



Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 07.02.74 (P. 188542)

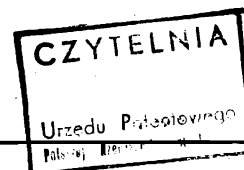
Pierwszeństwo _____

Zgłoszenie ogłoszono: 01.03.75

Opis patentowy opublikowano: 15.09.1978

MKP C07c 127/12
C07d 49/36
C07d 91/32

Int. Cl.² C07C 127/12
C07D 233/66
C07D 277/38



Twórca wynalazku: _____

Uprawniony z patentu: Smith Kline and French Laboratories Limited,
Welwyn Garden City (Wielka Brytania)

Sposób wytwarzania nowych sulfotlenków

1 Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych sulfotlenków. Sulfotlenki wytwarzane sposobem według wynalazku mogą występować w postaci soli addycyjnej z kwasem, ale dla wygody, w opisie będzie mowa jedynie o związkach podstawowych.

Związki o działaniu antagonistycznym na receptory histaminowe H-2 zostały zdefiniowane przez Black'a i współpracowników (Nature 1972, 236, 385) jako te związki, które hamują niektóre oddziaływanie histaminy, nie ulegające zahamowaniu pod wpływem substancji z grupy mepyrminy zwanych potocznie „antyhistaminikami”, a które można teraz określić jako związki o działaniu antagonistycznym na receptory histaminowe H-1.

W brytyjskim opisie patentowym nr 1 338 169 opisano, między innymi, związki o charakterze tioeterów, wykazujące działanie antagonistyczne na receptory histaminowe H-2. Wynalazek dotyczy sposobu wytwarzania sulfotlenków niektórych z tych właśnie związków.

Sposobem według wynalazku wytwarza się nowe sulfotlenki o wzorze 1, w którym A wraz z atomem węgla tworzy pierścień imidazolowy lub tiazolowy, X oznacza atom wodoru lub niższą grupę alkilową, R₁ oznacza atom wodoru lub niższą grupę alkilową.

Szczególnie użytecznym związkiem wytwarzanym sposobem według wynalazku jest N-cyjano-

2 -N'-metylo-N"-2-{4-metylo-5-imidazylo(metylosulfinylo)etylo]guanidyna.

Według wynalazku, tioeter o wzorze 2, w którym A, X i R₁ mają wyżej podane znaczenie, podaje się działaniu czynnika utleniającego takiego jak kwas nadbenzoesowy lub nadoctowy, najlepiej nadjodanu sodowego. Reakcję prowadzi się łatwo w odpowiednim rozpuszczalniku, np. w wodzie.

10 Sulfotlenki wytwarzane sposobem według wynalazku znajdują zastosowanie jako inhibitory receptorów histaminowych H-2 w ustroju zwierzęcym, co w dużym stopniu jest wynikiem metabolicznego redukcyjnego przekształcenia sulfotlenków w odpowiednie tioetery, które wykazują, jak wyżej stwierdzono, silne działanie antagonistyczne na receptory histaminowe H-2. Przekształcenie to zachodzi przypuszczalnie w jelicie grubym, w którym czynnik redukujący znajduje się zapewne w jelitowej florze bakteryjnej. Z uwagi na tego rodzaju mechanizm działanie antagonistyczne może występować ze znacznym opóźnieniem po podaniu zwierzęciu sulfotlenków wytwarzanych sposobem według wynalazku.

25 W wielu przypadkach jest to efekt szczególnie korzystny i może np. znaleźć zastosowanie w celu zapewnienia ciągłego dostarczania antagonisty w momencie, gdy działanie wstępnej dawki związku o charakterze opisanym w brytyjskim opisie patentowym nr 1338169 zaczyna słabnąć. Pozwala to także na podawanie sulfotlenków wytwarzanych

sposobem według wynalazku jednocześnie a także w połączeniu ze wspomnianą dawką wstępną.

W celu potwierdzenia powyższego mechanizmu hamowania receptorów histaminowych H-2 wywołanego podawaniem zwierzętom sulfotlenków wytwarzanych sposobem według wynalazku stwierdzono obecność odpowiedniego produktu redukcji, tj. tioeteru w płynach ustrojowych np. w moczu, a ponadto wykazano, że sulfotlenek inkubowany z odchodami szczura, psa lub człowieka ulega w znacznym stopniu redukcji do odpowiedniego tioeteru.

Ponadto, niektóre sulfotlenki wytwarzane sposobem według wynalazku wykazują działanie antagonistyczne na receptory histaminowe H-2 w opisanych przez Black'a i współpracowników (Nature 1972, 236, 389) testach charakteryzujących tego rodzaju aktywność. Np. działają one hamująco na wywołany histaminą wzrost częstotliwości skurczów wyizolowanego przedstonka świnki morskiej w utlenionym roztworze McEwen'a w temperaturze 34°C.

