УДК 547.54 + 547.56 + 541.112

СИНТЕЗ 2-МЕТОКСИ-4-(МЕТИЛСУЛЬФАНИЛ)БЕНЗОЙНОЙ КИСЛОТЫ – ПОЛУПРОДУКТА В ПОЛУЧЕНИИ КАРДИОТОНИКОВ «СУЛЬМАЗОЛА» И «ИЗОМАЗОЛА»

© 2019 г. Д. А. Ломов*

Государственное учреждение «Институт физико-органической химии и углехимии им. Л.М. Литвиненко», 283114, Украина, г. Донецк, ул. Розы Люксембург 70
**e-mail: lomov_dmitrii@mail.ru*

Поступила в редакцию 6 февраля 2019 г.
После доработки 1 апреля 2019 г.
Принята к публикации 12 апреля 2019 г.

Разработаны два альтернативных способа получения 2-метокси-4-(метилсульфанил)бензойной кислоты, исходя из легкодоступных 4-метил-3-нитробензолсульфокислоты и 2-метил-5-нитрофенола, с общими выходами 17% и 37% соответственно. Способ, исходящий из 2-метил-5-нитрофенола, более технологичен и может быть использован в ресинтезе «Сульмазола» и «Изомазола».

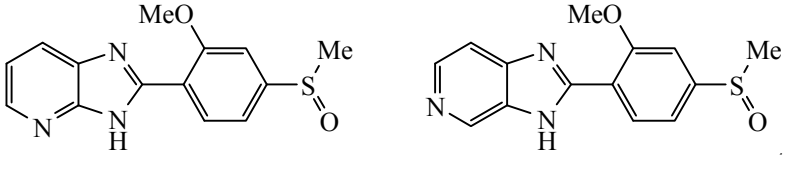
Ключевые слова: сульмазол, изомазол, 2-метокси-4-(метилсульфанил)бензойная кислота, 2-(2-метокси-4-метилсульфинил)фенилимидазо[4,5-*b*]пиридин, 2-(2-метокси-4-метилсульфинил)фенилимидазо[4,5-*c*]-пиридин, ресинтез.

DOI: 10.1134/S0514749219080068

В 90-х годах прошлого века в клиническую практику стран Европы и США был введен новый кардиотонический препарат «Сульмазол» (Sulmazole®). Его действующим веществом является 2-(2-метокси-4-метилсульфинил)фенилимидазо[4,5-*b*]пиридин (**1**), который впервые был синтезирован в 1976 г. и проходил фармакологические испытания под кодом AR-L-115BS [1, 2]. Позже в той или иной степени выраженная кардиостимулирующая активность была найдена у многих 2-арилпроизводных конденсированных азотистых гетероциклов [3, 4], наиболее перспективным из которых по результатам клинических испытаний стал 2-(2-метокси-4-метилсульфинил)-фенилимидазо[4,5-*c*]пиридин (**2**) (схема 1). В дальнейшем ему был присвоен код BWA-746C [5], и в данный момент он является действующим веществом кардиостимулирующего препарата «Изомазол» (Izomazole®).

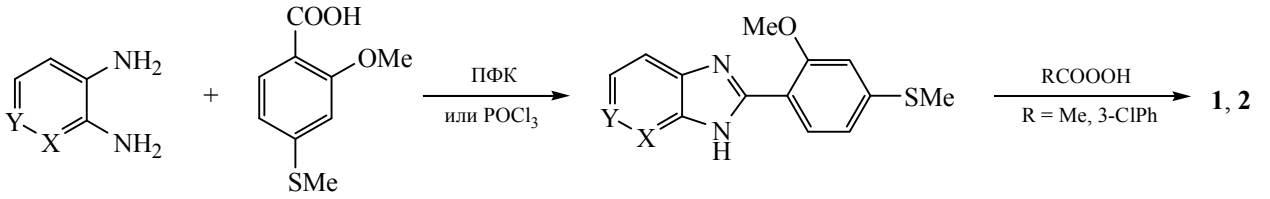
Запатентовано несколько способов получения соединений **1** и **2** [1, 6–8], наиболее приемлемый из которых заключается в циклизации *о*-диаминопиридинов **3** и **4** с 2-метокси-4-(метилсульфанил)-бензойной кислотой (**5**) в среде полифосфорной кислоты или $POCl_3$. Окисление образующихся метилтиопроизводных **6**, **7** *м*-хлорпербензойной кислотой [1, 7, 8] или надуксусной кислотой [4] приводит к целевым соединениям **1** и **2**, причем образование *N*-окисей не происходит (схема 2).

