



(12) 发明专利申请公开说明书

(21) 申请号 90104476.8

C07C317/28

公开日 1991年1月2日

(22)申请日 90.6.15

(30)优先权

(2)89 6 20 (33)SE (31)8902237

(71)申请人 哈斯莱股份公司

地址 瑞典默恩达尔

(72)发明人 克努特·奥利·塞费德·阿尔姆格兰

基耶尔·希雅尔马·安德逊

宾特·戈兰·杜克·杜卡

博·罗伯特·蓝姆

格特·克里斯特·斯特兰隆

(74)专利代理机构 中国专利代理有限公司

代理人 刘元金 王其源

A61K 31/275

(54)发明名称 新型立体异构体

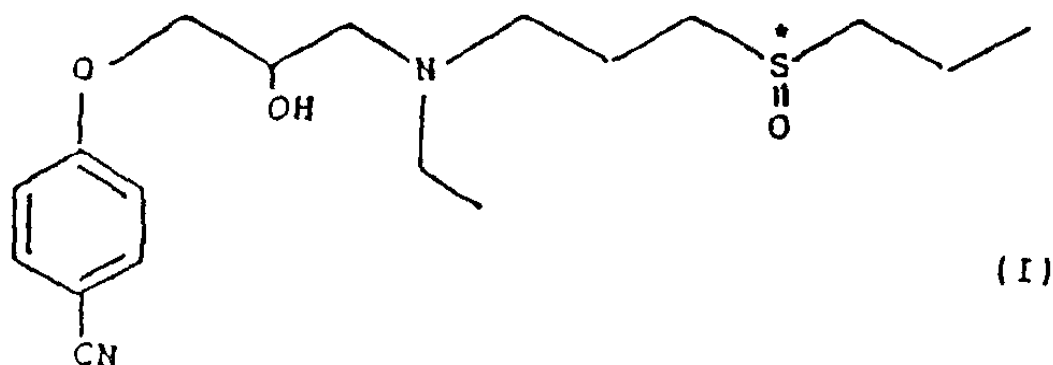
(57)摘要

4-[3-[乙基[3-((R*)-丙基亚磺酰基)丙基]氨基]-2(R)-羟基丙氧基]-苯胺,

4-[3-[乙基[3-((S*)-丙基亚磺酰基)丙基]氨基]-2(R)-羟基丙氧基]-苯胺,

4-[3-[乙基[3-((R*)-丙基亚磺酰基)丙基]氨基]-2(S)-羟基丙氧基]-苯胺等纯的立体异构体及其药学上可接受的盐,其制备方法以及所述的化合物用于制备对心律失常有效的药剂的用途。

1. 以单一立体异构体形式存在的式I 的化合物或其药学上可接受的盐的制备方法,



4-[3-[乙基[3-((R*)-丙基亚磺酰基)丙基]氨基]-2(R)-羟基丙氧基]-苄腈,

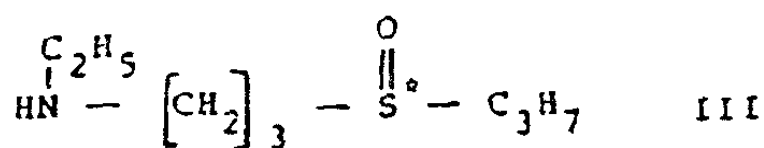
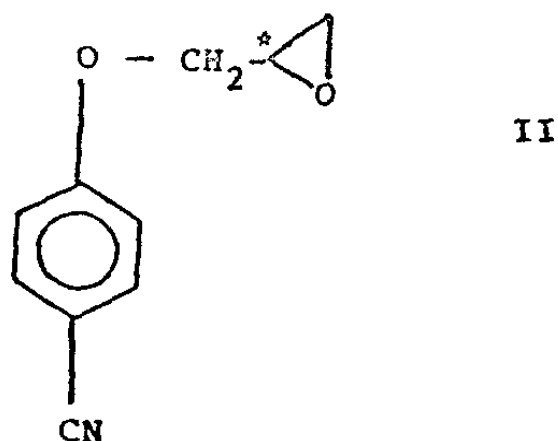
4-[3-[乙基[3-((S*)-丙基亚磺酰基)丙基]氨基]-2(R)-羟基丙氧基]-苄腈,

