



(19) REPUBLIKA HRVATSKA
DRŽAVNI ZAVOD ZA
INTELEKTUALNO VLASNIŠTVO

(10) Identifikator
dokumenta:



HR P920625 A2

HR P920625 A2

(12) PRIJAVA PATENTA

(51) MKP:

C07C 317/28 (2006.01)

(21) Broj prijave:

P920625A

(22) Datum podnošenja prijave patenta:

30.09.1992.

(43) Datum objave prijave patenta:

31.08.1994.

(31) Broj prve prijave: 8902237-0

(32) Datum podnošenja prve prijave: 20.06.1989.

(33) Država ili organizacija podnošenja prve prijave: SE

(60) Podaci iz bivšeg SZP-a:

(21) P-1206/90; (22) 20.06.1990.

(71) Podnositelj prijave:

(72) Izumitelj:

Aktiebolaget Haessle, 43183 Moelndal, SE
Knut Olle Seved Almgren, Stadhopparegatan 5C, 41659 Goeteborg, SE
Kjell Hjalmar Andersson, PL 4131, 421 79 Fjaras, SE
Bernt Goeran Duke Duker, Skaervallsg. 13B, 421 79 V. Frolunda, SE
Bo Robert Lamm, Fridkullagatan 23A, 421 62 Goteborg, SE
Gert Christer Strandlund, Ragkornsg. 156, 43140 Moelndal, SE
(74) Zastupnik: Odvjetnica Dina Korper Žemva, odv. društvo Korper i partneri, Zagreb, HR
odvjetnik Zdenko Haramija, Zagreb, HR

(54) Naziv izuma:

NOVI STEREOIZOMERI

(57) Sažetak: 4-(3-(etil(3-((R)propilsulfinil)propil)amino)-2(R)-hidroksipropoksi)-benzonitril,
4-(3-(etil(3-((S*)propilsulfinil)propil)amino)-2(R)-hidroksipropoksi)-benzonitril,
4-(3-(etil(3-((R*)-propilsulfinil)propil)amino)-2(S)-hidroksipropoksi)-benzonitril,
4-(3-(etil(3-((S*)-propilsulfinil)propil)amino)-2(S)-hidroksipropoksi)-benzonitril,

i njegova farmaceutska prihvatljiva sol,

postupak za njihovo dobivanje, kao i upotreba spomenutih spojeva za dobivanje lijekova protiv srčanih aritmija.

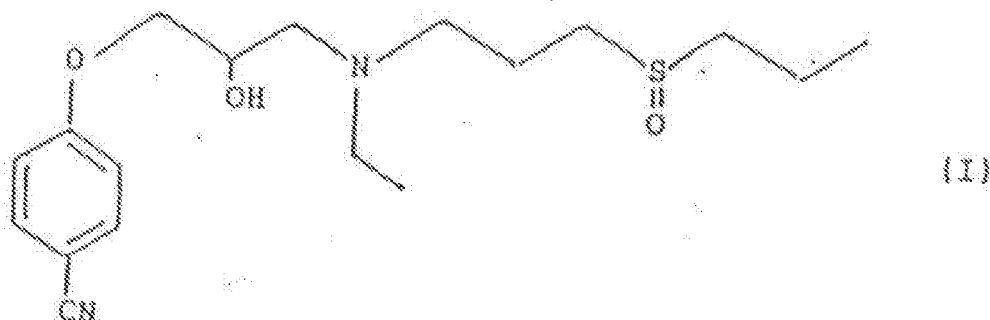
HR P920625 A2

Područje izuma

Ovaj se izum odnosi na stereoizomere 4-[3-[etil[3-(propilsulfinil)propil]amino]-2-hidroksipropoksi]-benzonitrila, njihovo dobivanje i upotrebu.

