



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

257287

(11) (B2)

(51) Int. Cl.⁴
C 07 D 277/42

(22) Přihlášeno 12 06 85
(21) PV 4232-86.R
(32) (31)(33) Právo přednosti od 22 06 84
(623588) Spojené státy americké

(40) Zveřejněno 17 09 87

(45) Vydáno 15 03 89

(72) Autor vynálezu

ALGIERI ALDO ANTONIO, FAYETTEVILLE, N. Y.,
CRENSHAW RONNIE RAY, DEWITT, N. Y. (Sp.st.a.)

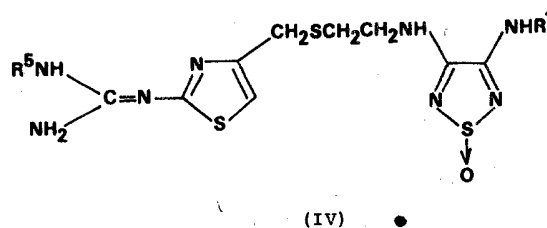
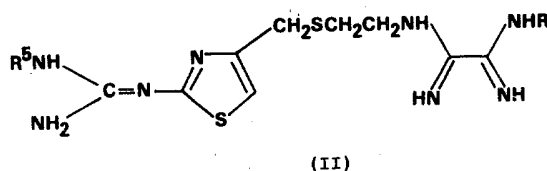
(73) Majitel patentu

BRISTOL-MYERS COMPANY, NEW YORK, N. Y. (Sp.st.a.)

(54) Způsob výroby

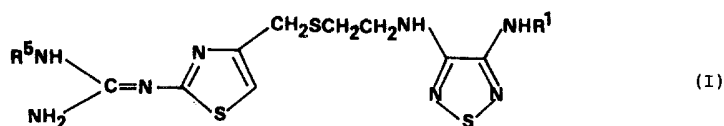
N-/2-[2-guanidinothiazol-4-yl)methylthio]ethyl/ethandiimidamidů

Způsob výroby N-/2-[(2-guanidinothiazol-4-yl)-methylthio]ethyl/ethandiimidamidů obecného vzorce II, kde R¹ a R⁵ nazávisle na sobě znamenají vždy vodík nebo C₁₋₄-alkyl, a jejich adičních solí s kyselinami, vyznačující se tím, že se na sloučeninu obecného vzorce IV působí silnou minerální kyselinou, a výsledný produkt se izoluje, popřípadě ve formě adiční soli s kyselinou. Vyráběné látky jsou užitečné jako meziprodukty k výrobě farmakologicky účinných substituovaných 3,4-diamino-1,2,5-thiadiazolů.



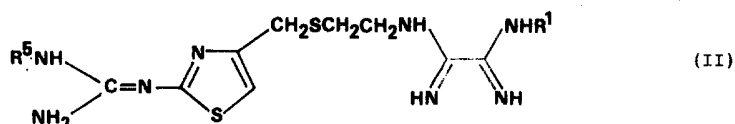
Vynález se týká způsobu výroby N-/2-[(2-guanidinothiazol-4-yl)methylthio]etyl/etandiimidamidů, které jsou užitečnými meziprodukty.

V našem souvisejícím československém patentovém spisu č. 257 276 je popsán způsob výroby substituovaných 3,4-diamino-1,2,5-thiadiazolů obecného vzorce I



ve kterém

R^1 a R^5 nezávisle na sobě znamenají vždy alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, spočívající v cyklizaci sloučenin obecného vzorce II



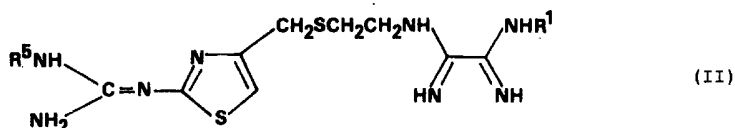
ve kterém

R^1 a R^5 mají shora uvedený význam, nebo jejich adičních solí s kyselinami.

