

РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ

(19) BG (11) 51351 A
5(51) C 07 C 317/28



ОПИСАНИЕ
НА ИЗОБРЕТЕНИЕ
ПО ПАТЕНТ

ИНСТИТУТ ЗА ИЗОБРЕТЕНИЯ И РАЦИОНАЛИЗАЦИИ

(21) Регистров № 95669
(22) Заявено на 20.12.91
(23) Изложбен приоритет

Приоритетни данни

(31) 8902236
(32) 20.06.89
(33) SE
(45) Отпечатано на 30.04.93
(46) Публикувано в бюл. № 4 на 15.04.93
(56) Цитирани информационни източници:

(73) Патентоприетател:
Aktiebolaget Haessle, Moelndal (SE)

(72) Изобретатели:
Kjell Hjalmar Andersson, Fjaeras
Leif Roger Simonsson, Goeteborg (SE)

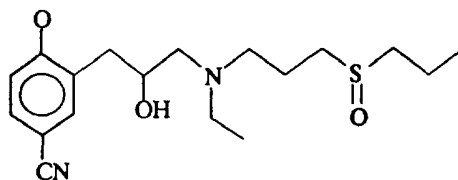
(86) PCT/SE 90/00437, 19.06.90
(87) WO 90/15793, 27.12.90

(61) Доп. към №
(62) Разд. от рег. №

(89) № на документа
в страната-заявител :

(54) МЕТОД ЗА ПОЛУЧАВАНЕ НА ПОЛИСТИРОЛСУЛФОНАТИ

(57) Методът намира приложение във фармацевтичната промишленост при изработването на лекарствени средства за лечение на сърдечна аритмия. По метода се получава нова сол на 4-/3-/етил-/3-(пропилсулфинил)пропил/амино/-2-хидроксипропокси/-бензонитрил с формула



при взаимодействие с полистиролсулфонова киселина.

6 претенции

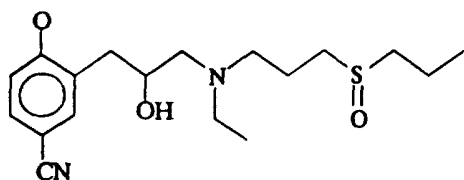
BG 51351 A

(54) МЕТОД ЗА ПОЛУЧАВАНЕ НА ПОЛИСТИРОЛСУЛФОНАТИ

Изобретението се отнася до метод за получаване на нови полистиролсулфонати и тяхното приложение в медицината.

По-специално, изобретението се отнася до метод за получаване на солта на съединението 4-/3-/етил/3-(пропилсулфинил)пропил/амино-2-хидроксипропокси-/бензонитрил с полистиролсулфонова киселина и приложението ѝ.

Известен е патент /1/, публикуван след подаването на настоящата заявка, в който са описани група от нови съединения, които намират приложение при лечението, еднократно или за продължително време, на сърдечни аритмии с различна етиология. Между съединенията, включени в групата нови съединения с посоченото приложение, е и 4-/3-/етил/3-(пропилсулфинил)пропил/амино-2-хидроксипропокси-/бензонитрил с формула



което може да се получи като стереоизомерна смес, както и под формата на различните стереоизомери, например:

4-/3-/етил/3-(пропилсулфинил)пропил/амино-2(R)-хидроксипропокси-/бензонитрил,

4-/3-/етил/3-пропилсулфинил)пропил/амино-2-(S)-хидроксипропокси-/бензонитрил.

Сtereoизомерната смес и описаните чисти стереоизомери могат да се получат чрез окисляване на съответния 4-/3-/етил/3-(пропиламино)-2-хидрокси/бензонитрил с m-хлорпербензоена киселина или аналози по методи, описани в лит.източник 1.

Съединението с формула I, когато е под

формата на база, е маслообразно.

Установено е, че солта на съединението с формула I с полистиролсулфонова киселина представлява ценен нов продукт, който е със същия антиаритмичен ефект, както съединението с формула I, но е твърдо вещество.

Изобретението се отнася до сол на съединението с формула I с полистиролсулфонова киселина.