Osnova izuma

Naša ranija patentna prijava PCT/SE88/00691, podnesena 20. prosinca 1988., objavljena nakon datuma podnošenja ove prijave, se odnosi na skupinu novih spojeva koji su korisni u tretiranju kako akutnih, tako i dugotrajnih kardijalnih aritmija različite etiologije. Među spojevima opisanim u spomenutoj prijavi je spoj 4-[3-[etil[3-(propilsulfinil)propil]amino]-2-hidroksipropoksi]-benzonitril koji ima formulu I



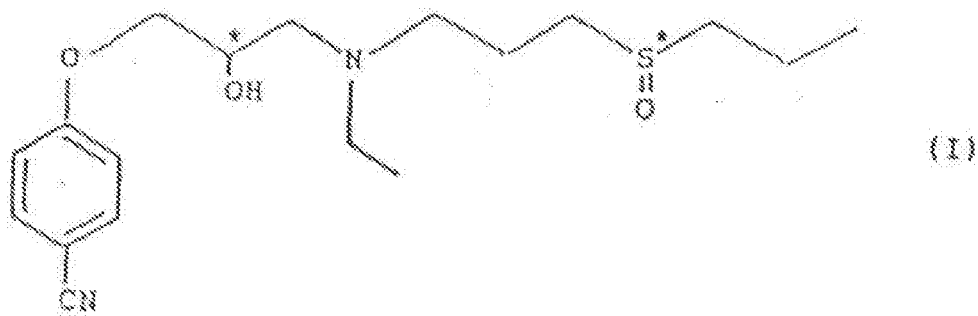
koji se može dobiti kao stereoizomerna smjesa, kao i u obliku različitih izomera; u spomenutoj prijavi su navedena slijedeća dva stereoizomera:

4-[3-[etil[3-(propilsulfinil)propil]amino]-2(R)-hidroksipropoksi]-benzonitril

4-[3-[etil[3-(propilsulfinil)propil]amino]-2(S)-hidroksipropoksi]-benzonitril.

Izum

Spoj formule I ima dva kiralna centra (*)



Sada je pronađeno da su stereoizomeri gornje formule I, tj.

4-[3-[etil[3-((R*)-propilsulfinil)propil]amino]-2(R)-hidroksipropoksi]-benzonitril,
4-[3-[etil[3-((S*)-propilsulfinil)propil]amino]-2(R)-hidroksipropoksi]-benzonitril,
4-[3-[etil[3-((R*)-propilsulfinil)propil]amino]-2(S)-hidroksipropoksi]-benzonitril,
4-[3-[etil[3-((S*)-propilsulfinil)propil]amino]-2(S)-hidroksipropoksi]-benzonitril, i

njihove farmaceutski prihvatljive soli, vrijedan novi produkt koristan kod liječenja kako akutnih tako i dugotrajnih srčanih aritmija različite etiologije.

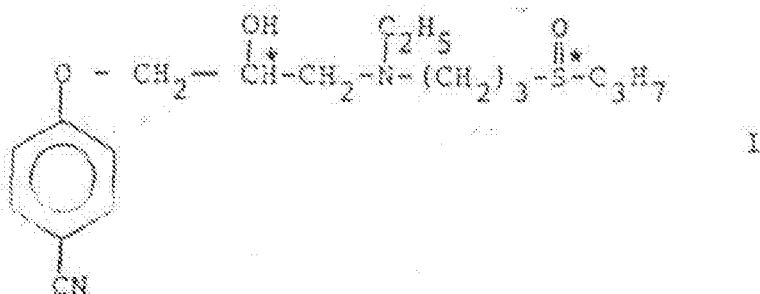
Cilj je da se osiguraju antiaritmici koji izazivaju manje štetnih nuspojava od postojećih antiaritmičkih lijekova. Spojevi trebaju, na primjer, biti oslobođeni negativnog inotropnog djelovanja, a spojevi mogu čak biti pozitivno inotropni. Nadalje, spojevi moraju imati antiaritmično djelovanje koje je razdvojeno od djelovanja na središnji živčani sustav i na

crijevno-želučani trakt.

