



СОЮЗ СОВЕТСКИХ  
СОЦИАЛИСТИЧЕСКИХ  
РЕСПУБЛИК

(19) **SU** (11) **1591805**

**A3**

(51)5 C 07 C 311/08, A 61 K 31/18

ГОСУДАРСТВЕННЫЙ КОМИТЕТ  
ПО ИЗОБРЕТЕНИЯМ И ОТКРЫТИЯМ  
ПРИ ГНТ СССР

# ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

## К ПАТЕНТУ

(21) 4202474/23-04

(22) 30.04.87

(31) 8610668

(32) 01.05.86

(33) GB

(46) 07.09.90. Бюл. № 33

(71) Пфайзер Лимитед (GB)

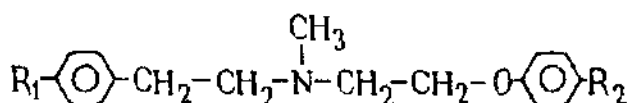
(72) Джон Эдмунд Эрроусмит, Питер  
Эдвард Кросс и Джоффри Нозль Томас  
(GB)

(53) 547.341.52(088.8)

(56) J.Med.Chem. 9,88(1966) pharma-  
cology and toxicology: Larsen, Lish,  
Nature 203, 1283, 1964.

(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ПРОИЗВОДНОГО  
СУЛЬФОНАМИДА

(57) Изобретение относится к получе-  
нию производного сульфонида, в част-  
ности 1-(4-метансульфонидафенокс)-  
2-[N-(4-метансульфонидафенил)-N-  
метиламино]-этана, который проявляет  
противоаритмическую активность. Цель -  
разработка способа получения новых  
более активных соединений. Получение  
ведут ацилированием соединения ф-лы



где  $R_1$  -  $\text{NH}_2$  или  $\text{NHSO}_2\text{CH}_3$ ,  $R_2$  -  $\text{NH}_2$   
или  $\text{NHSO}_2\text{CH}_3$  при условии, что хотя бы  
один из  $R_1$  и  $R_2$  -  $\text{NH}_2$ , соединением  
ф-лы  $\text{CH}_3\text{SO}_2\text{Cl}$  или  $(\text{CH}_3\text{SO}_2)_2\text{O}$ . Полу-

ченный продукт выделяют в свободном  
виде. Процесс ведут предпочтительно  
в присутствии акцептора кислоты - пи-  
ридина. 1 з.п. ф-лы.

Изобретение относится к способу  
получения нового производного сульфо-  
намида, проявляющего противоаритми-  
ческую активность, и может быть ис-  
пользовано в медицине для повышения  
сопротивляемости сердечной мышцы и  
соединительной ткани к преждевремен-  
ному возбудителю.

Цель изобретения - разработка спо-  
соба получения новых более активных  
соединений.

Пример 1. А. 1-(4-Нитрофенок-  
си)-2-[N-метил-N-(4-нитрофенил)ами-  
но]-этан.

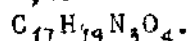
В раствор N-метил-4-нитрофенил-  
амина (1,5 г) и 2-(4-нитрофенокс)-  
этилхлорида (1,55 г) в ацетонитриле  
(50 мл) вводят карбонат калия (1,25 г)  
и иодид натрия (1,2 г) и суспензию  
перемешивают при нагревании с обрат-  
ным холодильником в течение 72 ч. По-  
сле упаривания досуха остаточный мас-  
лянистый твердый продукт распределя-  
ют между 2 н. водным раствором бикар-  
боната натрия и этилацетатом. После  
двух дополнительных экстракций этил-  
ацетатом органические фазы соединяют,  
промывают насыщенным водным солевым

РЛО-М

(19) **SU** (11) **1591805** **A3**

раствором, высушивают над сульфатом магния, фильтруют и выпаривают. Полученный оранжевый твердый продукт (2,7 г) выкристаллизовывают из этанола, в результате чего получают целевое соединение (1,9 г), температура плавления 74°C.

Найдено, %: С 58,75; Н 5,4;  
N 12,15.

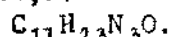


Вычислено, %: С 59,1; Н 5,5;  
N 12,2.

Б. 1-(4-Аминофеноксид)-2-[N-(4-аминофенетил)-N-метиламино]этан.

