



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

231182

(11) (82)

(51) Int. Cl.³

C 07 D 417/04//
A 61 K 31/425

(22) Přihlášeno 13 10 81
(21) (PV 7500-81)

(32) (31)(33) Právo přednosti od 14 10 80
(196 231) od 20 08 81 (293 574)
Spojené státy americké

(40) Zveřejněno 15 02 84

(45) Vydáno 15 06 86

(72) Autor vynálezu

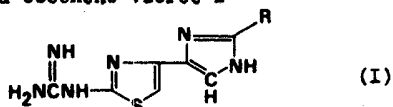
LaMATTINA JOHN LAWRENCE, LEDYARD, LIPINSKI CHRISTOPHER ANDREW,
WATERFORD, CONNECTICUT (Sp. st. a.)

(73) Majitel patentu

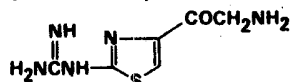
PFIZER INC., NEW YORK, NEW YORK (Sp. st. a.)

(54) Způsob výroby 2-guanidino-4-imidazolythiazolů

Způsob výroby 2-guanidino-4-imidazolythiazolů obecného vzorce I



ve kterém R má význam uvedený v předmětech
vynálezu a jejich farmaceuticky upotře-
bitelných edičních solí s kyselinami,
vznášející se tím, že sloučenina vzorce II



nechá reagovat se sloučeninou obecného
vzorce

RCN

ve kterém R má shora uvedený význam,
načež se popřípadě na sloučeninu obecného
vzorce I, v němž R znamená skupinu -NH₂,
působí příslušným alkyl- nebo aralkylhlo-
genidem za vzniku odpovídající sloučeniny,
v níž R znamená skupinu -NHR₁, kde R₁ má
shora uvedený význam, nebo halogenidem či
anhydridem příslušné karboxylové kyseliny
za vzniku odpovídající sloučeniny, v níž
R znamená skupinu -NHCOR₁, kde R₁ má sho-
ra uvedený význam, a výsledná sloučenina
obecného vzorce I se popřípadě převede
reakcí s farmaceuticky upotřebitelnou ky-
selinou na svoji farmaceuticky upotřebi-
telnou ediční sůl s kyselinou.

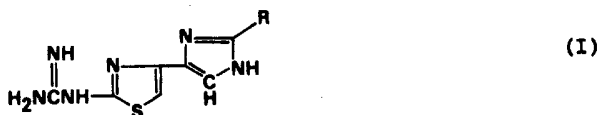
Vyráběné sloučeniny působí jako anti-
sekretorická činidla a jako antagonisty H₂-
receptorů histaminu, a lze je používat
k prevenci a léčbě překyselení žaludku a
peptických vředů.

Vynález se týká způsobu výroby nových 2-guanidino-4-imidazolyltiazolů. Tyto nové sloučeniny působí jako antisekretorická činidla a jako antagonisty H_2 -receptorů histaminu, a lze je tedy používat k prevenci a léčbě překyselení žaludku a peptických vředů.

Chronické žaludeční a dvanáctníkové vředy, které jsou společně zahrnovány pod pojem peptické vředy, představují obvyklou chorobu, kterou je možno, v závislosti na závažnosti a rozsahu v tom kterém případě, léčit řadou způsobů, včetně aplikace diety, chemoterapie a chirurgického zákroku. Zvláště cennými terapeutickými činidly, užitečnými k léčbě překyselení žaludku a peptických vředů, jsou antagonisty H_2 -receptorů histaminu, které blokují působení fyziologicky účinné sloučeniny histaminu na H_2 -receptory v těle živočicha, a tím inhibují sekreci žaludeční kyseliny.

Vynález popisuje způsob výroby nových 2-guanidino-4-imidazolyltiazolů, užitečných jako antagonisty H_2 -receptorů histaminu a jako antisekretorická činidla, které je tedy možno používat k léčbě peptických vředů a jiných stavů způsobených nebo zhoršených překyselením žaludku.

