

(19)



(10) **LT IP1727 A**

(12) **PARAIŠKOS APRAŠYMAS**

(21) Paraiškos numeris: **IP1727**

(51) Int. Cl. (2006): **A61K 31/275**
A61P 9/00
C07C 317/00

(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: **8902237, 1989 06 20, SE**
PCT/SE90/00438, 1990 06 19, SE
5010868, 1991 12 19, SU

(71) Pareiškėjas:
AB Haessle, , S-431 83 Moelndal, SE

(72) Išradėjas:
Knut Olle Seved ALMGREN, SE
Bernt Goeran Duke DUKER, SE
Bo Robert LAMM, SE
Gert Christer STRANDLUND, SE
Kjell Hjalmar ANDERSSON, SE

(74) Patentinis patikėtinis/atstovas:
Marius JAKULIS - JASON, AAA Baltic Service Company, J.Jasinskio g. 16A,
LT-01112 Vilnius, LT

(54) Pavadinimas:

Nauji stereoizomerai

(57) Referatas:

—

NAUJI STEREOIZOMERAI

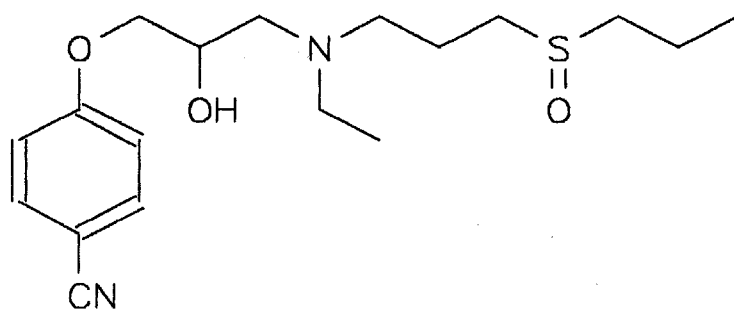
Išradimo sritis

Išradimas susijęs su naujais junginio 4- [3- [etil[3- (propilsulfinil)- propil] amino]- 2- hidroksipropoksi]- benzonitrilo stereoizomerais, jų gavimo būdu 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, naudingų įvairios etiologijos ūmių ir ilgai besitęsiančių širdies aritmijų gydymui.

Tarp įtrauktų į minimų paraiškoje junginių grupę yra junginys 4-[3- [etil[3- (propilsulfinil)- propil] amino]- 2- hidroksipropoksi]- benzonitrilas, turintis sekančią formulę (I):



(I)

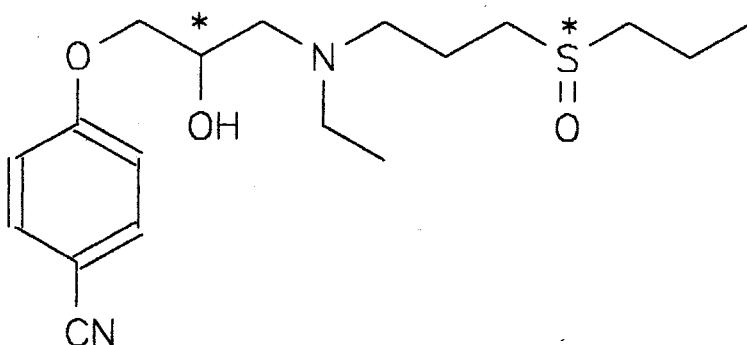
kuris gaunamas tiek stereoizomerinio mišinio, tiek skirtingų izomerų forma; sekantys du stereoizomerai minimi ankstesnėje paraiškoje:

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

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

Išradimas

Junginys pagal formulę I turintis du chiralinius centrus (*)



(I)

Buvo nustatyta, kad minėto junginio pagal formulę I stereoizomerai, t.y.