Раствор 1-(4-нитрофеноксид)-2-[N-метил-N-(4-нитрофенетил)амино]этана (1,5 г) в этаноле (100 мл) перемешивают в течение 16 ч при комнатной температуре при давлении водорода 3 атм в присутствии никеля Ренея ("Никат 102"). Реакционную смесь фильтруют и выпаривают досуха. Остаточное масло снова растворяют в простом эфире, фильтруют и выпаривают и в результате получают желтый твердый продукт (1,1 г), который кристаллизуют из этилацетата (петролейного эфира) с т.кип. 60-80°C, и в результате получают целевое соединение (0,9 г) с т.пл. 73-74°C.

Найдено, %: С 71,3; Н 8,1;  
N 14,7.

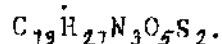


Вычислено, %: С 71,55; Н 8,1;  
N 14,7.

В. 1-(4-Метансульфонамидофеноксид)-2-[N-(4-метансульфонамидофенетил)-N-метиламино]этан (целевой продукт).

Раствор 1-(4-аминофеноксид)-2-[N-(4-аминофенетил)-N-метиламино]этана (0,75 г) и ангидрида метансульфокислоты (1,0 г) в обезвоженном хлористом метилена (50 мл) перемешивают при комнатной температуре в течение ночи. После выпаривания полученное масло распределяют между 2 н. водным раствором бикарбоната натрия и этилацетатом. После последующих двух экстракций этилацетатом органические фазы соединяют, высушивают над сульфатом магния, фильтруют и выпаривают. Получают бесцветный твердый продукт (1,2 г), который выкристаллизовывают из смеси этилацетат/метанол, и в результате получают целевое соединение (0,6 г) с т.пл. 147-149°C.

Найдено, %: С 52,1; Н 6,25;  
N 9,45.



Вычислено, %: С 51,9; Н 6,15;  
N 9,4.

Пример 2. А. 1-(4-Метансульфонамидофеноксид)-2-[N-метил-N-(4-нитрофенетил)амино]этан.

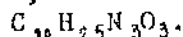
Суспензию N-метил-4-нитрофенетил-амина (1,1 г), 2-(4-метансульфонамидофеноксид)этилхлорида (1,5 г), бикарбоната натрия (0,5 г) и иодида натрия (0,9 г) в ацетонитриле (100 мл) перемешивают при нагревании с обратным холодильником в течение 4 дней. После выпаривания досуха полученное в результате масло распределяется между 2 н. водным раствором бикарбоната натрия и хлористым метиленом. После дальнейших двух экстракций хлористым метиленом органические фазы соединяют, промывают солевым раствором, высушивают над безводным сульфатом магния, фильтруют и выпаривают досуха. Получают коричневое масло и подвергают хроматографическому разделению на силикагеле ("Кизельгель 60") элюированием этилацетатом, а затем извлекают выпариванием соответствующие фракции, получают указанное целевое соединение в виде желтого твердого продукта (0,9 г).

ЯМР-спектр ( $CDCl_3$ ),  $\delta$ : 2,45 (с., 3Н); 2,86 (м., 6Н); 3,0 (с., 3Н); 4,2 (т., 3Н); 6,86 (т., 2Н); 7,22 (д., 2Н); 7,4 (д., 2Н); 8,15 (д., 2Н).

Б. 1-(4-Метансульфонамидофеноксид)-2-[N-метил-N-(4-аминофенетил)амино]этан.

Раствор 1-(4-метансульфонамидофеноксид)-2-[N-метил-N-(4-нитрофенетил)амино]этана (0,9 г) в этаноле (100 мл) перемешивают в течение 16 ч при комнатной температуре при давлении водорода 3 атм ( $3,04 \times 10^5$  Па) в присутствии катализатора - никеля Ренея ("Никат 102"). Реакционную смесь фильтруют и выпаривают досуха. Получают твердый продукт и кристаллизуют из толуола, в результате получают целевое соединение в виде желтых кристаллов (0,6 г) с т.пл. 155-157°C.

Найдено, %: С 59,9; Н 7,1;  
N 11,2.



Вычислено, %: С 59,5; Н 7,0;  
N 11,6.

В. 1-(4-Метансульфонамидофеноксид)-2-[N-(4-метансульфонамидофенетил)-N-метиламино]этан.

В раствор 1-(4-метансульфонамидо-фенокси)-2-[N-метил-N-(4-аминофенетил)амино]этана (0,15 г) в обезвоженном пиридине (3 мл) вводят по каплям метансульфонилхлорид (35,4 мкл) и смесь перемешивают при комнатной температуре в течение ночи. После выпаривания полученное масло распределяют между 2 н. водным раствором бикарбоната натрия и хлористым метиленом. После дальнейших двух экстракций хлористым метиленом органические фракции соединяют, высушивают над безводным сульфатом магния, фильтруют и выпаривают. Получают в результате бесцветный твердый продукт (0,135 г) и кристаллизуют из смеси гексанэтилацетат, в результате чего получают целевое соединение (0,1 г) с т.пл. 151-152°C, которое идентично продукту из примера 1 (В).