Схема 1.



1 **2**

Схема 2.



3, X = N, Y = CH; **5** **6**, X = N, Y = CH;
4, X=CH, Y=N. **7**, X = CH, Y = N.

Изучены таутомерия, протонирование [9], спектры ЯМР ^{1}H и ^{13}C соединений **1** и **2** [10], для установления путей метаболизма синтезированы их меченные по углероду и кислороду аналоги [11], проведен QSAR анализ соединения **1** и его производных [12].

Ключевым полупродуктом в получении соединений **1** и **2** является 2-метокси-4-(метилсульфанил)бензойная кислота (**5**), которая синтезируется по единственному описанному способу сложным восьмистадийным путем [13, 14] с общим выходом 28% исходя из метилового эфира 2,4-диоксибензойной кислоты с использованием пожаровзрывоопасного гидрида натрия и токсичного диметиламинотиокарбамоилхлорида.

С целью ресинтеза «Сульмазола» и «Изомазола» в рамках реализации программы импортозамещения разработаны два альтернативных метода получения кислоты **5**, исходя из легкодоступных 4-метил-3-нитробензолсульфокислоты (**8**) и 2-метил-5-нитрофенола (**9**) [15].

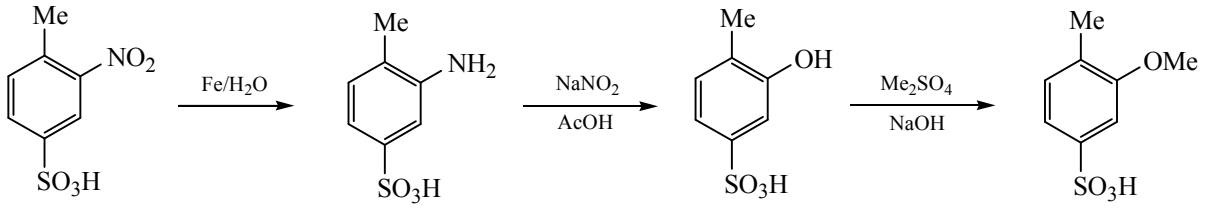
Восстановление соединения **8** карбонильным железом в водно-спиртовой среде приводит к амину **10** с выходом 94%. В его спектре ЯМР ^{1}H, помимо сигналов ароматических протонов и метильной группы, присутствует сигнал аминогруппы (уш.с при 4.82 м.д.). В спектре ЯМР ^{13}C амина **10** наблюдаются сигналы атомов углерода, связанных с аминогруппой (147.0 м.д.), сульфогруппой (146.2 м.д.), и сигнал метильной группы при 17.8 м.д. (схема 3).

Диазотирование амина **10** нитритом натрия в водной уксусной кислоте приводит к оксисульфокислоте **11** с выходом 87%. В её спектре ЯМР ^{1}H наблюдается исчезновение сигналов протонов аминогруппы, в спектре ЯМР ^{13}C наблюдается сдвиг сигнала атома углерода, связанного с оксигруппой, в более слабое поле (155.3 м.д.). Метилирование оксисульфокислоты **11** избытком диметилсульфата в щелочной среде с последующим гидролизом образующегося *in situ* диметилпроизводного приводит к метоксисульфокислоте **12** с выходом 81%. В спектре ЯМР ^{1}H соединения **12** наблюдается появление сигнала протонов метоксигруппы при 3.77 м.д. В спектре ЯМР ^{13}C также наблюдается сигнал атома углерода метоксигруппы при 55.6 м.д.

Окисление производного **12** перманганатом калия в щелочной среде приводит к карбоновой кислоте **13** с выходом 67% (схема 4). В её спектре ЯМР ^{1}H отсутствует сигнал С-метильной группы. В спектре ЯМР ^{13}C наблюдается появление сигнала карбоксильной группы при 167.5 м.д.

