

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

99 083

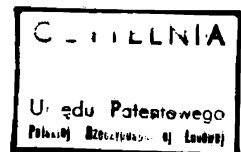
Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 08.03.72 (P. 183 271)

Pierwszeństwo: _____

Zgłoszenie ogłoszono: 30.05.73

Opis patentowy opublikowano: 30.11.1978



Int. Cl.² C07C 129/12
C07C 149/14
C07D 233/56

Twórca wynalazku _____

Uprawniony z patentu: Smith Kline and French Laboratories Ltd., Mundells (Wielka Brytania)

Sposób wytwarzania heterocykloalkilotioalkiloguanidyn stosowanych w inhibitowaniu różnych od H-1 receptorów histaminy

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania heterocykloalkilotioalkiloguanidyn stosowanych w inhibitowaniu różnych od H—1 receptorów histaminy.

Aktywność wielu substancji w ciele zwierzęcym, wiąże się z pewnymi specyficznymi miejscami zwanymi receptorami. Uważa się, że w ten sposób działa histamina, przy czym ponieważ działanie jej przejawia się w różny sposób, sądzi się, że istnieje więcej niż jeden receptor histaminy. Przypuszcza się, że ten rodzaj działania histaminy, przed którym chronią lekarstwa powszechnie zwane „antyhistaminami” (typowym przykładem takiego lekarstwa jest mepyramina), związany jest z receptorem H—1 nazywanym tak przez Asha i Schlida w artykule zamieszczonym w Brit.I. Pharmac. 27, 427, (1966).

Celem wynalazku było otrzymanie związków blokujących działanie histaminy, którego nie można wstrzymać przy pomocy znanych antyhistamin. Związki wytwarzane sposobem według wynalazku odznaczają się tym, że działają na inne receptory histaminy niż receptor H—1. Tak więc są one przydatne do inhibitowania pewnych oddziaływań histaminy, przed którymi nie chronią wspomniane wyżej „antyhistaminy”.

Związki wytwarzane sposobem według wynalazku, mogą być także użyteczne jako inhibitory pewnych oddziaływań gastryny.

Sposobem według wynalazku wytwarza się

2

związki o ogólnym wzorze 1, w którym z powodu tautomerii tych związków, numeracja atomów w pierścieniu odpowiednio będzie się zmieniać. We wzorze 1, A łącznie z atomem węgla oznacza pierścień imidazolowy, pirydynowy, tiazolowy, izotiazolowy lub tiadiazolowy, X oznacza atom wodoru, niższą grupę alkilową o 1—4 atomach węgla, grupę hydroksylową lub atom chlorowca, m oznacza liczbę 2 lub 3, R₁ oznacza atom wodoru lub niższą grupę alkilową o 1—4 atomach węgla, a R₂ oznacza grupę nitrową lub cyjanową lub gdy A nie oznacza pierścienia pirydynowego, R₂ oznacza atom wodoru.

Według wynalazku, związki o ogólnym wzorze 1 otrzymuje się przez reakcję związku o ogólnym wzorze 2 w którym wszystkie podstawniki mają wyżej podane znaczenie, ze związkiem o wzorze 3 w którym R₁ i R₂ mają wyżej podane znaczenie.

Szczególnie użytecznym związkiem wytwarzanym sposobem według wynalazku jest N-cyjano-N'-metylo-N''-2-[(4-metylo-5-imidazolilo)metylotio]etyloguanidyna.

Jak stwierdzono wyżej, związki reprezentowane ogólnym wzorem 1 są farmakologicznie aktywne w ciele zwierzęcym jako inhibitory pewnych oddziaływań histaminy, przed którymi nie chronią takie „antyhistaminy” jak mepyramina. Na przykład, stwierdzono selektywne inhibitowanie pobudzonego histaminą wydzielania kwasu żołądkowego z obłąnych mocznikiem żołądków szczurów pod

narkozą. Podobnie, działanie tych związków może być w wielu wypadkach, demonstrowane jako przykład przeciwdziałania histaminy na inne tkanki, które zgodnie z wspomnianym poprzednio artykułem Asha i Schilda nie są receptorami H—1. Przykładami takich tkanek są: poddane perfuzji wyizolowane serce świnki morskiej, izolowana prawa komora świnki morskiej i izolowana szczyrka macica. Stwierdzono również, że związki wytwarzane sposobem według wynalazku inhibują wydzielanie kwasu żołądkowego wywołane pentegastryną lub pokarmem.