Найдено, %: С 51,6; Н 6,2; N 9,2; S 14,52.

$C_{19}H_{27}N_3O_5$ .

Вычислено, %: С 51,9; Н 6,15; N 9,4; S 14,51.

Н ЯМР ( $CDCl_3 + 1k.DMSO-d_6$ ),  $\delta$ : 8,6 (шир. с., 1H); 8,4 (шир. с., 1H); 7,1 (м., 4H); 6,8 (2H); 4,0 (м., 2H); 2,85 (с., 3H); 2,82 (с., 3H); 2,80 (м., 2H); 2,65 (1м., 5H); 2,35 (с., 3H).

ИК-спектр (Nujol),  $cm^{-1}$ : 3250 (с); 2950 (с); 1510 (м); 1400 (м); 1320 (с); 1250 (м); 1225 (м); 115 (с); 1000 (м); 770 (с).

Пример 3. А. 1-(4-Нитрофенокси)-2-[N-метил-N-(4-метансульфонамидофенетил)амино]этан.

Раствор N-метил-4-метансульфонамидофенетиламина (1,0 г), 2-(4-нитрофенокси)этилбромид (1,2 г), карбоната калия (0,67 г) и иодида натрия (0,72 г) в ацетонитриле (100 мл) перемешивают при нагревании с обратным холодильником в течение трех дней. После выпаривания досуха остаточное масло распределяется между водой и хлористым метиленом. После последующих двух экстракций хлористым метиленом органические фазы соединяют, промывают насыщенным соевым раствором, высушивают над безводным сульфатом магния, фильтруют и выпаривают досуха. Получают желтое масло и растворяют в горячем метаноле, охлаждают и образующее целевое соединение выкристал-

лизуют в виде бесцветного твердого продукта (1,2 г).

ЯМР-спектр ( $CDCl_3$ ),  $\delta$ : 2,48 (с., 3H); 2,82 (с., 4H); 2,93 (т., 2H); 3,02 (с., 3H); 4,18 (т., 2H); 6,98 (д., 2H); 7,18 (д., 2H); 7,22 (д., 2H); 8,15 (д., 2H).

В. 1-(4-Аминофенокси)-2-[N-метил-N-(4-метансульфонамидофенетил)амино]этан, дихлоргидрат.

Раствор 1-(4-нитрофенокси)-2-[N-метил-N-(4-метансульфонамидофенетил)амино]этана (1,0 г) в этаноле (50 мл), содержащий 5% Pd/C (0,1 г), перемешивают в атмосфере водорода (50P<sub>г</sub> = 3,45  $10^5$  Па) в течение 4 ч. Затем реакционную смесь фильтруют, и растворитель выпаривают, в результате чего получают коричневое масло, которое очищают путем хроматографического разделения в колонке с силикагелем ("Кизельгель-60") элюированием хлористым метиленом. Соответствующие фракции соединяют и выпаривают, получают желтое масло (0,5 г), которое растворяют в этилацетате, и вводят эфирный раствор хлоргидрата до тех пор, пока не происходит полное образование осадка. Образующийся бесцветный твердый продукт промывают обезвоженным простым эфиром и получают целевое соединение (0,35 г) с т.пл. 220-223°C.

Найдено, %: С 48,4; Н 6,4; N 9,0.

$C_{18}H_{25}N_3O_3 \cdot 2HCl \cdot 1/2H_2O$ .

Вычислено, %: С 48,5; Н 6,3; N 9,4.

В. 1-(4-Метансульфонамидофенокси)-2-[N-(4-метансульфонамидофенетил)-N-метиламино]этан (целевой продукт).

Указанное целевое соединение получают путем метилсульфонирования хлоргидрата дихлоргидрата 1-(4-аминофенокси)-2-[N-метил-N-(4-метансульфонамидофенетил)амино]этана (95 мг) хлористым метилсульфониллом в пиридине согласно процедуре примера 2 В с выходом 30 мг, с т.пл. 147-149°C. Данное соединение, как подтверждает спектроскопический анализ, идентично продукту из примера 1 В.

Найдено, %: С 51,6; Н 6,3; N 9,3.

$C_{19}H_{27}N_3O_5S_2$ .

Вычислено, %: С 51,9; Н 6,15; N 9,4.