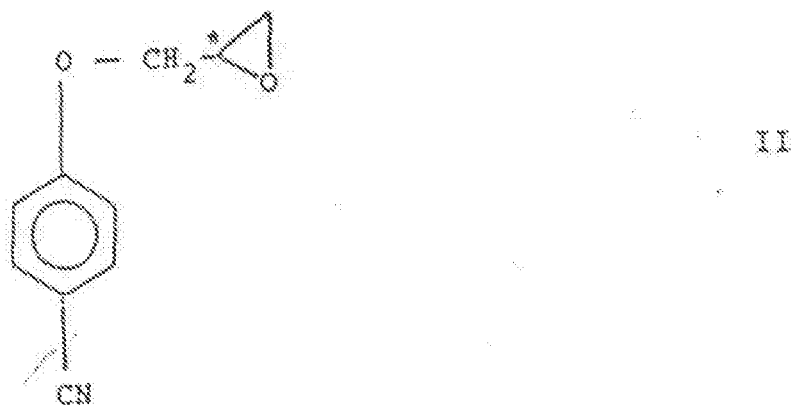
Stereoizomeri ovog izuma se mogu terapijski upotrijebiti u stereokemijski čistim oblicima.

- 5 Ovaj se izum također odnosi na postupke za dobivanje spomenutih izomera prema ovom izumu.

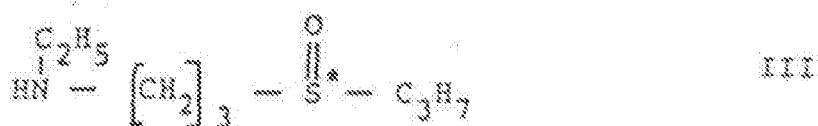
A. Spoj formule



- 10 se može dobiti reakcijom spoja formule

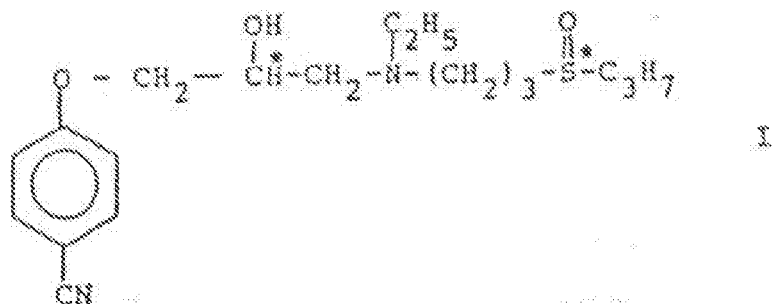


- 15 sa spojem formule

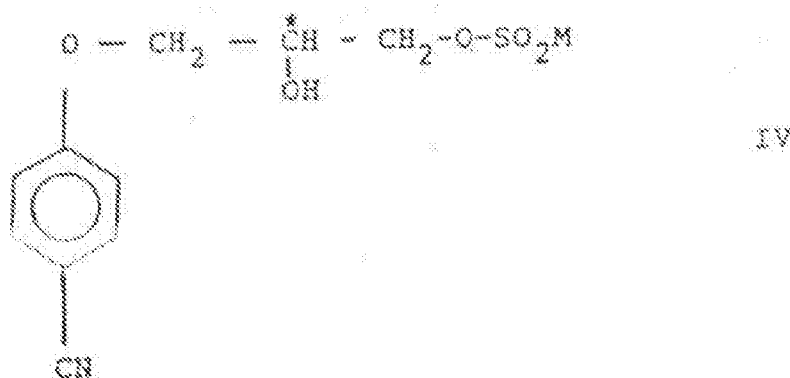


- 20 Reakcija se obično provodi u pogodnom otapalu poput izopropanola ili N,N-dimetilformamida. Smjesu treba zagrijavati u temperaturnom području od 40 - 100°C dok reakcija nije gotova. Nakon toga se produkt može izolirati uobičajenim metodama; ili

