

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS
PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN
FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 770736 A7**

(12) **JULKISEKSI TULLUT PATENTTIHAKEMUS
PATENTANSÖKAN SOM BLIVIT OFFENTLIG
PATENT APPLICATION MADE AVAILABLE TO THE
PUBLIC**

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application 770736

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date 08.03.1977

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date 08.03.1977

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public 12.09.1977

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date 12.06.2019

(32) (33) (31) Etuoikeus - Prioritet - Priority

11.03.1976 GB 975076

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • SMITH KLINE & FRENCH LABORATORIES LIMITED, ISO-BRITANNIA, (GB)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • Durant, Graham John, ISO-BRITANNIA, (GB)

2 • Young, Young, ISO-BRITANNIA, (GB)

3 • Rondey, Christopher Ganellin, ISO-BRITANNIA, (GB)

4 • Charon, Robin, ISO-BRITANNIA, (GB)

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning - Title of the invention

Farmakologisesti aktiivit yhdisteet

Farmakologiskt aktiva föreningar

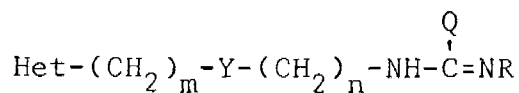
Smith Kline & French Laboratories Limited, Mundells, Welwyn Garden City, Hertfordshire, Englanti.

Farmakologisesti aktiivit yhdisteet - Farmakologiskt aktiva föreningar

Tässä keksinnössä on kyseessä uusien histamiinin H_2 -vasta-aineiden tuotantoprosessi. Histamiinin H_2 -vasta-aineet ovat hyödyllisiä vatsahappojen erittymisen ehkäisijöinä, tulehdusta ehkäisevinä aineina ja sydämeen ja verisuonistoon vaikuttavina aineina, histamiinin H_2 -vasta-aineet voidaan määritellä yhdisteiksi, jotka estävät histamiinin H_2 -reseptoreja. Mepyramiini ja tyypilliset "antihistamiinit" (histamiinin H_1 -reseptorien vasta-aineet) eivät estä histamiinin H_2 -reseptoreja, mutta burimamidi estää ne (kts. Black et al. Nature 236 385 (1972)).

Nämä yhdisteet voivat olla happoadditiosuoloina, mutta mukavuuden vuoksi viitataan yleisesti vain neutraaleihin yhdisteisiin.

Kaava 1 esittää kyseessä olevan keksinnön prosessin tuotteet:



Kaava 1

jossa Het on tyyppiä sisältävä 5- tai 6-jäseninen heterosyklinen rengas kuten imidatsoli, pyridiini, tiatsoli, isotiatsoli, oksiatoli, iso-oksiatsoli, triatsoli tai tiadiatsoli ja joka rengas on valinnaisesti substituoitu alemmalla alkyylillä, halogeenilla, alemmalla alkoksilla, hydroksilla, trifluorimetyylillä, hydroksimetyylillä tai aminolla; X on 0, 1 tai 2 ja n on 2 tai 3 edellyttäen, että $m:n$ ja $n:n$

summa on 3 tai 4;

Y on rikki, metyleeni tai happi;

R on vety, alempi alkyyli tai $\text{Het}-(\text{CH}_2)_m-\text{Y}-(\text{CH}_2)_n-$ jossa

Het, m , n ja Y ovat yllä määritellyn mukaiset;

Q on $-\text{CO}_2\text{H}$ tai $-\text{SO}_2\text{H}$;

sekä näiden lääkekäyttöön hyväksyttävät suolat.

Mieluummin Het on imidatsoli-, pyridiini-, tiatsoli-, isotiatsoli- tai tiadiatsolirengas, joka on valinnaisesti substituoitu alemmalla alkyylillä, halogeenilla, alemmalla alkoksilla tai hydroksilla.

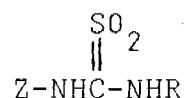
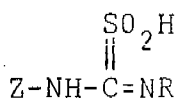
Vielä mieluummin Het on 2- tai 4-imidatsolyylirengas, valinnaisesti substituoitu alemmalla alkyylillä tai halogeenilla, tai 2-pyridiylirengas, joka on valinnaisesti substituoitu alemmalla alkyylillä, (mieluiten metyyllillä), alemmalla alkoksilla, halogeenilla, aminolla tai hydroksilla, 2-tiatsolyylirengas, 3-isotiatso-lyylirengas valinnaisesti halogeenilla substituoituna, tai 3-(1,2,5)-tiatiatsolyylirengas valinnaisesti halogeenilla substituoituna tai 2-(5-amino-1,3,4-tiadiatsolyylirengas.