В съответствие с един вариант на изобретението съединението с формула I като сол се съдържа под формата на стереоизомерна смес.

Съгласно друго вариантно решение на изобретението съединението с формула I е под формата на един от чистите стереоизомери.

Примери на стереоизомери, в допълнение на двата стереоизомера, посочени по-горе, са следните:

4-/3-/етил/3-((R^{*})-пропилсулфинил)пропил/амино-2(R)-хидроксипропокси-/бензонитрил

4-/3-/етил/3-((S^{*})-пропилсулфинил)пропил/амино-2(R)-хидроксипропокси-/бензонитрил

4-/3-/етил/3-((R^{*})-пропилсулфинил)пропил/амино-2(S)-хидроксипропокси-/бензонитрил и

4-/3-/етил/3-((S^{*})-пропилсулфинил)пропил/амино-2(S)-хидроксипропокси/бензонитрил.

Изобретението се отнася до метод за получаване на сол, който включва взаимодействие на съединението с формула I с полистиролсулфонова киселина.

Предпочита се полистиролсулфоновата киселина да се използва под формата на малки частички.

Обикновено полистиролсулфоновата киселина е мрежовидно свързана с дивинилбензол, като степента на омрежаване е около 2 - 10%.

По метода съгласно изобретението ситни частички от полистиролсулфонова киселина, под формата на киселина (H^+) или на сол с метален йон, подходящ за йонообменни реакции, например Na^+

K^+ или Ca^{2+} , се прибавят към разтвор на съединението с формула I или на негова подходяща сол, респ. в подходяща реакционна среда.

По друго вариантно решение на метода съгласно изобретението ситни частички от полистиролсулфонова киселина под формата на сол с метален йон, подходящ за йонообменни реакции, се поставят в колона за йонообмен и разтвор на съединението с формула I под формата на подходяща сол се прилага към колоната.

Освен това изобретението се отнася до метода за предпазване или намаляване на сърдечни аритмии в млекопитаещи, включително при хора, който се състои в лечение с ефективно количество от солта на съединение с формула 1 с полистиролсулфонова киселина.

Изобретението също така се отнася до използването на солта на съединението с формула 1 с полистиролсулфонова киселина като лекарство, по-специално като антиаритмично средство.

Изобретението обхваща и използването на солта на съединението 1 с полистиролсулфонова киселина за производство на лекарства с активност срещу сърдечна аритмия.

Следващите примери поясняват изобретението, без да го ограничават.

Пример 1. Получаване на полистиролсулфонат на 4-/3-етил/3-(пропилсулфинил)-пропил/амино/-2-хидроксипропокси/-бензонитрил. Към разтвор на 4-/3-етил/3-(пропилсулфинил)-пропил/амино/-2-хидроксипропокси/-бензонитрил (92.28 г) в метанол (900 мл) при бъркане и под азотна атмосфера се прибавя по-

листиролсулфонова киселина (63.15 г) при $0^{\circ}C$. Бъркането продължава 18 часа. Смолестият продукт се филтрира, промива се с метанол (500 мл), екстрахира се в екстрактор на Саклет при стайна температура в продължение на една нощ с етанол и накрая се суши под висок вакуум до постоянно тегло. Анализът показва 59,3% свързване на активното вещество.

Пример 2. Получаване на полистиролсулфонат на 4-/3-етил/3-(пропилсулфинил)-пропил/амино/-2-хидроксипропокси/-бензонитрил. Към разтвор на 4-/3-етил/3-(пропилсулфинил)-пропил/амино/-2-хидроксипропокси/-бензонитрил x HCl (5.5 г) в етанол и вода (1:1) (30 мл) при бъркане се прибавя натриев полистиролсулфонат (5 г) при стайна температура. След 30 мин смолестият продукт се филтрира и се промива с етанол и вода (1:1) трикратно, суши се под висок вакуум до постоянно тегло. Анализът показва 32% свързване на активното вещество.