Według Black'a i współpracowników (Nature 1972, 236, 387) aktywność tę można wyrazić ilościowo jako przesunięcie krzywych zależności log stężenia molowego histaminy potrzebnego do wywołania reakcji aż do maksymalnej, od wielkości tej reakcji (wyrażonej w procentach reakcji maksymalnej). W przypadku antagonizmu konkurencyjnego otrzymuje się szereg równoległych krzywych sigmoidalnych odpowiadających różnym stężeniom antagonisty, co pozwala obliczyć pozorną stałą dysocjacji (K_B) dla oddziaływania antagonisty-receptor. Niektóre sulfotlenki o wzorze 1 wykazują w tym teście typowe właściwości antagonistów konkurencyjnych.

Związki o wzorze 1 można mieszać ze stosowanymi do celów farmaceutycznych nośnikami otrzymując w ten sposób odpowiednie preparaty farmaceutyczne. Preparatem tym nadaje się następnie formę korzystną ze względu na ich dawkowanie. Nośnik farmaceutyczny może być ciałem stałym lub cieczą. Typowe nośniki stałe to: laktoza, glin kaolinowa, sacharoza, talk, żelatyna, agar, pektyna, guma arabska, stearynian magnezowy, kwas stearynowy i podobne. Jako przykłady nośników ciekłych wymienić można syrop, olej arachidowy, oliwę, wodę i podobne. W pewnych przypadkach preparaty farmaceutyczne mogą zawierać jeszcze inne związki czynne, takie jak wspomniany wyżej tioeter, który może, lecz nie musi być dokładnym analogiem użytego sulfotlenku.

Omawianym preparatom nadać można różnorodne formy. I tak, w przypadku zastosowania nośnika stałego, preparat może być tabletkowany, zawarty w twardych kapsułkach żelatynowych jako proszek lub pastylki, a także może mieć formę różnorodnych pastylek jak np. pastylka do ssania.

Najkorzystniejsza ilość nośnika stałego wynosi od około 25 mg do około 1 gm. Jeżeli stosuje się nośnik ciekły, preparat może mieć formę syropu, emulsji, miękkich kapsulek żelatynowych, lub wodnej lub niewodnej zawiesiny ciekłej.

Preparaty farmaceutyczne przygotowuje się sto-

sując sposoby konwencjonalne takie jak mieszanie, granulowanie, prasowanie lub rozpuszczanie odpowiednich składników preparatu.

Każdy preparat powinien zawierać składnik aktywny w ilości wystarczającej do skutecznego hamowania receptorów histaminowych H-2. Droga podawania powinna umożliwić dotarcie sulfotlenku do jelita grubego, a zatem najbardziej wskazane jest doustne podawanie preparatu.

Do celów terapeutycznych, związki wytwarzane sposobem według wynalazku będą podawane w preparatach farmaceutycznych zawierających jako składnik czynny, co najmniej jeden z tego rodzaju związków w postaci związku wolnego lub jego soli addycyjnej z dopuszczalnym pod względem farmaceutycznym kwasem w połączeniu z nośnikiem farmaceutycznym. Takie sole addycyjne obejmują sole z kwasem chlorowodorowym, bromowodorowym, jodowodorowym, siarkowym, pikrynowym i maleinowym, przy czym każdą z tych soli można łatwo przeprowadzić w sól z innym kwasem za pomocą odpowiednich wymienników jonowych.

Szczególnie użytecznym sposobem, pozwalającym również w wielu przypadkach na wystarczające do zastosowania w preparacie oczyszczenia roztworu soli addycyjnej, jest utworzenie pikrynianu i przekształcenie go w sól z kwasem chlorowodorowym.

Przykład I. N-cyjano-N'-metylo-N''-[2-((4-metylo-5-imidazylo)-metylosulfinylo)-etylo]guanidyna.

Do oziębionego (5°C) roztworu N-cyjano-N'-metylo-N''-[2-((4-metylo-5-imidazylo)metylotio)etylo]guanidyny (2,085 g, 8,27 mola) w wodzie (83 ml) dodano, mieszając, (meta) nadjodan sodowy (1,85 g, 8,68 mola). Po 90 minutach mieszania w temperaturze 5°C chromatografia cienkowarstwowa wykazała prawie zupełny brak substancji wyjściowej. Roztwór pozostawiono jeszcze na noc w temperaturze pokojowej w celu zakończenia reakcji i odparowano do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem stosując n-propanol jako czynnik azeotropujący. Pozostałość wygotowano z izopropanolem (60 ml), mieszaninę przesączono a przesącz odparowano do sucha otrzymując surowy produkt w postaci szkliwa. Produkt ten rozpuszczono w metanolu (40 ml), roztwór odbarwiono węglem aktywnym, przesączono i rozcieńczono przesącz eterem do 1500 ml. Po zdekantowaniu cieczy, do kłaczkowatego osadu dodano następną porcję eteru (1500 ml), a utworzony półkrystaliczny osad odsączono i pozostawiono na noc. Stwardniałe szkliwo mieszano z zimnym metanolem (25 ml), odsączono nierozpuszczony produkt surowy i zanieczyszczenia nieorganiczne (0,28 g. t.t. 190), a do przesączu dodano ostrożnie eter (do 500 ml) aż do utworzenia dwóch warstw. Po trzech dniach oddzielono białe kryształy N-cyjano-N'-metylo-N''-[2-((4-metylo-5-imidazylo)metylosulfinylo)etylo]guanidyny (1,55 g), t.t. 185—186,5°C.