Kaikkein mieluiten Het on 2-tiatsolyyli-, 5-metyyli-4-imidatsolyyli-, 5-bromi-4-imidatsolyyli-, 3-bromi-2-pyridiyl-, 3-kloori-2-pyridiyl-, 3-metoksi-2-pyridiyl- tai 3-hydroksi-2-pyridiylirengas.

Mieluiten m on 1 ja 2, ja yhdisteet, joissa Y on rikki tai metyleeni, ovat suositeltavimpia. Y on mieluiten rikki.

Tässä erittelyssä tarkoitamme termillä "alempi alkyyli" 1-4 hiiliatomia sisältävää alkyyliryhmää, ja termillä "alempi alkoksi" tarkoitamme 1-4 hiiliatomia sisältävää alkoksiryhmää.

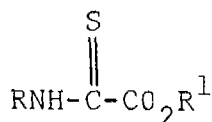
Kaavan 1 yhdisteet on esitetty ja kuvailtu amidinomuurahais-hapon ja amidinosulfiinihapon johdannaisina. Nämä yhdisteet voidaan esittää myös monina tautomeerisina rakenteina. Yhdisteisiin, joissa Q on SO_2H , voidaan viitata myös tioureaan S,S-dioksideina.



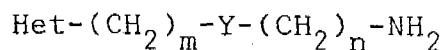
Tietyt Het-ryhmän edustamat heterosykliset renkaat voivat myöskin esiintyä useissa tautomeerisissa muodoissa ja ymmärrettävästi kaikki nämä vaihtoehtoiset esitysmuodot kuuluvat tämän keksinnön piiriin.

Kaavan 1 yhdisteiden hydraatit sekä kaavan 1 yhdisteiden lääkekäyttöön hyväksyttävät hydratat suolat kuuluvat myös tämän keksinnön piiriin.

Kaavan 1 yhdisteet, joissa Q on $-\text{CO}_2\text{H}$, voidaan valmistaa käsittelemällä kaavan 2 mukainen yhdiste, jossa R on kaavassa 1 määritellyn mukainen ja R^1 on vety tai hapolta suojaava ryhmä, kuten alempi alkyyli tai bensyyli, kaavan 3 mukaisella amiinilla, jossa Het, m, Y ja n ovat kaavassa 1 määritellyn mukaiset, ja R^1 :n ollessa muu kuin vety poistaen hapolta suojaava ryhmä.



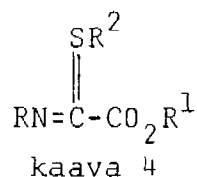
Kaava 2



Kaava 3

R^1 on mieluiten vety. Tämä reaktio suoritetaan mieluiten polaarises-
sa liuottimessa, kuten alemmassa alkoholissa tai vedessä. Reaktio-
nopeutta voidaan nostaa lisäämällä raskaan metallin oksidia tai
suolaa reaktioseokseen. Suositeltavia raskaiden metallien oksideja
ovat trilyijytetroksidi, elohopea (II) oksidi ja lyijy (II) oksidi.
Suositeltavia raskaiden metallien suoloja ovat lyijyn, elohopean
ja hopean suolat ja erityisen suositeltavia ovat liukenevat suolat
kuten lyijyasetaatti, lyijynitraatti tai hopeanitraatti. Hapolta
suojaava ryhmä R^1 poistetaan mieluiten happamissa olosuhteissa.
Vaihtoehtoisessa menetelmässä kaavan 2 mukaista yhdistettä ei tar-
vitse eristää vaan se voidaan muodostaa in situ joko käsittelemällä
tio-oksamaattiesteriä amiinilla RNH_2 , tai käsittelemällä kalium-
tio-oksamaattia amiinilla RNH_2 ja sen jälkeen hapottamalla.