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,

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

ir jų farmaciškai priimtinos druskos

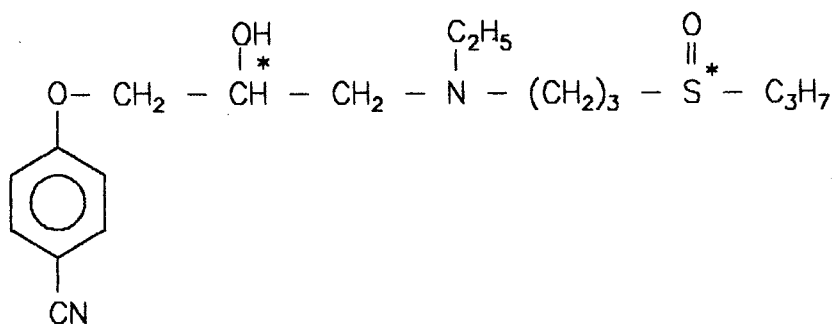
yra vertingi nauji produktai, tinkami įvairios etiologijos ūmių ir ilgai besitęsiančių širdies aritmijų gydymui.

Yra tikslinga sintetinti tokius antiaritminius preparatus, kurie pasižymėtų mažesniais pašaliniais efektais, negu dabar esantys antiaritminiai vaistai. Pavyzdžiui, junginiai neturėtų pasižymėti neigiamu inotropiniu poveikiu, junginiai netgi galėtų turėti teigiamą inotropinį poveikį. Be to, junginių antiaritminis poveikis neturi būti lydimas centrinės nervų sistemos ir gastrointestinių reiškinių.

Pagal šį išradimą stereoizomerai gali būti vartojami gydymui grynų stereocheminių formų pavidalu.

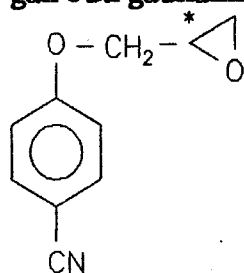
Šis išradimas taip pat siejasi su minimų išradimo izomerų gavimo procesais.

A. Junginiai su formule



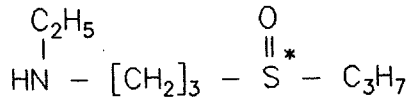
(I)

gali būti gaunami, reaguojant junginiui pagal formulę



(II)

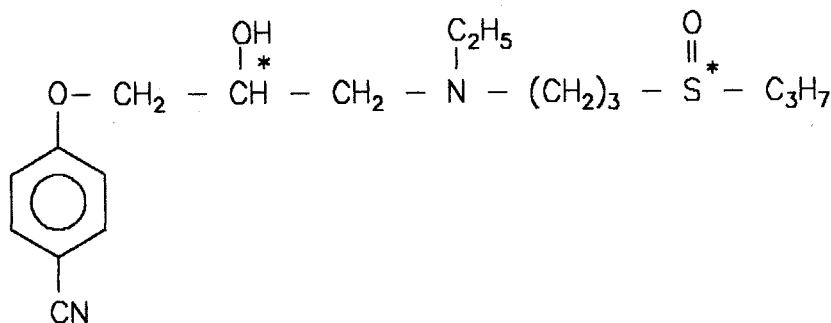
su junginiu pagal formulę



(III)

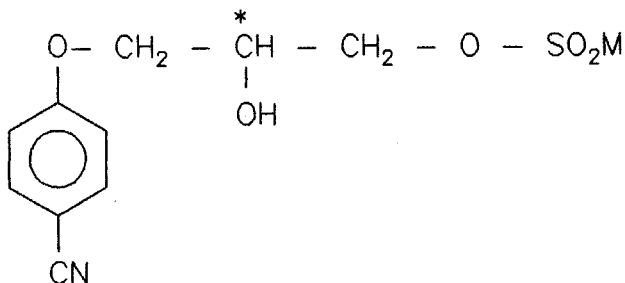
Reakcija paprastai atliekama atitinkamame tirpiklyje, tokiam kaip izopropanolis arba N,N-dimetilformamidas. Mišinys turi būti šildomas 40 -100 °C temperatūros intervale, kol reakcija yra užbaigiama. Po to produktas išskiriamas bendrai priimtais metodais;