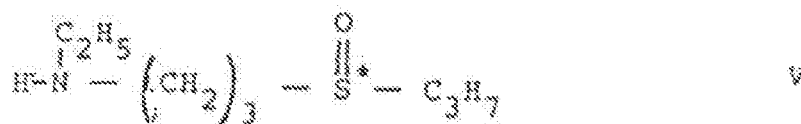
B. Spoj formule



se može dobiti reakcijom spoja formule



5 u kojoj je M metil ili 4-metil-fenilni ostatak, sa spojem formule



10 Reakcija se obično provodi u pogodnom organskom otapalu poput acetonitrila ili N,N-dimetilformamida. U smjesu se može dodati pogodna organska ili anorganska lužina poput trietilamina ili kalij-karbonata. Smjesa se zatim zagrijava u temperaturnom području od 90 - 100°C dok reakcija nije gotova, nakon čega se produkti mogu izolirati i očistiti primjenom uobičajenih metoda.

15 Izum se dalje odnosi na postupak za sprječavanje i ublažavanje kardijalnih aritmija kod sisavaca, uključujući čovjeka, koji obuhvaća davanje domaćinu kome je takav postupak potreban, djelotvorne količine spomenutog stereoizomera spoja formule I ili njegove farmaceutski prihvatljive soli.

Izum se dalje odnosi na spomenute stereoizomere spojeva formule I ili njihovih farmaceutski prihvatljivih soli za upotrebu kao lijekova, posebno kao antiaritmickog sredstva.

20 Izum se također odnosi na upotrebu stereoizomera spojeva formule I za proizvodnju lijekova s djelovanjem protiv srčanih aritmija.

Slijedeći primjeri objašnjavaju izum bez ograničenja.

25 Primjer 1

4-[3-[etil[3-((S*)-propilsulfinil)propil]amino]-2(R)-hidroksipropoksi]-benzonitril

30 a) Etil (3-(S*)-propilsulfinil)propilamin

Vruća otopina 27,2 g (0,1 mol) (-)-1,3,2-dioksafosforinan-5,5,-dimetil-2-hidroksi-4-(2-metoksifenil)-2-oksida i 17,73 g (0,1 mol) racemičnog etil (3-propilsulfinil)propilamina u 750 mL acetona i 32,5 mL metanola je ostavljena da se ohladi do sobne temperature dajući 23,9 g kristalinične tvari. Pokus je ponovljen s 0,25 mola, pri čemu je dobiveno 53,0 g 35 kristala. Skupljeni produkti su prekrizalizirani pet puta iz aceton-metanola dajući 8,95 g soli.

Otopina 15,06 g (0,0392 mola) trioktilamina u diklormetanu je mučkana s 19,6 mL 2M kloridne kiseline. Slojevi su odvojeni i organski sloj je opran vodom. Organski sloj s trioktilamonij-kloridom je miješan 90 min. s otopinom od 8,8 g (0,0196 mola) gore dobivene odvojene soli u vodi. Slojevi su odvojeni i organski sloj opran s vodom. Spojeni vođeni 40 slojevi su isprani diklormetanom i zaluženina pH 11,5 s 10M natrij-hidroksidom. Četiri ekstrakcije s diklormetanom su dale 2,3 g levo-skretajućeg amina, kojem je dodijeljena oznaka S*, $[\alpha]_D^{20} = -8,0^\circ$ (c 1,0, CH₃OH).