Sloučeniny shora uvedeného obecného vzorce I a jejich netoxické, farmaceuticky upotřebitelné soli jsou účinnými antagonisty H_2 -receptorů histaminu, inhibujícími sekreci žaludeční kyseliny a užitečnými při léčbě peptických vředů a jiných stavů spojených s patologickou hypersekrecí.

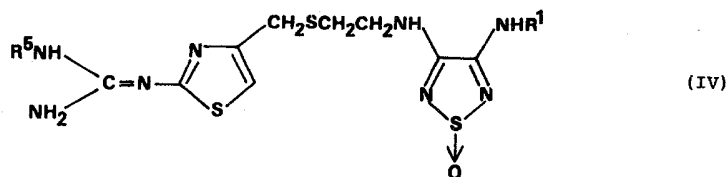
Tento vynález se týká způsobu výroby výchozích látek pro práci způsobem podle našeho shora citovaného československého patentového spisu.

V souladu s tím je tedy předmětem vynálezu způsob výroby N-/2-[(2-guanidithiazol-4-yl)-methylthio]etyl/etandiimidamidů obecného vzorce II



ve kterém

R^1 a R^5 nezávisle na sobě znamenají vždy atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, a jejich adičních solí s kyselinami, vyznačující se tím, že se na sloučeninu obecného vzorce IV



ve kterém

R^1 a R^5 mají shora uvedený význam, působí silnou minerální kyselinou a výsledný produkt se izoluje, popřípadě ve formě adiční soli s kyselinou.

Jako silná minerální kyselina se s výhodou používá kyselina chlorovodíková. Reakci podle vynálezu je možno provádět v inertním rozpouštědle, přičemž s výhodou se pracuje v metanolu. Reakční teplota nehraje rozhodující roli; nejúčelněji se reakce provádí při teplotě místnosti. Sloučeniny obecného vzorce IV jsou známe nebo je lze snadno připravit postupy popsány v našem americkém patentovém spisu č. 4 394 508.

V současné době se jako nejvýhodnější meziprodukt obecného vzorce II jeví N-/2-[(2-guanidinomethylthio)ethyl-etandiamid-trihydrochlorid].

Sloučeniny obecného vzorce II se normálně izolují a skladují jako adiční soli s kyselinami, například jako trihydrochloridy. Při použití těchto solí způsobem podle našeho shora citovaného československého patentového spisu je třeba ze soli uvolnit odpovídající volnou bázi, což se s výhodou provádí in situ jednoduchým přidáním příslušného množství organické báze k roztoku sloučeniny obecného vzorce II.

Tak například používá-li se 1 mol sloučeniny obecného vzorce II ve formě trihydrochloridu, je třeba přidat 3 mol vhodné organické báze. Mezi vhodné organické báze náležejí terciární aminy, jako trimethylamin, triethylamin, tri-n-propylamin, triisopropylamin, tri-n-butylamin, pyridin, N-metylmorfolin, N-methylpiperidin, 1,4-diazabicyklo[2,2,2]oktan, 1,8-diazabicyklo[5,4,0]undec-7-en-1,5-diazabicyklo[4,3-0]non-5-en apod.

Vynález ilustruje následující příklad provedení, jímž se však rozsah vynálezu v žádném směru neomezuje. Tento příklad popisuje dvoustupňovou reakci, při níž v prvním reakčním stupni se způsobem podle vynálezu připraví žádaný meziprodukt obecného vzorce II, který se pak v surovém stavu podrobí reakci podle našeho shora citovaného československého patentového spisu za vzniku příslušné sloučeniny obecného vzorce I.