B. Junginys pagal formulę



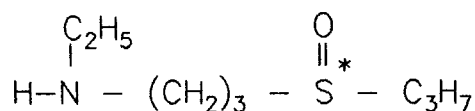
(I)

gali būti gaunamas, reaguojant junginiui pagal formulę



(IV)

kur M yra metilo arba 4-metil - fenilo likutis, su junginiu pagal formulę



(V)

Reakcija paprastai atliekama atitinkamame organiniame tirpiklyje, tokia kaip acetonitrilas arba N,N-dimetilformamidas. Prie mišinio pridedama tinkama organinė ar neorganinė bazė, tokia kaip trietilaminas ar kalio karbonatas. Mišinys kaitinamas iki 90 - 100 °C temperatūros, kol reakcija baigiama. Po to produktai išskiriami ir išgryninami bendrai priimtais metodais.

Be to, išradimas siejasi su apsisaugojimo nuo širdies aritmijų ar jų sumažinimo metodu žinduoliams, tame tarpe ir žmonėms. Metodus apima junginio pagal formulę I stereoizomero ar jo farmaciškai priimtinių druskų, efektyvaus kiekio, reikalingo gydymui, paskyrimą tiriamajam.

Be to, išradimas dar siejasi su junginio pagal formulę I stereoizomerų ar jo farmaciškai priimtinių druskų vartojimu kaip vaisto, ypač kaip antiaritmiškai veikiančio preparato.

Taip pat išradimas siejasi su junginio pagal formulę I stereoizomerų naudojimu antiaritminio poveikio vaistų gamybai.

Sekantys neapribojantys pavyzdžiai toliau nušviečia išradimą.

DARBINIAI PAVYZDŽIAI

1 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 17.73g (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 53.0g 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 hidroksidu 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, CH₃OH).

¹³C BMR (kaip druska, turinti (-)-1, 3, 2,- dioksafosforinan- 5,5- dimetil- 2- hidroksi- 4- (2- metoksifenil)- 2- oksidą); esanti 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)- benzonitrilas

2.71 g (2S) -1- (4-cianofenoksi) -3- metansulfoniloksipropān- 2- olo tirpalas sumaišytas 40-yje ml 1.2 -dimetoksietano su 1.0 g natrio hidroksido miltelių ir paliktas kambario temperatūroje 22 valandoms. 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°C , $[\alpha]_{\text{D}}^{20} - 14.7^{\circ}$ ($c = 1$, 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-a valandų 25-iuose ml izopropilo alkoholio. Išgarinus tirpiklį, liekanos 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".

2 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 1 a pavyzdyje, gauta dešinioji amino bazė. Šis junginys, sutartinai pažymėtas R*, turi sekančius duomenis: $[\alpha]_D^{20} + 7.6^0$ (c= 1, CH₃OH).

¹³C BMR (kaip druska, turinti (+) -1, 3, 2,- dioksafosforinan- 5.5- dimetil- 2- hidroksi- 4- (2- metoksifenil)- 2- oksida); esantis 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, 77.45, 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- metansulfoniloksiopropan-2-olo, analogiškai kaip 1 b pavyzdyje, gauta 1.75 g kristalinės medžiagos; lydymosi taškas 68.0°C; $[\alpha]_D^{20} + 14.5^0$ (c= 1, acetonas)

¹³C BMR, esantis CDCl₃ : 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 (3 -(R*)- 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 1 c pavyzdyje ir gauta išeiga 4.1 g aliejaus; $[\alpha]_D^{20} + 26.5^0$ (c= 1, CH₃OH).

^{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.

3 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.

