo (1 tūrio dalis) mišinys). Gautas produktas yra bespalviai kristaliniai milteliai, kurių lyd. temp.: 234-240 °C.

Aprašytas 4-N-benzil-N-metilamino-3-metilsulfonilbenzoilchloridas (alyvingas amorfinis produktas, naudojamas papildomai nevalytas) gaunamas per keletą stadijų iš 4-chlor-3-metilsulfonilbenzoinės rūgšties, kuri veikiama N-benzil-N-metilaminu pagal 2la pavyzdyje aprašytą metodiką, ir gaunama 4-N-benzil-N-metilamino-3-metilsulfonilbenzoinė rūgštis (lyd. temp.: 196-202 °C); ši rūgštis veikiama tionilo chloridu.

23 p a v y z d y s

4-benzilamino-3-metilsulfonilbenzoilguanidino acetatas

Šis junginys gaunamas pagal metodiką, analogišką aprašytai 4f pavyzdyje, veikiant 4-benzil-3-metilsulfonilbenzoilo chloridą guanidinu bevandeniame tetrahidrofurane. Tolimesnis apdorojimas susideda iš parūgštinimo acto rūgštimi iki pH 4 ir tirpiklio, t.y. tetrahidrofurano dalinio nudistiliavimo (iškrenta 4-benzilamino-3-metilsulfonilbenzoilguanidino acetato kristalinės nuosėdos). Gautas produktas yra gelsva kristalinė medžiaga, turinti dvi lydymosi temperatūras: $t_1 = 163-168\text{ }^{\circ}\text{C}$ ir $t_2 = 230-232\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Paruošiamojoje stadijoje naudojama 4-benzilamino-3-metilsulfonilbenzoinė rūgštis (lyd. temp. $230-235\text{ }^{\circ}\text{C}$) gaunama pagal metodiką, analogišką aprašytai 2l pavyzdyje, iš 4-chlor-3-metilsulfonilbenzoinės rūgšties ir benzilamino, o po to veikiant ją tionilo chloridu pagal aukščiau aprašytą metodiką gaunamas norimas 4-benzil-3-metilsulfonilbenzoilchloridas (lyd. temp.: $100-104\text{ }^{\circ}\text{C}$).

Pagal metodiką, analogišką aprašytai 4f pavyzdyje, iš atitinkamų II formulės benzoilchloridų ir guanidino bevandeniame tetrahidrofurane gaunami šie I formulės junginiai ir jų druskos:

24 p a v y z d y s

3-(3-metil-1-butilsulfonil)-4-N-piperidinbenzoilguanidino hid-rochloridas (lyd. temp. $155\text{ }^{\circ}\text{C}$, skykla)

Pradine medžiaga panaudojant 2-chlor-5-karboksibenzoilsulfoninę rūgštį, per 4-chlor-3-(3-metil-1-butilsulfonilbenzoinės rūgšties 3-metil-1-butilo esterį (amorfinis junginys), gaunama

4-chlor-3-(3-metil-1-butilsulfonil)-benzoinė rūgštis (lyd. temp. 140-144 °C),

3-(3-metil-1-butilsulfonil)-4-N-piperidinobenzoinė rūgštis (lyd. temp.: 161-165 °C) ir

3-(3-metil-1-butilsulfonil)-4-N-piperidinobenzoilchloridas (alyvos pavidalo skystis).

25 p a v y z d y s

3-(1-butilsulfonil)-4-N-piperidinobenzoilguanidino dihidrochloridas (lyd. temp.: 184 °C, skyla)

Pradine medžiaga panaudojant 2-chlor-5-karboksibenzolsulfoninės rūgšties dinatrio druską, per 3-(1-butilsulfonil)-4-chlorbenzoinės rūgšties 1-butilo esterį (alyvos pavidalo skystis),

3-(1-butilsulfonil)-4-chlorbenzoinę rūgštį (lyd. temp.: 142-146 °C),

3-(1-butilsulfonil)-4-(N-piperidinobenzoinę rūgštį (lyd. temp. 156 °C) ir

3-(1-butilsulfonil)-4-N-piperidinobenzoilchloridą (alyvos pavidalo skystis).