4-[3-[乙基[3-((R*)-丙基亚磺酰基)丙基]氨基]-2(S)-羟基丙氧基]-苄腈,

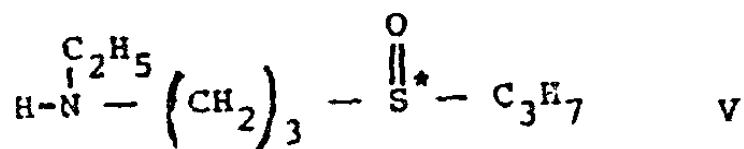
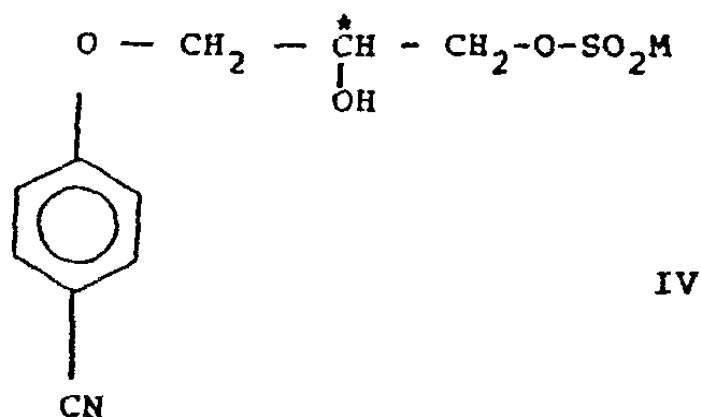
4-[3-[乙基[3-((S*)-丙基亚磺酰基)丙基]氨基]-2(S)-羟基丙氧基]-苄腈,

该方法包括,

(a) 使式(II)的化合物与式(III)的化物反应;



(b) 或者使式(IV)的化合物与式(V)的化合物反应



式中M 为甲基或4-甲基- 苯基。

2. 化合物, 4-[3-[乙基[3-((R*)- 丙基亚磺酰基) 丙基] 氨基]-2

(R)-羟基丙氧基] 苄腈或其药学上可接受的盐的制备方法。

3. 化合物, 4-[3-[乙基[3-((S*)-丙基亚磺酰基)丙基]氨基]-2
(R)-羟基丙氧基]-苄腈或其药学上可接受的盐的制备方法。

4. 化合物, 4-[3-[乙基[3-((R*)-丙基亚磺酰基)丙基]氨基]-2
(S)-羟基丙氧基]-苄腈或其药学上可接受的盐的制备方法。

5. 化合物, 4-[3-[乙基[3-((S*)-丙基亚磺酰基)丙基]氨基]-2
(S)-羟基丙氧基]-苄腈或其药学上可接受的盐的制备方法。

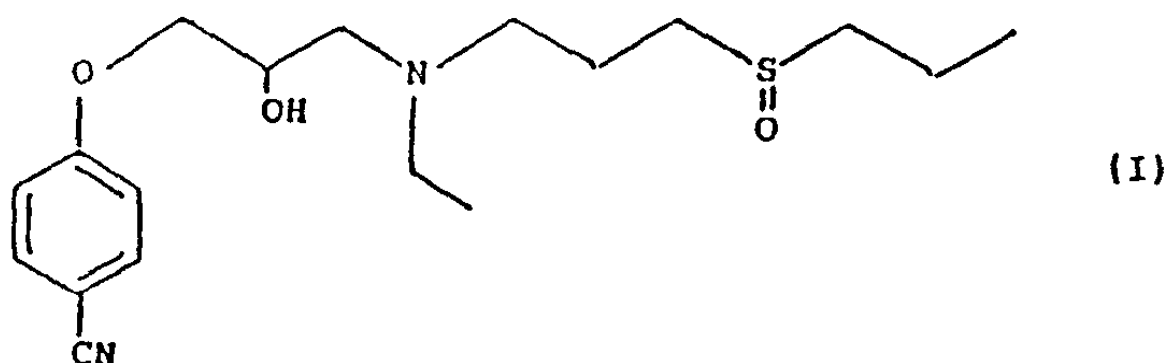
6. 按照权利要求1-5 中任一项所述的用作为药物的化合物的制备方法。

7. 按照权利要求1-5 中任一项所述的化合物用于制备抗心律失常药剂的用途。

新型立体异构体

本发明涉及4-[3-[乙基3-(丙基亚磺酰基)丙基]氨基]-2-羟基丙氧基]-苄腈化合物的各种立体异构体及其制备方法和用途。

申请人在1988年12月20日提出的、并在该申请的申请日之后公布的PCT/SE 88/00691 号专利申请涉及一组对各种病因引起的急性及慢性心律失常有疗效的新的化合物。在该申请中公开的一组化合物中包括了下面式(I)所示的一种化合物,即4-[3-[乙基3-(丙基亚磺酰基)丙基]氨基]-2-羟基丙氧基]-苄腈:

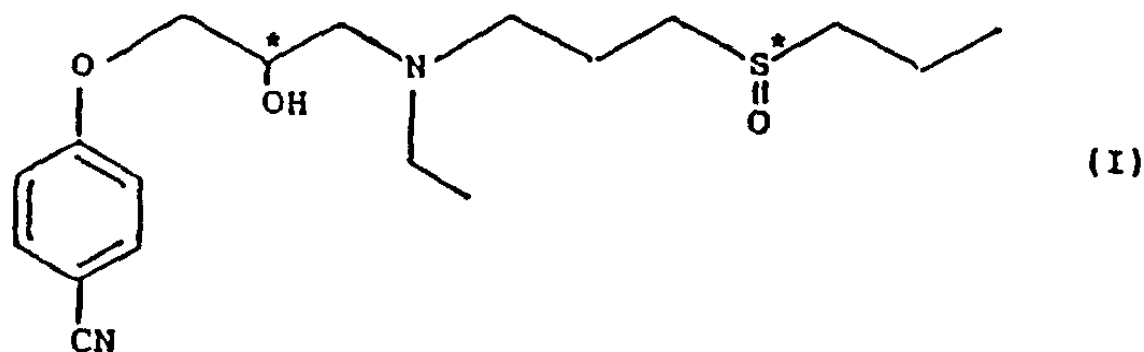


该化合物可以其立体异构体的混合物和各种不同的立体异构体的形式得到,在上述的申请中指出了如下的两种立体异构体:

4-[3-[乙基3-(丙基亚磺酰基)丙基]氨基]-2(R)-羟基丙氧基]-苄腈;

4-[3-[乙基3-(丙基亚磺酰基)丙基]氨基]-2(S)-羟基丙氧基]-苄腈。

式(I) 的化合物有两个手性中心(*) 。



现已发现, 上述式(I) 的化合物的各种立体异构体及其药学上可接受的盐类是对各种病因引起的急性和慢性心律失常具有疗效的有价值的新产品。这些立体异构体是:

4-[3-[乙基[3-((R*)-丙基亚磺酰基)-丙基]氨基]-2(R)-羟基丙氧基]-苄腈,

4-[3-[乙基[3-((S*)-丙基亚磺酰基)-丙基]氨基]-2(R)-羟基丙氧基]-苄腈,

4-[3-[乙基[3-((R*)-丙基亚磺酰基)-丙基]氨基]-2(S)-羟基丙氧基]-苄腈,

4-[3-[乙基[3-((S*)-丙基亚磺酰基)-丙基]氨基]-2(S)-羟基丙氧基]-苄腈。

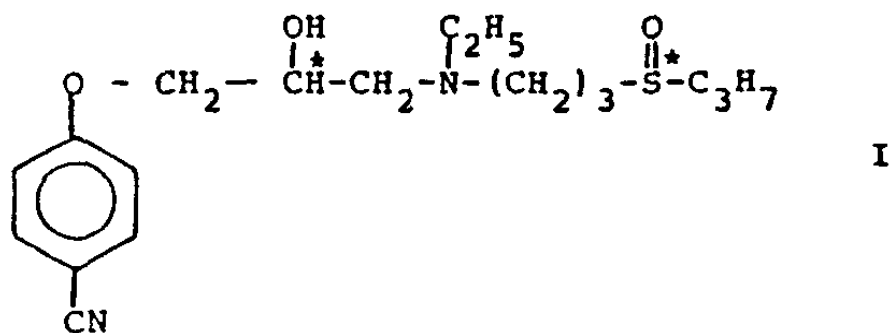
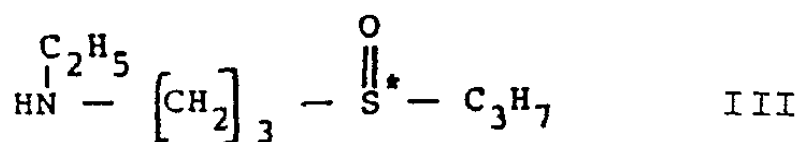
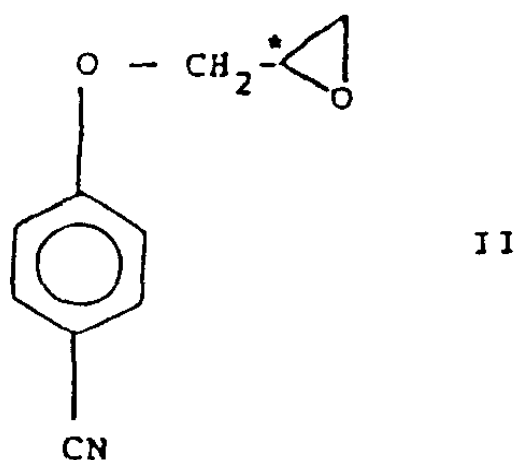
本发明的目的是提供比现有的抗心律失常药物具有更少的显著副作用的抗心律失常药物。该化合物不应有, 如减弱神经纤维收缩力的作用。该化合物甚至可以有增强神经纤维收缩力的作用。此化合物还应能把抗心律失常作用与中枢神经和胃肠作用区分开。