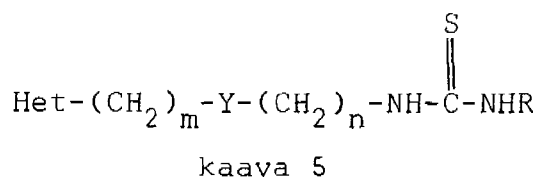
Kaavan 1 yhdisteet, joissa Q on $-\text{CO}_2\text{H}$, voidaan valmistaa
vaihtoehtoisesti käsittelemällä kaavan 4 mukainen yhdiste



jossa R on kaavassa 1 määritellyn mukainen, R^1 on vety tai hapolta suojaava ryhmä kuten alempi alkyyli, ja R^2 alempi alkyyli, kaavan 3 mukaisella amiinilla ja R^1 :n ollessa muu kuin vety poistaen hapolta suojaava ryhmä. Tämä reaktio suoritetaan mieluiten dipolaarisessa aprootissa liuottimessa kuten dimetyyliformamidissa tai asetonitriilissä. Hapolta suojaava ryhmä R^1 poistetaan mieluiten happamissa olosuhteissa. Kaavan 4 yhdisteet voidaan valmistaa alkyloimalla kaavan 2 vastaavat yhdisteet, esim. käsittelemällä alkyylihalidilla tai -sulfaatilla.

Kaavan $\text{Het}(\text{CH}_2)_m-\text{Y}-(\text{CH}_2)_n-\text{NH}-\text{CSCO}_2\text{H}$ tio-oksamiinihappo johdannaisia voidaan valmistaa käsittelemällä kaavan 3 mukainen amiini kaliumtio-oksamaatilla ja sen jälkeen hapottamalla.

Kaavan 1 yhdisteitä, joissa Q on $-\text{SO}_2\text{H}$, voidaan valmistaa käsittelemällä vetyperoksidilla kaavan 5 mukaista tioureaa:



jossa Het, m, Y, n ja R ovat kaavassa 1 määritellyn mukaiset. Tämä reaktio suositellaan suoritettavaksi neutraaleissa olosuhteissa lämpötila-alueella -5° :stä $+10^\circ\text{C}$:een alemman alkoholin kaltaisessa liuottimessa.

Kaavan 3 mukaisten amiinien valmistus on kuvattu brittiläisessä patenttiselityksissä ^{1307539, 1338169, 1395929 ja 1397436} ^{1421999, 1431589, 1564502, 1565205} sekä meidän yhdessä haussa olevissa brittiläisissä patenttihakemuksissamme ^{6153/73, 33428/73, 49257/73, 31970/75 ja 31969/75}.

Kaavan 5 mukaiset tioureat on kuvattu ja niiden vaatimukset esitetty inter alia brittiläisissä patenttiselityksissä ^{1307539, 1338169, 1395929} ^{1421999, 1431589, 1564502, 1565205} sekä meidän yhdessä haussa olevissa brittiläisissä patenttihakemuksissamme ^{6153/73, 33429/73, 49257/73, 31970/75 ja 31969/75}.

Kaavan 1 mukaisten yhdisteiden histamiinin H_2 -vastustamisaktiiviteetin osoittaa histamiinin stimuloiman hapon erityksen estyminen sellaisten rottien ko. aineella käsitellyistä vatsaonteloista,

jotka oli nukutettu uretaanilla annostelun ollessa 0,5-256 mikromoolia kilogrammaa kohti verisuonensisäisesti annettuna. Histamiinin H_2 -vasta-aineina käyttökelpoisia lääkekäyttöön soveltuvia seoksia voidaan valmistaa sekoittamalla vaatimuksessa 1 ensimmäisenä esitetyn kaavan mukainen yhdiste joko emäksisessä muodossa tai lääkekäyttöön hyväksyttävän hapon happoadditiosuolamuodossa lääkekäyttöön hyväksyttävän laimentimen tai kantoaineen kanssa.

Seuraavat esimerkit, joissa kaikki lämpötilat ovat Celciusasteina, kuvailevat keksintöä, ~~mutta eivät millään lailla rajoita sitä.~~

Esimerkki 1

N-(2-(5-metyyli-4-imidatsolyylimetyyllitio)etyyli)-amidinomuuraishaishappo

Trilyijytetroksidia (43 g) lisättiin tio-oksamiinihapon (4,9 g) ja 2-(5-metyyli-4-imidatsolyylimetyyllitio)-etyyliamiinin (8,0 g) metanoliliuokseen (metanolia 200 ml). Seosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa 4 tuntia ja suodatettiin sitten se lyijyyhdisteiden poistamiseksi. Tuote erotettiin pylväskromatograafisesti ja vähäiset epäpuhtaudet poistettiin keittämällä asetonitriilissä. Liuottamalla kiinteä aine metanoliin ja saostamalla eetterillä saatiin N-(2-(5-metyyli-4-imidatsolyylimetyyllitio)etyyli)-amidinomuuraishaishapon hemieteraatti sp. 174-176° (hajoaminen).