26 p a v y z d y s

4-N-(1-heksilamino)-3-metilsulfonilbenzoilguanidinas

Į 2,99 g 4-N-(1-heksilamino)-3-metilsulfoninės rūgšties tirpalą 40 ml bevandenio tetrahidrofurano pridedama 1,78 g karbonil-diimidazolo, imšinys maišomas 2 valandas kambario temperatūroje ir vieną valandą 45 °C temperatūroje, po to į mišinį 20 °C temperatūroje pridedama 4,13 g guanidino. Mišinys maišomas 12 valandų kambario temperatūroje, nudistiliuojamas tirpiklis, 2N HCl nustatomas pH lygus 6-7, maišomas 1 valanda ledo vonioje.

iškritusios nuosėdos nufiltruojamos, perplaunamos ir kristalinamos iš etanolio. Gautas produktas yra bespalvė kieta medžiaga, kurios lyd. temp.: 135-145 °C.

26 pavyzdyje naudojamas pradinis produktas yra gaunamas iš 4-chlor-3-metilsulfonilbenzoinės rūgšties per 4-N-(1-heksilamino)-3-metilsulfonilbenzoinę rūgštį (bespalvė kristalinė medžiaga, kurios lyd. temp.: 169 °C).

27 p a v y z d y s

3-N-etil-N-izopropilsulfamoil-4-(1-piperidino)-benzoilguanidinas

Šis junginys gaunamas pagal metodiką, analogišką aprašytai 26 pavyzdyje, veikiant 3-N-etil-N-izopropilsulfamoil-4-(1-piperidino)-benzoinę rūgštį karbonildiimidazolu ir guanidinu. Gautas produktas yra bespalvė kristalinė medžiaga, kurios lyd. temp.: 212 °C.

27 pavyzdyje naudojama pradinė medžiaga gaunama iš 3-chlor-sulfonil-4-fluorbenzoinės rūgšties per 3-N-etil-N-izopropilsulfamoil-4-fluorbenzoinę rūgštį (lyd. temp. 108-115 °C) ir 3-N-etil-N-izopropilsulfamoilbenzoinę rūgštį (lyd. temp. 138-140 °C).

28 p a v y z d y s

4-amino-3-metilsulfonilbenzoilguanidino hidrochloridas

Šis junginys gaunamas pagal metodiką, analogišką aprašytai 1 pavyzdyje, veikiant 4-amino-3-metilsulfonilbenzoinės rūgšties metilo esterį guanidinu metanolyje. Gautas produktas yra balti kristaliniai milteliai, kurių lyd. temp. 245-248 °C.

28 pavyzdyje naudojama pradinė medžiaga gaunama iš 4-chlor-3-metilsulfonilbenzoinės rūgšties per 4-N-hidrazino-3-

-metilsulfonilbenzoinę rūgštį (lyd. temp.: 243-245 °C), hidrogenizacijos būdu skaldant N-N jungtį, panaudojant Renėjaus nikelį kaip katalizatorių metanolio ir vandeninio amoniako mišinyje, esant normaliam slėgiui, kambario temperatūroje ir taip gaunant 4-amino-3-metilsulfonilbenzoinę rūgštį (lyd. temp.: 258-262 °C), iš kurios po to, veikiant tionilo chloridu ir metanolio, gaunamas 4-amino-3-metilsulfonilbenzoinės rūgšties metilo esteris (lyd. temp.: 146 °C).

29 p a v y z d y s

1,1-dimetil-3-(3-metilsulfonil-4-N-piperidinobenzoil)guanidinas

3,6 g 3,5-dimetilpirazol-1-karboninės rūgšties N-(3-metilsulfonil-4-/1-piperidino/-benzoil)-karboninės rūgšties amidino 30-je ml 40 %-nio dimetilamino tirpalo vandenyje šildoma autoklavoje 4 valandas 80 °C, iškritusios kristalinės nuosėdos nufiltruojamos ir perkristalinamos iš etanolio. Gautas produktas yra bespalvė kristalinė medžiaga, kurios lyd. temp. yra 207 °C.