本发明的立体异构体可以其立体化学纯的形式用于治疗。

本发明也涉及如本发明所述的异构体的制备方法。

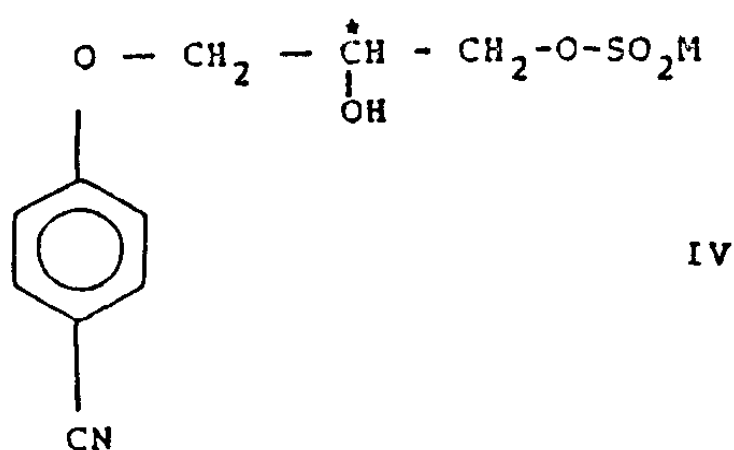
A. 可以通过式(II) 的化合物与式(III) 的化合物反应制备式(I)

的化合物。

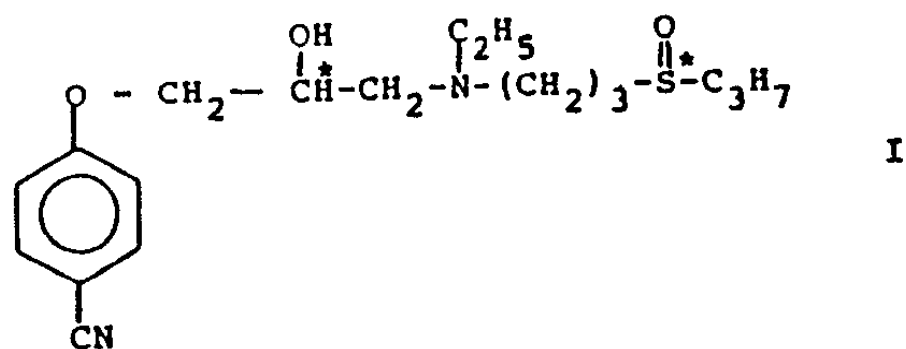
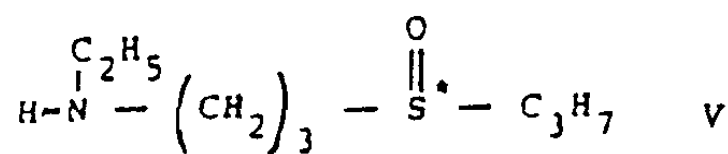


一般在一种适宜的溶剂，如异丙醇或N,N-二甲基甲酰胺中进行此反应。在40-100℃的温度范围加热反应混合物直至反应完全。然后以常规方法分离产物；或

B. 可以通过式(IV)的化合物与式(V)的化合物反应制备式(I)的化合物。



其中M 为甲基或4-甲基苯基。



一般可在一种适宜的有机溶剂，如乙腈或N,N-二甲基甲酰胺中进行此反应。混合物中要加入一种适宜的有机碱或无机碱，-如三乙胺或碳酸钾。然后将此混合物在90-100℃温度范围加热直至反应完全，再以常规方法分离和纯化产物。

