



Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 07.02.74 (P. 168648)

Pierwszeństwo: _____

Zgłoszenie ogłoszono: 01.03.75

Opis patentowy opublikowano: 31.12.1977

MKP C07c 157/12
C07d 49/00

Int. Cl.² C07c 157/12
C07D 233/00
C07D 239/00
C07D 241/00
C07D 249/00

CZYTELNIJA

Urząd Patentowy
Polskiej Rzeczypospolitej Ludowej

Twórca wynalazku: _____

Uprawniony z patentu: Smith Kline and French Laboratories Limited,
Mundeks 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 addycyjnych 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, 286, 385) jako te związki, które hamują niektóre oddziaływania histaminy, nie ulegające zahamowaniu pod wpływem substancji z grupy mepiraminu zwanych potocznie „antyhistaminikami”, a które można teraz określić jako związki o działaniu antagonistycznym na receptory histaminowe H-1.

W brytyjskim opisie patentowym Nr. 1338169 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 z zaznaczonym atomem węgla tworzy pierścień taki jak imidazol, pirydyna, tiazol, izotiazol, oksazol, izoksazol, pirazol, triazol, tiadiazol, pirymidyna, pirazyna lub pirydazyna; X_1 i X_2 , różne lub jednakowe oznaczają atom wodoru, niższą grupę alkilową, grupę hydroksylową, atom chlorowca lub grupę aminową; k i m oznaczają liczby całkowite od 0 do 4 pod warunkiem, że suma k i m

2

wynosi 3 lub 4, R_1 oznacza atom wodoru, niższą grupę alkilową taką jak metylowa, acylowa np. benzoylowa lub dwualkilaminoalkilowa np. dwumetyloaminoetylowa.

W najkorzystniejszych przypadkach A wraz z zaznaczonym atomem węgla tworzy pierścień imidazolowy, tiazolowy lub pirydynowy; X_1 oznacza atom wodoru, grupę metylową, atom bromu, grupę aminową lub hydroksylową a X_2 oznacza atom wodoru; k wynosi od 1 do 2 a m od 2 do 3, a w szczególnie użytecznych związkach $k = 1$ a $m = 2$; R_1 oznacza grupę metylową. Szczególnie użytecznym związkiem wytwarzanym sposobem według wynalazku jest sulfotlenek (5-metylo-4-imidazylo)-metylo-2-(N'-metylotioureido)etylowy.

Sposobem według wynalazku, związki o wzorze 1 otrzymuje się z amin o wzorze 2, w którym A, X_1 , X_2 , k i m mają to samo znaczenie co we wzorze 1, przez działanie czynnikiem utleniającym takim jak kwas nadbenzoesowy czy nadoctowy, lub korzystniej, nadjodanem np. nadjodanem sodowym. Prowadzi to do wytworzenia związku o wzorze 3, w którym A, X_1 , X_2 , k i m mają to samo znaczenie co we wzorze 1, który można wyodrębnić lub poddać, bez wyodrębniania reakcji z odpowiednim reagentem w celu otrzymania pożądanego związku o wzorze 1. Związki o wzorze 1, w którym R_1 oznacza niższy alkil a B oznacza atom siarki można otrzymać z aminy o wzorze 3 w reakcji z estrem kwasu izotiocyanowego $R_1-N=C=$

=S w odpowiednim rozpuszczalniku takim jak chloroform, etanol, izopropanol, acetonitryl lub woda.

Aminy o wzorze 2 można otrzymać, stosując sposób opisany w brytyjskim opisie patentowym nr 1338169, ze związku o wzorze 4, w którym A, X_1 , X_2 i k mają takie znaczenie jak we wzorze 1, a Q oznacza hydroksyl, chlorowec lub grupę metoksyłową. W pierwszym stadium procesu związek o wzorze 4 poddaje się reakcji z aminomerkaptanem o wzorze 5, w którym m ma takie znaczenie jak we wzorze 1. W przypadku, gdy Q oznacza atom chlorowca, reakcję przeprowadzi się w środowisku silnie zasadowym np. w obecności etoksylanu sodowego lub wodorotlenku sodowego. Ponieważ związek o wzorze 4 jest aminą pierwszorzędową, może okazać się, że konieczne jest zabezpieczenie grupy aminowej np. za pomocą grupy ftalimidowej, którą można następnie usunąć na drodze hydrolizy kwaśnej lub hydrazynolizy. Stwierdzono, że w przypadku gdy Q jest grupą hydroksylową lub atomem chlorowca reakcja zachodzi w środowisku kwaśnym np. w obecności halogenokwasu takiego jak 48% wodny roztwór bromowodoru, lub halogenokwasu z lodowatym kwasem octowym. W przypadku gdy Q jest grupą metoksyłową, reakcja zajdzie również w obecności 48% bromowodoru.