Znaleziono: C, 44,57; H, 6,08; N, 31,18; S, 11,91%. Obliczono dla wzoru $C_{10}H_{16}N_6OS$: C, 44,76; H, 6,01; N, 31,32; S, 11,95%.

5

Przykład II. N-cyjano-N'-metylo-N''-[2-((2-tiazylo)metylosulfinylo)etylo]guanidyna.

Do roztworu N-cyjano-N'-metylo-N''-[2-((2-tiazylo)metylotio)-etylo]guanidyny (255 mg, 1,0 mmol) w wodzie (90 ml) dodano, mieszając, (meta) nadjodan sodowy (220 mg, 10,2 mmola). Mieszaninę utrzymywano w temperaturze 25°C przez 1 godzinę i w temperaturze 5°C przez dalsze 17 godzin. Chromatografia cienkowarstwowa wykazała, że po tym czasie reakcja przebiegała niemal do końca. Roztwór odparowano do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem przy temperaturze 60°C, stosując n-propanol jako czynnik azeotropujący. Pozostałość gotowano z izopropanolem (20 ml) przez 3 minuty, odsączono na gorąco od soli nieorganicznych (205 mg, 100%), a przesącz odparowano pod zmniejszonym ciśnieniem otrzymując przeźroczyste szkliwo, które mieszane przez 4 dni z eterem dało surowy produkt (273 mg, 100%), t.t. 110°C (mięknie).

W celu oczyszczenia produkt ten rozpuszczono w

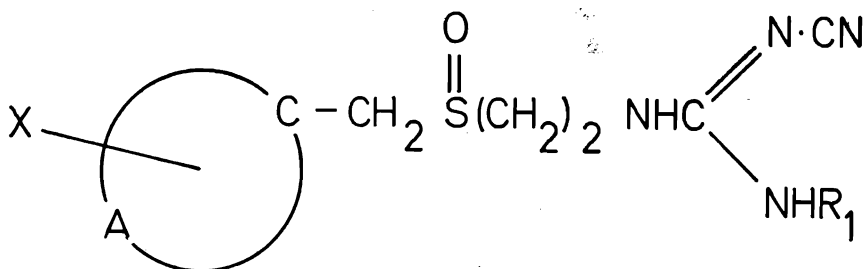
6

acetonitrylu (15 ml), gorący roztwór przesączono i rozcieńczono eterem do objętości 220 ml. Po 17 godzinach odsączono krystaliczny osad, który przemyto eterem otrzymując N-cyjano-N'-metylo-N''-[2-((2-tiazylo)metylosulfinylo)etylo]guanidynę (225 mg), t.t. 112—113°C.

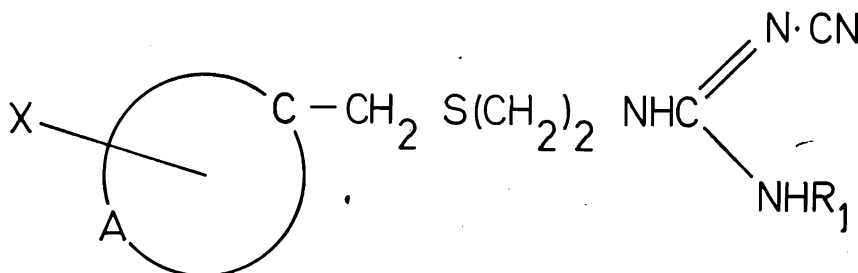
Znaleziono: C, 39,62; H, 5,03; N, 25,64%. Dla wzoru $C_9H_{13}N_5OS_2$ obliczono: C, 39,83, H, 4,83; N, 25,81%.

Zastrzeżenie patentowe

Sposób wytwarzania nowych sulfotlenków o wzorze 1, w którym A razem z atomem węgla oznacza pierścień imidazolowy lub tiazolowy, X oznacza atom wodoru lub niższą grupę alkilową, R_1 oznacza atom wodoru lub niższą grupę alkilową, **znamienny tym**, że na związek o wzorze 2, w którym A, X i R_1 mają wyżej podane znaczenia, działa się środkiem utleniającym.



WZÓR 1



WZÓR 2