



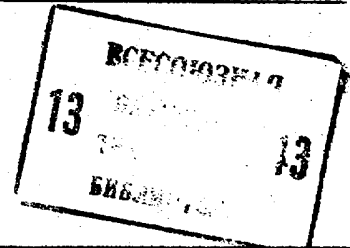
СОЮЗ СОВЕТСКИХ
СОЦИАЛИСТИЧЕСКИХ
РЕСПУБЛИК

(19) SU (11) 1097198 A

3(5D) С 07 D 403/12; С 07 D 209/48
// А 61 К 31/40

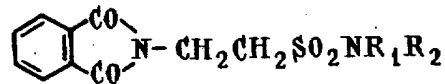
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ КОМИТЕТ СССР
ПО ДЕЛАМ ИЗОБРЕТЕНИЙ И ОТКРЫТИЙ

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ



(21) 3461553/23-04 (PCT/F 181/00037)
(22) 05.07.82 (22.05.81)
(31) 8004261-7
(32) 06.06.80
(33) Швеция
(46) 07.06.84. Бюл. № 21
(72) Ларс Хенрик Андерсен и Лэйф Альбин Ингемар (Финляндия)
(71) Медика Фармасьютикал Компани ЛТД (Финляндия)
(53) 547.759.4.07(088.8)
(56) 1. Р.Такахашаи и Ю.Накане. *Taurine and Neurological Disorders*, 1975, 375, 385.
2. L.Feuler. *Comp. Biochem Physiol*, 62 A, 1979, с. 995-997.
3. Патент Франции № 2412523, кл. С 07 С 143/155, опублик. 1979.
4. J.F.Mead, I.B.Koenfli, *J.Org. Chem.* 12, 1947, с. 295-297.
5. J.A.C.S. № 69, 1947, с.1393-1401.
6. Вейганд-Хильгетаг. *Методы эксперимента в органической химии*. М., "Химия", 1968, с. 413.

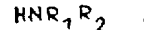
(54)(57) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ПРОИЗВОДНЫХ ТАУРИНА общей формулы



где R₁ - водород;
R₂ - метил, этил, н-пропил, изо-пропил, н-бутил или R₁ и R₂ вместе с атомом азота образуют радикал



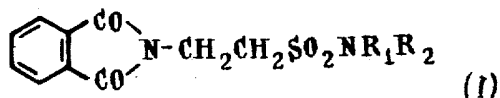
отличающийся тем, что фталимидоэтансульфонилхлорид подвергают взаимодействию с амином общей формулы



где R₁ и R₂ - имеют указанные значения, или с пирролидоном в среде органического растворителя при 0-50°C в присутствии основания.

(19) SU (11) 1097198 A

Изобретение относится к области синтеза биологически активных соединений, конкретно к фталилтауринсульфонамидам общей формулы



где R_1 - водород;
 R_2 - метил, этил, *n*-пропил, изо-пропил, *n*-бутил или R_1 и R_2 вместе с атомом азота образуют радикал



Указанные соединения (1) могут найти применение в медицине при лечении эпилепсии и аритмии.

Таурин, 2-аминоэтансульфо-кислота, встречается в большом количестве в тканях человеческого тела.

Было показано противоэпилептическое действие таурина при лечении пациентов, страдающих эпилепсией [1].

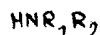
Известен также ряд производных таурина, например, гамма-L-глутамил-таурин [2] действует подобно витамину, N-ацетилтаурин [3] проникает через кровезооградный барьер.

Кроме того, известны также пантоилтауринамид и 2-фталимидо-N-биметилэтансульфонамид и изучено их влияние на малярию [4].

Известны 2-фталимидоэтансульфонамид и 2-фталимидоэтансульфондиметил-амид и изучены их антибактериальные свойства [5].

Цель изобретения - синтез производных таурина, расширяющих арсенал средств воздействия на живой организм.

Поставленная цель достигается способом получения фталилтауринсульфонамидов общей формулы (1) взаимодействием фталимидоэтансульфонилхлорида с амином общей формулы



где R_1 и R_2 - имеют вышеуказанные значения, или пирролидоном в среде органического растворителя при 0 - 50°C в присутствии основания, например амина.

Чистота соединений была проверена с помощью тонкослойной хроматографии.

Сделан элементный анализ всех новых соединений и сняты их ИК-УФ-, и ЯМР-спектры.

Способ основан на известной реакции алкилирования аммиака и его производных алкилгалогенидами [6].

Пример 1. 2-Фталимидоэтансульфонметиламид.

