



FI0000899188

**(B) (11) KUULUTUSJULKAISU
UTLAGGNINGSSKRIFT****89918**

C (10) Patentti ja Rekisteri
Patentti hallintolait 10 10 1993
(51) Kv.1k.5 - Int.cl.5

C 07D 417/04 // (C 07D 417/04, 233:64, 277:48)

SUOMI-FINLAND**(FI)****Patentti- ja rekisterihallitus
Patent- och registerstyrelsen**

(21) Patenttihakemus - Patentansöknung	892034
(22) Hakemispäivä - Ansökningsdag	28.04.89
(24) Alkuperäisyys - Löpdag	29.10.86
(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig	28.04.89
(44) Nähtävöksiäminen ja kuul.julkaisun pvm. - Ansökan utlagd och utl.skriften publicerad	31.08.93
(86) Kv. hakemus - Int. ansökan	PCT/US86/02307

(71) Hakija - Sökande

1. Pfizer Inc., Delaware, US; 235 East 42nd Street, New York, N.Y. 10017, USA, (US)

(72) Keksijä - Uppfinnare

1. Allen, Douglas John Meldrum, 41 Lakeside Drive, Ledyard, New London County, Conn. 06339, USA, (US)
2. Cue, Jr., Berkeley Wendell, 266 Stoddards Wharf Road, Gales Ferry, New London County, Conn. 06335, USA, (US)

(74) Asiamies - Ombud: Oy Kolster Ab**(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning**

Menetelmä terapeuttisesti käyttökelpoisen kiteisen 2-(1-pentyyli-3-guanidino)-4-(2-metyyli-4-imidatsolyyli)tiatsolidihydrokloriditrihydraatin valmistamiseksi
Förfarande för framställning av ett terapeutiskt användbart kristallint
2-(1-pentyl-3-guanidino)-4-(2-metyl-4-imidazolyl)tiazolohydrokloridtrihydrat

(56) Viitejulkaisut - Anförda publikationer

(57) Tiivistelmä - Sammandrag

Kiteinen 2-(1-pentyyli-3-guanidino)-4-(2-metyyli-4-imidatsolyyli)tiatsolidihydrokloriditrihydraatti, jolla on edullisia ominaisuuksia.

Kristallint 2-(1-pentyl-3-guanidino)-4-(2-metyl-4-imidazolyl)tiazolohydrokloridtrihydrat med förmånliga egenskaper.

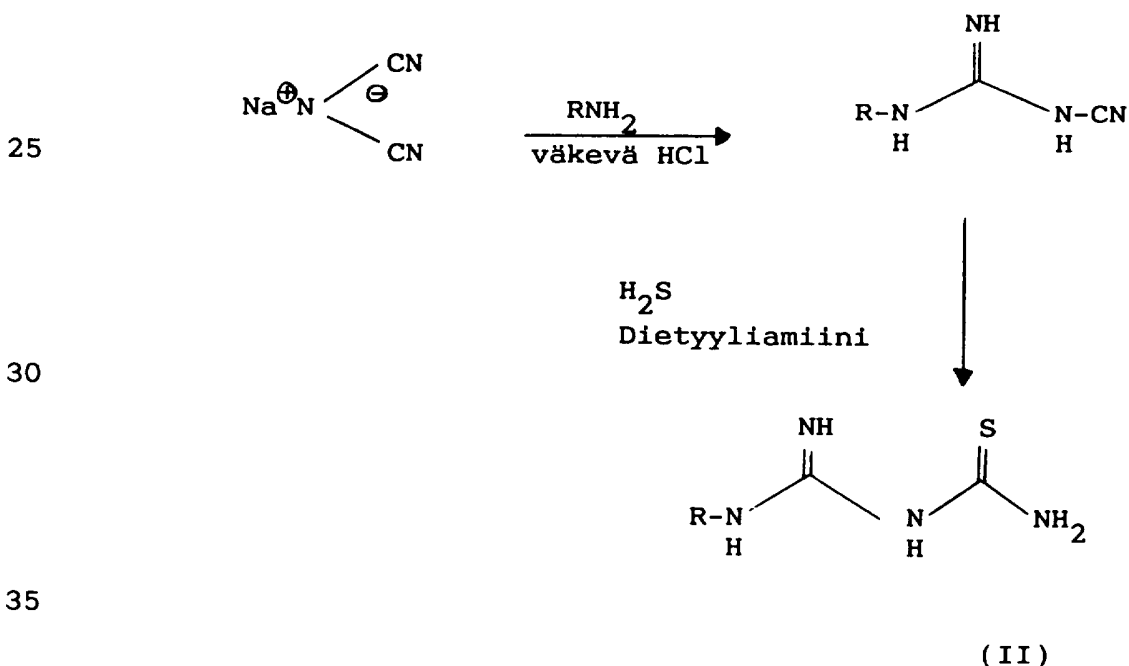
Menetelmä terapeutisesti käyttökelpoisen kiteisen 2-(1-pentyyli-3-guanidino)-4-(2-metyyli-4-imidatsolyyli)tiatsolidihydrokloriditrihydraatin valmistamiseksi