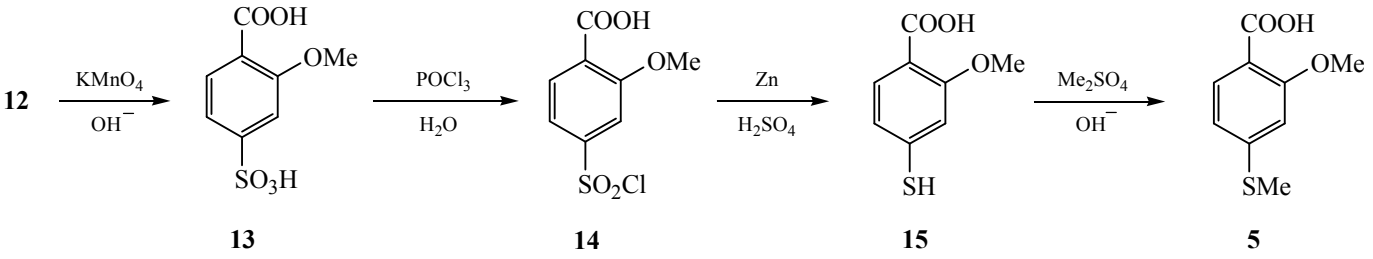
Кипячение производного **13** с избытком оксихлорида фосфора в течение 5 ч и последующая обработка водой приводит к сульфохлориду **14** с выходом 72%. В его спектре ЯМР ^{13}C наблюдается сигнал атома углерода при сульфохлоридной

Схема 3.



8 **10** **11** **12**

Схема 4.



группе (148.5 м.д.). При восстановлении сульфохлорида **14** цинком в разбавленной серной кислоте образуется 2-метокси-4-сульфанилбензойная кислота **15** с выходом 65%. В её спектре ЯМР ^{1}H, помимо сигналов ароматических протонов, наблюдается появление сигнала протона карбоксильной группы (уш.с при 10.64 м.д.) и меркаптогруппы (синглет при 3.73 м.д.), а в спектре ЯМР ^{13}C присутствует сигнал атома углерода при сульфанильной группе (141.3 м.д.). Исчерпывающее метилирование кислоты **15** избытком диметилсульфата в щелочной среде с последующим гидролизом приводит к целевому соединению **5** с выходом 83%. В его спектрах ЯМР ^{1}H и ^{13}C наблюдается появление сигналов метилсульфанильной группы при 2.53 и 14.5 м.д. соответственно. По данному способу 2-метокси-4-метилсульфанилбензойная кислота **5** получается с общим выходом 17%.

Во втором способе синтеза 2-метокси-4-метилсульфанилбензойной кислоты (**5**) исходным соединением служит 2-метил-5-нитрофенол (**9**) [15], метилирование которого диметилсульфатом в щелочной среде приводит к метиловому эфиру **16** с выходом 86% (схема 5). В спектре ЯМР ^{1}H соединения **16** наблюдается появление сигнала метоксигруппы при 3.93 м.д., а в спектре ЯМР ^{13}C – при 56.8 м.д.

Из-за ничтожной растворимости 2-метокси-1-метил-4-нитробензола **16** в воде эффективно провести окисление метильной группы перманганатом калия в водной среде не удалось, однако оно легко протекает в 50% ацетонитриле. При таком способе проведения реакции 2-метокси-4-нитробензойная кислота (**17**) образуется с выходом 82%. В её спектре ЯМР ^{1}H наблюдается исчезновение сигнала С-метильной группы, в спектре ЯМР ^{13}C наблюдается появление сигнала карбоксильной группы при 166.7 м.д. Восстановление кислоты **17** карбонильным железом в водно-спиртовом растворе приводит к амину **18** с 80% выходом. В его спектре ЯМР ^{1}H, помимо сигналов ароматических протонов и метоксигруппы, наблюдается появление сигнала протонов аминогруппы (синглет при 5.89 м.д.). В спектре ЯМР ^{13}C амина **18** присутствуют сигналы карбоксильной группы при 166.8 м.д., метоксигруппы при 56.6 м.д. и атома углерода, связанного с аминогруппой при 155.0 м.д. Диазотирование амина **18** нитритом натрия в соляной кислоте с последующим взаимодействием образующейся диазониевой соли с этилксантогенатом калия в условиях реакции синтеза тиофенолов по Лейкарту [16] приводит к 2-метокси-4-сульфанилбензойной кислоте **15** с выходом 78% (схема 6). Метилирование **15** избытком диметилсульфата в щелочной среде с последующим гидролизом приводит к целевому соединению **5** с выходом 84% (общий выход 37%). Температуры плавления и спектры ЯМР ^{1}H и ^{13}C соединений **15** и **5** тождественны описанным выше.