Препарат 1 - 4-[2-(метиламино)этил]метансульфонанилид.

В раствор 4-[2-(метансульфонилокси)этил]метансульфонанилида (10,3 г) в этаноле (20 мл) вводят раствор метиламина в промышленном этиловом спирте, денатурированном метиловым спиртом (30 мл, 33%-ный раствор). Смесь нагревают с перемешиванием при 85°C в сосуде под давлением в течение 17 ч. После охлаждения полученный раствор выпаривают досуха, остаточный продукт выпаривания растворяют в воде и полученный раствор подщелачивают путем добавления гидрата окиси натрия (1,4 г) в воде (12 мл). После выпаривания получают беловатый твердый продукт, который подвергают хроматографическому разделению на силикагеле ("Кизельгель 60") элюированием смесью хлористый метилен/метанол в соотношении 3:1. После выделения и выпаривания соответствующих фракций получают беловатый твердый продукт (4,8 г), который кристаллизуют из смеси этилацетат/метанол, и в результате получают целевое соединение (1,8 г) с т.пл. 133-135°C.

Найдено, %: C 52,5; H 7,1;  
N 12,2.

$C_{10}H_{16}N_2O_2S$ .

Вычислено, %: C 52,6; H 7,2;  
N 12,3.

Препарат 2 - 4-(2-хлорэтокси)метансульфонанилид.

В раствор хлоргидрата 4-(2-хлорэтокси)анилина (9,5 г) ангидрида метансульфокислоты (12,0 г) в хлористом метиле (100 мл) вводят по каплям при охлаждении триэтиламин (25 мл) и смесь перемешивают при комнатной температуре в течение ночи. Полученную смесь распределяют между 2 н. водным раствором бикарбоната натрия и хлористым метиленом. После дальнейших двух экстракций хлористым метиленом органические фазы соединяют, высушивают над сульфатом магния, фильтруют и выпаривают досуха. Получают твердый продукт (9,5 г), который кристаллизуют из метанола после фильтрации примесей, и в результате получают целевое соединение в виде светло-розовых кристаллов (5,6 г) с т.пл. 111-114°C.

ЯМР-спектр ( $CDCl_3$ ),  $\delta$ , ч./млн:  
2,84 (с., 3H); 3,8 (т., 2H); 4,2 (т.,

2H); 6,75 (д., 2H); 7,15 (д., 2H); 9,0 (шир. с., 1H).

Препарат 3 - 2-(4-нитрофенокси)этилхлорид.

Смесь 4-нитрофенола (139 г, 1 моль), 2-(бензосульфонилокси)-этилхлорида (220,5 г, 1 моль) и безводного карбоната калия (138 г, 1 моль) в метилэтилкетоне ("МЕК", 1000 мл) перемешивают при нагревании с обратным холодильником в течение 16 ч. После охлаждения смесь вливают в воду и отделяют органический слой. После дальнейших двух экстракций метилэтилкетонем соединенные органические фракции высушивают над  $MgSO_4$ , фильтруют и выпаривают. Полученный в результате твердый продукт кристаллизуют из этанола и получают желаемое целевое соединение (165,8 г) с т.пл. 60°C.

Найдено, %: C 47,65; H 4,0;  
N 7,0.

$C_8H_8ClNO_3$  (I).

Вычислено, %: C 47,7; H 4,0;  
N 7,0.

Биологическую активность соединений в свободной форме определяют следующим образом.

Правые предсердия морских свинок закрепляют в ванне, содержащей раствор физиологической соли, и один конец подсоединяют к датчику усилия. Ткани стимулируют при создании напряженности электрического поля с помощью электродов при частоте 1 Гц. Период эффективной сопротивляемости (ERP) измеряют путем ввода преждевременного раздражителя ( $S_2$ ) после каждого восьмого основного раздражителя ( $S_1$ ). Интервал слияния  $S_1S_2$  постепенно увеличивают до тех пор, пока  $S_2$  не вызовет воспроизводимо распространяющейся реакции. Ее определяют как ERP. Затем определяют концентрацию, необходимую для увеличения ERP на 25% ( $ED_{25}$ ). ERP измеряют также на правой сосочковой мышце желудочка сердца в растворе физиологической соли. Мышцы стимулируют у одного конца с помощью двухполюсных электродов, и воспроизводимую электрограмму записывают на противоположном конце посредством однополярного поверхностного электрода. ERP определяют с использованием метода постороннего раздражителя. С помощью цифрового запоминающего ос-

циллографа по измерению интервала между точкой искусственно создаваемого раздражителя и точкой максимума электрограммы определяют время проводимости, т.е. время, необходимое для прохождения импульса по длине мышцы.