5 Keksinnön tausta

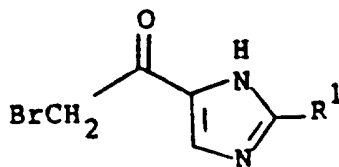
Tämän keksinnön kohteena on edulliset menetelmät 2-(1-pentyyli-3-guanidino)-4-(2-metyyli-4-imidatsolyyli)-tiatsolin ja analogien valmistamiseksi ja sen kiteinen, hydratoitu dihydrokloridisuola, jolla on edullisia ominaisuuksia.

Reiter, US-patenttijulkaisu 4 560 690 on selittänyt 2-(1-pentyyli-3-guanidino)-4-(2-metyyli-4-imidatsolyyli)tiatsolin ja erilaisia analogeja, yhdisteitä, joilla on arvokas haavaumanvastainen vaikutus. Tuo patenttijulkaisu, joka lisäksi esittää yksityiskohtaisesti farmaseuttisia koostumuksia ja menetelmiä haavaumien estämiseksi näillä yhdisteillä, on sisällytetty tähän viitejulkaisuna.

Reiter valmisti kyseiset yhdisteet seuraavan reaktiokaavion kautta:

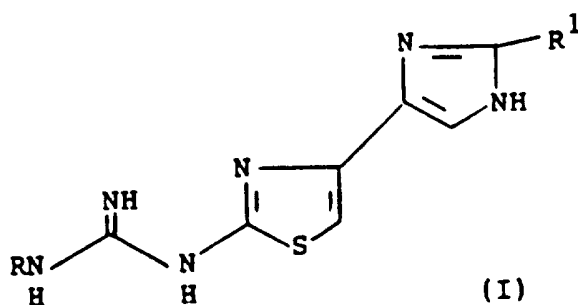


2



5

10



(I)

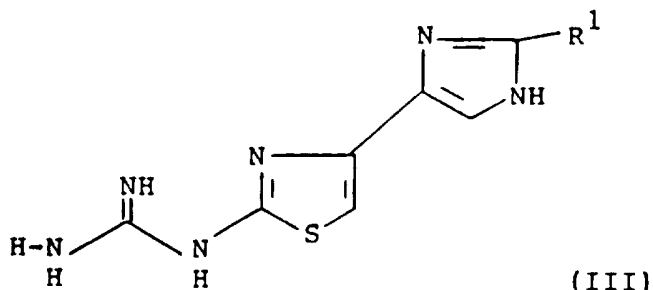
- 15 jossa R on bentsyyli tai (C_1-C_5) alkyyli ja R^1 on (C_1-C_5) -
alkyyli. Tuotteet eristettiin yleensä dihydrobromidisuo-
loinaan ja muutettiin edullisiksi dihydrokloridisuoloiksi
vapaiden emäsmuotojensa kautta. Tämä tie käyttää myrkyllisiä reagensseja, natriumdisyanamidia ja rikkivetyä, aiheuttaen ympäristöongelmia. Erityisesti suurien rikkivetyylimäärien käyttö (tai vaihtoehtoisesti rikkivety paineessa) aiheuttaa erityisiä ongelmia, jotka rajoittavat panoskokoja. Tästä vanhasta kaaviosta puuttuu lisäksi joustavuus, jolloin on välttämätöntä suorittaa koko sarja kullekin halutulle kaavan (I) mukaiselle yhdisteelle.