Таким образом, исходя из 4-метил-3-нитробензолсульфокислоты (**8**), или из 2-метил-5-нитрофенола (**9**) осуществлен альтернативный синтез 2-

Схема 5.

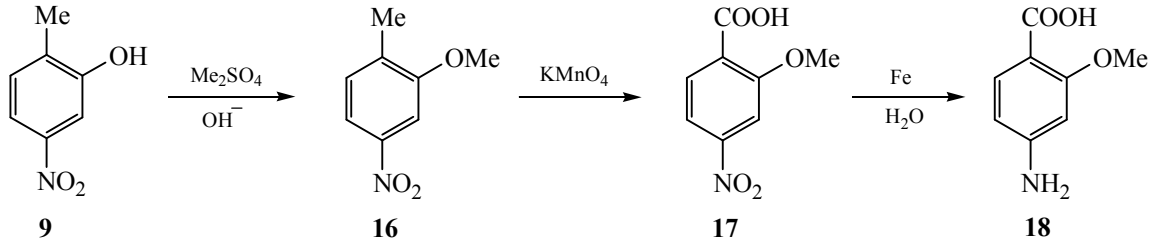
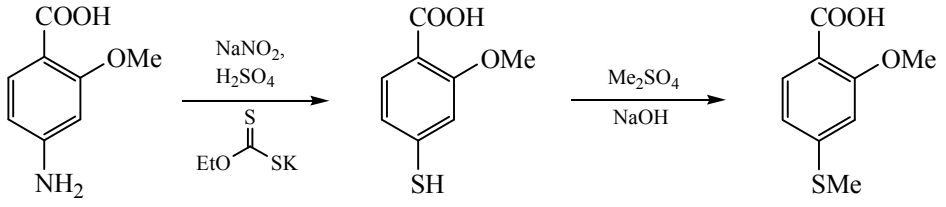


Схема 6.



18 **15** **5**

метокси-4-метилсульфанилбензойной кислоты (**5**) с общими выходами 17 и 37% соответственно. Вариант, исходящий из 2-метил-5-нитрофенола, более технологичен и может быть использован в получении 2-метокси-4-(метилсульфанил)бензойной кислоты и ресинтезе «Сульмазола» и «Изомазола».

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^{1}H и ^{13}C записывали на приборе Bruker Avance II 400 с рабочей частотой 400 и 100 МГц соответственно в ДМСО-d_6 и $CDCl_3$ с внутренним стандартом ТМС. Температуры плавления синтезированных соединений определены на нагревательном приборе типа Boetius и не подвергались коррекции.

3-Амино-4-метилбензолсульфокислота (10). К кипящему раствору 10 г (46.08 ммоль) 4-метил-3-нитробензолсульфокислоты (**8**) в смеси 60 мл *н*-пропанола, 60 мл воды и 2.5 мл AcOH при перемешивании прибавляли порциями 12.2 г (218 мг ат.) карбонильного железа. По окончании прибавления железа темную суспензию перемешивали и нагревали еще 2 ч. Охлаждали, отфильтровывали от железного шлама. Водно-спиртовой раствор темного цвета кипятили с активированным углем, фильтровали и упаривали досуха. Выход 94%, т.пл. 237–241°C (этанол). Спектр ЯМР ^{1}H (ДМСО-d_6), δ, м.д.: 2.01 с (3H, CH_3), 4.82 уш.с (2H, NH_2), 6.70 д (1H, H^5, *J* 8.0 Гц), 6.82 д (1H, H^6, *J* 8.1 Гц), 6.91 с (1H, H^2). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО-d_6), δ, м.д.: 17.8 (CH_3), 112.1 (C^2), 114.1 (C^4), 121.8 (C^6), 129.4 (C^5), 146.2 (C^1), 147.0 (C^3). Найдено, %: C 44.82; H 4.87; N 7.44. $C_7H_9NO_3S$. Вычислено, %: C 44.91; H 4.85; N 7.48.