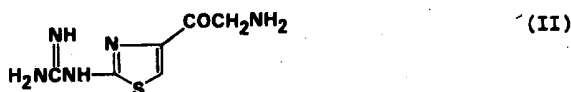
V souhlase s tím, je tedy předmětem vynálezu způsob výroby 2-guanidino-4-imidazolyltiazolů obecného vzorce I



ve kterém

R znamená skupinu $-NH_2$, $-NHR_1$ nebo $-NHCOR_1$, kde R_1 představuje alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku nebo zbytek $-(CH_2)_mAr$, kde Ar znamená fenylovou skupinu a m má hodnotu 0 nebo znamená celé číslo o hodnotě 1 až 4,

a jejich farmaceuticky upotřebitelných adičních solí s kyselinami, vyznačující se tím, že se sloučenina vzorce II



nechá v roztoku při teplotě 15 až 100 °C a při pH 4 až 5 reagovat se sloučeninou obecného vzorce



ve kterém

R má shora uvedený význam,

než se popřípadě na sloučeninu obecného vzorce I, v němž R znamená skupinu $-NH_2$, působí příslušným alkyl- nebo aralkylhalogenidem za vzniku odpovídající sloučeniny, v níž R znamená skupinu $-NHR_1$, kde R_1 má shora uvedený význam, nebo halogenidem či anhydridem příslušné karboxylové kyseliny za vzniku odpovídající sloučeniny, v níž R znamená skupinu $-NHCOR_1$, kde R_1 má shora uvedený význam a výsledná sloučenina obecného vzorce I se popřípadě převede reakcí s farmaceuticky upotřebitelnou kyselinou na svoji farmaceuticky upotřebitelnou adiční sůl s kyselinou.

Výhodné jsou ty sloučeniny obecného vzorce I, v němž R znamená skupinu $-NH_2$, $-NHCH_3$ nebo $-NHCOCH_3$.

Nové sloučeniny, vyráběné způsobem podle vynálezu, je možno používat ve formě farmaceutických prostředků obsahujících antisekretoricky účinné množství sloučeniny shora uvedeného obecného vzorce I nebo její farmaceuticky upotřebitelné adiční soli s kyselinou, společně s farmaceuticky upotřebitelným nosičem nebo ředidlem.

Výhodné jsou ty farmaceutické prostředky, které jako účinné látky obsahují shora popsané výhodné sloučeniny obecného vzorce I.

Sloučeniny obecného vzorce I je možno používat k léčbě překyselení žaludku u živočichů potřebujících takovéto ošetření, a to tím způsobem, že se živočichovi podá antisekretoricky účinné množství sloučeniny obecného vzorce I nebo její farmaceuticky upotřebitelné adiční soli s kyselinou. Výhodnými látkami pro tento účel jsou shora popsané výhodné sloučeniny obecného vzorce I.

Novou výchozí látku shora uvedeného vzorce II je možno připravit z 1,4-dihalogen-2,3-butandionu, výhodně z 1,4-dibrom-2,3-butandionu, reakcí s nadbytkem trialkylorthoformiátu, s výhodou triethylorthoformiátu, v přítomnosti katalytického množství silné kyseliny, jako koncentrované kyseliny sírové nebo p-toluensulfonové kyseliny, při teplotě od 0 do 55 °C, s výhodou od 15 do 25 °C.

Takto vzniklý 1,4-dihalogen-2,2-dialkoxy-3-butanon se pak podrobí reakci s N-amidino-tiomočovinou v organickém rozpouštědle, jako v tetrahydrofuranu, dioxanu nebo éteru, při teplotě od 0 do 55 °C, s výhodou od 20 do 50 °C, za vzniku 2-guanidino-4-(2-halogen-1,1-dialkoxyetyl)thiazolu. Posledně zmíněná sloučenina se zahřívá v roztoku halogenovodíku, s výhodou bromovodíku, na teplotu od 0 do 50 °C, s výhodou od 20 do 30 °C, za vzniku žádaného 2-halogen-1-(2-guanidino-4-thiazolyl)etanonu.