Yhteenveto keksinnöstä

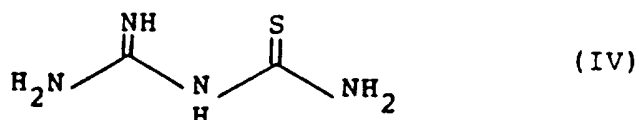
- Tämän keksinnön kohteena ovat sellaiset erittäin joustavat tiet kaavan (I) mukaisiin yhdisteisiin, jotka välttävät myrkyllistä natriumdisyanimidiä ja rikkivetyä ja käyttävät uutta happokatalysoitua amiininvaihtoreaktiota, joka suoritetaan antamalla amiinin RNH_2 vaikuttaa joko 2-guanidino-4-(2-alkyyli-4-imidatsolyyli)tiatsoliin, jolla on kaava

30

5



10 muodostaen suoraan yllä määritellyn kaavan (I) mukaisen yhdisteen, tai amidinotioureaan



15

niin, että muodostuu yllä määritellyn kaavan (II) mukainen N-substituoitu aminotiourea, ilman liuotinta tai reaktio-inertin liuottimen läsnä ollessa.

20 Yhdessä tämän keksinnön edullisista suoritustavoista yhdisteen (III) happaman suolan, esim. dihydroklooridin, annetaan reagoida vähintään yhden mooliekvivalentin kanssa amiinia ilman liuotinta tai reaktio-inertin liuottimen tai liuottimien läsnä ollessa (edullisesti amiinilylimäärässä) niin, että muodostuu suoraan vastaava yhdisteen (I) hapen suola.

25 Toisessa tämän keksinnön edullisessa suoritustavossa amidinotioureaan annetaan reagoida vähintään yhden mooliekvivalentin kanssa amiinia RNH_2 reaktio-inertissä liuottimessa, kuten alemmassa alkanolissa, hapon, käytännöllisesti etikkahappo, moolisen ylimäärän läsnä ollessa.

30 Ilmaisu "reaktio-inertti liuotin" tarkoittaa liuotinta, joka ei vuorovaikuta lähtöaineiden, välituotteiden tai tuotteiden kanssa sellaisella tavalla, joka vaikuttaa haitallisesti halutun tuotteen saantoon. (C_1-C_5) -alkyyli tarkoittaa suoraketjuisia tai haarautuneita alkyy-

35

liryhmiä, jotka sisältävät 1 - 5 hiiliatomia. R^1 :n edullinen merkitys on metyyli; R:n edulliset merkitykset ovat bentsyyli, pentyyli ja 2-metyyllibutyyli.

5 Tämän keksinnön kohteena on myös kiteinen 2-(1-pentyyli-3-guanidino-4-imidatsolyyli)tiatsolidihydrokloriditrihydraatti, jolla on selviä etuja Reiterin vedettömään dihydrokloridiin nähden, joka on amorfista, vaikeammin puhdistettavaa ja jolla on ominaisuuksia, jotka yleensä ovat vähemmän sopivia valmistukseen ja käyttöön lääkeai-
10 neena ihmisellä.

Keksinnön yksityiskohtainen selitys

Tämän keksinnön mukaiset menetelmät ovat helppoja suorittaa. Kun tuote on suoraan guanyylitiatsolijohdos (I), reaktio suoritetaan käytännöllisesti käyttämällä
15 eristettyä yhdisteen (III) mono- tai dihapposuolaa, joka muodostaa näin vaaditun happokatalysaattorin lähteen. Hapokatalysaattori voi olla vahva happo (esim. HBr, HCl, $p\text{-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{SO}_3\text{H}$) tai heikko happo (esim. CH_3COOH , NH_4Cl). Edullisinta on käyttää yhdisteen (III) dihydrokloridisuo-
20 laa. Suolaa kuumennetaan vähintään yhden mooliekvivalentin kanssa amiinia RNH_2 . Lämpötila, joka yleensä on selvästi ympäristön lämpötilaa korkeampi, ei ole tämän keksinnön kriittinen kohta, jolloin lämpötilat alueella 50-150 °C ovat yleensä tyydyttäviä ja edullinen alue on 95-
25 115 °C. Lämpötiloissa, jotka ovat yli amiinin kiehumispiste, reaktio on välttämätöntä suorittaa paineessa. Reaktio suoritetaan mahdollisesti laimentimena toimivan reaktio-inertin liuottimen läsnä ollessa, mutta on edullista yksinkertaisesti suorittaa reaktio ilman liuotinta amiini-
30 ylimäärän läsnä ollessa (esim. 5 - 20 mooliekvivalenttia).

