

(19)



(10) **LT IP1724 A**

(12) **PARAIŠKOS APRAŠYMAS**

- (21) Paraiškos numeris: **IP1724** (51) Int. Cl. (2006): **A61K 31/275**
A61K 31/74
A61K 47/48
A61P 9/00
C07C 317/00
C08F 8/00
- (22) Paraiškos padavimo data: **1993 12 30**
- (41) Paraiškos paskelbimo data: **1995 07 25**
- (62) Paraiškos, iš kurios dokumentas išskirtas, numeris: —
- (86) Tarptautinės paraiškos numeris: —
- (86) Tarptautinės paraiškos padavimo data: —
- (85) Nacionalinio PCT lygio procedūros pradžios data: —
- (30) Prioritetas: **8902236, 1989 06 20, SE**
PCT/SE90/00437, 1990 06 19, SE
5010861, 1991 12 19, SU
- (71) Pareiškėjas:
AB Haessle, , S-431 83 Moelndal, SE
- (72) Išradėjas:
Kjell Hjalmar ANDERSSON, SE
Roger SIMONSSON, SE
- (74) Patentinis patikėtinis/atstovas:
Marius JAKULIS - JASON, AAA Baltic Service Company, J.Jasinskio g. 16A,
LT-01112 Vilnius, LT

- (54) Pavadinimas:
Polistirolsulfonatas, jo gavimo būdas ir panaudojimas
- (57) Referatas:
—

NAUJAS POLISTIROLSULFONATAS

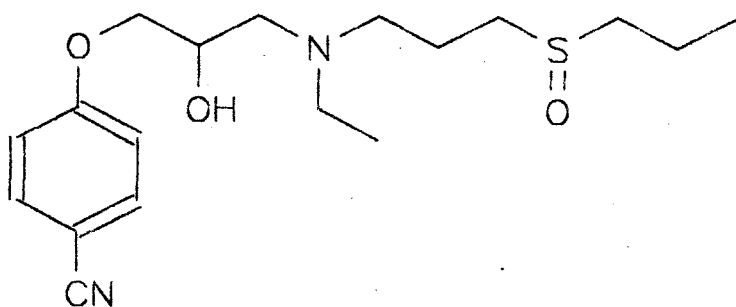
Išradimo sritis

Išradimas susijęs su nauju polistirolsulfonatu, jo gavimo būdu ir jo naudojimu.

Konkrečiai šis išradimas susijęs su junginio 4- [3- [etil[3- (propilsulfinil)- propil] amino]- 2- hidroksipropoksi]- benzonitrilo druska su polistirolsulfono rūgštimi, jos gavimu ir naudojimu.

Išradimo esmė

Mūsų ankstesnė patentinė paraiška PCT/ SE88/ 00691, paduota 1988 m. gruodžio 20 d. ir skelbta po šios paraiškos padavimo datos, siejasi su grupe naujų junginių, kurie yra naudingi ūmių ir ilgai besitęsiančių įvairios etiologijos širdies aritmijų gydymui. Tarp junginių, įtrauktų į grupę junginių, minimų paraiškoje, yra junginys 4- [3- [etil[3- (propilsulfinil)propil] amino]- 2- hidroksipropoksi]- benzonitrilas, turintis sekančią formulę (I):



(I)

kuris gali būti gautas tiek stereoizomerinio mišinio, tiek skirtingų stereoizomerų forma, pavyzdžiui:

- 4- [3- [etil[3- (propilsulfinil)propil] amino]- 2(R)- hidroksipropoksi]- benzonitrilas,
4- [3- [etil[3- (propilsulfinil)propil] amino]- 2(S)- hidroksipropoksi]- benzonitrilas.

Stereoizomerinis mišinys, taip pat kaip ir aukščiau minėti gryni stereoizomerai, gali būti gaunamas, oksiduojant atitinkamą 4- [3- [etil[3- (propiltio)propil] amino]-2- hidroksi] - benzonitrilą su m-chlorperbenzoine rūgštimi arba analogiškai kaip metoduose, aprašytuose aukščiau minėtoje patentinėje paraiškoje arba *laukiančioje sprendimo, paduotoje tą pačią dieną paraiškoje, mūsų kodas H 1037*.