Wielkość dawki aktywnej, dla mieszanki zawierającej pochodne tiomocznika określono na podstawie wpływu różnej wielkości dawek tej mieszanki na szczura pod narkozą. Wielkość dawki zmieniano w granicach od 0,5 do 256 mikromoli na kilogram. Dla wielu związków wytwarzanych sposobem według wynalazku otrzymano jako wynik testowania, 50% inhibicji przy dawce od 1 do 10 mikromoli na kilogram. Podobne rezultaty uzyskano w przypadku psów i ludzi.

Farmakologicznie aktywne związki wytwarzane sposobem według wynalazku, stosuje się w farmacji jako mieszanki farmaceutyczne zawierające te związki lub niezbędne aktywne składniki, a co najmniej jeden taki składnik, w postaci zasady lub w postaci soli addycyjnej, farmaceutycznie możliwego do przyjęcia kwasu i w połączeniu z farmaceutycznie dopuszczalnym nośnikiem.

W pewnych przypadkach inne, farmakologicznie aktywne związki mogą być włączone do mieszanki. Korzystnie jest sporządzić mieszankę w postaci jednej dawki, nadając jej formę odpowiednią do pożądanego sposobu dawkowania, a więc, na przykład: formę tabletki, kapsułki, roztworu do wstrzykiwania lub kremu do użytku miejscowego.

Przykład I. Siarczan 2-[(4-imidazolilo)tiometylo]etyloguanidyny.

Roztwór 5,8 g 4-[(2-aminoetylo)tiometylo]imidazolu i 4,8 g siarczanu izotiomocznika S-metylu w 50 ml wody ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w ciągu 3 godzin. Następnie roztwór zalega się do małej objętości i zakwasza rozcieńczonym kwasem siarkowym z dodatkiem etanolu. Otrzymany produkt przekształca się z wodnego roztworu metanolu uzyskując 5,2 g siarczanu 2-[(4-imidazolilo)tiometylo]etyloguanidyny o temperaturze topnienia 211—213°C.

Wartości oznaczone: C—28,1%, H—5,1%, N—23,3%, S—21,3%.

Wartości obliczone dla $C_7H_{13}N_5S \cdot H_2SO_4$: C—28,3%, H—5,1%, N—23,6%, S—21,6%.

Przykład II. N-(2-[(4-metylo-5-imidazolilo)tiometylo]etylo)-N'-nitroguanidyna.

Roztwór 1,7 g 4-metylo-5-(2-aminotioetylometylo)imidazolu i 1,45 g S-metylo-N-nitroizotiomocznika w 35 ml metanolu ogrzewa się w ciągu 2,5 godziny w temperaturze 50—60°C i pozostawia w ciągu 48 godzin w pokojowej temperaturze. Kryształiczny produkt odsącza się i przekształca z metanolu uzyskując wymieniony w tytule związek o temperaturze topnienia 184—186°C.

Wartości oznaczone: C—37,5%, H—5,7%, N—32,5%, S—12,5%.

Wartości obliczone dla $C_8H_{14}N_6O_2S$: C—37,2%, H—5,5%, N—32,5%, S—12,4%.