Растворяют 13,70 г фталимидоэтансульфонилхлорида в 200 мл метиленхлорида. При перемешивании и охлаждении до 15-20°C через раствор пропускают

поток газообразного метиламина в течение 0,5 ч. Выпаривают растворитель, к раствору добавляют воду и отфильтровывают образовавшийся осадок, промывают водой и сушат. При рекристаллизации из этанола получают 10,91 г сульфонида. Т.пл. 142-144°C. Выход равен 81% от теоретического.

Вычислено, %: С 49,2; Н 4,5; N 10,4; S 12,0.

Найдено, %: С 49,3; Н 4,64; N 10,4; S 12,0.

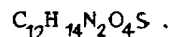
Пример 2. 2-Фталимидоэтансульфонметиламид.

Используют другой способ получения 2-фталимидоэтансульфонметиламида по следующей двустадийной реакции: к смеси 2,74 г фталимидоэтансульфонилхлорида и 1,36 г гидрохлорида метиламина в 30 мл метиленхлорида прибавляют 7 мл насыщенного раствора карбоната калия и тщательно перемешивают смесь в течение 10 мин, после чего отделяют органическую фазу, промывают водой и сушат, полученный прозрачный раствор выпаривают. Выход составляет 2,14 г, т.е. 80% от теоретического, т.пл. 142-144°C.

Пример 3. 2-Фталимидоэтансульфонэтиламид.

Растворяют 8,21 г 2-фталимидоэтансульфонилхлорида в 70 мл метиленхлорида и 3,00 г этиламина в 10 мл метиленхлорида. Растворы охлаждают до 4°C, объединяют и перемешивают 30 мин, при этом температура повышается примерно до 27°C. После выпаривания реакционной смеси прибавляют воду и образовавшийся осадок отфильтровывают и промывают. При рекристаллизации из этанола получают 6,31 г сульфонида, плавящегося при 111-114°C. Выход составляет 79% от теоретического.

Вычислено, %: С 51,2; Н 5,0; N 9,9; S 11,4;



Найдено, %: С 51,2; Н 5,0; S 11,4.

Пример 4. 2-Фталимидоэтансульфонэтиламид.

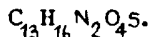
К смеси 2,74 г фталимидоэтансульфонилхлорида и 1,23 г гидрохлорида этиламина в 30 мл метиленхлорида прибавляют 7 мл насыщенного раствора карбоната калия и полученную смесь тщательно перемешивают в течение 10 мин, после чего отделяют органическую фазу, промывают водой, сушат и выпаривают. При рекристаллизации получают 2,15 г продукта, плавящегося при 111-114°C. Выход составляет 76% от теоретического.

Пример 5. 2-Фталимидоэтансульфон-норм-пропиламид.

Применяя методику, указанную в примере 2, получают 8,22 г 2-фтали-

мидоэтансульфонилхлорида, 4,02 г гидрохлорида норм-пропиламина, 120 мл метиленхлорида и 21 мл насыщенного раствора карбоната калия. При рекристаллизации из 90% этанола и этилацетата получают 4,87 г сульфо- 5
фонамида, т.пл. 112-114°C.

Вычислено, %: С 52,7; Н 5,4; N 9,5; S 10,8,

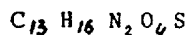


Найдено, %: С 52,9; Н 5,4; N 9,5; S 10,8. 10

П р и м е р 6. 2-Фталимидоэтансульфонизопропиламид.

К 21 мл насыщенного раствора карбоната калия прибавляют 45 мл метил- 15
енхлорида и 2,48 г изопропиламина. Растворяют 8,22 г 2-фталимидоэтансульфонилхлорида в 45 мл метиленхлорида и полученный раствор прибавляют к реакционной смеси. При рекристал- 20
лизации из этанола получают 8,01 г сульфо- 20
фонамида, т.пл. 137-139°C, выход 90% от теоретического.

Вычислено, %: С 52,7; Н 5,4; N 9,5; S 10,8, 25

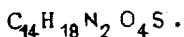


Найдено, %: С 53,0; Н 5,5; N 9,5; S 10,9.

П р и м е р 7. 2-Фталимидоэтансульфон-норм-бутиламид. 30

К смеси 2,40 г фталимидоэтансульфонилхлорида и 25 мл метиленхлорида прибавляют 1,00 г норм-бутиламина и сразу после этого при перемешивании 20 мл 2,3 норм. раствора карбоната натрия. После этого смесь перемешивают 10 мин и отделяют органическую фазу, которую промывают водой, сушат и выпаривают. При рекристал- 40
лизации из циклогексана получают 1,85 г продукта, т.пл. 71-73°C. Выход 68% от теоретического.