Junginys pagal formulę I pagal savo prigimtį yra aliejus.

Išradimas

Buvo nustatyta, kad junginio pagal formulę I druska su polistirolsulfono rūgštimi yra vertingas naujas produktas, turintis tą patį bazinį antiaritminį poveikį, kaip ir junginys pagal formulę I, bet esantis kietu pavidalu.

Tuo būdu šis išradimas yra susijęs su junginio pagal formulę I druska su polistirolsulfono rūgštimi.

Pagal vieną išradimo įgyvendinimo variantą, junginio pagal formulę I druska yra stereoizomerinio mišinio forma.

Pagal kitą šio išradimo įgyvendinimo variantą, junginys pagal formulę I yra viena iš grynų stereoizomerų forma.

Papildomai prie anksčiau minėtų dviejų stereoizomerų, pridedami žemiau sekantys stereoizomerų pavyzdžiai:

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

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

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

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

Šis išradimas taip pat susijęs su druskos pagal esamą išradimą gavimo būdu. Šio proceso metu junginys pagal anksčiau minėtą formulę I reaguoja su polistirolsulfono rūgštimi.

Polistirolsulfono rūgštis verčiau naudotina mažų dalelių forma.

Paprastai polistirolsulfono rūgštis yra susijusi su divinilbenzolu, pageidautinas sujungimo laipsnis yra 2-10 %.

Pagal vieną išradimo įgyvendinimo variantą, druska gaunama polistirolsulfono rūgšties mažas dalelytes, esančias rūgšties (H^+) arba druskos, su metalo jonu, tinkančiu jonų mainų reakcijoms, t.y. Na^+ , K^+ arba Ca^{2+} , jonų pavidalu, pridedant į

junginio pagal formulę I tirpalą arba aukščiau minėtos atitinkamos druskos tirpalą, esant atitinkamai reakcijos terpei.

Pagal kitą išradimo įgyvendinimo variantą, druska gaunama polistirolsulfono rūgšties mažas daleles druskos su metalo jonu, tinkančiu jonų pakaitų reakcijoms, pavidale, patalpinant į kolonėlę jonų mainų reakcijoms ir pridėdant į kolonėlę atitinkamą junginio pagal formulę I druskos tirpalą.

Be to, išradimas siejasi su metodu, apsaugančiu ar sumažinančiu širdies aritmijas žinduoliams, įskaitant žmogų, kuris apima skyrimą reikalaujančiam tokio gydymo tiriamajam efektyvaus kiekio junginio pagal formulę I druskos su polistirolsulfono rūgštimi.

Be to, išradimas dar siejasi su junginio pagal formulę I druskos su polistirolsulfono rūgštimi kaip vaisto, ypač antiaritminio preparato, naudojimu.

Taip pat išradimas siejasi su junginio pagal formulę I druskos su polistirolsulfono rūgštimi naudojimu vaistų, veikiančių antiaritmiškai, gamybai.

Sekantys neapribojantys pavyzdžiai toliau iliustruoja išradimą.

1 Pavyzdys

4- [3- [etil[3- (propilsulfinil)- propil] amino]- 2- hidroksipropoksi]- benzonitrilo polistirolsulfonatas

I maišomą 4- [3- [etil[3- (propilsulfinil)- propil] amino]- 2- hidroksipropoksi]- benzonitrilo 92.28 g tirpalą metanolyje (900 ml) 0° C temperatūroje, azoto atmosferoje, pridėta polistirolsulfono rūgšties (63.15 g) . Maišyta 18 valandų. Derva filtruota, praplauta metanoliu (500 ml), ekstrahuota etanoliu Soksleto ekstraktoriuje kambario temperatūroje per naktį ir pabaigoje išdžiovinta vakuume iki pastovaus svorio. Analizė parodė 59.3% surištos aktyvios medžiagos.

2 Pavyzdys

4- [3- [etil[3- (propilsulfinil)- propil] amino]- 2- hidroksipropoksi]- benzonitrilo polistirolsulfonatas

I išmaišytą 4- [3- [etil[3- (propilsulfinil)- propil] amino]- 2- hidroksipropoksi]- benzonitrilą x HCl (5.5 g) etanolyje : vandenyje (1:1) (30 ml) kambario temperatūroje pridėta natrio polistirolsulfonato (5 g) . Po 30 minučių derva filtruota ir praplauta etanoliu: vandeniu (1:1) tris kartus, išdžiovinta vakuume iki pastovaus svorio.