3-Гидрокси-4-метилбензолсульфокислота (11). Раствор 10 г (53.47 ммоль) амина **10** в смеси 30 мл AcOH и 100 мл воды, охлажденный до 0°C, диазотировали раствором 3.8 г (55.07 ммоль) $NaNO_2$ в 20 мл воды. Смесь выдерживали 30 мин при 0°C и осторожно нагревали до 80–90°C до прекращения выделения азота. Упаривали досуха, сухой остаток экстрагировали горячим бензолом, отгоняли досуха. Выход 87%, т.пл. 81–82°C (толуол). Спектр ЯМР ^{1}H (ДМСО-d_6), δ, м.д.: 2.07 с (3H, CH_3), 6.90 д (1H, H^5, *J* 7.6 Гц), 6.95 д (1H, H^6, *J* 7.6 Гц), 7.10 с (1H, H^2). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО-d_6), δ, м.д.: 16.3 (CH_3), 112.6 (C^2), 116.3 (C^6), 124.7 (C^4), 129.8 (C^5), 147.1 (C^1), 155.3 (C^3). Найдено, %: C 44.51; H 4.30. $C_7H_8O_4S$. Вычислено, %: C 44.67; H 4.28.

3-Метокси-4-метилбензолсульфокислота (12). Растворяли 5.25 г (27.93 ммоль) оксисульфокислоты **11** в растворе 2.25 г NaOH в 40 мл воды. При перемешивании и комнатной температуре прикапывали 5.4 мл (57 ммоль) Me_2SO_4, давая повыситься температуре на 8–10°C. Выпавший осадок диметилового эфира перемешивали 1 ч и нагревали 2 ч при 60–70°C до полного растворения. Охлаждали, через сутки отфильтровывали осадок. Выход 81%, т.пл. 180–184°C (15%-ный HCl). Спектр ЯМР ^{1}H (ДМСО-d_6), δ, м.д.: 2.13 с (3H, CH_3), 3.77 с (3H, OCH_3), 7.08 д (1H, H^5, *J* 7.7 Гц), 7.12 д (1H, H^6, *J* 7.7 Гц), 7.15 с (1H, H^2). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО-d_6), δ, м.д.: 16.3 (CH_3), 55.6 (OCH_3), 107.9 (C^2), 117.8 (C^6), 126.5 (C^4), 129.9 (C^5), 147.4 (C^1), 156.9 (C^3). Найдено, %: C 47.40; H 5.03. $C_8H_{10}O_4S$. Вычислено, %: C 47.51; H 4.98.

2-Метокси-4-сульфобензойная кислота (13). К раствору 5 г (24.75 ммол) сульфокислоты **12**, 3.4 г (24.80 ммль) K_2CO_3 в 100 мл воды, нагретому до 80°C, при перемешивании порциями присыпали 8.5 г (53.79 ммоль) $KMnO_4$. Оставляли на ночь, отфильтровывали от MnO_2, промывали водой, фильтрат подкисляли 15%-ным HCl и упаривали досуха. Бесцветный остаток экстрагировали горячим метанолом. Спирт упаривали, остаток очищали из 15%-го HCl. Выход 67%, т.пл. > 300°C. Спектр ЯМР ^{1}H (ДМСО-d_6), δ, м.д.: 3.81 с (3H, OCH_3), 7.22 д (1H, H^6, *J* 7.7 Гц), 7.28 с (1H, H^2), 7.59 д (1H, H^5, *J* 7.7 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО-d_6), δ, м.д.: 56.1

(OCH_3), 109.9 (C^2), 117.7 (C^6), 121.8 (C^4), 130.8 (C^5), 152.9 (C^1), 157.9 (C^3), 167.5 (COOH). Найдено, % : C 41.27; H 3.52. $C_8H_8O_6S$. Вычислено, % : C 41.38; H 3.47.