Tento produkt se reakcí s azidem alkalického kovu, jako s azidem sodným nebo draselným, v polárním organickém rozpouštědle, jako v dimethylformamidu nebo jiném N,N-dialkylamidu, při teplotě od 0 do 100 °C, s výhodou od 60 do 100 °C, s následujícím působením báze, jako hydroxidu nebo uhličitenu alkalického kovu, s výhodou uhličitenu sodného nebo draselného, převede na 2-azido-1-(2-guanidino-4-thiazolyl)etanon, který se pak na žádanou výchozí látku vzorce II převede redukcí, například hydrogenací v přítomnosti katalyzátoru na bázi ušlechtilého kovu, jako paladia nebo platiny, nebo v přítomnosti kyslíčnicku platiničitého, ve vodném nižším alkylalkoholu jako rozpouštědle, s výhodou ve vodném metanolu nebo etanolu, v přítomnosti silné kyseliny, jako koncentrované kyseliny chlorovodíkové, kyseliny sírové, kyseliny p-toluensulfonové, apod., při teplotě od 15 do 50 °C, s výhodou od 20 do 35 °C.

Výchozí substituované kyanemidy obecného vzorce R_1NHCN lze snadno připravit reakcí příslušně substituovaného aminu s halogenkyanem, jako bromkyanem nebo chlorkyanem. Výchozí nesubstituovaný kyanamid H_2NCN je známou látkou.

Farmaceuticky upotřebitelné adiční soli nových sloučenin obecného vzorce I s kyselinami se snadno připraví tak, že se na volnou bázi působí příslušnou minerální nebo organickou kyselinou buď ve vodném roztoku, nebo ve vhodném organickém rozpouštědle. Pevnou sůl je pak možno získat vysrážením nebo odpařením rozpouštědla. Mezi farmaceuticky upotřebitelné adiční soli s kyselinami podle vynálezu náleží následující soli, na něž se ovšem rozsah vynálezu nijak neomezuje: hydrochloridy, sulfáty, hydrogensulfáty, mesyláty, nitráty, fosfáty, acetáty, laktáty, maleáty, fumaráty, citráty, tartráty, sukcináty a glukonáty.

Výhodnými solemi jsou hydrochloridy a dihydrochloridy. Je-li to žádoucí, lze sloučeniny obecného vzorce I ve formě volných bází získat z adičních solí s kyselinami působením vhodné báze a následující extrakcí žádané sloučeniny ve formě volné báze vhodným organickým rozpouštědlem.

Sloučeniny obecného vzorce I a jejich farmaceuticky upotřebitelné adiční soli s kyselinami vykazují účinnost jako antisekretorická činidla a jako antagonisty H_2 -receptorů histaminu, a jsou proto terapeuticky cenné k léčbě překyselení žaludku a peptických vředů. Používaný výraz "léčba překyselení žaludku" zahrnuje léčbu peptických vředů a

jiných takovýchto stavů vyvolaných nebo zhoršovaných sekrecí žaludeční kyseliny. Popisované sloučeniny je možno pacientovi potřebujícímu ošetření podávat různými obvyklými cestami, včetně aplikace orální a parenterální. S výhodou se tyto sloučeniny aplikují orálně. Obecně je možno sloučeniny podle vynálezu orálně aplikovat v dávkách od 0,1 do 20 mg/kg tělesné hmotnosti pacienta denně, s výhodou od 0,2 do 2,5 mg/kg denně. Je-li žádoucí parenterální aplikace, lze tyto sloučeniny podávat v dávkách od 0,1 do 1,0 mg/kg tělesné hmotnosti pacienta denně. Je pochopitelné, že v závislosti na ošetřovaném pacientovi a na zvolené sloučenině se nutně vyskytnou odchylky od shora uvedeného dávkování.

Sloučeniny, vyrobené způsobem podle vynálezu, je možno aplikovat samotné nebo ve směsi s farmaceuticky upotřebitelnými nosiči nebo ředidly, a to v jednorázové nebo v několika dílčích dávkách. Mezi vhodné farmaceutické nosiče náleží inertní ředidla nebo plnidla, sterilní vodné roztoky a různá organická rozpouštědla. Farmaceutické prostředky vyrobené smísením nových sloučenin obecného vzorce I nebo jejich solí s farmaceuticky upotřebitelnými nosiči lze pohodlně aplikovat v různých lékových formách, jako ve formě tablet, prášků, kapolí, kosočtverečných pastilek nebo sirupů.

