

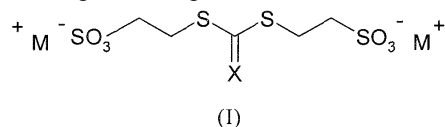
Настоящее изобретение относится к новым сульфанилпроизводным и их применению в качестве промежуточных соединений для синтеза, прежде всего для получения фармацевтически активных соединений.

Было установлено, что натриевую соль 2-меркаптоэтансульфоновой кислоты (1:1) ($\text{HS-CH}_2\text{CH}_2\text{SO}_3\text{Na}$), также известную под торговым названием месна (2-меркаптоэтансульфонат натрия), можно использовать в качестве терапевтического агента для лечения некоторых заболеваний. Известно, что указанное соединение обладает муколитической активностью (патент US № 3576835), а также является противовирусным агентом, прежде всего противогриппозным средством (патент EP № 1596851 B). Известно также, что месну вводят местным способом в ходе хирургических операций, которые включают иссечение тканей (патент EP № 0930878 B). Месна защищает мочевые пути от уротоксических симптомов при лечении опухолевых заболеваний и фосфамидом (патент US № 6322812).

В настоящем изобретении предлагается альтернативный способ получения месны.

В настоящем изобретении предлагается также улучшенный способ получения месны, который является безопасным и экономичным способом.

В первом объекте настоящего изобретения предлагаются соединения формулы (I) и их соли



где X обозначает O или N-C(NH)NH₂;

M⁺ обозначает водород, натрий, динатрий, калий, дикалий, аммоний (NH₄)⁺, диаммоний, четвертичный аммоний, кальций или магний.

Обычно M⁺ обозначает водород, натрий или динатрий.

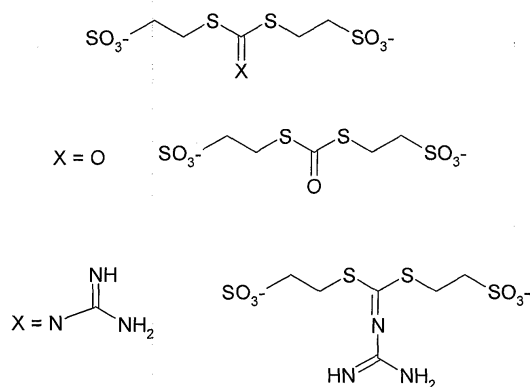
Обычно соединением по настоящему изобретению является 2-(2-сульфоэтилсульфанилгуанидиносulfанил)этансульфоновая кислота и ее соли. Обычно соединением по настоящему изобретению также является 2-(2-сульфоэтилсульфанилкарбонилсульфанил)этансульфоновая кислота и ее соли.

Предпочтительным соединением по настоящему изобретению является динатриевая соль 2-(2-сульфоэтилсульфанилгуанидиносulfанил)этансульфоновой кислоты ((C₆H₁₁N₃S₄O₆)₂Na₂).

Другим предпочтительным соединением по настоящему изобретению является динатриевая соль 2-(2-сульфоэтилсульфанилкарбонилсульфанил)этансульфоновой кислоты ((C₅H₈S₄O₇)₂Na₂).

Соединения формулы (I) могут находиться в форме соли, в форме любой фармацевтически приемлемой соли, обычно соли щелочного металла, предпочтительно натрия, динатрия, калия, дикалия, аммония (NH₄)⁺, диаммония, четвертичного аммония, кальция, магния. Более предпочтительно соединения формулы (I) находятся в форме динатриевой соли.

Амины соединений формулы (I) характеризуются следующей структурой:



Соединения формулы (I) могут находиться в форме сольвата, который включен в объем настоящего изобретения. Указанные сольваты включают, например, гидраты, алкоксиды и т.п.

Соединения формулы (I) обладают чрезвычайно высокой стабильностью и их можно использовать в качестве промежуточных соединений для синтеза. Прежде всего, при гидролизе соединений по настоящему изобретению получают месну и димесну.

Соединения по настоящему изобретению можно получать при конденсации калиевой соли O-этилового эфира дитиоугольной кислоты (этилксантат) с натриевой солью 2-бромэтансульфоновой кислоты (2-бромэтансульфонат натрия), при этом получают натриевую соль этил-2-сульфоэтилового эфира ксантогеновой кислоты и после радикальной реакции получают динатриевую соль 2-(2-сульфоэтилсульфанилкарбонилсульфанил)этансульфоновой кислоты. Для получения динатриевой соли 2-(2-сульфоэтилсульфанилгуанидинсульфанил)этансульфоновой кислоты в вышеуказанную реакционную смесь добавляют гуанидин.

В другом варианте настоящее изобретение относится к применению соединений общей формулы (I)

в качестве промежуточных соединений для синтеза, прежде всего для получения фармацевтически активных соединений.