4-Хлорсульфонил-2-метоксибензойная кислота (14). Смесь 3.3 г (14.22 ммоль) **13** и 10 мл $POCl_3$ кипятили с обратным холодильником в течение 5 ч до прекращения выделения HCl. Избыток $POCl_3$ отгоняли досуха, остаток растворяли в воде и экстрагировали $CHCl_3$, экстракт сушили Na_2SO_4 и отгоняли досуха. Выход 72%, т.пл. 32–34°C (гептан). Спектр ЯМР ^{1}H ($CDCl_3$), δ, м.д.: 4.17 с (3H, OCH_3), 7.67 с (1H, H^3),7.78 д (1H, H^5, *J* 8.4 Гц), 8.32 д (1H, H^6, *J* 8.0 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ, м.д.: 57.3 (OCH_3), 110.1 (C^5), 119.4 (C^3), 123.8 (C^1), 134.8 (C^6), 148.5 (C^4), 158.8 (C^2), 165.6 (COOH). Найдено, %: C 38.20; H 2.83. $C_8H_7ClO_5S$. Вычислено, %: C 38.33; H 2.81.

2-Метокси-4-сульфанилбензойная кислота (15). *а*. К перемешиваемой суспензии 4 г (15.97 ммоль) сульфохлорида **14** в 88 мл 25%-го раствора H_2SO_4, охлажденной до –5°C, присыпали порциями 8 г (12.23 мг ат.) цинковой пыли. Выдерживали 1 ч при –5°C, 30 мин при 20°C и 3 ч при 70°C до полного растворения цинка. Смесь с осадком арилтиола экстрагировали $CHCl_3$, экстракт сушили Na_2SO_4 и отгоняли досуха. Продукт извлекали гептаном. Выход 65%, т.пл. 95–97°C.

б. Раствор 3.0 г (17.96 ммоль) амина **18** в 7 мл конц. HCl, охлажденный до 0°C, диазотировали раствором 1.31 г (19.0 ммоль) $NaNO_2$ в 5 мл воды. К полученному раствору соли диазония прибавляли раствор 2.8 г (20 ммоль) этилксанотогената калия в 5 мл воды. Смесь перемешивали при 20°C 1 ч и выпавший сырой ксантогенат отфильтровывали. Растворяли его в 25 мл этанола, прибавляли 1.4 г (35.0 ммоль) NaOH и кипятили 7 ч. Спирт отгоняли досуха, остаток подкисляли 10%-ным AcOH и отфильтровывали. Извлекали гептаном. Выход 78%, т.пл. 96–97°C. Спектр ЯМР ^{1}H ($CDCl_3$), δ, м.д.: 3.73 с (1H, SH), 4.06 с (3H, OCH_3), 6.90 с (1H, H^3), 6.98 д (1H, H^5, *J* 8.0 Гц), 8.00 д (1H, H^6, *J* 8.0 Гц), 10.64 уш.с (1H, COOH). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ, м.д.: 56.9 (OCH_3), 111.0 (C^5), 114.5 (C^1), 121.9 (C^3), 134.1 (C^6), 141.3 (C^4), 158.2 (C^2), 165.6 (COOH). Найдено, %: C 52.05; H 4.40. $C_8H_8O_3S$. Вычислено, %: C 52.16; H 4.38.

2-Метокси-4-(метилсульфанил)бензойная кислота (5). Растворяли при перемешивании при комнатной температуре 1.7 г (9.24 ммоль) соединения **15** в 8 мл 10%-го раствора NaOH и медленно прикапывали 1.9 мл (20 ммоль) Me_2SO_4, давая температуре повыситься на 8–10°C. Перемешивание продолжали в течение 1 ч и нагревали смесь при 90°C еще 3ч. Раствор экстрагировали $CHCl_3$, экстракт сушили Na_2SO_4 и отгоняли досуха. Остаток извлекали горячим бензолом. Выход 83%, т.пл. 110–112°C (бензол–гептан). Спектр ЯМР ^{1}H (ДМСО-d_6), δ, м.д.: 2.53 с (3H, SCH_3), 3.82 с (3H, OCH_3), 6.84 д (1H, H^5, *J* 7.6 Гц), 6.90 с (1H, H^3), 7.62 д (1H, H^6, *J* 8.0 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО-d_6), δ, м.д.: 14.5 (SCH_3), 56.2 (OCH_3), 109.3 (C^5), 116.9 (C^3), 117.0 (C^1), 132.1 (C^6), 145.7 (C^4), 159.2 (C^2), 167.1 (COOH). Найдено, %: C 54.50; H 5.10. $C_9H_{10}O_3S$. Вычислено, %: C 54.53; H 5.08.