Lähtöyhdisteet (III) valmistetaan käytännöllisesti LeMattina et al., US-patenttijulkaisun 4 374 843 mukaan. LeMattina et al. selostivat yhdisteen (III) eristämisen monohydrobromidisuolanaan, kun R^1 on metyyli. Jälkimmäi-
35 nen valmistetaan paremmin Cue, Eurooppalainen patenttiha-

kemus 178 123 mukaan, joka on julkaistu huhtikuussa 1986. Viimeksi mainittu muutetaan helposti sen vapaan emäsmuodon kautta muiksi happosuoloiksi kuten tässä edulliseksi dihydrokloridisuolaksi.

5 Kun tämän menetelmän tuote on välituote N-substituoitu guanyylitiourea johdos (II), amiininvaihtoreaktio suoritetaan pääosilta samanlaisissa olosuhteissa, vaikka edullisesti lämpötiloissa, jotka ovat alempana yllä mainittussa yleensä tyydyttävässä alueessa (esim. 50-
10 90 °C), käytännöllisesti kaupallisesti saatavalla guanyyliurean (IV) "vapaa emäs" -muodolla siten, että läsnä on vähintään yksi mooliekvivalentti kumpaakin, amiinia RNH_2 ja happoa (käytännöllisesti etikkahappoa), edullisesti laimentimena toimivan reaktio-inertin liuottimen kuten
15 etanolin läsnä ollessa.

Näitä amiininvaihtoreaktioita seurataan käytännöllisesti standardeilla TLC- (ohutkerroskromatografia) ja HPLC-menetelmillä (korkean erotuskyvyn nestekromatografia). Välituotteet (II) muutetaan guanyylitiatsolijohdok-
20 siksi Reiterin menetelmien mukaan, jotka on esitetty kaaviossa yllä.

Kyseinen kiteinen 2-(1-pentyyli-3-guanidino)-4-(2-metyyli-4-imidatsolyyli)tiatsolidihydrokloriditrihydraatti saadaan kiteyttämällä laimeasta vetykloridihapon vesiliuoksesta, jota on mahdollisesti laimennettu veteen sekoittuvalla orgaanisella liuottimella kuten asetonitriilillä, lämpötiloissa, jotka yleensä ovat alueella 0-
25 50 °C. Jos halutaan, se uudelleenkiteytetään vesipitoisista liuottimista (esim. vesi/asetonitriili) samalla lämpötila-alueella. Trihydraatti on stabiili lämpötiloissa alle
30 50 °C ja ympäristön paineessa pysyen kiteisessä trihydraattimuodossa. Lämpötiloissa yli 50 °C (esim. 70 °C:ssa ja ympäristön paineessa) se hitaasti menettää kidevettä, mutta ottaa helposti uudelleen vettä varastoitaessa ympä-
35 ristön lämpötilassa ja suuressa suhteellisessa kosteudes-

sa. Trihydraatilla on differentiaalisessa scanningkalorimetriassa tunnusomainen voimakas endotermi 107 - 109 °C:n kohdalla.

Seuraavat esimerkit annetaan havainnollistamiseksi, ja niitä ei ole tarkoitettu rajoittamaan tätä keksintöä, josta monet variaatiot ovat mahdollisia sen suoja-
alan ja hengen piirissä.