Analizė parodė 32 % surištos aktyvios medžiagos.

3 Pavyzdys

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

2.45 g 4- [3- [etil[3- (propiltio)- propil] amino]- 2- hidroksipropoksi]- benzonitrilo ir 1.4 g p-toluolsulfono rūgšties maišyti 50-yje ml etanolo. Mišinys atšaldytas iki -10° C ir mažomis porcijomis pridėta 1.7 g m-chlorperbenzoinės rūgšties. Mišinys maišytas

0.5 valandos -10°C temperatūroje ir vieną valandą kambario temperatūroje ir tada išgarintas. Liekanos ištirpintos dichlormetane ir praplautos trimis natrio karbonato porcijomis ir du kartus vandeniu, ir po to džiovintos virš natrio sulfato, filtruotos ir išgarintos. Liekanos, 2.3 g geltono aliejaus išgrynintos chromatografijos kolonėle. Išeiga sudarė 1.4 g pagrindinio junginio.

BMR: ^{13}C , esantis 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 "mln. dalių"

4 Pavyzdys

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

4- [3- [etil[3- (propiltio)- propil] amino]- 2(R)- hidroksipropoksi]- benzonitrilo oksidacija su m-chlorperbenzoine rūgštimi atlikta taip, kaip aprašyta stereoizomeriniam mišiniui 3 pavyzdyje.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} - 18.6^{\circ}$ (C 1.0, CH_3OH)

BMR: ^{13}C , esantis 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 "mln. dalių"

5 Pavyzdys

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

Pagrindinis junginys gautas analogiškai kaip metoduose, aprašytuose 3 ir 4 pavyzdžiuose. $[\alpha]_D^{20} + 18.0^\circ$ (C 1.0, CH₃OH)

BMR: ¹³C, esantis CDCl₃; 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 "mln. dalių"

Bet kuris iš izomerų, gautas pagal 4 ir 5 pavyzdžius, gali pakeisti stereoizomerinį mišinį, naudotą 1 ir 2 pavyzdžiuose.

6 Pavyzdys

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

a) Etil (3- (S*)- propilsulfinil)propilaminas

Karštas 27.2 g (0.1mol) (-)- 1,3,2-dioksafosforinan- 5,5- dimetil- 2- hidroksi-4- (2- metoksifenil)-2 -oksido ir 17.73 g (0.1 mol) raceminio etil (3- propilsulfinil)- propilamino tirpalas 750-yje ml acetono ir 32.5 ml metanolio aušintas iki kambario temperatūros, ko pasėkoje gauta 23.9 g kristalinės medžiagos. Eksperimentas pakartotas, esant 0.25 mol koncentracijai, tuomet išeiga sudarė 53.0 g kristalų. Sudėtinį rinkinį penkis kartus perkristalino iš acetonmetanolio, galutinė išeiga sudarė 8.95 g druskos.

15.06 g (0.0392 mol) trioktilamino tirpalo dichlormetane maišyta su 19.6 ml 2M druskos rūgštimi. Fazėms išsiskyrus, organinis sluoksnis išplautas vandeniu.

Organinė fazė, dabar susidedanti iš trioktilamonio chlorido, maišyta 90 minučių su 8.8 g (0.0196 mol) anksčiau minėtos druskos tirpalu vandenyje. Fazėms išsiskyrus, organinis sluoksnis išplautas vandeniu. Sudėtinės vandens fazės išplautos dichlormetanu, po to su 10 M natrio hidrochloridu pasiektas pH 11.5. Keturis kartus atlikus ekstrahavimą dichlormetanu, gauta išeiga 2.3 g kairiosios amino bazės, sutartinai žymimos $S^* [\alpha]_D^{20} - 8.0^0$ ($c = 1, CH_3OH$).