4 Pavyzdys

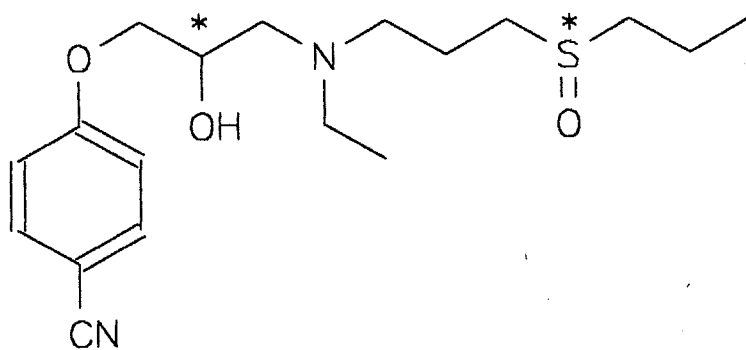
4- [3- [etil [3- ((S*)- propilsulfinil) propil] amino] -2(S) -hidroksipropoksi]-benzonitrilas

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 1 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. Junginys pagal formulę I



(I)

yra vieno iš nurodytų stereoizomerų forma:

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,

arba farmaciškai priimtinos jų druskos forma.

2. Junginys

4- [3- [etil [3- ((R^{*}) - propilsulfinil) propil] amino] -2(R) -hidroksipropoksi]-benzonitrilas, arba farmaciškai priimtina jo druska.

3. Junginys

4- [3- [etil [3- ((S*) - propilsulfinil) propil] amino] -2(R) -hidroksipropoksi]-benzonitrilas, arba farmaciškai priimtina jo druska.

4. Junginys

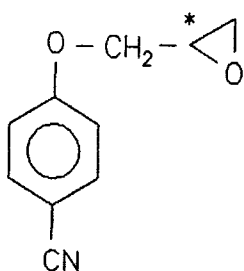
4- [3- [etil [3- ((R*) - propilsulfinil) propil] amino] -2(S) -hidroksipropoksi]-benzonitrilas, arba farmaciškai priimtina jo druska.

5. Junginys

4- [3- [etil [3- ((S*) - propilsulfinil) propil] amino] -2(S) -hidroksipropoksi]-benzonitrilas, arba farmaciškai priimtina jo druska.

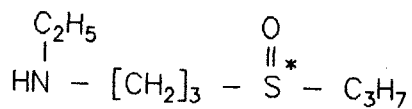
6. Junginio gavimo būdas, kaip apibrėžta punktu nuo 1 iki 5, *besikiriantis* tuo, kad apima

a) reakciją junginio pagal formulę



(II)

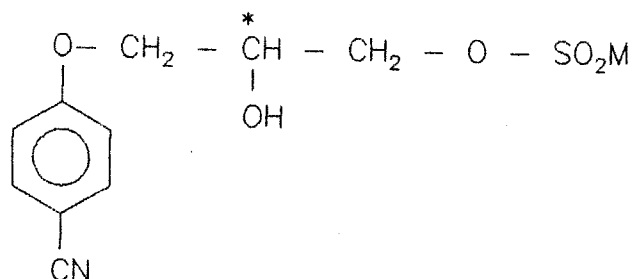
su junginiu pagal formulę



(III)

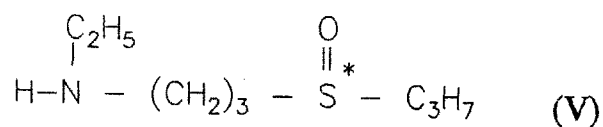
arba

b) reakciją junginio pagal formulę



(IV)

su junginiu pagal formulę



kur M yra metilo arba 4-metil - fenilo likutis.

7. Širdies aritmijos žinduoliams, tame tarpe ir žmonėms, gydymo būdas, *besiskiriantis* tuo, kad tokio gydymo reikalingam tiriamajam įvedama junginio, apibrėžto bet kuriame iš 1 - 5 punktų arba jo farmaciškai priimtinos druskos dozė, reikalinga terapiniam efektui pasiekti.

8. Junginys, pagal bet kurį iš punktų 1 - 5 vartotinas kaip vaistas.

9. Junginio pagal bet kurį iš punktų 1 - 5 panaudojimas prieš širdies aritmijas skirtų vaistų gavimui.