29 pavyzdyje naudojama pradinė medžiaga gaunama, lašinant 2,92 g 3-metilsulfonil-4-N-piperidinobenzoilchlorido tirpalą 10-je ml acto rūgšties esterio į 3,5-dimetilpirazol-1-karboninės rūgšties amidino nitrato (97 %, Aldrich) tirpalą 12,8 ml 10 %-nio NaOH 10-15 °C temperatūroje, maišant mišinį 2 valandas kambario temperatūroje, nugarinant tirpiklį ir liekaną perkristalinant iš acto rūgšties etilo esterio (bespalvė kristalinė medžiaga, kurios lyd. temp. 201-202 °C).

30 p a v y z d y s

1-metil-3-(3-metilsulfonil-4-N-piperidinobenzoil)guanidinas

Šis junginys gaunamas pagal metodiką, analogišką aprašytai 29 pavyzdyje, veikiant 40% metilamino tirpalu vandenyje autoklavoje. Gautas produktas yra bespalvė kristalinė medžiaga, kurios lyd. temp.: 202-203 °C (perkristalinus iš etanolio).

31 p a v y z d y s

4-chlor-3-(3-fenil-1-propilsulfonil)-benzoilguanidino hidrochloridas

Šis junginys gaunamas pagal metodiką, analogišką aprašytai 26 pavyzdyje, veikiant 4-chlor-3-(3-fenil-1-propilsulfonil)-benzoinę rūgštį guanidinu ir karbonildiimidazolu. Gautas produktas yra bespalvė kristalinė medžiaga, kurios lyd. temp.: 178-182 °C (skyla).

31 pavyzdyje naudojama pradinė medžiaga gaunama iš 2-chlor-5-karboksibenzolsulfininės rūgšties per 4-chlor-3-(3-fenil-1-propilsulfonil)benzoinės rūgšties 3-fenil-1-propilo esterį (klampus alyvos pavidalo skystis) ir 4-chlor-3-(3-fenil-1-propilsulfonil)benzoinę rūgštį (bespalvė kristalinė medžiaga, kurios lyd. temp.: 126-130 °C.)

32 p a v y z d y s

4-(2,3-dihidro-1-indolil)-3-metilsulfonilbenzoilguanidinas gaunamas pagal metodiką, analogišką aprašytai 26 pavyzdyje, iš 4-(2,3-dihidro-1-indolil)-3-metilsulfonilbenzoinės rūgšties, karbonildiimidazolo ir guanidino (lyd. temp.: 136 °C, skyla).

Pradinė medžiaga gaunama, išeinant iš 4-chlor-3-metilsulfonilbenzoinės rūgšties per 4-(2,3-dihidro-1-indolil)-3-metilsulfonilbenzoinę rūgštį (lyd. temp.: 158 °C).

33 p a v y z d y s

3-(3-fenil-1-propilsulfonil)-4-(1-piperidino)benzoilguanidino
dihidrochloridas

Šis junginys gaunamas pagal metodiką, analogišką aprašytai 26 pavyzdyje, veikiant 3-(3-fenil-1-propilsulfonil)-4-(1-piperidino)benzoinę rūgštį karbonildiimidazolu ir guanidinu. Gautas produktas yra kieta bespalvė medžiaga, kurios lyd. temp.: 160 °C (skyla).

Pradinė medžiaga gaunama iš 4-chlor-3-(3-fenil-1-propilsulfonil)-4-(1-piperidino)benzoinės rūgšties (žr. 31 pavyzdį) per 3-(3-fenil-1-propilsulfonil)-4-(1-piperidino)-benzoinę rūgštį (lyd. temp.: 170 °C).

34 p a v y z d y s

4-(N-2,4-dichlorbenzil-N-metilamino)-3-metilsulfonilbenzoilguanidino hidrochloridas

Šis junginys gaunamas pagal metodiką, analogišką aprašytai 1 pavyzdyje, veikiant 4-(N-2,4-dichlorbenzil-N-metilamino)-3-metilsulfonilbenzoinės rūgšties metilo esterį guanidinu metanolyje, kaip tirpiklyje. Lyd. temp.: 180 °C.