Согласно первому варианту осуществления настоящего изобретения соединения формулы (I) используют для синтеза месны.

Месну получают при гидролизе соединения формулы (I) с последующим выделением и очисткой.

Применение соединений общей формулы (I) в качестве промежуточных соединений для синтеза позволяет получать месну с высоким выходом (по крайней мере 80%) и с высокой степенью чистоты (по крайней мере 85%, обычно более чем 90%, а предпочтительно более 95%), с использованием краткосрочного и простого, а также главным образом безопасного и экономичного способа синтеза.

Настоящее изобретение подробно описано в примерах, приведенных ниже, которые представлены только для иллюстрации настоящего изобретения. Специалисту в указанной области техники представляется очевидным, что возможны стандартные варианты и модификации представленных примеров, не выходя за пределы сущности и объема настоящего изобретения.

Примеры

Пример 1.

Получение натриевой соли этил-2-сульфоэтилового эфира ксантогеновой кислоты.

В раствор 2-бромэтансульфоната натрия (0,42 г, 2,00 ммоль) в ацетонитриле (15 мл) порциями добавляли каждые 1,5 ч О-этилксантат калия (3×95 мг, 0,60 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 85°C в атмосфере азота в течение 6 ч. После охлаждения суспензию фильтровали, промывали ацетонитрилом и сушили на воздухе, при этом получали твердое вещество грязно-белого цвета.

¹H ЯМР (ДМСО-d₆): δ 4,67 (q, 2H), 3,40 (m, 2H), 3,26 (m, 2H), 1,39 (t, 3H).

Пример 2.

Получение динатриевой соли 2-(2-сульфоэтилсульфанилкарбонилсульфанил)этансульфоновой кислоты.

Натриевую соль этил-2-сульфоэтилового эфира ксантогеновой кислоты, полученную, как описано в примере 1, (0,20 г, 0,79 ммоль) добавляли в 1,2-дихлорэтан (5 мл) и нагревали с обратным холодильником (85°C). Затем в реакционную смесь порциями добавляли лауроилпероксид (8×157 мг, 0,40 ммоль) в течение 3 суток. После охлаждения полученное твердое вещество фильтровали, промывали 1,2-дихлорэтаном, затем дихлорметаном и сушили на воздухе.

Указанное выше твердое вещество (100 мг, 0,28 ммоль) суспендировали в этаноле (5 мл) и нагревали с обратным холодильником при слабом кипении (образуется стабильное соединение по данным анализа ¹H ЯМР). Затем добавляли воду (~0,5 мл) для полного растворения и продолжали нагревание с обратным холодильником в течение 2 ч (образуется стабильное соединение по данным анализа ¹H ЯМР). Раствор охлаждали в течение ночи, при этом получали суспензию, которую затем фильтровали. Твердое вещество белого цвета промывали холодным этанолом (1 мл) и сушили на вакуумном фильтре, при этом получали очищенное соединение, 75 мг (выход 75%). Чистоту соединения подтверждали методом ¹H ЯМР. T_{пл.}: 284,8°C.

¹H ЯМР (ДМСО-d₆): δ 3,26 (4H, m), 3,08 (4H, m).

¹³C ЯМР (ДМСО-d₆): δ 51,4, 26,8.

Пример 3.

Получение месны из соединения, полученного, как описано в примере 2.

Соединение, полученное, как описано в примере 2, (2 г, 5,65 ммоль) растворяли в 1н. водном растворе гидроксида натрия (20 мл, 20 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную реакционную смесь нагревали при 80°C в течение 3 ч. Затем реакционную смесь охлаждали и для удаления избытка растворителя смесь упаривали при пониженном давлении. Затем полученное твердое вещество белого цвета растирали в этаноле (40 мл) в атмосфере азота, при этом получали суспензию белого цвета, в которую затем добавляли ледяную уксусную кислоту (2,4 мл). Затем после перемешивания в течение 5 мин суспензию быстро фильтровали, промывали этанолом (20 мл) и быстро сушили на вакуумном фильтре. Затем полученное твердое вещество белого цвета сушили в вакууме (40°C) в течение 30 мин, при этом получали месну (содержание минорных примесей менее 0,1% по данным ¹H ЯМР) в виде твердого вещества белого цвета, 2,0 г.

Указанный способ позволяет получать активный ингредиент, месну, с высокой степенью чистоты.

Исходный материал (натриевая соль этил-2-сульфоэтилового эфира ксантогеновой кислоты) является безопасным реагентом, который поддается простой переработке. При его использовании не требуются специальных мер предосторожности, так как оно не относится к взрывчатым веществам. Указанная методика позволяет исключить из синтеза опасные промежуточные соединения, такие как тиомочевина и сульфэтилтиомочевина.

¹H ЯМР (ДМСО-d₆): δ 3,26 (4H, m), 3,08 (4H, m).