Вычислено, %: С 54,2; Н 5,8; N 9,0; S 10,3, 35



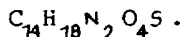
Найдено, %: С 53,3; Н 5,8; N 9,1; S 10,3. 45

П р и м е р 8. 2-Фталимидоэтансульфон-трет-бутиламид.

36,1 г 2-фталимидоэтансульфонилхлорида в 98,2 мл пиридина охлаждаются до 0-3°C. Прибавляют 4,8 г трет-бутиламина при перемешивании и смесь выдерживают холодной в течение 0,5 ч, а затем при комнатной темпера- 55

туре в течение 2 ч. Реакционную смесь выливают в смесь, состоящую из 300 г льда, 70 мл воды и 130 мл концентрированной соляной кислоты. Отфильтровывают образовавшийся осадок, промывают 5
водой, сушат и промывают простым эфиром. При рекристаллизации из этилацетата получают 27,5 г сульфо- 5
фонамида, плавящегося при 163-165°C. Выход 68% от теоретического.

Вычислено, %: С 54,2; Н 5,8; N 9,0; S 10,3, 10

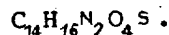


Найдено, %: С 54,2; Н 5,9; N 9,1; S 10,3.

П р и м е р 9. 2-Фталимидоэтансульфонпирролидид.

Примерно половину от 6,48 г 2-фталимидоэтансульфонилхлорида прибавляют к смеси, состоящей из 40 мл оцетонитрила и 2,1 мл пирролидина, при этом температура повышается до 42°C. Прибавляют еще 2,1 мл пирролидина и температура повышается до 48°C. Добавляют оставшийся 2-фталимидоэтансульфонилхлорид. Когда реакция становится замедленной, смесь кипятят при дефлегмировании в течение 2,5 ч, после чего ее охлаждают и фильтруют. Добавляют воду и отфильтровывают образовавшийся осадок. При рекристаллизации из этилацетата получают 2,97 г амида, плавящегося при 176-178°C. Выход 39% от теоретического.

Вычислено, %: С 54,5; Н 5,2; N 9,1; S 10,4, 35



Найдено, %: С 54,4; Н 5,2; N 9,1; S 10,4.

Противоконвульсивное действие соединений изучено на трех типах экспериментальной эпилепсии. Конвульсии вызваны у мышей подкожным введением пентилентетразола или стрихнина или электрической стимуляцией токком 50 мА. 45

Несколько соединений защищают против конвульсий во всех трех тестах как после орального, так и после интраперитонеального ввода. ЕД₅₀/доза, эффективная для 50% обработанных животных колеблется в интервале от 103 мг/кг до 300 мг/кг (табл.1). Седативный эффект не наблюдается.

В табл.1 представлен противоэпилептический скрининг.

Т а б л и ц а 1

Соединение	Противоконвульсивная активность		
	ЕД ₅₀ MES	мг/кг МЕТ	и.п. STR
2-Фталимидоэтансульфонамид	122	>300	93
2-Фталимидоэтансульфон-трет-Бу-тиламид	>300	>300	-
2-Фталимидоэтансульфонпирролидид	>300	>300	-
2-Фталимидоэтансульфонацетамид	>300	>300	300
2-Фталимидоэтансульфонметиламид	112	170	189
2-Фталимидоэтансульфондиметиламид	113	231	234
2-Фталимидоэтансульфон-норм-бутил-амид	219	300	-
2-Фталимидоэтансульфонэтиламид	103	138	126
2-Фталимидоэтансульфонизопропиламид	130	300	227
2-Фталимидоэтансульфон-норм-пропиламид	252	300	300

Примечание. MES - тест с максимальным электрошоком; МЕТ - тест с использованием в качестве порогового конвульсанта метразола (-пентилентетразола); STR - тест с пороговым конвульсантом - стрихнином.