Esimerkki 1

2-(1-pentyyli-3-guanidino)-4-(2-metyyli-4-imidatsolyyli)tiatsolidihydrokloriditrihydraatti

Menetelmä A

50 ml:n kolmikaulaiseen pyörökolviin, joka oli varustettu palautusjäähdyttimellä, lämpömittarilla ja mekaanisella sekoittimella, lisättiin pentyyliamiinia (15,0 g, 172 mmol) ja 2-guanidino-4-(2-metyyli-4-imidatsolyyli)-tiatsolidihydrokloridia (10,0 g, 23,8 mmol). Sakea liete kuumennettiin refluksoituvaksi (104 °C) typpikehässä, ja noin 90 °C:ssa reaktioseos muuttui homogeeniseksi. Reaktioseosta kuumennettiin palautusjäähdyttäen 19 tuntia. TLC- ja HPLC-analyysit osoittivat, että reaktio oli valmis. Sakea ruskea siirappi jäähdytettiin 50 °C:een, ja sitten lisättiin 130 ml asetonia ja sen jälkeen 12 ml väkevää HCl:ää. Kiinteät aineet alkoivat saostua. Liete jäähdytettiin huoneen lämpötilaan, ja kiteytettiin 1 tunti. Likaisen valkoiset kiinteät aineet suodatettiin, pestiin asetonilla ja sitten ilmakuivattiin ympäristön lämpötilassa. Kuivattu raaka kiinteä aine painoi 6,93 g (saanto 48,8 %).

Raakatuote liuotettiin 80 ml:aan lämmintä (45 °C) asetoni/vesi-seosta (1:1), ja sitten käsiteltiin 1,0 grammalla aktiivihieletä. Hiilellä käsitelty liuos suodatettiin suppilon läpi, joka oli päällystetty piimaalla, ja sitten suodatinkerrosta pestiin 11 ml:lla asetonin ja veden seosta (1:1). Suodos siirrettiin puhtaaseen kolviin ja jäähdytettiin jäähauteessa. Lisättiin hitaasti väkevää HCl:ää

(32 ml). Kiinteät aineet saostuivat sen jälkeen, kun väkevästä haposta oli lisätty noin 20 %. Kun hapon lisäys oli suoritettu loppuun, kiinteitä aineita kiteytettiin 1,0 tuntia ympäristön lämpötilassa. Valkoinen kiinteä aine suodatettiin, pestiin asetonilla ja ilmakeivattiin, jolloin saatiin kiteistä trihydraattidihydrokloridisuolaa (5,85 g, kokonaissaanto 41,5 %). Mikroskooppitutkimus polarisaatiomikroskoopilla näytti neulamaiset kiteet. Differentialiaalinen scanning osoitti pääendotermin kohdassa 107 - 109 °C, joka oli muuttumaton ilman lämpöä suoritettun vakuumikuivauksen jälkeen.

Anal., $C_{13}H_{20}N_6S \cdot (HCl)_2 \cdot (H_2O)_3$:lle laskettu: C 37,22; H 6,74; N 20,04; S 7,64; Cl^- 16,90; H_2O 12,87.

Saatu: C 36,97; H 6,57; N 19,89; S 7,82; Cl^- 16,83; H_2O 13,32.

Tuote menettää vettä varastoitaessa lämpötiloissa yli 50 °C. Esimerkiksi yhden viikon jälkeen 70 °C:ssa vesipitoisuus laski 5,69 %:iin. Kahden viikon uudelleentaspainotukseen jälkeen huoneen lämpötilassa ja 84 %:n suhteellisessa kosteudessa trihydraatti muodostui uudelleen.

Anal., saatu: C 37,02; H 6,66; N 19,83; H_2O 13,45.

65 °C:ssa vakipainoon suoritettun vakuumikuivauksen jälkeen mikroskooppitutkimus osoitti saadun vedettömän tuotteen olevan amorfinen. Differentialiaalisessa scanning kalorimetriassa ei enää näkynyt 107 - 109 °C:n endotermiä.

HPLC-analyysit suoritettiin microBONDAPAK C18-kolonnilla (7,8 mm sisähalkaisija x 30 cm) käyttäen UV-detektoria (254 nm). Eluenttia, joka sisälsi puskurin vesiliuosta ja metanolia (1:1), käytettiin nopeudella 1 ml/min. Puskuri, joka sisälsi 0,05 M KH_2PO_4 , 0,01 M Naheksaanisulfonaattia ja 0,1 % trietyyliamiinia, jonka pH oli säädetty arvoon 3,0 fosforihapolla.

TLC-analyysit suoritettiin Merck Pre-Coated-piihappogeelilevyillä (60F-254) käyttäen metanoli/vesi/dietyyliamiini-eluenttia (20:4:1).