Tyto farmaceutické preparáty mohou případně obsahovat další přísady, jako aromatické látky, pojidla nebo jiné pomocné látky. Tak je možno k orálnímu podání používat tablety obsahující různé pomocné látky, jako citronen sodný, spolu s různými desintegračními přísadami, jako jsou škrob, alginová kyselina a různé složitější silikáty, a společně s pojidly, jako jsou polyvinylpyrrolidon, sacharóza, želatina a arabská guma.

K přípravě tablet se mimoto často používají kluzné látky, jako stearát hořečnatý, natrium-laurylsulfát a mastek. K plnění měkkých a tvrdých želatinových kapek je možno používat pevné prostředky obdobného typu. Mezi vhodné materiály pro přípravu těchto prostředků náleží laktosa nebo mléčný cukr a polyetylglykoly o vysoké molekulové hmotnosti. Mají-li se orálně podávat vodné suspenze nebo elixíry, je možno základní účinnou látku kombinovat s různými sladidly nebo aromatickými látkami, barvivy a popřípadě emulgátory nebo suspenzačními činidly, a mísit s ředidly, jako s vodou, etanolem, propylenglykolem, glycerinem nebo jejich směsmi.

S výhodou se nové sloučeniny obecného vzorce I aplikují orálně v jednotkové dávkovací formě, tj. ve formě jednotlivých oddělených dávek obsahujících příslušné množství účinné látky v kombinaci s farmaceuticky upotřebitelným nosičem nebo ředidlem. Jako příklady těchto jednotkových dávkovacích forem lze uvést tablety nebo kapsle obsahující od 5 do 1 000 mg účinné látky, již je sloučenina obecného vzorce I, přičemž toto množství účinné látky představuje 10 až 90 % celkové hmotnosti dávkovací jednotky.

K parenterální aplikaci je možno používat roztoky sloučenin obecného vzorce I ve sterilních vodných roztocích, například ve vodném propylenglykolu, v roztocích chloridu sodného, dextrosy nebo hydrogenuhličitanu sodného. Tyto roztoky se v případě potřeby vhodně pufrují a kapalné ředidlo se nejprve převede do isotonického stavu přidáním příslušného množství chloridu sodného nebo glukózy. Příprava vhodných sterilních kapalných prostředí pro parenterální podání je v daném oboru dobře známá.

Účinnost sloučenin obecného vzorce I jako antisekretorických činidel a antagonistů H_2 -receptorů histaminu je možno zjistit standardními farmakologickými testy, včetně například (1) měření jejich schopnosti antagonistovat účinky histaminu, jež nejsou blokovány tekovými antihistaminiky, jako je mepyramin, a (2) měření jejich schopnosti inhibovat sekreci žaludeční kyseliny v žaludku psů s Heidenheinovou kapsou, kterým byl předem podán pentagastrin k stimulaci sekrece žaludeční kyseliny.

Vynález ilustrují následující příklady provedení, jimiž se však rozsah vynálezu v žádném směru neomezuje.

P ř í k l a d 1

2-azido-1-(2-guanidino-4-tiazolyl)etanon

Směs 50 g (0,14 mol) 2-brom-1-(2-guanidino-4-tiazolyl)etanon-hydrobromidu, 23,6 g (0,36 mol) natriumazidu a 250 ml dimethylformamidu se 1,5 hodiny míchá při teplotě místnosti. Reakční směs se vylíje do 1,5 litru vody a vodný roztok se zalkalizuje pevným uhličitěm sodným. Vyloučená sraženina se odfiltruje, důkladně se promyje vodou a vysuší se. Získá se 30,6 g (93 %) 2-azido-1-(2-guanidino-4-tiazolyl)etanonu ve formě nahnědlé krystalické látky tající ze rozkladu při 177 °C. Analyticky čistý materiál je možno získat překrystalováním z absolutního etanolu.