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 działania antagonistyczne może występować ze znacznym opóźnieniem po podaniu zwierzęciu sulfotlenków wytwarzanych sposobem według wynalazku. 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 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 opi-

sanych przez Black'a i współpracowników (Nature 1972, 236, 387) testach charakteryzujących tego rodzaju aktywność. Np. działają one hamująco na wywołany histaminą wzrost częstotliwości skurczów wyizolowanego przedsionka świnki morskiej w utlenionym roztworze Mc Ewen'a w temperaturze 34°C. Według Black'a i współpracowników (Nature 1972, 236, 389) 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 np. sulfotlenek(5-metylo-4-imidazylo)metylo-2-(N'-metylotioureido)etylowy, dla którego K_B jest rzędu 10 M.

Związki o wzorze 1 można mieszać ze stosowanymi do celów farmaceutycznych nośnikami otrzymując w ten sposób odpowiednie preparaty farmaceutyczne. Preparatom tym nadaje się następnie formę korzystną ze względu na ich dawkowanie. Nośnik farmaceutyczny może być ciałem stałym lub cieczą. Typowe nośniki stałe to: laktoza, glinika kaolinowa, sacharoza, talk, żelatyna, agar, pektyna, guma arabska, stearynian magnezowy, kwas stearowy 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 preparatem 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 stosując 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 so-

li 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 wymieniaczy 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.

Następujące przykłady ilustrują wynalazek.

Przykład I. Sulfotlenek (5-metylo-4-imidazylo)metylo-2-(N'-metylotioureido)etylowy.

(i) Roztwór chlorowodoru 4-hydroksymetylo-5-metyloimidazolu (30 g) i chlorowodoru cysteaminy(1-aminoetanotiol-2) (23 g) w kwasie octowym (200 ml) ogrzewano do wrzenia w ciągu 10 godzin. Po ochłodzeniu mieszaniny do 15–20°C, odsączeniu krystalicznego osadu i przemyciu go alkoholem izopropylowym otrzymano dwuchlorowodurek 2(5-metylo-4-imidazylo)metylo tioetyloaminy (45,5 g), t.t. 189–192°C.

(ii) Do roztworu (meta) nadjodanu sodowego (13,5 g, 0,063 mola) w wodzie (126 ml) dodano, mieszając, w temperaturze 2–5°C dwuchlorowodurek 2 (5-metylo-4-imidazylo)metylo tioetyloaminy (14,5 g 0,06 mola) w dwóch porcjach, całość mieszano w tej temperaturze przez 3 godziny i pozostawiono na noc. Po przesączeniu, osad przemyto metanolem, a połączone przesące ponownie odfiltrowano. Tak otrzymany przesącz zalkalizowano do pH 9,10 za pomocą węgla potasowego (15 g) i odparowano do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem w temperaturze 70°C stosując destylację azeotropową z n-propanolem. Pozostałość ekstrahowano izopropanolem, ekstrakty przesączono i odparowano do sucha otrzymując surowy sulfotlenek (5-metylo-4-imidazylo)metylo-2-aminoetylowy w postaci oleju. (W widmie podczerwieni pasma absorpcji przy 1020 i 1040 cm⁻¹ wskazywały na obecność grupy SO).

(iii) Otrzymany olej rozpuszczono w etanolu (250 ml) zawierającym 3 krople wody i do roztworu dodano izocyjanian metylu (5,1 g, 0,07 mola). Mieszaninę pozostawiono na noc, a następnie, za pomocą chromatografii cienkowarstwowej [żel krzemionkowy; octan etylu(metanol) wodorotlenek amonowy (5:1:1); wywoływanie za pomocą UV i jodoplatynianu potasowego] stwierdzono brak wyjściowej aminy i powstanie produktu reakcji (pod wpływem jodoplatynianu potasowego plamka początkowo białofioletowa, następnie biała). Po oczyszczeniu na drodze chromatografii na żelu krzemionkowym i kolejnych krystalizacjach z acetonitrylu i z mieszaniny metanol — eter otrzymano sulfotlenek (5-metylo-4-imidazylo)metylo-2-(N'-metylotioureido)etylowy (7,1 g), t.t. 135–7°C. Po dalszej krystalizacji próbka analityczna topiła się w 139–140°C.

Znaleziono: C, 41,39; H, 6,35; N, 21,39. Obliczono dla wzoru C₉H₁₆N₄OS₂: C, 41,51; H, 6,19; N, 21,52.