本发明还涉及防止或减少哺乳动物(包括人)心脏的心律失常的方法，该方法包括在需要这样的治疗时对宿主服用有效量的所述的式(I)

化合物的立体异构体或其药学上可接受的盐。

本发明也还涉及用所述的式(I) 化合物的立体异构体或其药学上可接受的盐作为药剂，特别是用作为抗心律失常剂。

本发明也涉及用式(I) 化合物的立体异构体来制备对心脏的心律失常有效的药剂。

下述的非限定性的例子进一步阐明了本发明。

实施例1

4-[3-[乙基[3-((S*)-丙基亚磺酰基)-丙基]氨基]-2(R)-羟基丙氧基]-苄腈

(a) 乙基[3-(S*)-丙基亚磺酰基) 丙胺

将27.2克(0.1摩尔)(-)-1,3,2-dioxaphosphorinane-5,5-dimethyl-2-hydroxy-4-(2-methoxy-phenyl)-2-oxide 和17.73克(0.1摩尔) 外消旋乙基[3-丙基亚磺酰基)-丙胺在750 毫升丙酮和32.5毫升甲醇中的热溶液冷却至室温，得到23.9克结晶物质。以0.25摩尔反应物的规模重复实验一次，此次得到53.0克结晶。将两次结晶合并，以丙酮- 甲醇重结晶5 次，最后得8.95克盐。

将含有15.06 克(0.0392 摩尔) 三辛胺的二氯甲烷溶液与19.6 毫升2M盐酸一起震荡。分开两相、以水洗涤有机相。将有机相(此时含有氯化三辛铵) 与8.8 克(0.0196 摩尔) 上述经过拆分的盐的水溶液一起搅拌90分钟。分开两相，以水洗涤有机层。合并水相，再以二氯甲烷洗涤，以10M 氢氧化钠溶液将该合并的水相的pH值调节到11.5。以二氯甲烷萃取四次，得到2.3 克左旋的胺碱。以S*标示的该化合物 $[\alpha]_D^{20} = -8.0^\circ (c=1, CH_3OH)$ 。

^{13}C NMR (与 (-)-1,3,2-dioxaphosphorinane-5,5- dimethyl-2-hydroxy-4-(2-methoxyphenyl)-2-oxide 形成的盐) ; in $CDCl_3$: 10.80, 12.95, 15.81, 17.55, 19.49, 19.58, 20.41, 36.59,

36.61, 42.37, 45.50, 48.73, 53.67, 54.71, 76.79, 76.83, 77.34, 109.63, 119.69, 126.42, 126.50, 128.33, 128.93, 155.83.

(b) (R)-4-(环氧乙烷基甲氧基)-苄腈

在室温下, 将2.71克(2S)-1-(4-氰基苯氧基)-3-甲磺酰氧基丙醇-2溶于40毫升1,2-二甲氧基乙烷的溶液与1.0克粉状氢氧化钠一起搅拌22小时。加入10毫升饱和氯化钠溶液, 此混合物以乙醚萃取两次, 再以5%碳酸氢钠溶液洗涤, 然后以硫酸镁干燥。滤除干燥剂后, 将滤液蒸发至干, 得1.76克结晶物质, 熔点: 67.5 °C。[α]_D²⁰ -14.7° (c=1, 丙酮)

NMR: ¹³C in CDCl₃; 44.40, 49.71, 69.02, 104.59, 115.34, 118.95, 133.98, 161.66 ppm.

(C) 4-[3-[乙基[3-((S*)-丙基亚磺酰基)丙基]氨基]-2(R)-羟基丙氧基]-苄腈

将3克乙基[3-((S*)-丙基亚磺酰基)丙胺]和3.18克(R)-4-(环氧乙烷基甲氧基)-苄腈的混合物在25毫升异丙醇中加热回流16小时。蒸去溶剂, 将粗产物溶于2M盐酸中, 以乙醚洗涤后, 用2M氢氧化钠溶液将该溶液的pH值调到11.5并以二氯甲烷萃取。将有机相蒸干, 得到6.11克油状物。

¹³C NMR in CDCl₃: 11.23, 13.17, 16.08, 20.46, 47.41, 49.98, 52.41, 54.46, 56.11, 66.05, 70.50, 103.80, 115.13, 118.92, 133.69, 161.92 ppm.