P ř í k l a d

A. N-/2-[(2-guanidinomethylthio)ethyl-etandiamid-trihydrochlorid]

K suspenzi 5,25 g (13,7 mmol) 3-amino-4-/2-[(2-guanidinomethylthio)ethylamino/-1,2,5-thiadiazol-1-oxidu (připraven podle zveřejněné britské přihlášky vynálezu č. 2 067 987) ve 105 ml metanolu se přidá 80 ml koncentrované kyseliny chlorovodíkové, přičemž se okamžitě vytvoří žlutý roztok. Tento roztok se 4,25 hodiny míchá při teplotě místnosti, pak se odpaří téměř k suchu a zbytek se trituruje s acetonem. Po filtraci a vysušení se získá sloučenina uvedená v názvu.

B. 3-amino-4-/2-[(2-guanidinomethylthio)ethylamino/-1,2,5-thiadiazol]

K směsi 5,65 g (13,7 mmol) surového N-/2-[(2-guanidinomethylthio)ethyl-etandiamid-trihydrochloridu (připraven ve stupni A), 50 ml dichlormetanu a 5,7 ml triethylaminu se přidá 5,44 g (13,7 mmol) N,N'-thiobisftalimidu (solvát s dimethylformamidem) a výsledná směs se 1 hodinu míchá. K vzniklé husté suspenzi se přidá 40 ml 2N hydroxidu sodného a rozpouštědla se od pryskyřičnatého zbytku oddekantují.

Tento pryskyřičnatý zbytek se izoluje, promyje se 40 ml 2N hydroxidu sodného a vodou, načež se rozpustí v metanolu. Po zahuštění roztoku se získá 3,0 g surového produktu, který po vyčištění velmi rychlou chromatografií na 90 g silikagelu (0,07 až 0,038 mm) za použití směsi etylacetátu a metanolu (97:3) jako elučního činidla poskytne 2,44 g (54%) sloučeniny uvedené v názvu. Na tento produkt se ve 35 ml acetonu působí jedním ekvivalentem cyklohexylsulfamové kyseliny za vzniku příslušné soli, která se pak překrystaluje z 95% vodného etanolu. Získá se sloučenina uvedená v názvu ve formě cyklohexylsulfamátu o teplotě tání 171 až 173,5 °C.

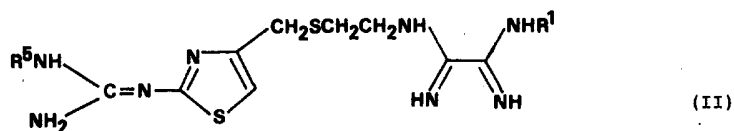
Analýza: pro $C_9H_{14}N_8S_3 \cdot C_6H_{13}NO_3S$

vypočteno 35,34 % C, 5,34 % H, 24,73 % N, 25,16 % S;

nalezeno 35,39 % C, 5,28 % H, 24,23 % N, 24,89 % S.

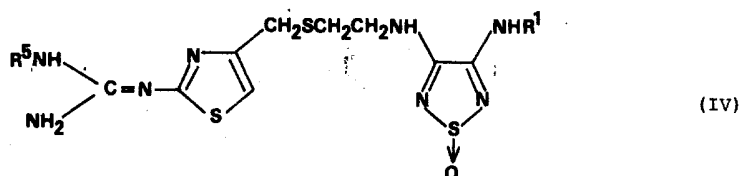
PŘEDMĚT VYNÁLEZU

Způsob výroby N-2[(2-guanidinothiazol-4-yl)methylthio]etyl/etandiimidamidů obecného vzorce II



ve kterém

R^1 a R^5 nezávisle na sobě znamenají vždy atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, a jejich adičních solí s kyselinami, vyznačující se tím, že se na sloučeninu obecného vzorce IV



ve kterém

R^1 a R^5 mají shora uvedený význam, působí silnou minerální kyselinou, s výhodou kyselinou chlorovodíkovou, popřípadě v inertním rozpouštědle, a výsledná sloučenina obecného vzorce II se izoluje, popřípadě ve formě adiční soli s kyselinou.