2-Метокси-1-метил-4-нитробензол (16). Растворяли 10 г (65.36 ммоль) фенола **9** в растворе 2.68 г NaOH и 80 мл H_2O. Прикапывали при перемешивании 6.2 мл (65.36 ммоль) Me_2SO_4 и нагревали 2 ч при 70–75°C, охлаждали, осадок отфильтровывали. Продукт извлекали горячим петролейным эфиром. Выход 86%, т.пл. 58–60°C. Спектр ЯМР ^{1}H ($CDCl_3$), δ, м.д.: 2.31 с (3H, CH_3), 3.93 с (3H, OCH_3), 7.26 д (1H, H^5, *J* 8.4 Гц), 7.67 с (1H, H^3), 7.77 д (1H, H^6, *J* 8.0 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ, м.д.: 16.7 (CH_3), 56.8 (OCH_3), 104.7 (C^3), 109.8 (C^1), 115.8 (C^5), 130.5 (C^6), 135.1 (C^4), 157.9 (C^2). Найдено, %: C 57.41; H 5.47; N 8.30. $C_8H_9NO_3$. Вычислено, %: C 57.48; H 5.43; N 8.38.

2-Метокси-4-нитробензойная кислота (17). К нагретому до 70–80°C раствору 5 г (29.94 ммоль) соединения **16** в 150 мл 50%-го ацетонитрила порциями при перемешивании прибавляли 12.3 г (77.84 ммоль) $KMnO_4$. Смесь нагревали до обесцвечивания, отфильтровывали от MnO_2, промывали его горячей водой на фильтре. Фильтрат подкисляли 10%-ным HCl, упаривали досуха, остаток извлекали метанолом, спирт отгоняли досуха Выход 82%, т.пл. 147–148°C. Спектр ЯМР ^{1}H (ДМСО-d_6), δ, м.д.: 3.94 с (3H, OCH_3), 7.79–7.84 м (3H, H^3, H^5, H^6). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО-d_6), δ, м.д.: 56.9 (OCH_3), 107.6 (C^3), 115.5 (C^5), 128.5 (C^1), 131.4 (C^6), 150.3 (C^4), 158.3 (C^2), 166.7 (COOH). Найдено, %: C 48.62; H 3.61; N 7.04. $C_8H_7NO_5$. Вычислено, %: C 48.74; H 3.58; N 7.10.

4-Амино-2-метоксибензойная кислота (18). Растворяли при перемешивании и нагревании 5 г (25.38 ммоль) **17** в смеси 60 мл пропанола, 30 мл H_2O и 1.25 мл AcOH. В атмосфере аргона порциями вносили 5.4 г (96.43 мг ат.) карбониль-