Vaihtelut stoikiometriassa, reaktioajassa ja lämpötilassa johtivat seuraaviin tuloksiin:

5	<u>Muuttujat</u>			<u>Kokonaissaannot</u>		
	<u>Mooli- ekviv. amiinia</u>	<u>Happo (mooli- ekviv.)</u>	<u>Lämpöt. (°C)</u>	<u>Aika (h)</u>	<u>Raaka (%)</u>	<u>Uud.kiteyt. (%)</u>
	5,1	HCl (2,0)	104	19	48	--
10	10,0	HCl (2,0)	102	24	38	32
	10,0	HCl (2,0)	102-107	19	48	43
	17,6	HCl (2,0)	103	17,5	43	--
	13,4	HOAc ^a (1,0)	104	32	60	--
	13,4	PTS ^b (1,0)	104	18	61 ^c	--

15

^a etikkahappo

^b p-tolueenisulfonihappo

^c HPLC-analyysi

Menetelmä B

- 20 2-(1-pentyyli-3-guanidino)-4-(2-metyyli-4-imidat-
solyyli)tiatsolin amorfinen dihydrokloridi valmistettiin
US-patenttijulkaisun 4 560 690 esimerkin 5 mukaan. Siten
8,1 g dihydrobromidisulolaa liuotettiin 150 ml:aan H₂O:ta
50 °C:ssa. Na₂CO₃·H₂O:ta (8,86 g) lisättiin 80 ml:ssa
25 H₂O:ta 1 tunnin aikana, sekoittaen. Vielä 0,5 tunnin se-
koituksen jälkeen ympäristön lämpötilassa emäs otettiin
talteen suodattamalla ja kuivattiin epätäydellisesti 48
tuntia vakuuissa. Koko erä laitettiin 200 ml:aan aseto-
nia, kirkastettiin suodattamalla, ja suodos tehtiin hap-
30 pamaksi 3,4 ml:lla 12 N HCl:ää, ja sitä laimennettiin
100 ml:lla puhdasta asetonia. Talteenotto suodattamalla ja
kuivaus vakuuissa 60°:ssa 24 tuntia antoi 6,3 g amorfis-
ta dihydrokloridia, joka täsmällisesti on analysoitu
35 C₁₃H₂₀N₆S·(HCl)₂·0,5H₂O:ksi: laskettu: C 41,71; H 6,19;
N 22,45. Saatu: C 41,90, 41,60; H 6,20, 6,23; N 22,55,
22,48. Tämä tuote (3,01 g) liuotettiin sekoittaen

75 ml:aan H_2O :ta. Lisättiin aktiivihiiltä, 0,3 g, ja se-
osta sekoitettiin 15 minuuttia ja sitten suodatettiin.
Suodokseen lisättiin väkevää HCl :ää (25 ml). Kiteytyminen
alkoi muutaman minuutin kuluessa. 1 tunnin kiteytyksen
5 jälkeen kiteistä otsikon tuotetta otettiin talteen suodat-
tamalla, pesemällä 4 ml:lla H_2O :ta ja ilma-kuivaamalla 18
tuntia 2,9 g; vesipitoisuus 12,6 %; fysikaaliset ominai-
suudet kuten menetelmän A tuotteella. Tuotetta pestiin
mahdollisestti pienellä määrällä asetonia tai se hienonnet-
10 tiin uudelleen 60 ml:aan CH_3CN :ää kahdeksi tunniksi ja
suodatettiin uudelleen kuivauksen helpottamiseksi.

Tuote mahdollisestti uudelleenkiteytettiin liuotta-
malla 3,4 g trihydraattia 34 ml:aan H_2O :ta lämmittämällä
50 °C:een. Lisättiin CH_3CN :ää (180 ml) pitäen 50 °C:ssa.
15 Seos jäähdytettiin hitaasti 20 °C:een. Kiteytyminen alkoi
32 °C:ssa. Tuote otettiin talteen trihydraattina (vesipi-
toisuus 12,95 %), jonka fysikaaliset ominaisuudet olivat
muuttumattomia.