5 Przykład III. N-cyjano-N'-metylo-N''-[2-(4-metylo-5-imidazolilo)metylotio]etylo]guanidyna.

Roztwór 4-metylo-5-[(2-aminoetylo)tiometylo]imidazolu (17,0 g) i N-cyjano-N', S-dwumetyloizotiomocznika (11,2 g) w acetonitrylu (500 ml) ogrzewano pod chłodnicą zwrotną w ciągu 24 godzin. Po-
10 zostalość po zagęszczeniu poddano chromatografii na kolumnie wypełnionej żelem krzemionkowym (eluent: acetonitryl), a otrzymany produkt krystalizowano z mieszaniny aceto-nitryl-eter uzyskując
15 N-cyjano-N'-metylo-N''-[2-(4-metylo-5-imidazolilo)metylotio]etylo]guanidynę, t.t. 141—142°. (Dla wzoru $C_{10}H_{16}N_6S$ obliczono: C—47,5, H—6,4, N—33,3, S—12,7% otrzymano: C—47,2, N—6,4, N—33,4, S—12,4%.

20 Przykład IV. N-Cyjano-N'-etylo-N''-[2-(4-metylo-5-imadazolilo)metylotio]etylo]guanidyna.

W wyniku reakcji 4-metylo-5-[(2-aminoetylo)tiometylo]imidazolu z N-cyjano-N'-etylo-S-metyloizotiomocznikiem według sposobu opisanego w przy-
25 kładzie III otrzymano produkt, który po krystalizacji z mieszaniny alkohol izopropylowy-eter dał N-cyjano-N'-etylo-N''-[2-(4-metylo-5-imidazolilo)metylotio]etylo]guanidynę, t.t. 118—120°.

(Dla wzoru $C_{11}H_{18}N_6S$ obliczono: C—49,6 H—6,8, N—31,6 S—12,0%. otrzymano: C—49,6, H—6,8, N—31—2, S—11,7%.)

Przykład V. N-Cyjano-N'-[2-(4-metylo-5-imidazolilo)metylotio]etylo]guanidyna.

W wyniku reakcji 4-metylo-5-[(2-aminoetylo)tiometylo]imidazolu z N-cyjano-S-metyloizotiomocznikiem według sposobu opisanego w przykładzie
35 III otrzymano produkt, który po krystalizacji z acetonitrylu dał N-cyjano-N'-[2-(4-metylo-5-imidazolilo)metylotio]etylo]guanidynę, t.t. 125—127°.

(Dla wzoru $C_9H_{14}N_6S$ obliczono: C—45—4, H—5,9, N—35,3; S—13,5%. otrzymano: C—45,2, H—5,9, N—35,1, S—13,3%.)

Przykład VI. N-Cyjano-N'-[2-(3-hydroksy-2-pirydylo)metylotio]etylo]-N''-metyloguanidyna.

W wyniku reakcji 2-[(2-aminoetylo)tiometylo]-3-hydroksypirydyny z N-cyjano-N', S-dwumetyloizotiomocznikiem według sposobu opisanego w przy-
45 kładzie III otrzymano produkt, który po krystalizacji z mieszaniny alkohol izopropylowy-eter naftowy dał N-cyjano-N'-[2-(3-hydroksy-2-pirydylo)metylotio]etylo]-N''-metylo guanidynę (2,4 g), t.t. 146—148°.

(Dla wzoru $C_{11}H_{15}N_5OS$ obliczono: C—49,8, H—5,8, N—26,4, S—12,1%. otrzymano: C—49—6, H—5,7, N—26,2, S—11—9%.)

Przykład VII. N-cyjano-N'-[2-(4-bromo-5-imidazolilo)metylotio]etylo]-N''-metyloguanidyna.

W wyniku reakcji N-cyjano-N', S-dwumetyloizotiomocznika z 4-bromo-5-[(2-aminoetylo)tiometylo]imidazolem według sposobu opisanego w
60 przykładzie III otrzymano N-cyjano-N'-[2-(4-bromo-5-imidazolilo-metylotio)etylo]-N''-metyloguanidynę t.t. 144—146° (z nitrometanu).

65 Dla wzoru $C_9H_{13}BrN_6S$ obliczono C—34,1, H—4,1,

N—26,5, S—10,9%, otrzymano: C—34—3, H—4,2, N—26—7, S—10,10%.

Przykład VIII. N-cyjano-N'-metylo-N''-[2-(2-tiazolilo/metylotio)etylo]guanidyna.