ERP предсердий и желудочков сердца измеряют также на анестезированных или режущих на боль собаках с использованием метода постороннего раздражителя, при этом предсердие или правый желудочек перемещают с постоянной скоростью.

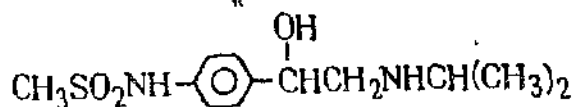
Соединение формулы (I) можно вводить в организм, но обычно его вводят в смеси с фармацевтическими носителями, выбор которых определяют способом ввода в организм и принятой в фармацевтике практикой. Оно может быть введено как в организм больных людей, страдающих аритмией сердца, так и в организм людей, у которых может проявляться аритмия, с целью профилактики. Его можно вводить орально в форме таблеток, содержащих лекарственные основы, такие как крахмал, лактозы, или в форме капсул как индивидуально, так и в виде смеси с лекарственными основами, или в форме эликсиров или суспензий, содержащих ароматизирующие или окрашивающие вещества. Оно может быть введено путем инъекции парентерально, внутривенно, внутримышечно или подкожно. Для парентерального ввода в организм его используют в форме стерильного водного раствора, который может содержать другие растворенные вещества, например соли или глюкозу, в количествах, достаточных для получения изотонического раствора.

Для ввода в организм человека с целью лечения или профилактики сердечных заболеваний, таких как желудочковое и наджелудочковое трепетание, оральные дозы соединения форму-

лы (I) находятся в пределах 1 - 75 мг в день из растета четырех разделенных доз (в день) на среднего взрослого пациента (70 кг). При внутривенном вводе в организм доза препарата составляет 0,5-10 мг по требованию и вводится как единичная доза. При сильной сердечной аритмии желателен внутривенный ввод препарата для того, чтобы вызвать быстрый переход на нормальный ритм. Так, для типичного взрослого пациента отдельные таблетки или капсулы должны содержать 1 - 25 мг активного соединения в подходящем фармацевтически пригодном носителе или лекарственной основе.

Соединение (I) испытывают на собаках при введении минимально эффективной дозы 5 мг/кг, а также максимальной дозы 10 мг/кг. При этом соединение не проявляет признаков токсичности и его можно отнести к категории малотоксичных соединений.

В качестве сравнительного соединения испытывают соталол формулы

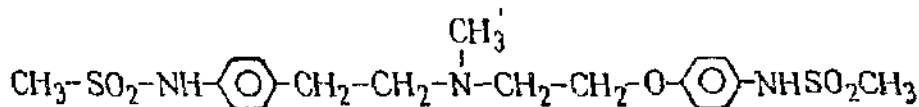


по указанной методике. Получают следующие результаты: соталол:  $\text{ED}_{25}=7 \times 10^{-5} \text{ M}$ ; соединение (I):  $\text{ED}_{25}=5 \times 10^{-4} \text{ M}$ .

Таким образом, способ позволяет получать новое соединение, проявляющее противоаритмическую активность в меньшей дозе, чем известное соединение, и обладающее малой токсичностью.

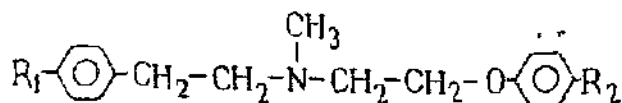
Ф о р м у л а и з о б р е т е н и я

1. Способ получения производного сульфонида формулы



отличающийся тем, что

соединение общей формулы



где  $R_1$  -  $NH_2$  или  $NHSO_2CH_3$ ;  
 $R_2$  -  $NH_2$  или  $NHSO_2CH_3$ ,

при условии, что хотя бы один из  $R_1$  и  $R_2$  -  $NH_2$ , подвергают ацилированию соединением  $CH_3SO_2Cl$  или  $(CH_3SO_2)_2O$

и полученный продукт выделяют в свободном виде.

2. Способ по п. 1, отличающийся тем, что процесс осуществляют в присутствии акцептора кислоты - пиридина.

5

Редактор И.Горная      Составитель В.Одинцова  
Техред Л.Сердюкова      Корректор М.Шароши

Заказ 2649      Тираж 339      Подписное

ВНИИПИ Государственного комитета по изобретениям и открытиям при ГКНТ СССР  
113035, Москва, Ж-35, Раушская наб., д. 4/5

Производственно-издательский комбинат "Патент", г.Ужгород, ул. Гагарина, 101