35 p a v y z d y s

4-(1-piperidino)-3-sulfamoilbenzoilguanidino hidrochloridas

Šis junginys gaunamas pagal metodiką, analogišką aprašytai 26 pavyzdyje, iš 4-(1-piperidino)-3-sulfamoilbenzoinės rūgšties, karbonildiimidazolo ir guanidino. Gautas produktas yra bespalvė kristalinė medžiaga, kurios lyd. temp.: 236 °C (skyla).

Pradinis junginys gaunamas iš 4-fluor-3-sulfamoilbenzoinės rūgšties per 4-(1-piperidino)-3-sulfamoilbenzoinę rūgštį (lyd.

temp.: 246-247 °C).

Pagal metodiką, analogišką aprašytai 26 pavyzdyje, iš benzoinės rūgšties darinio, kurio formulė II ($X = OH$), aktyvuojant jį karbonildiimidazolu, o po to veikiant guanidinu, gaunami šie I formulės junginiai:

36 p a v y z d y s

4-(3-metoksi-1-propilamino)-3-metilsulfonilbenzoilguanidino
hidrochloridas

Bespalvė kristalinė medžiaga, kurios lyd. temp. 167-169 °C.

Pradinė medžiaga gaunama iš 4-chlor-3-metilsulfonilbenzoinės rūgšties per 4-(3-metoksi-1-propilamino)-3-metilsulfonilbenzoinę rūgštį (lyd. temp.: 190 °C, perkristalinus iš etanolio).

37 p a v y z d y s

4-(3-fenil-1-propilamino)-3-metilsulfonilbenzoilguanidinas

Balti kristaliniai milteliai, kurių lyd. temp. 177-178 °C.

Pradinė medžiaga gaunama iš 4-chlor-3-metilsulfonilbenzoinės rūgšties per 4-(3-fenil-1-propilamino)-3-metilsulfonilbenzoinę rūgštį (lyd. temp.: 172 °C).

38 p a v y z d y s

4-izobutilamino-3-metilsulfonilbenzoilguanidino hidrochloridas

Balti kristaliniai milteliai, kurių lyd. temp.: 163-166 °C.

Pradinė medžiaga gaunama iš 4-chlor-3-metilsulfonilbenzoinės rūgšties per 4-izopropilamino-3-metilsulfonilbenzoinę rūgštį (lyd. temp.: 180 °C).

39 p a v y z d y s

3-(3-metoksi-1-propilsulfamoil)-4-(1-piperidino)-benzoilguanidino hidrochloridas

Balti kristaliniai milteliai, kurių lyd. temp.: 209-211 °C.

Pradinis junginys gaunamas iš 4-chlor-3-chlorsulfonilbenzoinės rūgšties per 4-chlor-3-(3-metoksi-1-propilsulfamoil)-benzoinę rūgštį (lyd. temp.: 149-150 °C) ir 3-(3-metoksi-1-propilsulfamoil)-4-(1-piperidino)benzoinę rūgštį (lyd. temp.: 138-140 °C).

40 p a v y z d y s

3-izopropilsulfamoil-4-(1-piperidino)-benzoilguanidino hidrochloridas

Balti kristaliniai milteliai, kurių lyd. temp.: 209-211 °C.

Pradinė medžiaga gaunama iš 4-chlor-3-izopropilsulfamoilbenzoinės rūgšties per 3-izopropilsulfamoilbenzoinę rūgštį (lyd. temp.: 186-188 °C).

41 p a v y z d y s

3-(1-propilsulfamoil)-4-(1-piperidino)benzoilguanidino hidrochloridas-

Balti kristaliniai milteliai, kurių lyd. temp.: 176 °C (skyla).

Pradinis junginys gaunamas iš 4-chlor-3-(1-propilsulfamoil)benzoinės rūgšties per 3-(1-propilsulfamoil)-4-(1-piperidino)benzoinę rūgštį (lyd. temp.: 138-139 °C).

42 p a v y z d y s

3-(3,5-dimetil-1-piperidinosulfonil)-4-(1-piperidino)-benzoilguanidinas

Balti kristaliniai milteliai, kurių lyd. temp.: 202-204 °C.