Przykład II. Postępując tak jak w sposobie opisanym w przykładzie 1 (iii) sulfotlenek (5-metylo-4-imidazylo)metylo-2-aminoetylowy poddano reakcji z następującymi związkami:

- a) izotiocyjanian etylu
- b) izotiocyjanian 2-(dwumetyloamino)etylu
- c) izotiocyjanian benzoilu

otrzymując następujące związki:

- a) sulfotlenek (5-metylo-4-imidazylo)metylo-2-(N'-etylotioureido)etylowy
- b) sulfotlenek (5-metylo-4-imidazylo)metylo 2-(N'-2-(dwumetyloamino)etylotioureido)etylowy
- c) sulfotlenek (5-metylo-4-imidazylo)metylo 2-(N'-benzotiotioureido)etylowy

Alkaliczna hydroliza ostatniego z wymienionych związków za pomocą wodnego roztworu potasowego dała: f) sulfotlenek (5-metylo-4-imidazylo)metylo 2-tioureidoetylowy.

Poddając następujące związki reakcjom opisanym w przykładach 1 (ii) i 1 (iii):

- a) 2-[(4-imidazylo)metylo]tioetyloamina
- b) 2-[(5-etylo-4-imidazylo)metylo]tioetyloamina
- c) 2-[(5-izopropyl-4-imidazylo)metylo]tioetyloamina
- d) 2-[(5-benzyl-4-imidazylo)metylo]tioetyloamina
- e) 2-[(5-bromo-4-imidazylo)metylo]tioetyloamina
- f) 2-[(2-metylo-4-imidazylo)metylo]tioetyloamina
- g) 2-[(2-imidazylo)metylo]tioetyloamina
- h) 2-[(1,5-dwumetylo-2-imidazylo)metylo]tioetyloamina
- i) 2-[(1-metylo-5-chloro-2-imidazylo)metylo]tioetyloamina
- j) 2-[(3-triazylo-1,2,4-)metylo]tioetyloamina
- k) 2-[(3-pirazylo)metylo]tioetyloamina
- l) 2-[(2-pirydylo)metylo]tioetyloamina
- m) 2-[(3-hydroksy-2-pirydylo)metylo]tioetyloamina
- n) 2-[(3-pirydylo)metylo]tioetyloamina
- o) 2-[(5-amino-2-tiadiazyl-1,3,4)metylo]tioetyloamina
- p) 2-[(5-trójjfluorometylo-4-imidazylo)metylo]tioetyloamina
- q) 2-[(2-pirymidyl)metylo]tioetyloamina
- r) 2-[(2-pirazylo)metylo]tioetyloamina
- s) 2-[(2-amino-3-tiazyl)metylo]tioetyloamina
- t) 2-[(3-izotiazyl)metylo]tioetyloamina
- u) 2-[(4-bromo-3-izotiazyl)metylo]tioetyloamina
- v) 2-[(3-amino-2-pirydylo)metylo]tioetyloamina
- w) 3-[(4-imidazylo)metylo]tiopropylamina
- x) 2-[(2-(4-imidazylo)etylo]tioetyloamina
- y) 2-[(2-benzimidazylo)metylo]tioetyloamina

można otrzymać następujące sulfotlenki:

- a) sulfotlenek (4-imidazylo)metylo 2-(N'-metylotioureido)etylowy
- b) sulfotlenek (5-etylo-4-imidazylo)metylo 2-(N'-metylotioureido)etylowy
- c) sulfotlenek (5-izopropyl-4-imidazylo)metylo-2-(N'-metylotioureido)etylowy
- d) sulfotlenek (5-benzyl-4-imidazylo)metylo 2-(N'-metylotioureido)etylowy
- e) sulfotlenek (5-bromo-4-imidazylo)metylo 2-(N'-metylotioureido)etylowy
- f) sulfotlenek (2-metylo-4-imidazylo)metylo 2-