Esimerkki 2

20 2-[1-(2-metyyli-*isobutyryli*)-3-guanidino]-4-(2-metyyli-
4-imidatsolyyli)tiatsoli

500 ml:n kolmikaulaiseen pyörökolviin lisättiin
raseemista 2-metyyli-*isobutyryli*amiinia (125,0 g, 1,43 mol) ja
2-guanidino-4-(2-metyyli-4-imidatsolyyli)tiatsolidihydro-
25 kloridia (42,2 g, 0,143 mol). Seos kuumennettiin refluk-
soituvaksi (97 °C), ja pian muodostui purppuraan vivahtava
liuos. Liuosta kuumennettiin palautusjäähdyttään 19 tun-
tia, johon mennessä HPLC-analyysi osoitti, että reaktio
oli valmis. Haihtuvat aineet poistettiin reaktioseoksesta
30 tislauksella ilmakehän paineessa, ja sitten jäähtynyt kon-
sentraatti (70 °C) liuotettiin 525 ml:aan asetonia. Lisät-
tiin hitaasti, sekoittaen hyvin 50 ml väkevää HCl :ää niin,
että muodostui sakea liete (40 °C). Seos jäähdytettiin
25 °C:een, ja sitä kiteytettiin 2 tuntia. Kiiteät aineet
35 suodatettiin, niitä pestiin 100 ml:lla asetonia ja sitten

ilmakuivattiin ympäristön lämpötilassa. Saatiin vaalean punertavia kiinteitä aineita (36,5 g, saanto 70 %).

Raaka kiinteä aine liuotettiin asetoniin (316 ml) ja veteen (316 ml), ja sitten lisättiin 2,0 grammaa aktiivihhiiltä. 10 minuutin sekoituksen jälkeen seos suodatettiin piimaan läpi, jolloin saatiin keltainen suodos. Suodokseen lisättiin hitaasti väkevää HCl:ää samenesspisteseen asti, ja sitten seosta sekoitettiin 5 minuuttia niin, että saatiin sakea valkoinen liete. Loput 173 ml:sta väkevää HCl lisättiin ja sitten lietettä kiteytettiin 1,5 tuntia 25 °C:ssa. Kiinteät aineet suodatettiin, niitä pestiin asetonilla ja sitten kuivattiin vakuumissa yön yli. Saatiin valkoista, kiteistä trihydraattidihydrokloridia (33,2 grammaa) 92 %:n uudelleenkiteytyssaannolla.

15 Esimerkki 3

2-(1-bentsyyli-3-guanidino)-4-(2-metyyli-4-imidatsolyyli)tiatsoli

Edellisen esimerkin menetelmällä, käyttäen 2 tunnin reaktioaikaa 110 °C:ssa, bentsyyliamiini ja 2-guanidino-4-(2-metyyli-4-imidatsolyyli)tiatsolidihydrokloridi muutettiin otsikon mukaiseksi raakatuotteeksi 26 - 44 %:n saannolla HPLC-analyysin mukaan.

Esimerkki 4

N-(pentyyliamidino)tiourea

25 Yhden litran kolmikaulaiseen pyörökolviin, joka oli varustettu mekaanisella sekoittimella, lämpömittarilla ja palautusjäähdyttimellä, lisättiin absoluuttista etanolia (180 ml) ja pentyyliamiinia (100,0 g, 1,15 mol). Amiini-
liuosta jäähdytettiin jäähähteessä samalla, kun lisättiin
30 hitaasti jääetikkaa (68,9 g, 1,15 mol). Lisättiin amidino-
tioureaa (90,37 g, 0,76 mol), ja sitten seos kuumennettiin refluksoituvaksi (85 °C). 24 tunnin palautusjäähdytyksen
jälkeen reaktioliuokset HPLC-analyysi osoitti, että otsi-
kon tuotetta (72,6 pinta-ala-%) oli muodostunut ja että
35 jäljellä oli amidinotioureaajäännös (8,5 pinta-ala-%).

Kullanruskeaan liuokseen lisättiin kuumaa vettä (750 ml). Suodattamisen jälkeen liuos jäähdytettiin hitaasti huoneenlämpötilaan. Muodostui sakea valkoinen lie-
te, ja sitä kiteytettiin 30 minuuttia ympäristön lämpöti-
5 lassa. Kiinteä aine suodatettiin, sitä pestiin vedellä (50 ml) ja sen jälkeen heksaanilla (150 ml) ja sitten ilmakeivattiin. Otsikon mukaista raakatuotetta saatiin noin 50 %:n saannolla osittaisena asetaattisuolana.