Для изучения противоаритмического действия соединений использованы изолированное перфузированное сердце крысы, подготовленное по методике Лангендорфа, и изолированное спонтанно сокращающееся предсердие крысы. Аритмия вызвана недостаточностью K^+ и акноинитом. Показано четкое противоаритмическое действие (табл. 2 и 3). Некоторые из соединений обладают лучшим действием, чем контрольные соединения: лидокаин-2-(диэтиламино)-N-(2,6-диметилфенил)ацетамид, хинидин (6-метоксицинон-9-ол и пропанол-1-изопропиламино-3-(1-нафтилокси)-2-пропанол. Помимо описанных выше тестов в пробирке используется тест

"в живом организме", т.е. противоаритмическое действие соединений изучается на морских свинках при аритмии, вызванной вводом Ouabain. Когда морским свинкам вводят новые соединения, то требуются большие, дозы Ouabain, чтобы вызвать аритмию (табл. 4). Пропранолол, который используют в качестве контрольного соединения в данном тесте, вызывает брадикардию, которую не вызывают испытываемые вещества.

В табл. 2 показано действие испытываемых соединений на аритмию, вызванную недостаточностью K^+ на перфузированном по Лангендорфу сердце крысы.

Т а б л и ц а 2

Соединение	Концентрация, М	Развитие аритмии (процентные изменения во времени)
Лидокаин	$5 \cdot 10^{-4}$	+30,9
2-Фталимидоэтансульфонамид	$3 \cdot 10^{-4}$	+23,6
2-Фталимидоэтансульфон-трет-бутил-амид	$3 \cdot 10^{-4}$	+8,5
2-Фталимидоэтансульфопирролидид	$3 \cdot 10^{-4}$	+0,2
2-Фталимидоэтансульфонилацетамид	$3 \cdot 10^{-4}$	+26,3
2-Фталимидоэтансульфонметиламид	$3 \cdot 10^{-4}$	+22,7
2-Фталимидоэтансульфондиметиламид	$2 \cdot 10^{-4}$	-5,1
2-Фталимидоэтансульфон-норм-бутил-амид	$4 \cdot 10^{-4}$	+4,9
2-Фталимидоэтансульфонэтиламид	$2 \cdot 10^{-4}$	-4,7
2-Фталимидоэтансульфонизопропиламид	$2 \cdot 10^{-4}$	-10,1
2-Фталимидоэтансульфон-норм-пропил-амид	$3 \cdot 10^{-4}$	+10,3

В табл. 3 показана способность испытываемых соединений обеспечивать защиту против развития аритмии в спон-

танно сокращающемся изолированном предсердии крысы после введения $2,5 \cdot 10^{-5}$ М аконитина.

Т а б л и ц а 3

Соединение	№ Концентрация, М	Развитие аритмии. Время в секундах \pm SE Δ SIC
1	2	3
Контрольное	8	207 \pm 8
Хинидин	$3 \cdot 5 \cdot 10^{-4}$	267 \pm 71 +71
"-	$7 \cdot 1 \cdot 10^{-4}$	450 \pm 59 +243
"-	$2 \cdot 5 \cdot 10^{-5}$	225 \pm 20 +18
Пропанолол	$2 \cdot 5 \cdot 10^{-4}$	105 \pm 50 -102
"-	$3 \cdot 1 \cdot 10^{-4}$	325 \pm 16 +118
"-	$3 \cdot 5 \cdot 10^{-5}$	301 \pm 80 +94
"-	$2 \cdot 1 \cdot 10^{-5}$	245 \pm 50 +38
Лидокаин	$2 \cdot 5 \cdot 10^{-4}$	95 \pm 45 -112
"-	$2 \cdot 1 \cdot 10^{-4}$	295 \pm 75 +88
"-	$2 \cdot 5 \cdot 10^{-5}$	335 \pm 5 +128
"-	$2 \cdot 1 \cdot 10^{-5}$	200 \pm 35 -7

Продолжение таблицы 3

1	2	3	4
2-Фталимидоэтан-сульфонамид	$3.5 \cdot 10^{-4}$	397±86	+190
То же	$3.1 \cdot 10^{-4}$	222±76	+15
2-Фталимидоэтан-сульфонметиламид	$2.1 \cdot 10^{-3}$	900	+693
То же	$3.5 \cdot 10^{-4}$	420±53	+213
2-Фталимидоэтан-сульфонметиламид	$3.1 \cdot 10^{-4}$	445±85	+238
То же	$3.5 \cdot 10^{-5}$	290±52	+83
2-Фталимидоэтан-сульфондиметиламид	$2.5 \cdot 10^{-4}$	2221±50	+15
То же	$3.1 \cdot 10^{-4}$	143±38	-64
-"	$2.5 \cdot 10^{-5}$	217±50	+10
2-Фталимидоэтан-сульфонэтиламид	$3.1 \cdot 10^{-4}$	751±49	+544
То же	$3.7 \cdot 10^{-5}$	326±171	+119
-"	$3.5 \cdot 10^{-5}$	160±55	-47
2-Фталимидоэтан-сульфон-норм-пропиламид	$3.5 \cdot 10^{-4}$	441±59	+234
То же	$4.1 \cdot 10^{-4}$	483±45	+281
-"	$5 \cdot 10^{-5}$	278±98	+71
2-Фталимидоэтан-сульфонизопропил-амид	$4.1 \cdot 10^{-4}$	>900	+693
То же	$3.5 \cdot 10^{-5}$	676±27	+469
-"	$1 \cdot 10^{-5}$	225±17	+18
2-Фталимидоэтан-сульфон-норм-бутиламид	$3.1 \cdot 10^{-3}$	>900	>+693
То же	$3.5 \cdot 10^{-4}$	508±120	+301
-"	$3.1 \cdot 10^{-4}$	258±114	+51
2-Фталимидоэтан-сульфонилацетамид	$4.5 \cdot 10^{-4}$	246±74	+39
То же	$3.1 \cdot 10^{-4}$	192±36	-15