W wyniku reakcji 2-[(2-aminoetylo)tiometylo]tiazolu (z dwubromowodorku, 20,2 g) z N-cyjano-N'-S-dwumetyloizotiomocznikiem (7,75 g) według sposobu zbliżonego do opisanego w przykładzie III otrzymano produkt, który po chromatografii na kolumnie wypełnionej żelą krzemionkowym (acetonitryl) i krystalizacji z alkoholu izopropylowego dał N-cyjano-N'-metylo-N''-[2-(2-tiazolilo/metylotio)etylo]guanidynę, t.t. 120—122,50.

(Dla wzoru $C_9H_{13}N_5S_2$ obliczono: C—42,3, H—5,1, N—27,4, S—25,1% otrzymano: C—42,3, H—5,1, N—27,2, S—25,3%.

Przykład IX. N-cyjano-N'-metylo-N''-[3-(4-metylo-5-imidazolilo/metylotio)propylo]guanidyna.

(i) Roztwór chlorowodoru homocystaminy (22,0 g) i chlorowodoru 4-hydroksymetylo-5-metyloimidazolu (25,6 g) w wodnym roztworze bromowodoru (500 ml) ogrzewano pod chłodnicą zwrotną w ciągu 1 godziny. Po zagęszczeniu i krystalizacji pozostałości z mieszaniny metanol-alkohol izopropylowy otrzymano dwubromowodorek 4-metylo-5-[(3-amino-propylo)tiometylo]imidazolu (24,5 g) t.t. 200,5—202,5°.

(ii) W wyniku reakcji 4-metylo-5-[(3-aminopropylo)tiometylo]imidazolu (z dwubromowodorku, 20,0 g) z N-cyjano-N', S-dwumetyloizotiomocznikiem według sposobu opisanego w przykładzie III otrzymano produkt, który po krystalizacji z mieszaniny alkohol izopropylowy-eter dał N-cyjano-N'-metylo-N''-[3-(4-metylo-5-imidazolilo/metylotio)propylo]guanidynę (0,91 g), t.t. 156—158°.

(Dla wzoru $C_{11}H_{18}N_6S$ obliczono: C—49,6 H—6,8, S—12,0%, otrzymano: C—49,5, H—7,0, S—12,0%.

Przykład X. N-cyjano-N'-metylo-N''-[2-(4-imidazolilo/metylotio)etylo]guanidyna.

W wyniku reakcji 5-[(2-aminoetylo)tiometylo]imidazolu i N-cyjano, N'S-dwumetyloizotiomocznika według sposobu opisanego w przykładzie III otrzymano N-cyjano-N'-metylo-N''-[2-(4-imidazolilo/metylotio)etylo]guanidynę (3,7 g), t.t. 138—140° (z acetonitrylu).

(Dla wzoru $C_9H_{14}N_6S$ obliczono: C—45,4, H—5,9, N—35,3, S—13,5%, otrzymano: C—45,7, H—5,9, N—35,5, S—13,5%.

Przykład XI. N-cyjano-N'-metylo-N''-[2-(3-izotiazolilo/metylotio)etylo]guanidyna.

W wyniku reakcji N-cyjano-N'-S-dwumetyloizotiomocznika z 3-[(2-aminoetylo)tiometylo]izotiazolem według sposobu opisanego w przykładzie III otrzymano produkt, który po krystalizacji z octanu izopropylu dał N-cyjano-N'-metylo-N''-[2-(3-izotiazolilo/metylotio)etylo]guanidynę (0,12 g), t.t. 91—93°. (Dla wzoru $C_9H_{13}N_5S_2$ obliczono: C—42,3, H—5,1, N—27,4, S—25,1%. Otrzymano: C—42,4, H—5,1, N—27,3, S—25,2%.

Przykład XII. N-cyjano-N'-2-[(4-metylo-5-imidazolilo/metylotio)etylo]-N''-propyloguanidyna.

Produkt reakcji N-cyjano-N', S-dwumetyloizotiomocznika z 4-metylo-5-[(2-aminoetylo)tiometylo]imidazolem przeprowadzonej według sposobu opisanego w przykładzie II przekrystalizowano z wod-

nego izopropanolu otrzymując N-cyjano-N'-[2-(4-metylo-5-imidazolilo/metylotio)etylo]-N''-propyloguanidynę (2,0 g), t.t. 108—110°.