Пример 3. Получаване на 4-/3-етил/3-(пропилсулфинил)пропил/амино-2-хидроксипропокси/-бензонитрил. В 50 мл етанол се смесват 2,45 г 4-/3-етил/3-(пропилтио)пропил/амино/-2-хидроксипропокси/-бензонитрил и 1,4 г р-толуолсулфонова киселина. Сместа се охлажда до $-10^{\circ}C$ и на малки порции се прибавя 1,7 г м-хлорпербензоена киселина. Сместа се бърка половин час при $-10^{\circ}C$ и един час при стайна температура, след което се изпарява. Остатъкът се разтваря в дихлорметан и се промива с три порции натриев карбонат и два пъти с вода и след това се суши над натриев сулфат, филтрира се и се изпарява. Остатъкът, представляващ 2,3 г жълто масло, се пречиства чрез колонна хроматография. Добивът е: 1,4 г от горното съединение.

ЯМР: ^{13}C в $CDCl_3$: 11.21, 11.33, 13.11, 16.02, 20.30, 20.43, 47.41, 47.45, 49.69, 49.95, 52.18, 52.41, 54.29, 54.41, 56.06, 56.09, 66.08,

70.41, 70.49, 103.76, 115.09, 118.83, 133.62, 161.88
ррм.

Пример 4. Получаване на 4-/3-/етил/3-
(пропилсулфинил)пропил/амино/-2(R)-хидрок-
сипропокси/-бензонитрил. Окисляването на 4-
/3-/етил/3/(пропилтио)пропил/амино/-2(R)-хид-
роксипропокси/бензонитрил с m-хлорпербензо-
ена киселина се провежда, както е описано в
пример 3 за стереоизомерната смес.

$$[\alpha]_D^{20} - 18.6^0 \text{ (C 1.0, CH}_3\text{OH)}$$

ЯМР: ^{13}C в CDCl_3 : 11.35, 11.47, 13.30,
16.24, 20.47, 20.62, 47.59, 47.63, 49.83, 50.12,
52.30, 52.57, 54.53, 54.66, 56.28, 56.31, 66.13,
70.52, 70.60, 104.08, 115.24, 119.02, 133.85, 162.0
ррм.

Пример 5. Получаване на 4-/3-/етил/3-
(пропилсулфинил)пропил/амино/-2(S)-хидрок-
сипропокси/-бензонитрил. Работи се, както е
описано в примери 3 и 4. Горното съединение
се получава аналогично по метода, описан в
пример 4 и пример 3. $[\alpha]_D^{20} + 18.0^0$ (C 1.0,
 CH_3OH).

ЯМР: ^{13}C в CDCl_3 : 11.31, 11.43, 13.26,
16.18, 20.41, 20.57, 47.53, 47.58, 49.8, 50.08, 52.26,
52.53, 54.48, 54.61, 56.22, 56.24, 66.09, 70.48,
70.57, 104.0, 115.20, 118.97, 133.79, 161.96 ррм.

Всеки от изомерите, получен в пример 4
или 5, може да замени стереоизомерната смес,
използвана в примерите 1 и 2.

Пример 6. Получаване на 4-/3-/етил/3-
((S^*) -пропилсулфинил)пропил/амино/2-(R)-
хидроксипропокси/-бензонитрил.

а/ Етил (3-(S^*)-пропилсулфинил)пропила-
мин. Получен на горещо разтвор от 27.2 г (0.1
мол) (-)-1,3,2-диоксафосфоринан-5,5-диметил-
2-хидрокси-4-(2-метоксифенил)-2-окис и 17.73 г
(0.1 мол) рацемичен етил (3-пропилсулфонил)-
пропиламин в 750 мл ацетон и 32.5 мл метанол
се оставя да се охладят до стайна температура.
Получават се 23.9 г кристален продукт. Опитът
се повтаря, като се работи с 0.25 молни коли-

чества, при което се добиват 53.0 г кристали.
Събраните количества се прекристализират
петкратно из ацетон-метанол, като накрая се
получава 8.95 г сол.