Pradinis junginys gaunamas iš 3-chlorsulfonil-4-fluorbenzoinės rūgšties per 3-(3,5-dimetil-1-piperidinosulfonil)-4-fluorbenzoinę rūgštį (lyd. temp. 207 °C) ir 3-(3,5-dimetil-1-piperidinosulfonil)-4-(1-piperidino)benzoinę rūgštį (lyd. temp.: 198 °C).

43 p a v y z d y s

3-metilsulfonil-4-(N,N-di-1-propilamino)-benzoilguanidino hidrochloridas

Balti kristaliniai milteliai, kurių lyd. temp.: 157-159 °C.

Pradinė medžiaga gaunama iš 3-metilsulfonil-4-chlorbenzoinės rūgšties per 3-metilsulfonil-4-(N,N-di-1-propilamino)-benzoinę rūgštį (lyd. temp.: 122-124 °C).

44 p a v y z d y s

4-ciklopentilamino-3-metilsulfonilbenzoilguanidinas

Balti kristaliniai milteliai, kurių lyd. temp.: 238-240 °C.

Pradinis junginys gaunamas iš 4-chlor-3-metilsulfonilbenzoinės rūgšties per 4-ciklopentilamino-3-metilsulfonilbenzoinę rūgštį (lyd. temp.: 219-222 °C).

45 p a v y z d y s

4-etilsulfonil-3-N-pirolidinobenzoilguanidino hidrochloridas

Šis junginys gaunamas pagal metodiką, analogišką aprašytai 2 pavyzdyje, iš 4-etilsulfonil-3-N-pirolidinobenzoinės rūgšties

metilo esterio ir guanidino. Lyd. temp.: 180-182 °C.

46 p a v y z d y s

4-fenilsulfonil-3-N-pirolidinobenzoilguanidino hidrochloridas

Šis junginys gaunamas pagal metodiką, analogišką aprašytai 2 pavyzdyje, iš 4-fenilsulfonil-3-N-pirolidinobenzoinės rūgšties metilo esterio ir guanidino. Lyd. temp.: 226-228 °C.

47 p a v y z d y s

4-cikloheksilsulfonil-3-N-pirolidinobenzoilguanidinas

Šis junginys gaunamas pagal metodiką, analogišką aprašytai 2 pavyzdyje, iš 6-cikloheksilsulfonil-3-N-pirolidinobenzoinės rūgšties metilo esterio ir guanidino. Iš pradžių susidaręs norimo junginio hidrochloridas tirpinamas vandenyje, į tirpalą pridedama 2 N natrio šarmo ir iškritusi į nuosėdas norimo junginio laisva bazė nusiurbama. Lyd. temp.: 234-236 °C.

48 p a v y z d y s

4-metilsulfonil-3-N-pirolidinobenzoilguanidinas

Šis junginys gaunamas pagal metodiką, analogišką aprašytai 2 pavyzdyje, iš 4-metilsulfonil-3-N-pirolidinobenzoinės rūgšties metilo esterio ir guanidino. Lyd. temp.: 165-168 °C.

Pusfabrikačių 45-48 pavyzdžiams gavimas

Norint gauti atitinkamus benzoinių rūgščių metilo esterius, reikalingus kaip pradinės medžiagos 45-48 pavyzdžiuose aprašytoms sintezėms atlikti, pradine medžiaga naudojamas 4-chlor-3-nitrobenzoinės rūgšties metilo esteris. Veikiant jį etilmerkaptanu (45), tiofenoliu (46), cikloheksilsulfidu (47) arba metilmerkaptanu (48) standartinėse sąlygose, pavyzdžiui, dalyvaujant

K_2CO_3 , dimetilformamide, gaunami atitinkami 4-tio-3-nitrobenzoinės rūgšties metilo esteriai, kuriuos oksidinant H_2O_2 ledinėje acto rūgštyje, gaunami atitinkami 4-sulfonil-3-nitrobenzoinės rūgšties esteriai. Suredukavus 3-nitro-grupę, su gintaro rūgšties anhidridu ir redukcijos su $NaBH_4/BF_3 \cdot Et_2O$ reakcijoje įvedama pirolidino liekana. Tam tikslui išlydoma 10 g 3-amino-4-metilsulfonilbenzoinės rūgšties metilo esterio ir maišoma su 8,7 g gintaro rūgšties anhidrido 5 valandas $160^\circ C$ temperatūroje. Kieta liekana tirpinama metanolyje ir sumaišoma su vandeniu. Iškritusios nuosėdos nusiurbiamos. Lyd. temp.: $218-220^\circ C$.