Raakatuote liuotettiin etyyliasetattiin (500 ml),
10 ja sitten sitä pestiin 5 % NaHCO_3 -liuoksella (2 x 100 ml). Etyyliasetattikerros kuivattiin ja kuumennettiin sitten refluksoituvaksi. Lisättiin sykloheksaania (700 ml), ja liuoksen annettiin jäähtyä huoneen lämpötilaan. Kiinteät aineet suodatettiin, pestiin sykloheksaanilla ja sitten
15 ilmakeivattiin. Puhdistettu otsikon tuote eristettiin te-
rävästi sulavana kiinteänä aineena, sp. 102 - 104 °C.

Reaktio toistettiin vaihtelemalla reagenssien osuutta, happokatalysaattoria, liuotinta, reaktioaikaa ja lämpötilaa seuraavin tuloksin:

20

<u>Muuttujat</u>					<u>Saanto</u>		
	<u>Mooli- ekviv. amiinia</u>	<u>Happo (mooli- ekviv.)</u>	<u>Liuotin</u>	<u>Aika (h)</u>	<u>Lämpöt. (°C)</u>	<u>HPLC- analyysi</u>	<u>Eristetty</u>
25	1,5	HOAc ^a (1,5)	EtOH ^b	67	85	73	48
30	1,4	HOAc ^a (2,0)	EtOH ^b	60	87	67	58
	1,0	HOAc ^a (1,0)	IPO ^c	49	70	51	--
35	5,0	NH ₄ Cl (2,0)	IPO ^c	55	50	34	--

^a etikkahappo

^b etanoli

^c isopropanoli

40

Esimerkki 5

Kapseli, joka sisältää 100 mgA 2-(1-pentyyli-3-guanidino)-4-(2-metyyli-4-imidatsolyyli)tiatsolia

Menetelmä A

- 5 Seuraavia aineita sekoitettiin perusteellisesti merkityt paino-osuudet:

	2-(1-pentyyli-3-guanidino)-4-(2-metyyli-4-imidatsolyyli)tiatsoli-dihydrokloriditrihydraatti	144,9*
10	laktoosi, vedetön	173,8
	tärkkelys 1500	173,8
	magnesiumstearaatti	7,5
	*144,9 mg dihydrokloriditrihydraattia vastaa 100 mg vedetöntä vapaata emästä eli 100 mgA (100 mg aktiivisuutta).	

- 20 Sopivan kokoiset kovat gelatiinikapselit täytettiin kukin 500 mg:lla tätä seosta niin, että muodostuu sisältö 100 mgA/kapseli. Nämä kapselit osoittautuivat kemiallisesti ja fysikaalisesti hyvin stabiileiksi vaativissa olosuhteissa varastoinnin jälkeen (96 % lääkettä vapautui 15 minuutissa veteen käyttämällä standardeja liuotusmenetelmiä).

- 25 Kapselit, jotka sisältävät 50 mgA, valmistetaan analogisesti käyttämällä 500 mg seosta, joka koostuu 72,5 paino-osasta dihydrokloriditrihydraattia, 211,2 paino-osasta sekä vedetöntä laktoosia että tärkkelys 1500:a ja 5,1 paino-osasta magnesiumstearaattia.

Patenttivaatimukset

1. Menetelmä terapeutisesti käyttökelpoisen kiteisen 2-(1-pentyyli-3-guanidino)-4-(2-metyyli-4-imidatsolyyli)tiatsolidihydrokloriditrihydraatin valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että kyseinen yhdiste kiteytetään laimeasta vetykloridihapon vesiliuoksesta, jota on mahdollisesti laimennettu veteen sekoittuvalla orgaanisella liuottimella.
2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että hapon vesiliuosta laimennetaan asetonitriilillä.

15

Patentkrav

1. Förfarande för framställning av ett terapeutiskt användbart kristallint 2-(1-pentyl-3-gaunidino)-4-(2-metyl-4-imidazolyl)tiazolddihydrokloridtrihydrat, k ä n n e t e c k n a t därav, att nämnda förening kristalliseras ur utspädd vattenhaltig klorvätesyra, vilken eventuellt utspätts med ett med vatten blandbart, organiskt lösningsmedel.
2. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att den vattenhaltiga syran utspäds med acetonitril.