¹³C NMR (kao sol s (-)-1,3,2-dioksafosforinan-5,5,-dimetil-2-hidroksi-4-(2-metoksifenil)-2-oksidom) u CDCl₃: 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-(oksiranilmetoksi)-benzonitril

- 5 Otopina 2,71 g (2S)-1-(4-cijanofenoksi)-3-metansulfoniloksi-propan-2-ola u 40 mL 1,2-dimetoksietana je miješana s 1,0 g praškastog natrij-hidroksida na sobnoj temperaturi tokom 22 h. Zatim je dodano 10 mL zasićene otopine natrij-klorida i smjesa je ekstrahirana dvaput s eterom. Eterski sloj je ispran s 5% natrij-hidrogenkarbonatom, sušen na magnezij-sulfatu, filtriran i uparen dajući 1,76 g kristalne tvari, t.t. 67,5°C, $[\alpha]_D^{20} = -14,7^\circ$ (c 1,0, aceton).
- 10 NMR: ^{13}C u CDCl_3 : 44,40 49,71 69,02 104,59 115,34 118,95 133,98 161,66 ppm.

c) 4-[3-[etil3-((S*)-propilsulfinil)propil]amino]-2(R)-hidroksipropoksi]-benzonitril

- 15 Smjesa 3 g etil (3-(S*)-propilsulfinil)propilamina i 3,18 g (R)-4-(oksiranilmetoksi)-benzonitrila je refluktirana 16 h u 25 mL izopropil alkohola. Nakon uparavanja otapala, sirov produkt je otopljen u 2M kloridnoj kiselini, ispran s eterom, vodeni dio je podešen na pH 11,5 s 2M natrij-hidroksidom i ekstrahiran s diklormetanom. Uparavanjem organskog sloja dobiveno je 6,11 g ulja.
- ^{13}C NMR u CDCl_3 : 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.

Primjer 2

4-[3-[etil3-((R*)-propilsulfinil)propil]amino]-2(S)-hidroksipropoksi]-benzonitril

- 25 a) Etil (3-(R*)-propilsulfinil)propilamin

Razdvajanjem racemičnog (3-propilsulfinil)propilamina s (+)-1,3,2-dioksafosforinan-5,5,-dimetil-2-hidroksi-4-(2-metoksifenil)-2-oksdom na analogan način kao u primjeru 1a, dobivena je desno-skretajućaaminska lužina. Ovaj spoj, kojem je dodijeljena oznaka R*, ima slijedeća svojstva: $[\alpha]_D^{20} = +7,6^\circ$ (c 1,0, CH_3OH).

^{13}C NMR (kao sol s (+)-1,3,2-dioksafosforinan-5,5,-dimetil-2-hidroksi-4-(2-metoksifenil)-2-oksdom) u 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 77,49 109,73 119,81 126,54 126,62 128,44 129,06 155,95 ppm.

b) (S)-4-(oksiranilmetoksi)-benzonitril

Iz 2,7 g (2R)-1-(4-cijanofenoksi)-3-metansulfoniloksi-propan-2-ola na analogan način kao u primjeru 1b, dobiveno je 1,75 g kristalne tvari; t.t. 68,0°C, $[\alpha]_D^{20} = +14,5^\circ$ (c 1,0, aceton).

^{13}C NMR u CDCl_3 : 44,21 49,58 68,90 104,25 115,20 118,86 133,80 161,53.

c) 4-[3-[etil3-((R*)-propilsulfinil)propil]amino]-2(S)-hidroksipropoksi]-benzonitril

Smjesa 2,3 g etil (3-(R*)-propilsulfinil)propilamina i 3,18 g (S)-4-(oksiranilmetoksi)-benzonitrila je refluktirana 16 h u 19 mL izopropil alkohola i zatim obrađena na analogan način kao u 1c dajući 4,1 g ulja; $[\alpha]_D^{20} = +26,5^\circ$ (c 1,0, CH_3OH).

^{13}C NMR u 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.

Primjer 3

4-[3-[etil3-((R*)-propilsulfinil)propil]amino]-2(R)-hidroksipropoksi]-benzonitril

Smjesa 2,3 g etil (3-(R*)-propilsulfinil)propilamina i 2,5 g (R)-4-(oksiranilmetoksi)-benzonitrila je refluktirana 16 h u 19 mL izopropil alkohola na analogan način kao u primjeru 1c. Uobičajenim načinom obrade dobiveno je 4,27 g ulja; $[\alpha]_D^{20} = -13,4^\circ$ (c 1,0, CH_3OH).