^{13}C BMR (kaip druska, turinti (-) -1, 3, 2,- dioksafosforinan- 5,5- dimetil- 2- hidroksi- 4- (2- metoksifenil)- 2- oksidą); esanti $CDCl_3$: 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- (oksiranilmetoksi)- benzonitrilas

2.71 g (2S) -1- (4-cianofenoksi) -3- metansulfoniloksipropan- 2- olo tirpalas sumaišytas 40-yje ml 1.2 -dimetoksietano su 1.0 g natrio hidroksido miltelių ir maišytas kambario temperatūroje 22 valandas. Pridėta 10 ml prisotinto natrio chlorido tirpalo, ir mišinys du kartus ekstrahuotas eteriu. Išplovus 5% natrio hidrokarbonatu, išdžiovinus virš magnio sulfato, nufiltravus ir išgarinus, gauta 1.76 g kristalinės medžiagos, kurios lydymosi temperatūra $67.5^0 C$, $[\alpha]_D^{20} - 14.7^0$ ($c = 1$, acetonas).
BMR: ^{13}C , esantis $CDCl_3$: 44.40, 49.71, 69.02, 104.59, 115.34, 118.95, 133.98, 161.66 "mln. dalių".

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

3 g etil [3- (S*)- propilsulfinil) propilamino ir 3.18 g (R)- 4- (oksiranilmetoksi) - benzonitrilo mišinys virintas su atgaliniu šaldytuvu 16 valandų 25-iuose ml izopropilo alkoholio. Išgarinus tirpiklį, nuosėdos ištirpintos 2-uose M druskos rūgšties, išplautos eteriu, tirpalo pH pakeltas iki 11.5 su 2 M natrio hidroksidu ir ekstrahuotas dichlormetanu. Išgarinus organinę fazę, gauta 6.11 g aliejaus, ^{13}C BMR, esantis 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 "mln. dalių".

7 Pavyzdys

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

a) Etil (3- (R*)- propilsulfinil) propilaminas

Suskaidžius raceminį etil (3- propilsulfinil) propilaminą su (+) -1, 3, 2- dioksafosforinan- 5,5- dimetil- 2- hidroksi-4- (2- metoksifenil)- 2-oksida analogiškai kaip 1a pavyzdyje, gauta dešinioji amino bazė. Šis junginys, sutartinai pažymėtas R*, turi sekančius duomenis: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} + 7.6^{\circ}$ ($c = 1, \text{CH}_3\text{OH}$).

^{13}C BMR (kaip druska, turinti (+) -1, 3, 2,- dioksafosforinan- 5,5- dimetil- 2- hidroksi- 4- (2- metoksifenil)- 2- oksida); esantis 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.

b) (S) -4- (oksiranilmetoksi)- benzonitrilas

Iš 2.7 g (2R)-1-(4-cianofenoksi)-3- metansulfoniloksipropan-2-olo analogiškai kaip 6 b pavyzdyje, gauta 1.75 g kristalinės medžiagos; lydymosi taškas 68.0°C ; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} + 14.5^{\circ}$ ($c = 1$, acetonas)

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

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

2.3 g etil [(R*)-3- propilsulfinil] propilamino ir 3.18 g (S) -4-(oksiranilmetoksi)-benzonitrilo mišinys 19-oje ml izopropilo alkoholio virintas su atgaliniu šaldytuvu 16 valandų, toliau apdirbtas analogiškai kaip 6 c pavyzdyje ir gauta išeiga 4.1 g aliejaus; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} + 26.5^{\circ}$ ($c = 1$, CH_3OH).

^{13}C BMR, esantis 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.

8 Pavyzdys

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

2.3 g etil [(R*)- 3 propilsulfinil] propilamino ir 2.5 g (R) -4-(oksiranilmetoksi)-benzonitrilo mišinys virintas su atgaliniu šaldytuvu 16 valandų 19-oje ml izopropilo alkoholio, analogiškai kaip 6 c pavyzdyje. Atlikus tradicinę apdirbimo procedūrą, gauta 4.27 g aliejaus; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} - 13.4^{\circ}$ ($c = 1$, CH_3OH).

^{13}C BMR, esantis 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.