ного железа. Выдерживали 3 ч, отфильтровывали от железного шлама. Фильтрат упаривали досуха в атмосфере аргона и остаток перекристаллизовывали из воды. Выход 80%, т.пл. 103–105°C. Спектр ЯМР ^{1}H (ДМСО-d_6), δ, м.д.: 3.72 с (3H, OCH_3), 5.89 с (2H, NH_2), 6.12 д (1H, H^5, *J* 7.2 Гц), 6.20 с (1H, H^3), 7.50 д (1H, H^6, *J* 7.2 Гц), 11.43 уш.с (1H, COOH). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО-d_6), δ, м.д.: 56.6 (OCH_3), 96.7 (C^3), 106.0 (C^5), 106.2 (C^1), 134.3 (C^6), 155.0 (C^4), 161.7 (C^2), 166.8 (COOH). Найдено, %: C 57.41; H 5.45; N 8.30. $C_8H_9NO_3$. Вычислено, %: C 57.48; H 5.43; N 8.38.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Kutter E., Austel V., Diederen W. Пат. 3 985 891 (**1976**). США.
2 Barraclough P., Black J., Cambridge D., Collard D., Firmin D., Gerskowich P.V., Glen R.C., Giles H., Hill A.P., Hull R.A.D., Iyer R., King R.W., Kneen C.O., Lindon J.C., Nobbs M.S., Randall P., Shah G.P., Smith S., Vine S.J., Whiting M.V., Williams J.M. *J. Med. Chem.* **1990**, *33*, 2231. doi 10.1021/jm00170a030
3. Austel V., Heider J., Hauel N., Reiffen M., Diederen W. Пат. 4 766 130 (**1988**). США.
4. King W.R. Пат. 4 603 139 (**1986**). США.
5. Allan G., Cambridge D., Follenfant M.J., Stone D., Whiting M.V. *Br. J. Pharmacol.* **1988**, *93*, 387. doi 10.1111/j.1476-5381.1988.tb11446.x
6. Robertson D.W., Hayes J.S. Пат. 4 758 574 (**1988**). США.
7. Robertson D.W., Hayes J.S. Пат. 4 904 785 (**1990**). США.
8. Goedde J.A., Greene J.M. Пат. 4 740 599 (**1988**). США.
9. Barraclough P., Firmin D., Iyer R., King R.W., Lindon J.C., Nobbs M.S., Smith S., Wharton C.J., Williams J.M. *J. Chem. Soc. Perkin. Trans. 2*. **1988**, 1839. doi 10.1039/P29880001839
10. Lindon J.C., Williams J.M., Barraclough P., King W.R., Nobbs M.S. *Magn. Res. Chem*. **1990**, *28*, 573. doi 10.1002/mrc.1260280703
11. Kau D., Krushinski J.H., Robertson D.W. *J. Labelled Compd. Radiopharm*. **1985**, *22*, 1045. doi 10.1002/jlcr.2580221007
12. Pareek T., Bajaj A.V., Mandloi D. *Der Pharma Chem*. **2016**, *8*, 57.
13. Robertson D.W., Beedle E.E., Krushinski J.H., Pollock G.D., Wilson H., Wyss V.L., Hayes J.S. *J. Med. Chem*. **1985**, *28*, 717. doi 10.1021/jm00383a006
14. Pátek M., Lebl M. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 3891. doi 10.1016/S0040-4039(00)79406-8
15. El-Araby M.E., Bernacki R.J., Makara G.M., Pera P.J., Anderson W.K. *Bioorg. Med. Chem*. **2004**, *12*, 2867. doi 10.1016/j.bmc.2004.03.048
16. Hintermann L. *Comprehensive Organic Name Reaction and Reagents*. Ed. Wang Z. Weinheim: John Wiley & Sons, **2010**, 2659. doi 10.1002/anie.201000292

Synthesis of 2-Methoxy-4-(methylsulfanyl)benzoic Acid as a Semi-Product in Preparation of Cardiotonic Agents “Sulmazole” and “Isomazole”

D. A. Lomov*

Litvinenko Institute of Physical Organic and Coal Chemistry, 283114, Ukraine, Donetsk, ul. R. Lyuksemburg 70
**e-mail: lomov_dmitrii@mail.ru*

Received February 6, 2019; revised April 1, 2019; accepted April 12, 2019

Starting from readily available 4-methyl-3-nitrobenzenesulfonic acid and 2-methyl-5-nitrophenol, two alternative approaches to synthesis of {2-metoxy-4-(methylaminobenzene)sulfonic acid} with total yield of 17% and 37%, respectively, were developed. The latter is more process-oriented and can be used in resynthesis of “Sulmazole” and “Isomazole”.

Keywords: sulmazole, izomazole, 2-methoxy-4-(methylsulfanyl)benzoic acid, 2-methoxy-4-(methylsulfinyl)-phenylimidazo[4,5-*b*]pyridine, 2-methoxy-4-(methylsulfinyl)phenylimidazo[4,5-*c*]pyridine, resynthesis