(Dla wzoru $C_{12}H_{20}N_6S$ obliczono: C—51,4, H—7,2, N—30,0, S—11,4% otrzymano: C—51,4, H—7,4, N—30,3, S—11,4%.

Przykład XIII. N-cyjano-N'-[2-(3-bromo-2-pirydylo/metylotio)etylo]-N''-metyloguanidyna

(a) Do mieszaniny 3-amino-2-hydroksymetylopirydyny (4,8 g) wodnego roztworu bromowodoru (48%, 10 ml) i wody (5 ml) dodano, kroplami, mieszając, roztwór azotynu sodowego (2,38 g) w wodzie (10 ml) w temp. 0—5°C. Tak otrzymany roztwór soli dwuazoniowej dodano do gorącego roztworu bromku miedziawego (2,5 g) w 60% kwasie bromowodorowym, a po ustaniu wydzielania się azotu mieszaninę ogrzewano na łaźni wodnego w ciągu 0,5 godziny, rozcieńczono wodą i nasyciono siarkowodorem. Po przesączeniu, zagęszczeniu do małej objętości i ekstrakcji chloroformem otrzymano 3-bromo-2-hydroksymetylopirydynę (4,8 g). Produkt ten rozpuszczono w kwasie bromowodorowym (48%, 50 ml), dodano chlorowodorek cystaminy (3,22 g), a otrzymany roztwór ogrzewano pod chłodnicą zwrotną w ciągu 6 godzin. Zagęszczanie i krystalizacja produktu z rocieńczonego etanolu dały dwubromowodorek 2-[(2-aminoetylo)tiometylo]-3-bromopirydyny (6,1 g), t.t. 252—254°.

(Dla wzoru $C_8H_{11}BrN_2S \cdot 2HBr$ obliczono: C—23,5, H—3,2, N—6,9, S—7,8%.

otrzymano: C—23,7, H—3,4, N—6,7, S—7,9%.

(b) W wyniku reakcji N-cyjano-N', S-dwumetyloizotiomocznika z 2-[(2-aminoetylo)tiometylo]-3-bromopirydyną według sposobu opisanego w przykładzie 3 otrzymano produkt, który po krystalizacji z mieszaniny octan etylu-eter naftowy dał N-cyjano-N'-[2-(3-bromo-2-pirydylo/metylotio)etylo]-N''-metyloguanidynę, t.t. 114—116°.

(Dla wzoru $C_{11}H_{14}BrN_5S$ obliczono: C—40,3, H—4,3, N—21,3, S—9,8% otrzymano: C—40,6, H—4,4, N—21,4, S—9,8%.

Przykład XIV. N-cyjano-N'-[2-(3-bromo-2-pirydylo/metylotio)etylo]-N''-etyloguanidyna.

W wyniku reakcji N-cyjano-N'-etylo-S-metyloizotiomocznika z 2-[(2-aminoetylo)tiometylo]-3-bromopiryną otrzymano produkt, który po krystalizacji z mieszaniny octan etylu-eter-naftowy dał N-cyjano-N'-[2-(3-bromo-2-pirydylo/metylotio)etylo]-N''-etyloguanidynę, t.t. 123—124°C.

(Dla wzoru $C_{12}H_{16}BrN_5S$ obliczono: C—42,1, H—4,7, N—20,5, S—9,4% otrzymano: C—42,2, H—4,7, N—20,5, S—9,4%.

Przykład XV. N-cyjano-N'-metylo-[2-(1,2,5-tiadiazolilo-3)metylotio/etylo]-guanidyna.

(i) Reakcja N-bromimidu kwasu bursztynowego (18,0 g) z 4-metylo-1,2,5-tiazolem (10,0 g) w czterochloroku węgla (250 ml) zawierającym nadtlenek benzoilowy (0,1 g), w temperaturze pokojowej daje po frakcjonowanej destylacji 3-bromo-metylo-1,2,5-tiadiazol (6,4 g) o temperaturze topnienia 98—115°C (16 mm) Produkt ten oczyszcza się gazowo/ciekłym chromatografem.