-(N'-metylotioureido)etylowy

g) sulfotlenek (2-imidazylo)metylo 2-(N'-metylotioureido)etylowy

h) sulfotlenek (1,5-dwumetylo-2-imidazylo)metylo-2-(N'-metylo-tioureido)etylowy

i) sulfotlenek (1-metylo-5-chloro-2-imidazylo)metylo 2-(N'-metylo-tioureido)etylowy

j) sulfotlenek (3-triazylo-1,2,4)metylo 2-(N'-metylotioureido)-etylowy

k) sulfotlenek (3-pirazylo)metylo 2-(N'-metylotioureido)etylowy

l) sulfotlenek (2-pirydylo)metylo 2-(N'-metylotioureido)etylowy

m) sulfotlenek (3-hydroksy-2-pirydylo)metylo 2-(N'-metylotioureido)etylowy

n) sulfotlenek (3-pirydazylo)metylo 2-(N'-metylotioureido)etylowy

o) sulfotlenek (5-amino-2-tiazylo-1,3,4)metylo 2-(N'-metylotioureido)etylowy

p) sulfotlenek (5-trójlfluorometylo-4-imidazylo)metylo 2-(N'-metylotioureido)etylowy

q) sulfotlenek (2-pirymidylo)metylo 2-(N'-metylotioureido)etylowy

r) sulfotlenek (2-pirazylo)metylo 2-(N'-metylotioureido)etylowy

s) sulfotlenek (2-amino-3-tiazylo)metylo 2-(N'-metylotioureido)etylowy

t) sulfotlenek (3-izotiazylo)metylo 2-(N'-metylotioureido)etylowy

u) sulfotlenek (4-bromo-3-izotiazylo)metylo 2-(N'-metylotioureido)etylowy

v) sulfotlenek (3-amino-2-pirydylo)metylo 2-(N'-metylotioureido)etylowy

w) sulfotlenek (4-imidazylo)metylo 3-(N'metylotioureido)propylowy

x) sulfotlenek 2-(4-imidazylo)etylo 2-(N'-metylotioureido)etylowy

y) sulfotlenek (2-benzimidazylo)metylo 2-(N'-metylotioureido)-etylowy

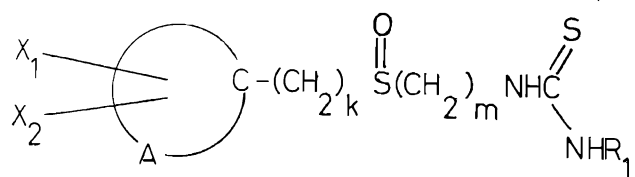
Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania nowych sulfotlenków o wzorze 1, w którym A oznacza pierścień imidazolowy, pirydynowy, tiazolowy, izotiazolowy, oksazolowy, izoksazolowy, pirazolowy, triazolowy, tiadiazolowy, pirymidynowy, pirazynowy lub pirydazynowy, X_1 i X_2 , różne lub jednakowe, oznaczają atom wodoru, niższą grupę alkilową, grupę hydroksylową, atom chlorowca lub grupę aminową, k i m oznaczają liczby całkowite od 0 do 4, pod warunkiem, że suma k i m wynosi 3 lub 4, R_1 oznacza atom wodoru, niższy alkil, acyl lub dwualkiloaminoalkil, **znamienny tym**, że na związek o wzorze 2, w którym A, X_1 , X_2 , k i m mają wyżej podane znaczenia działa się środkiem utleniającym otrzymując związek o wzorze 3, w którym A, X_1 , X_2 , k i m mają wyżej podane znaczenie, który poddaje się reakcji ze związkiem o wzorze $R_1-N=C=S$, w którym R_1 ma wyżej podane znaczenie.

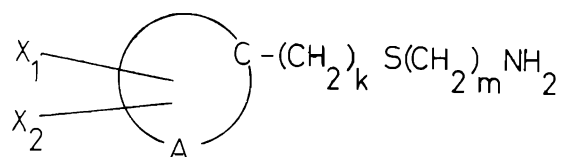
2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że stosuje się związek o wzorze 2, w którym X_1 oznacza metyl, atom bromu, grupę aminową lub hydroksylową, a X_2 oznacza atom wodoru.

3. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że stosuje się związek o wzorze 2, w którym k ma wartość 1 lub 2, a m 2 lub 3.

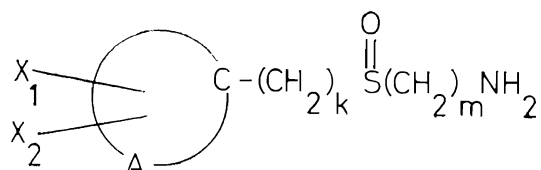
4. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że stosuje się związek o wzorze 2, w którym k ma wartość 1 a m wynosi 2.



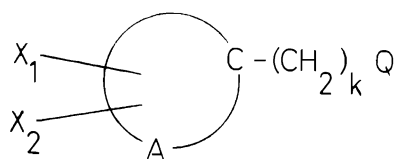
Wzór 1



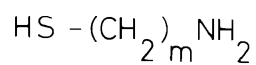
Wzór 2



Wzór 3



Wzór 4



Wzór 5