В табл. 4 показана способность
испытываемых соединений защищать про-

60

тив развития аритмии у морских сви-
нок после инфузии 20 мг/кг/мин.

Т а б л и ц а 4

Соединение	N	Доза, мг/кг	H-R о-ве- личина	Удары/мин. ±E мин, после введения испн- туемого соеди- нения	Доза суабайн, вызываю- щая арит- мию	кг/кг ±SE, асистол
Контроль- ное	13	-	326±10	-	175±7	289±11,1
Пропанолол	3	1	280±17	219±7	240±5**	363±11**
-"	3	3	293±17	238±14	296±35*	435±24**
-"	5	6	301±10	206±6	269±39*	418±34*
2-Фталими- доэтансуль- фонамид	1	12	333	330	170	220
2-Фталими- доэтансуль- фонметил- амид	-	6	261±45	255±51	188±17	345±20
То же	2	12	369±30	399±22	195±15	265±50
2-Фталими- доэтансуль- фонэтиламид	2	3	332±22	332±16	175±5	318±22
2-Фталими- доэтансуль- фонэтиламид	1	6	285	270	150	360
2-Фталими- доэтансуль- фон-норм- пропиламид	2	2	229±34	243±18	165±10	272±27
То же	2	3	286±55	294±45	160±10	322±62
2-Фталими- доэтансуль- фонизопро- пиламид	2	3	321±39	312±27	197±32	297±27
То же	1	6	303	219	155	290
2-Фталими- доэтансуль- фон-норм- бутиламид	1	3	210	213	175	340
То же	2	6	256±19	256±43	200±0*	382±37
2-Фталими- доэтансуль- фонилацет- амид	2	1	292±1	316±10	185±5	307±2
То же	3	3	260±9	259±10	215±24	355±20*
2-Фталими- доэтансуль- фонилацета- мид	4	6	329±15	334±11	212±16	345±26
То же	5	12	329±19	349±19	210±16	360±13*

* p 0,05

** p 0,01

Центральную нервную систему изучали на мышах. Для изучения моторной координации использовали метод вращающегося стержня. Для всех испытуемых соединений TD_{50} (доза, при которой 50% животных сбивы с ног стержнем) всегда выше, чем противоконвульсивная ED_{50} (доза, предотвращающая конвульсии у 50% животных). Хотя в этих тестах не может наблюдаться седативное действие, сон, вызванный гексабарбитуратом, продолжительнее у мышей после введения им испытуемых соединений, которые, как было обнаружено, обладают противоконвульсивным действием. 2-Фталимидоэтан-

сульфонилацетамид, который обладает противоаритмическим, но не противоконвульсивным действием, не продлевает время сна.

Метод горячей пластины не обнаруживает какого-либо обезболивающего воздействия на мышей. Испытуемые соединения не обладают ни диуретическим (мочегонным) воздействием на неанастезированных крыс, ни каким-либо воздействием на циркуляцию крови у анестезированных уретаном крыс с нормальным давлением. Было найдено, что соединения являются нетоксичными: LD_{50} у мышей при оральном введении составляет 2 г/кг.

Составитель Н. Антипова

Редактор Г. Кугрышева

Техред И. Метелева

Корректор М. Демчик

Заказ 3857/44

Тираж 410

Подписное

ЗНИИПИ Государственного комитета СССР
по делам изобретений и открытий

113035, Москва, Ж-35, Раушская наб., д. 4/5

Филиал ППП "Патент", г. Ужгород, ул. Проектная, 4