(ii) Do roztworu sodu (0,46 g) w etanolu (50 ml) w temperaturze 0°C dodaje się do chlorowodoru cystaminy (1,1 g). Po dwugodzinnym mieszanii do-

daje się przez 5 minut 3-bromometylo-1,2,5-tiadiazol (1,81 g) i w dalszym ciągu miesza przez kilkanaście godzin w temperaturze pokojowej. Odparowanie do sucha i krystalizacja pozostałości z alkoholu izopropylowego daje dwuchlorowodorek 2-[3-(1,2,5-tiadiazolilo)metylotio]etyloaminy (1,0 g) o temperaturze topnienia 88—90°C.

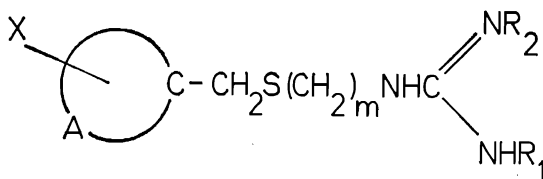
(iii) Roztwór dwuchlorowodoru 2-[3-(1,2,5-tiadiazolo)metylotio]etyloaminy (0,95 g) i węglanu dwumetylocyjanodwutioamidu (0,84 g) w roztworze izopropanolu w wodzie (6:1, 17,5 ml) zawierającym węglan potasu (0,53 g) miesza się w temperaturze pokojowej przez 24 godz. Odparowanie do sucha i rekrytalizacja pozostałości z eteru etylowego daje N-cyjano-S-metylo-N'-[2-(1,2,5-tiadiazolilo-3)metylotioetylo]izotiomocznik (0,80 g) o temperaturze topnienia 88—89°C.

(iv) Mieszanie roztworu otrzymanego izotiomocznika (0,79 g) w metyloaminie i etanolu (1:2, 5 ml) w temperaturze pokojowej przez kilkanaście godzin i odparowanie pozostałości do sucha, daje po krystalizacji z etanolu związek tytułowy (0,50 g) o temperaturze topnienia 92°C.

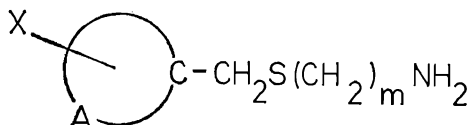
Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania heterocykloalkilotioalkiloganidyn stosowanych w inhibitowaniu różnych od H—1 receptorów histaminy, o wzorze ogólnym 1 w którym A łącznie z atomem węgla oznacza pierścień imidazolowy, pirydynowy, tiazolowy, izotiazolowy lub tiadiazolowy, X oznacza atom wodoru, niższą grupę alkilową zawierającą 1—4 atomów węgla, grupę hydroksylową lub atom chlorowca, m oznacza liczbę 2 lub 3, R₁ oznacza atom wodoru lub niższą grupę alkilową o 1—4 atomach węgla, a R₂ oznacza grupę nitrową lub cyjanową lub gdy A nie oznacza pierścienia pirydynowego, R₂ oznacza atom wodoru, **znamienny tym**, że związek o ogólnym wzorze 2, w którym A, X i m mają wyżej podane znaczenie, poddaje się reakcji ze związkiem o ogólnym wzorze 3, w którym R₁ i R₂ mają wyżej podane znaczenie.

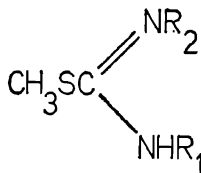
2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że w przypadku wytwarzania N-cyjano-N'-metylo-N''-2-(4-metylo-5-imidazolilo)-metylotio(etylo)guanidynę 4-metylo-5-[(2-aminoetylo)-tiometylo]imidazol poddaje się reakcji z N-cyjano-N,S-dwumetyloizotiomocznikiem.



WZÓR 1



WZÓR 2



WZÓR 3