实施例2

4-[3-[乙基[3-((R*)-丙基亚磺酰基)丙基]氨基]-2(S)-羟基丙

氧基]-苄腈

(a) 乙基[3-(R*)-丙基亚磺酰基] 丙胺

以实施例1(a)的类似方法用(+)-1,3,2-dioxaphosphorinane-5,5-dimethyl-2-hydroxy-4-(2-methoxyphenyl)-2-oxide 拆分外消旋乙基[3-丙基亚磺酰基] 丙胺, 得到右旋的胺碱。以R*标示的该化合物的数据如下: $[\alpha]_D^{20} + 7.6^\circ$ ($c=1, \text{CH}_3\text{OH}$)。

^{13}C NMR (与(+)-1,3,2-dioxaphosphorinane-5,5-di-methyl-2-hydroxy-4-(2-methoxyphenyl)-2-oxide 形成的盐); in CDCl_3 : 10.92, 13.07, 15.93, 17.66, 19.56, 19.70, 20.52, 36.72, 36.73, 42.48, 45.61, 48.85, 53.79, 54.82, 76.92, 76.96, 77.45, 77.49, 109.73, 119.81, 126.54, 126.52, 128.44, 129.06, 155.95.

(b) (S)-4-(环氧乙烷基甲氧基)-苄腈

以实施例1(b)的类似方法, 从2.7克(2R)-1-(4-氰基苯氧基)-3-甲磺酰氧基丙醇-2制得1.75克结晶物质。熔点: 68.0°C , $[\alpha]_D^{20} + 14.5^\circ$ ($c=1$, 丙酮)。

^{13}C NMR in CDCl_3 : 44.21, 49.58, 68.90, 104.25, 115.20, 118.86, 133.80, 161.53.

(c) 4-[3-[乙基[3-(R*)-丙基亚磺酰基] 丙基] 氨基]-2(S)-羟基丙氧基]-苄腈

将2.3克乙基[3-(R*)-丙基亚磺酰基] 丙胺和3.18克(S)-4-(环氧乙烷基甲氧基)-苄腈的混合物在19毫升异丙醇中加热回流16小时。按实施例1(c)的类似方法进行处理后, 得到4.1克油状物。 $[\alpha]_D^{20} + 26.5^\circ$ ($c=1, \text{CH}_3\text{OH}$)。

^{13}C NMR in CDCl_3 : 11.16, 13.05, 15.96, 20.37, 47.38, 49.87, 52.37, 54.31, 56.05, 66.10, 70.47, 103.65, 115.06, 118.78, 133.55, 161.86.

实施例3

4-[3-[乙基[3-((R*)-丙基亚磺酰基)丙基]氨基]-2(R)-羟基丙氧基]-苄腈

以实施例1(c)的类似方法, 将2.3 克乙基[(R*)-3-丙基亚磺酰基]丙胺和2.5 克(R)-4-(环氧乙烷基甲氧基)-苄腈的混合物在19 毫升异丙醇中加热回流16 小时。经常规的处理步骤后, 得到4.27 克油状物。 $[\alpha]_D^{20} -13.4^\circ (c=1, \text{CH}_3\text{OH})$ 。

^{13}C NMR in CDCl_3 : 11.58, 13.36, 16.29, 20.57, 47.70, 49.96, 52.41, 54.64, 56.36, 66.24, 70.63, 104.18, 115.33, 119.07, 133.91, 162.09.

实施例4

4-[3-[乙基[3-((S*)-丙基亚磺酰基)丙基]氨基]-2(S)-羟基丙氧基]-苄腈

以实施例1(c)的类似方法, 将2.3 克乙基[3-(S*)-丙基亚磺酰基]丙胺和2.5 克(S)-4-(环氧乙烷基甲氧基)-苄腈的混合物在19 毫升异丙醇中加热回流24 小时。经常规的处理步骤后, 得到3.65 克油状物。 $[\alpha]_D^{20} +11.1^\circ (c=1, \text{CH}_3\text{OH})$ 。

^{13}C NMR in CDCl_3 : 11.56, 13.33, 16.25, 20.54, 47.71, 49.92, 52.42, 54.53, 56.31, 66.33, 70.64, 104.03, 115.33, 119.06, 133.86, 162.11.