Разтвор на 15.06 г (0.0392 мол) триокти-
ламин в дихлорметон се разклаща с 19.6 мл 2
М хлороводородна киселина. Фазите се разде-
лят и органичният слой се промива с вода. Ор-
ганичната фаза, която съдържа триоктиламони-
евия хлорид, се бърка 90 мин с разтвор на 8.8 г
(0.0196 мол) от посочената сол, разтворена във
вода. Фазите се разделят и органичният слой се
промива с вода. Събраните водни фази се про-
миват с дихлорметан и се докарват до рН 11.5
с 10 М разтвор на натриева основа. След чети-
рикратно екстрахиране с дихлорметан се полу-
чават 2.3 г от лявовъртяща аминова база, озна-
чена $S^* / [\alpha]_D^{20} - 8.0^0$ (C = 1, CH_3OH).

ЯМР ^{13}C (като сол с (-)-1,3,2-диоксафос-
форинан-5,5-диметил-2-хидрокси-4-(2-метокси-
фенил)-2-окис), в 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,
109.69, 119.69, 126.42, 126.50, 128.33, 128.93,
155.83.

б/ (R)-4-(оксиранилметокси)-бензонит-
рил. Разтвор на 2.71 г (2S)-1-(4-цианофенокси)-
3-метансулфонил оксипропан-2-ол в 40 мл 1,2-
диметоксиетан се разбърква с 1.0 г прахообраз-
на натриева основа при стайна температура в
продължение на 22 часа. Прибавя се 10 мл на-
ситен разтвор на натриев хлорид и сместа се ек-
страхира двукратно с етер. След промиване с
5%-ен разтвор на натриев бикарбонат, сушене
над магнезиев сулфат, филтриране и изпарява-
не се получават 1.76 г кристален продукт с т.т.
67.5 ^0C .

$$[\alpha]_D^{20} - 14.7^0 \text{ (C = 1, ацетон)}$$

ЯМР: ^{13}C в CDCl_3 : 44.40, 49.71, 69.02,
104.59, 115.34, 118.95, 133.98, 161.66 ррм.

в/ 4-/3-/етил/3-((S^*)-пропилсулфи-

нил)пропил/амино-2(R)-хидроксипропокси/-бензонитрил.

Смес от 3 г етил (3-(S^{*})-пропилсулфинил)пропиламин и 3.18 г (R)-4-(оксиранилметокси)-бензонитрил се кипят на обратен хладник 16 ч в 25 мл изопропилов алкохол. След изпаряването на разтворителя суровият продукт се разтваря в 2 М хлороводородна киселина, промива се с етер, разтворът се алкализира до рН 11.5 с 2 М натриева основа и се екстрахира с дихлорметан. След изпаряване на органичната фаза се получават 6.11 г маслообразен продукт.

ЯМР: ¹³C в 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.

Пример 7. Получаване на 4-/3-/етил/3-((R^{*})-пропилсулфинил)пропил/амино-2(S)-хидроксипропокси/-бензонитрил.

а/ Етил(3-(R^{*})-пропилсулфинил)пропиламин. При разделяне на рацемичния етил (3-пропилсулфинил)пропиламин с (+)-1,3,2-диоксафосфоринан-5,5-диметил-2-хидрокси-4-(2-метоксифенил)-2-окси, както е описано в пример 1а, се получава дясновъртяща аминокиселинна база. Съединението, означено като R^{*} има следните характеристики: $\alpha / \alpha_D^{20} + 7.6^0$ (C = 1, метилов алкохол)

ЯМР: ¹³C (като сол с (+)-1,3,2-диоксафосфоринан-5,5-диметил-2-хидрокси-4-(2-метоксифенил)-2-окис) в CDCl₃: 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, 77.49, 109.73, 119.81, 126.54, 126.62, 128.44, 129.06, 155.95.

б/ (S)-4-(оксиранилметокси)-бензонитрил. От 2.7 г (2R)-1-(4-цианофенокси)-3-метонсулфонил-оксипропан-2-ол, както е описано в пример 6б/, се получават 1.75 г кристален продукт с т.т. 68.0⁰C / $\alpha / \alpha_D^{20} + 14.5^0$ (C = 1, ацетон).

ЯМР: ¹³C в CDCl₃: 44.21, 49.58, 68.90,

104.25, 115.20, 118.86, 133.80, 161.53.