^{13}C NMR u 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.

Primjer 4

4-[3-[etil3-((S*)-propilsulfinil)propil]amino]-2(S)-hidroksipropoksi]-benzonitril

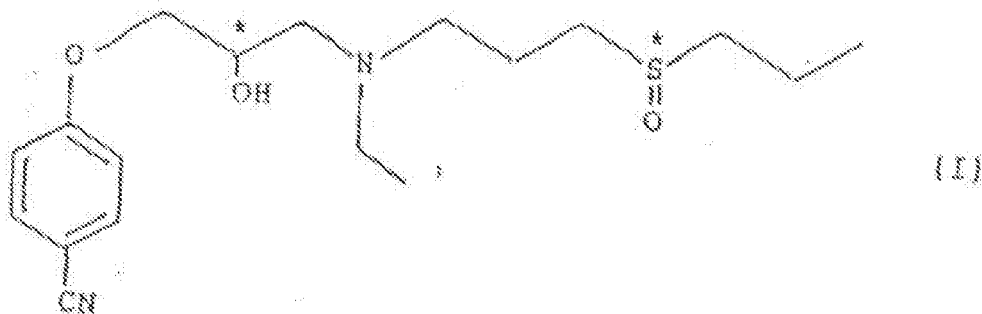
Smjesa 2,3 g etil (3-(S*)-propilsulfinil)propilamina i 2,5 g (S)-4-(oksiranilmetoksi)-benzonitrila je refluktirana 24 h u 19 mL izopropil alkohola na analogan način kao u primjeru 1c. Uobičajenim načinom obrade dobiveno je 3,65 g ulja;

$[\alpha]_D^{20} = +11,1^\circ$ (c 1,0, CH₃OH).

¹³C NMR u CDCl₃: 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.

PATENTNI ZAHTJEVI

1. Spoj formule I



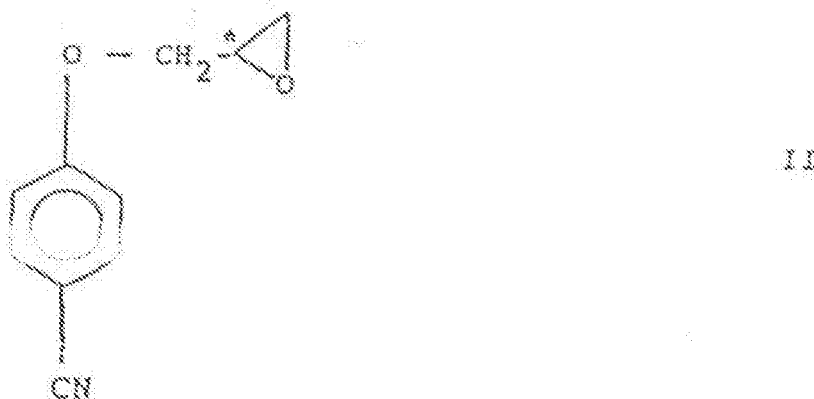
u obliku jednog od stereoizomera:

4-[3-[etil[3-((R*)propilsulfinil)propil]amino]-2(R)-hidroksipropoksi]-benzonitril,
4-[3-[etil[3-((S*)propilsulfinil)propil]amino]-2(R)-hidroksipropoksi]-benzonitril,
4-[3-[etil[3-((R*)propilsulfinil)propil]amino]-2(S)-hidroksipropoksi]-benzonitril, i
4-[3-[etil[3-((S*)propilsulfinil)propil]amino]-2(S)-hidroksipropoksi]-benzonitril,

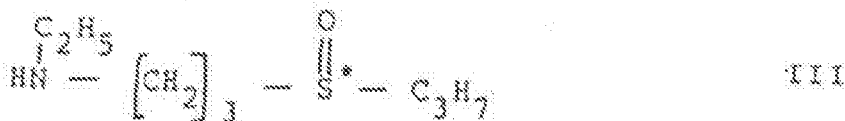
ili njegova farmaceutski prihvatljiva sol.