12,2 g taip gauto 4-metilsulfonil-3-N-(2,5-dioksopirolidino)-benzoinės rūgšties metilo esterio tirpinama 100 ml diglimo ir, pridėjus 14,5 ml BF_3 -eterino komplekso, atšaldoma iki $2^\circ C$. Po to į mišinį pridedama 4,4 g $NaBH_4$ ir šioje temperatūroje maišoma 5 valandas. Reakcijos mišinys išpilamas į ledo ir vandens mišinį, ir susidariusios 4-metilsulfonil-3-N-pirolidinobenzoinės rūgšties metilo esterio nuosėdos nusiurbiamos (gauto produkto lyd. temp.: $96-98^\circ C$). Analogišku būdu gaunami ir kiti atitinkami benzoinių rūgščių esteriai, reikalingi 45, 46 ir 47 pavyzdžiuose aprašytų junginių sintezei.

49 p a v y z d y s

4-cikloheksiltio-3-metilsulfonilbenzoilguanidinas

Šis junginys gaunamas pagal metodiką, analogišką aprašytai 1 pavyzdyje, tik pradine medžiaga naudojamas 4-cikloheksiltio-3-metilsulfonilbenzoinės rūgšties metilo esteris. Gauto produkto lyd. temp.: $201-204^\circ C$.

F a r m a k o l o g i n i a i b a n d y m a i

K-strofantidino indukuota ventikuliarinė tachikardija (bandymas su šunimis)

Metodika

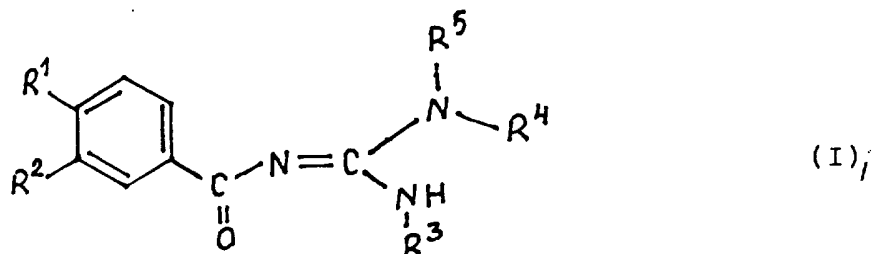
3 mg/kg.min Ouabaino intraveninė infuzija narkotizuotiems pentobarbitonu medžiokliniams šunims sukelia ventikuliarinę tachikardiją (VT), kuri yra pastovi 40-60 minučių. Tuo pat po VT atsiradimo, Ouabaino infuzija nutraukiama. Bet VT išlieka maždaug 2 valandas; ji nepertraukiamai kontroliuojama EKG metodu. Tiriamasis junginys suleidžiamas į veną, praėjus 10 minučių po Ouabaino infuzijos nutraukimo.

Rezultatai

Suleidus 10 mg/kg 34 pavyzdyje aprašyto junginio, keturių iš penkių šunų EKG tapo normali 6-11 minučių laikotarpiui.