Analýza pro: $C_6H_7N_7OS$

vypočteno: 32,00 % C, 3,13 % H, 43,53 % N, 14,24 % S;
nalezeno: 32,22 % C, 3,43 % H, 41,93 % N, 13,97 % S.

P ř í k l a d 2

2-amino-1-(2-guanidino-4-tiazolyl)etanon-dihydrochlorid

Směs 12,0 g (53 mmol) 2-azido-1-(2-guanidino-4-tiazolyl)etanonu, 1,0 g 10% paladia na uhlí, 100 ml etanolu, 50 ml vody a 20 ml koncentrované kyseliny chlorovodíkové se 1 hodinu hydrogenuje při teplotě místnosti za tlaku 0,3 MPa. Po této době se přidá dalších 50 ml vody a 300 mg 10% paladia na uhlí a v hydrogenaci za tlaku 0,3 MPa se pokračuje ještě 0,75 hodiny. Reakční směs se zředí 200 ml vody, filtrací se zbaví katalyzátoru a filtrát se zehustí. Získá se 13,1 g (92 %) 2-amino-1-(2-guanidino-4-tiazolyl)etanon-dihydrochloridu ve formě bílého prášku tajícího nad 270 °C.

NMR (perdeuterodimethylsulfoxid, hodnoty delta): 8,58 (široký signál, 4H), 8,44 (singlet, 1H), 4,58 (široký signál, 4H).

P ř í k l a d 3

2-guanidino-4-(2-amino-4-imideazolyl)tiazol

Hodnota pH směsi 43 g (0,15 mol) 2-amino-1-(2-guanidino-4-tiazolyl)etanon-dihydrochloridu, 12,6 g (0,30 mol) kyanemidu a 400 ml vody se přikapáním 20% roztoku hydroxidu sodného upraví na 4,5 a výsledná směs se 16 hodin zehřívá na 50 až 60 °C. Reakční směs se ochladí, zalkalizuje se vodným roztokem uhličitěm sodného, vyloučená sraženina se odfiltruje a postupně se promyje studenou vodou, acetonem a eterem. Vysušený pevný produkt se vyčistí rozpuštěním v minimálním objemu dimethylformamidu a postupným přidáváním etylacetátu. Zpočátku se vysráží pryskyřičnatý materiál, který se oddělí dekantací. Dalším přidáváním etylacetátu se získá 16 g červenohnědě zbarvené pevné látky, která se znovu vyčistí shora popsaným postupem za použití dimethylformamidu a etylacetátu. Získá se 12 g červenohnědě zbarvené pevné látky, která po překrystalování z vodného metanolu poskytne analyticky čistou sloučeninu uvedenou v názvu, ve formě červenohnědých jehličkovitých krystalů tajících ze rozkladu při 267 °C.

Analýza pro: $C_7H_9N_7S$

vypočteno: 37,66 % C, 4,06 % H, 43,91 % N;
nalezeno: 37,81 % C, 4,31 % H, 43,76 % N.

P ř í k l a d 4

2-guanidino-4-(2-N-metylemino-4-imidezoly)l)thiazol-dihydrochlorid

Hodnota pH směsi 2,0 g (7,3 mmol) 2-amino-1-(2-guanidino-4-thiazolyl)etanon-dihydrochloridu, 0,62 g (11 mmol) N-metylkysenemidu a 10 ml vody se přikapáním 20% roztoku hydroxidu sodného upraví na 4,5. Výsledná směs se 16 hodin zahřívá na 50 °C, pak se ochladí, zalkalizuje se vodným roztokem uhličitanu sodného, vyloučená sraženina se odfiltruje a postupně se promyje studenou vodou, acetonem a acetonitrolem. Surový pevný produkt se převede na dihydrochlorid, tak, že se rozpustí v minimálním množství metanolu nasyceného chlorovodíkem a k roztoku se pozvolna přidává éter. Zpočátku se vysráží dehtovitý produkt, který se odstraní dekantací. Dalším přidávkem éteru se vysráží krystalická pevná látka, která se odfiltruje a vysuší. Po překrystalování ze směsi metanolu a éteru se získá 190 mg (10 %) čisté sloučeniny uvedené v názvu, tající při 280 °C.