(Saatu: C, 47,2; H, 6,8; N, 20,3; S, 11,3; $C_9H_{14}N_4O_2S$

1/2 $(C_2H_5)_2O$ edellyttää: C, 47,3; H, 6,8; N, 20,1; S, 11,5 %).

Esimerkki 2

N-metyyli-N'-(2-(5-metyyli-4-imidatsolyylimetyyllitio)etyyli)-amidinomuuraishaishapon hydrokloridi

Trilyijytetroksidia (50 g) lisättiin N-metyyllitio-oksamiinihapon (4,7 g) ja 2-(5-metyyli-4-imidatsolyylimetyyllitio)etyyliamiinin (6,0 g) vesiliuokseen (vettä 150 ml). Seosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa 2 päivää ja sitten se suodatettiin. Suodos valutettiin Amberlite IRC-50 -pylvään läpi ja tuote eluoitiin kloorivetyhapolla pH 3:en hapotetulla vedellä. Vesi poistettiin alennetussa paineessa ja jäännös toistokiteytettiin kahdesti metanolista otsikoyhdisteen saamiseksi. (0,7 g) sp. 158 -159° (hajoaminen).

Esimerkki 3N-metyyli-N'-(2-(5-metyyli-4-imidatsolyylimetyyllitio)etyyli)-amidinosulfiinihappo

N-metyyli-N'-(2-(5-metyyli-4-imidatsolyylimetyyllitio)etyyli)-tioureaa (2,93 g) sekoitettiin metanolissa (12 ml) jäädyttään jäähauteessa. 30 %:sta vetyperoksidia (2,72 g) lisättiin tipoit-
 tain 30 minuutin aikana, jolloin saatiin kirkas liuos, jota säilytettiin yön yli 0°:ssa valkoisen, kiteisen kiinteän aineen saamiseksi, joka suodatettuna ja kuivattuna antoi otsikkotuotteen sp. 120-121°.

(Saatu: C, 39,0; H, 5,8; N, 20,0; S, 22,8; $C_9H_{16}N_4O_2S_2$
 edellyttää: C, 39,1; H, 5,8; N, 20,3; S, 23,2 %).

Esimerkki 4N,N'-bis-(2-(5-metyyli-4-imidatsolyylimetyyllitio)etyyli)-amidinomuuraishaishappo

2-(5-metyyli-4-imidatsolyylimetyyllitio)etyyliamiinia lisä-
 tään kaliumtio-oksamaatin vesiliuokseen. Liuosta pidetään 2 tuntia huoneen lämpötilassa, minkä jälkeen se tehdään happamaksi kloori-
 vetyhapolla N-(2-(5-metyyli-4-imidatsolyylimetyyllitio)etyyliamino)-
 tio-oksamiinihapon saamiseksi. Tämän annetaan sitten reagoida 2-(5-
 metyyli-4-imidatsolyylimetyyllitio)etyyliamiinin ja trilyijytetrok-
 sidin kanssa esimerkin 2 yleisen menetelmän mukaan N,N'-bis-(2-
 (5-metyyli-4-imidatsolyylimetyyllitio)etyyli)-amidinomuuraishaishapon
 saamiseksi.

Esimerkki 5N-(2-(2-tiatsolyylimetyyllitio)etyyli)-amidinomuuraishaishappo

Korvaamalla 2-(5-metyyli-4-imidatsolyylimetyyllitio)etyyli-
 amiini 2-(2-tiatsolyylimetyyllitio)etyyliamiinilla esimerkin 1 me-
 netelmässä saatiin otsikkoyhdiste sp. 152-154°

(Saatu: C, 39,2; H, 4,5; N, 17,2; S, 26,0; $C_8H_{11}N_3O_2S_2$
 edellyttää: C, 39,2; H, 4,5; N, 17,1; S, 26,1 %).

Esimerkki 6N-metyyli-N'-(2-tiatsolyylimetyyllitio)etyyli)amidinomuura-
haishapon hydrokloridi

Korvaamalla 2-(5-metyyli-4-imidatsolyylimetyyllitio)etyyli-
 amiini 2-(2-tiatsolyylimetyyllitio)etyyliamiinilla esimerkin 2 mene-
 telmässä saadaan otsikkoyhdiste tuotetuksi.