Išradimo apibrėžtis

1. Benzoilguanidino, kurio formulė I:



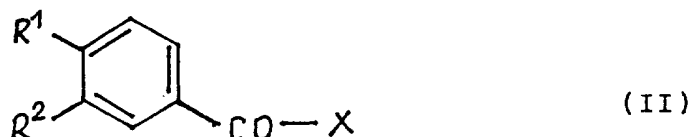
kurioje R^1 arba R^2 yra R^6-SO_n- arba R^7-N-O_2S- , o kitas iš R^1

arba R^2 pakaitų yra H, F, Cl, Br, J, C_1-C_4 -alkilas, C_1-C_4 -alkoksigrupė, fenoksigrupė, kurioje nėra pakaitų, arba yra 1-3 pakaitai, tokie kaip fluoras, chloras, metilas arba metoksigrupė, R^6-SO_n- arba R^7-N- , kur R^6 yra C_1-C_6 -alkilas, C_5-C_7 -

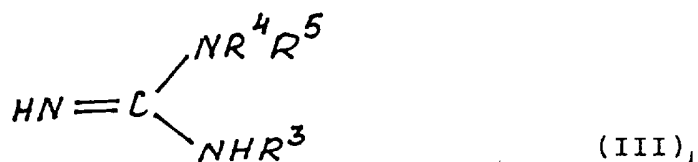
-cikloalkilas, ciklopentilmetilas, cikloheksilmetilas arba fenilas, kuriame nėra pakaitų, arba yra 1-3 pakaitai, tokie kaip fluoras, chloras, metilas arba metoksigrupė; R^7 ir R^8 gali būti vienodi arba skirtingi ir yra H, C_1-C_6 -alkilas; arba R^7 yra fenil- $(CH_2)_m-$, kur $m = 1-4$, arba fenilas, kuriame nėra pakaitų, arba yra 1-2 pakaitai, tokie kaip fluoras, chloras, metilas arba metoksigrupė; arba R^7 ir R^8 kartu sudaro tiesią arba šakotą C_4-C_7 -grandinę, kuri gali būti pertraukta O, S arba NR^9 grupių, kur R^9 yra H arba metilas; arba R^7 ir R^8 kartu su azoto atomu, prie kurio jie yra prijungti, sudaro dihidroindolo, tetrahydrochinolino arba tetrahydroizochinolino sistemą, o

R^3 , R^4 ir R^5 yra vandenilis, C_1-C_2 -alkilas, arba R^3 ir R^4 kartu gali sudaryti C_2-C_4 -alkileno grandinę, o R^4 ir R^5 gali

sudaryti C_4 - C_7 -alkileno grandinėle,
 n yra 0, 1 arba 2,
 bei šio junginio farmaciškai tinkamų druskų gavimo būdas,
 b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad junginius, kurių formu-
 lė II:



veikia guanidino dariniais, kurių formulė III:



kuriuose R^1 - R^5 turi aukščiau nurodytas reikšmes, o X yra lengvai nukleofiliškai pakeičiama atskylanti grupė.

2. Būdas pagal 1 p., b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad panaudoja II ir III formulių junginius, kuriuose pakaitai turi tokias reikšmes:

R^1 yra fluoras, chloras, $-\text{NR}^7\text{R}^8$, $\text{R}^6\text{-SO}_n$ - arba fenoksi-
 grupė,

R^2 yra $\text{R}^6\text{-SO}_n$ - ir $\text{R}^7\text{R}^8\text{N-SO}_2$ -, kur $n = 0, 1, 2$,

R^3 , R^4 ir R^5 yra vandenilis,

R^6 , R^7 ir R^8 turi 1 punkte nurodytas reikšmes.

3. Būdas pagal 1 p., b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad panaudoja II ir III formulių junginius, kuriuose

R^1 yra $\text{R}^7\text{R}^8\text{N-}$ arba $\text{R}^6\text{-SO}_n$ -, kur R^6 yra alkilas, turintis 1-3 anglies atomus, arba fenilas; $n = 0$, o R^7 ir R^8 yra

vandenilis, alkilas, turintis 1-4 anglies atomus; arba R^7 ir R^8 kartu sudaro C_4-C_7 -metileno grandinėle, ir

R^2 yra CH_3-SO_2- arba H_2N-SO_2- , o

R^3 , R^4 ir R^5 yra vandenilis.

4. Būdas pagal 1 p., b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad gauna

3-metilsulfonil-4-(1-piperidinil)benzoilguanidiną ,

4-feniltio-3-sulfamoilbenzoilguanidiną arba

3-metilsulfonil-4-feniltiobenzoilguanidiną

ir jų farmakologiškai tinkamas druskas.