NMR volné báze (perdeuterodimetylsulfoxid, hodnoty delta): 6,86 (široký signál, 5H), 6,77 (singlet, 1H), 6,45 (singlet, 1H), 5,60 (široký signál, 1H), 2,68 (dublet, 3H).

Analýza pro: $C_8H_{11}N_7S \cdot 2 HCl \cdot H_2O$

vypočteno:	29,27 % C,	4,61 % H,	29,87 % N;
nalezeno:	30,01 % C,	4,81 % H,	29,78 % N.

P ř í k l a d 5

2-guanidino-4-(2-N-etylemino-4-imidezoly)l)thiazol-dihydrochlorid

Hodnota pH směsi 4,0 g (15 mmol) 2-amino-1-(2-guanidino-4-thiazolyl)etanon-dihydrochloridu, 1,54 g (22 mmol) N-etylkysenemidu a 20 ml vody se přikapáním 20% roztoku hydroxidu sodného upraví na 4,5. Výsledná směs se 16 hodin zahřívá na 50 °C, pak se ochladí, zalkalizuje se vodným roztokem uhličitanu sodného, vyloučená sraženina se odfiltruje a postupně se promyje studenou vodou a acetonem. Surový pevný produkt se převede na dihydrochlorid tak, že se rozpustí v minimálním množství etanolu nasyceného chlorovodíkem, nerozpustné podíly se odfiltrují a k filtrátu se pomalu přidává éter. Vyloučená sraženina se odfiltruje, promyje se éterem a vysuší se. Po překrystalování ze směsi etanolu a éteru se získá 0,46 g (10 %) sloučeniny uvedené v názvu, tající při 235 °C.

NMR (perdeuterodimetylsulfoxid, hodnoty delta): 8,42 (široký signál, 5H), 7,99 (triplet, 1H), 7,87 (singlet, 1H), 7,65 (singlet, 1H), 3,43 (multiplet, 2H), 1,19 (triplet, 3H).

Analýza pro: $C_9H_{13}N_7S \cdot 2 HCl \cdot H_2O$

vypočteno:	31,58 % C,	4,71 % H,	28,65 % N;
nalezeno:	31,11 % C,	5,38 % H,	27,79 % N.

P ř í k l a d 6

2-guanidino-4-(2-N-n-propylemino-4-imidazolyl)thiazol-dihydrochlorid

Hodnota pH směsi 2,0 g (7,3 mmol) 2-amino-1-(2-guanidino-4-thiazolyl)etanon-dihydrochloridu, 0,92 g (11 mmol) N-n-propylkyanemidu a 20 ml vody se přikapáním 20% roztoku hydroxidu sodného upraví na 4,5. Reakční směs se 16 hodin zahřívá na 50 °C, pak se ochladí, zalkalizuje se vodným roztokem uhličitanu sodného a nerozpustné podíly se odfiltrují. Filtrát se zahustí, zbytek se trituruje s 50 ml etanolu a směs se k odstranění nerozpustných podílů zfiltruje. Po zahuštění filtrátu se získá surový pevný produkt, který se převede na dihydrochlorid tak, že se rozpustí v etanolu nasyceném chlorovodíkem, malé množství nerozpustných podílů se odfiltruje a filtrát se zředí éterem. Vyloučená sraženina se odfiltruje, promyje se éterem a vysuší se. Po překrystalování ze směsi etanolu a éteru se získá 180 mg (7 %) čisté sloučeniny uvedené v názvu, o teplotě tání 227 až 229 °C.

NMR (perdeuterodimetylsulfoxid, hodnoty delta): 8,40 (široký signál, 6H), 7,86 (singlet, 1H), 7,64 (singlet, 1H), 3,40 (multiplet, 2H), 1,62 (multiplet, 2H), 0,09 (triplet, 3H).

Analýza pro: $C_{10}H_{15}N_7S \cdot 2 HCl \cdot H_2O$

vypočteno: 33,71 % C, 5,38 % H, 27,52 % N;
nalezeno: 33,75 % C, 5,03 % H, 26,41 % N.