2. Spoj 4-[3-[etil[3-((R*)propilsulfinil)propil]amino]-2(R)-hidroksipropoksi]-benzonitril, ili njegova farmaceutski prihvatljiva sol.
3. Spoj 4-[3-[etil[3-((S*)propilsulfinil)propil]amino]-2(R)-hidroksipropoksi]-benzonitril, ili njegova farmaceutski prihvatljiva sol.
4. Spoj 4-[3-[etil[3-((R*)propilsulfinil)propil]amino]-2(S)-hidroksipropoksi]-benzonitril, ili njegova farmaceutski prihvatljiva sol.
5. Spoj 4-[3-[etil[3-((S*)propilsulfinil)propil]amino]-2(S)-hidroksipropoksi]-benzonitril, ili njegova farmaceutski prihvatljiva sol.
6. Postupak za dobivanje spoja prema bilo kojem od zahtjeva 1-5, **određen time** što obuhvaća

a) reakciju spoja formule

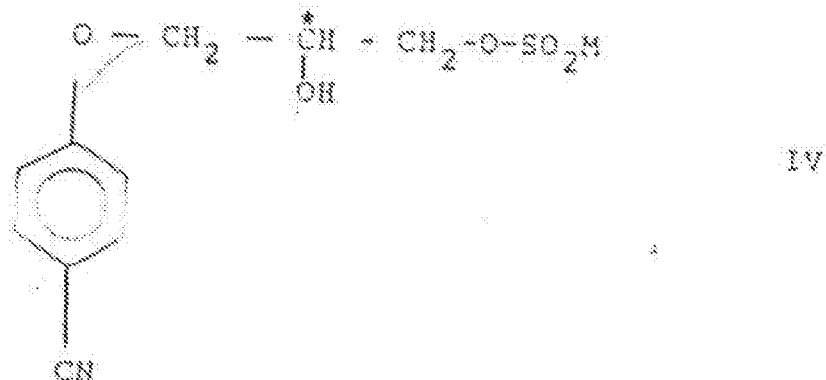


sa spojem formule

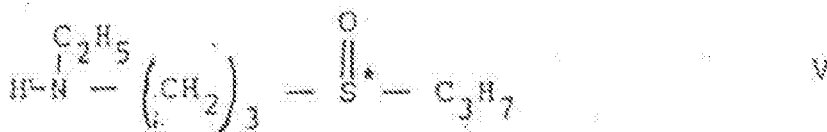


ili

b) reakciju spoja formule



sa spojem formule



gdje je M metil ili 4-metil-fenilni ostatak.

7. Postupak za liječenje srčanih aritmija kod sisavaca, uključujući čovjeka, **određen time**, što se osobi kojoj je potrebno takvo liječenje daje djelotvorna količina spoja prema bilo kojem od zahtjeva 1-5 ili njegova farmaceutski prihvatljiva sol.
8. Spoj prema bilo kojem od zahtjeva 1-5 za upotrebu kao lijek.
9. Upotreba spoja prema bilo kojem od zahtjeva 1-5 za dobivanje lijekova s djelovanjem protiv srčanih aritmija.

SAŽETAK

4-(3-(etil(3-((R*)propilsulfinil)propil)amino)-2(R)-hidroksipropoksi)-benzonitril,
 4-(3-(etil(3-((S*)propilsulfinil)propil)amino)-2(R)-hidroksipropoksi)-benzonitril,
 4-(3-(etil(3-((R*)propilsulfinil)propil)amino)-2(S)-hidroksipropoksi)-benzonitril,
 4-(3-(etil(3-((S*)propilsulfinil)propil)amino)-2(S)-hidroksipropoksi)-benzonitril,

i njegova farmaceutski prihvatljiva sol, postupak za njihovo dobivanje, kao i upotreba spomenutih spojeva za dobivanje lijekova protiv srčanih aritmija.