Esimerkki 7

<u>Ainekset</u>	<u>Määrät</u>
N-(2-(5-metyyli-4-imidatsolyylimetyylitio)- etyyliamidinomuuraishaishappo	150 mg
ruokosokeri	75 mg
tärkkelys	25 mg
talkki	5 mg
steariinihappo	2 mg
Ainekset seulotaan ja sekoitetaan ja niillä täytetään kova gelatiinikapseli.	

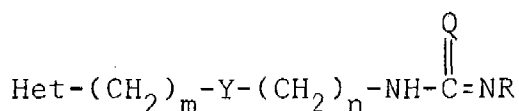
Esimerkki 8

<u>Ainekset</u>	<u>Määrät</u>
N-metyyli-N'-2-(5-metyyli-4-imidatsolyyli- metyylitio)etyyli-amidinomuuraishaishapon hydro- kloridi	200 mg
laktoosi	100 mg
Ainekset seulotaan ja sekoitetaan ja niillä täytetään kova gelatii- nikapseli.	

Samalla tavalla voidaan kaavan 1 muista yhdisteistä muodostaa lääkekäyttöön soveltuvia seoksia esimerkkien 7 ja 8 menetelmien mukaisesti.

Patenttivaatimukset.

1. Annetun kaavan mukaisen yhdisteen valmistusmenetelmä,
t u n n e t t u siitä, että mainitussa kaavassa



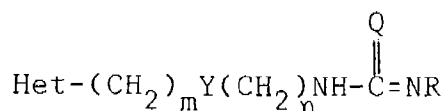
Het on tyyppä sisältävä 5- tai 6-jäseninen heterosyklinen rengas kuten imidatsoli, pyridiini, tiatsoli, isotiatsoli, oksiatsoli, iso-oksiatsoli, triatsoli tai tiadiatsoli, ja joka rengas on valinnaisesti substituoitu alemmalla alkyylillä, halogeenilla, alemmalla alkoksilla, hydroksilla, trifluorimetyylillä, hydroksimetyylillä tai aminolla; m on 0, 1 tai 2 ja n on 2 tai 3 edellyttäen, että m:n ja n:n summa on 3 tai 4; Y on rikki, metyleeni tai happi; R on vety, alempi alkyyli tai $\text{Het}-(\text{CH}_2)_m-\text{Y}-(\text{CH}_2)_n-$, jossa Het, m, n ja Y ovat yllä määritellyn mukaiset; Q on $-\text{CO}_2\text{H}$ tai $-\text{SO}_2\text{H}$; mikä sisältää:-

(a) Q:n ollessa CO_2H kaavan $\text{RNH}-\overset{\text{S}}{\underset{\parallel}{\text{C}}}-\text{CO}_2\text{R}^1$ jossa R^1 on vety tai hapolta suojaava ryhmä, mukaisen yhdisteen käsittelyn kaavan $\text{Het}(\text{CH}_2)_m\text{Y}(\text{CH}_2)_n\text{NH}_2$ mukaisella amiinilla ja R^1 :n ollessa muu kuin vety hapolta suojaavan ryhmän R^1 poistamisen, tai kaavan SR^2

$\text{RN}=\overset{\parallel}{\text{C}}-\text{CO}_2\text{R}^1$, jossa R^2 on alempi alkyyli ja R^1 on vety tai hapolta suojaava ryhmä, mukaisen yhdisteen käsittelyn kaavan $\text{Het}(\text{CH}_2)_m\text{Y}(\text{CH}_2)_n\text{NH}_2$ mukaisella amiiniyhdisteellä ja R^1 :n ollessa muu kuin vety hapolta suojaavan ryhmän R^1 poistamisen, tai

(b) Q:n ollessa SO_2H kaavan $\text{Het}(\text{CH}_2)_m\text{Y}(\text{CH}_2)_n\text{NHCSNHR}$ mukaisen tiourean käsittelyn vetyperoksidilla.