9 Pavyzdys

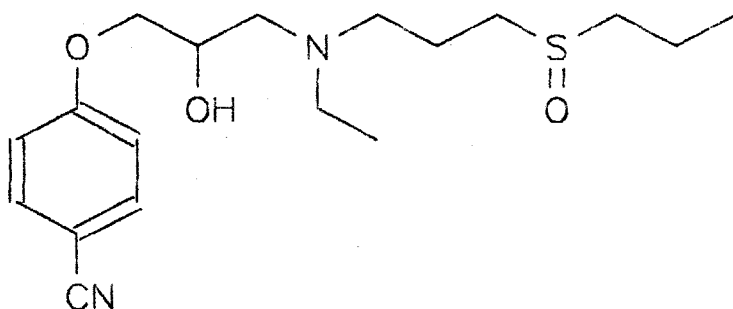
4- [3- [etil [3- ((S*)- propilsulfinil) propil] amino] -2(S)-hidroksipropoksi]-benzonitrilas

2.3 g etil (3- (S*)- propilsulfinil) propilamino ir 2.5 g (S)-4- (oksiranilmetoksi) -benzonitrilo mišinys 19-oje ml izopropilo alkoholio virintas su atgaliniu šaldytuvu 24 valandas, analogiškai kaip 6 c pavyzdyje. Atlikus tradicinę apdirbimo procedūrą, gauta 3.65 g aliejaus; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} + 11.1^\circ$ (c= 1, CH_3OH).

^{13}C BMR, esantis 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.

IŠRADIMO APIBRĖŽTIS

1. Junginio 4-[3- [etil[3- (propilsulfinil)- propil] amino]- 2- hidroksipropoksi]- benzonitrilo, pagal formulę I



(I)

ir polistirolsulfono rūgšties druska, be to šis junginys yra stereoizomerinio mišinio arba gryno stereoizomero forma.

2. Druska, pagal 1.p *besiskirianti* tuo, kad formulės I junginys yra stereoizomerinio mišinio forma.

3. Druska, pagal 1 p. *besiskirianti* tuo, kad formulės I junginys yra vieno iš sekančių grynų izomerų pavidalu:

- 4-[3- [etil [3- (propilsulfinil) propil] amino] -2 (R)- hidroksipropoksi]- benzonitrilas,
- 4- [3- [etil [3- (propilsulfinil) propil] amino] -2 (S) -hidroksipropoksi]- benzonitrilas,.
- 4- [3- [etil [3- ((R^{*}) - propilsulfinil) propil] amino] -2(R) -hidroksipropoksi]- benzonitrilas,
- 4- [3- [etil [3- ((S^{*}) - propilsulfinil) propil] amino] -2(R) -hidroksipropoksi]- benzonitrilas,

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

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

4. Druskos gavimo būdas, kaip apibrėžta bet kuriame iš 1-3 punktų, *besiskiriantis* tuo, kad vykdoma susijungimo reakcija, kurioje junginys pagal formulę I, aprašytas 1 punkte, reaguoja su polistirolsulfono rūgštimi.

5. Polistirolsulfonato pagal 4.p. gavimas, *besiskiriantis* tuo, kad polistirolsulfono rūgštis yra mažų dalelių forma.

6. Polistirolsulfonato pagal 5 p. gavimas, *besiskiriantis* tuo, kad polistirolsulfono rūgštis mažos dalelės tiek rūgštis, tiek druskos su metalo jonais, tinkančiais jonų mainų reakcijoms, forma pridedama į junginio pagal formulę I tirpalą, esant atitinkamai reakcijos terpei.

7. Polistirolsulfonato pagal 5 p. gavimas, *besiskiriantis* tuo, kad polistirolsulfono rūgštis mažos dalelės druskos su metalo jonais, tinkančiais jonų mainų reakcijoms forma, yra patalpinamos į jonų mainų reakcijų kolonėlę, ir į kolonėlę įpilamas junginio pagal formulę I atitinkamos druskos tirpalas.

8. Metodas, apsaugantis ar sumažinantis širdies aritmijas žinduoliams, įskaitant žmogų, *besiskiriantis* efektyvaus kiekio druskos, pateiktos bet kuriame iš punktų 1-3 paskyrimu tokio gydymo reikalingam tiriamajam.

9. Druskos, pateiktos bet kuriame iš punktų 1-3, vartojimas kaip vaisto, konkrečiai kaip antiaritminio junginio.

10. Druskos, pateiktos bet kuriame iš punktų 1-3, vartojimas vaistų su antiaritminiu poveikiu gamybai.