в/ 4-/3-/етил/3-((R^{*})-пропилсулфинил)пропил/амино-2(S)-хидроксипропокси/-бензонитрил. Смес от 2.3 г етил (R^{*})-3-пропилсулфинил/пропиламин и 3,18 г (S)-4-(оксиранилметокси)-бензонитрил в 19 мл изопропилов алкохол се нагрива на обратен хладник 16 часа и след това се обработва, както е описано в пример 6 в/, за да се получат 4.1 г маслообразен продукт.

$\alpha / \alpha_D^{20} + 26.5^0$ (C = 1, метилов алкохол).

ЯМР: ¹³C в CDCl₃: 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, 118.78 133.5, 161.86.

Пример 8. 4-/3-/етил/3-((R^{*})-пропилсулфинил)пропил/амино-2(R)-хидроксипропокси/-бензонитрил. Смес от 2.3 г етил/ (R^{*})-3-пропилсулфинил/пропиламин и 2.5 г (R)-4-(оксаранилметокси)-бензонитрил се нагрива 16 часа в 19 мл изопропилов алкохол, както е описано в пример 6 в/. След доработване по обичайния начин се получават 4.27 г маслообразен продукт.

$\alpha / \alpha_D^{20} - 13.4^0$ (C = 1, метилов алкохол).

ЯМР: ¹³C в CDCl₃: 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.

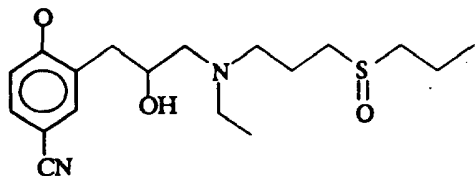
Пример 9. 4-/3-/етил/3-((S^{*})-пропилсулфинил)пропил/амино-2 (S)-хидроксипропокси/-бензонитрил. Смес от 2.3 г етил(3-(G^{*})-пропилсулфинил)пропиламин и 2.5 г (S)-4-(оксаранилметокси)-бензонитрил в 19 мл изопропилов алкохол се нагрива 24 часа на обратен хладник, както е описано в пример 6 в/. След обработване по обичайния начин се получават 3.65 г маслообразен продукт.

$\alpha / \alpha_D^{20} + 11.1^0$ (C = 1, метилов алкохол).

ЯМР: ¹³C в 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, 215.33, 119.06, 133.86, 162.11.

Патентни претенции

1. Метод за получаване на сол на съединението 4-/3-етил/3-(пропилсулфинил)пропил/амино/2-хидроксипропокси/-бензонитрил с формула



С полистиролсулфонова киселина, като съединението е под формата на стереоизомерна смес или на самия част стереоизомер, характеризиращ се с това, че съединение с формула I взаимодейства с полистиролсулфонова киселина.

2. Метод съгласно претенция 1, характеризиращ се с това, че полистиролсулфовата киселина е под формата на ситни частички.

3. Метод съгласно претенция 2, характеризиращ се с това, че ситните частички от полистиролсулфонова киселина са или под формата на киселина или под формата на сол с ме-

тален йон, подходящ за йонообменна реакция, и се прибавят към разтвор на съединението с формула I в подходяща реакционна среда.

4. Метод съгласно претенция 2, характеризиращ се с това, че ситните частички от полистиролсулфонова киселина са под формата на сол с метален йон, подходящ за йонообменни реакции, и се поставя в колоната за йонообмен и към колоната се прилага съединението с формула I под формата на подходяща сол в разтвор.

5. Метод за предпазване или намаляване на сърдечна аритмия в млекопитаещи организми, включително при хора, характеризиращ се с това, че за лечение се прилага ефективно количество от солта, получена съгласно претенция 1.

6. Приложение на солта, получена съгласно претенция 1, като антиаритмично средство.

Литература

1. PCT - WO 89/05794.

Издание на Института за изобретения и рационализации
София - 1156, бул. "Г. М. Димитров" № 52-Б

Експерт: В.Терзиева

Редактор: В.Алтаванова

Пор.№ 35946

Тираж:40

PM