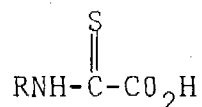
2. Annetun kaavan mukaisen yhdisteen valmistusmenetelmä,
t u n n e t t u siitä, että mainitussa kaavassa



Het on imidatsoli-, pyridiini-, tiatsoli-, isotiatsoli- tai tiadiatsolirengas, joka rengas on valinnaisesti substituoitu alemmalla alkyylillä, halogeenilla tai hydroksilla; m on 0, 1 tai 2 ja n on 2 tai 3 edellyttäen, että m:n ja n:n summa on 3 tai 4; Y on rikki, metyleeni tai happi; R on vety, alempi alkyyli tai

Het-(CH₂)_mY(CH₂)_n-, jossa Het, m, ja Y ovat yllä määritellyn mukaiset; ja Q on -CO₂H tai -SO₂H; mikä käsittää:-

(a) Q:n ollessa CO₂H, kaavan

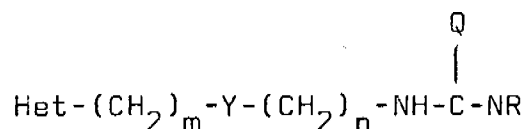


mukaisen tio-oksamiinihapon käsittelyn kaavan Het(CH₂)_mY(CH₂)NH₂ mukaisella amiiniyhdisteellä ja raskaan metallin oksidilla,

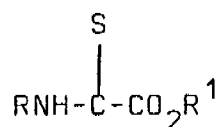
(b) Q:n ollessa SO₂H kaavan Het(CH₂)_mY(CH₂)_nNHCSNHR mukaisen tio-urean käsittelyn vetyperoksidilla.

Patentkrav:

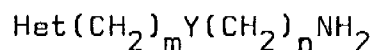
1. Förfarande för framställning av en förening med formeln



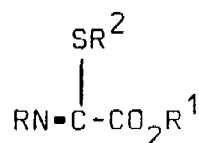
vari Het är en kvävehaltig 5- eller 6-komponentig heterocyklisk ring, såsom imidazol, pyridin, tiazol, isotiazol, oxazol, isoxazol, triazol eller tiadiazol, vilken ring valfritt är substituerad med lägre alkyl, halogen, lägre alkoxi, hydroxi, trifluormetyl, hydroximetyl eller amino; m är 0, 1 eller 2 och n är 2 eller 3 med villkor att summan m+n är 3 eller 4; Y är svavel, metylen eller syre; R är väte, lägre alkyl eller $\text{Het}-(\text{CH}_2)_m-\text{Y}-(\text{CH}_2)_n$, vari Het, m, n och Y är som ovan angivits; Q är $-\text{CO}_2\text{H}$ eller $-\text{SO}_2\text{H}$, k ä n n e t e c k n a t därav, att man a) då Q är CO_2H behandlar en förening med formeln



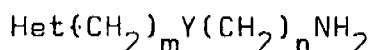
vari R^1 är väte eller syraskyddande grupp, med ett amin med formeln



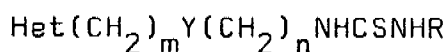
och då R^1 är annat än väte, avlägsnar den syraskyddande gruppen R^1 , eller behandlar en förening med formeln



vari R^2 är lägre alkyl och R^1 är väte eller en syraskyddande grupp, med ett amin med formeln

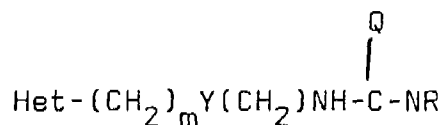


och då R^1 är annat än väte, avlägsnar den syraskyddande gruppen, eller b) då Q är SO_2H , behandlar ett tiourea med formeln

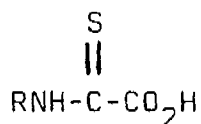


med väteperoxid.

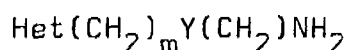
2. Förfarande för framställning av en förening med formeln



vari Het är en imidazol-, pyridin-, tiazol-, isotiazol eller tiadiazol-ring, vilken ring är valfritt substituerad med lägre alkyl, halogen eller hydroxi; m är 0, 1 eller 2 och n är 2 eller 3, med villkor att summan m och n är 3 eller 4; Y är svavel, metylen eller syre; R är väte, lägre alkyl eller $\text{Het}-(\text{CH}_2)_m\text{Y}(\text{CH}_2)_n-$ vari Het, m, n och Y är som ovan angivits och Q är $-\text{CO}_2\text{H}$ eller SO_2H ; k ä n n e t e c k n a t därav, att man a) då Q är CO_2H , behandlar en tiooxaminsyra med formeln

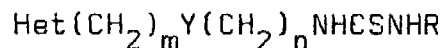


med en amin med formeln



och en tung metalloxid,

b) då Q är SO_2H , behandlar ett tiourea med formeln



med väteperoxid.