P ř í k l a d 7

2-guanidino-4-(2-N-isopropylemino-4-imidazolyl)thiazol-dihydrochlorid

Hodnota pH směsi 2,0 g (7,3 mmol) 2-amino-1-(2-guanidino-4-thiazolyl)etanon-dihydrochloridu, 0,92 g (11 mmol) N-isopropylkyanemidu a 20 ml vody se přikapáním 20% roztoku hydroxidu sodného upraví na 4,5. Výsledná směs se 16 hodin zahřívá na 60 °C, pak se k ní přidá dalších 0,30 g (3,7 mmol) N-isopropylkyanemidu a směs se 3 hodiny zahřívá na 110 °C. Reakční směs se zalkalizuje vodným roztokem uhličitanu sodného a filtrací se zbaví malého množství nerozpustných podílů.

Filtrát se zahustí, zbytek se trituruje s 50 ml etanolu a směs se filtrací zbaví anorganických podílů. Po zahuštění filtrátu se získá surový pevný produkt, který se převede na dihydrochlorid tak, že se rozpustí v etanolu nasyceném chlorovodíkem, nerozpustné podíly se odfiltrují a filtrát se zředí éterem. Vyloučená sraženina se odfiltruje, promyje se éterem a vysuší se. Po překrystalování ze směsi etanolu a éteru se získá 0,34 g (13 %) čisté sloučeniny uvedené v názvu, tající při 138 °C.

NMR (perdeuterodimetylsulfoxid, hodnoty delta): 8,39 (široký signál, 6H), 7,82 (singlet, 1H), 7,59 (singlet, 1H), 3,10 (multiplet, 1H), 1,05 (dublet, 6H).

Analýza pro: $C_{10}H_{15}N_7S \cdot 2 HCl \cdot H_2O$

vypočteno: 33,71 % C, 5,38 % H, 27,52 % N;
nalezeno: 33,71 % C, 5,97 % H, 26,15 % N.

P ř í k l a d 8

2-guanidino-4-(2-N-n-butylemino-4-imidezolyl)thiazol-dihydrochlorid

Směs 2,0 g (7,3 mmol) 2-amino-1-(2-guanidino-4-thiazolyl)etanon-dihydrochloridu, 1,08 g (11 mmol) N-n-butylkysanemidu a 20 ml roztoku hydroxidu sodného se 60 hodin zehřívá k varu pod zpětným chladičem, pak se ochladí, zalkalizuje se vodným roztokem uhličitanu sodného a zehustí se. Pevný zbytek se trituruje s metanolem, směs se zfiltruje k odstranění nerozpustných podílů a filtrát se zehustí. Olejovitý odparek se vyjme 20 ml etanolickeho chlorovodíku, roztok se zfiltruje k odstranění nerozpustných podílů a filtrát se zředí éterem. Vyloučená sraženina se odfiltruje, promyje se éterem a vysuší se ve vakuu, čímž se získá 0,25 g (10 %) 2-guanidino-4-(2-N-n-butylamino-4-imidezolyl)-thiazol-dihydrochloridu o teplotě tání 224 až 228 °C.

NMR (perdeuterodimetylsulfoxid, hodnoty delta): 8,40 (široký signál, 6H), 7,82 (singlet, 1H), 7,60 (singlet, 1H), 3,40 (multiplet, 2H), 1,8 až 1,3 (multiplet, 4H), 0,97 (triplet, 3H).

P ř í k l a d 9

2-guanidino-4-(2-N-benzylemino-4-imidezolyl)thiazol-dihydrochlorid

Hodnota pH směsi 2,0 g (7,3 mmol) 2-amino-1-(2-guanidino-4-thiazolyl)etanon-dihydrochloridu, 1,45 g (11 mmol) N-benzylkysanemidu a 20 ml vody se přikapáním 20% roztoku hydroxidu sodného upraví na pH 4,5. Výsledná směs se 16 hodin zehřívá na 60 °C, pak se k ní přidá dalších 0,48 g (3,7 mmol) N-benzylkysanemidu a výsledná směs se 20 hodin zehřívá na 110 °C. Reakční směs se ochladí na teplotu místnosti a zalkalizuje se vodným roztokem uhličitanu sodného. Vyloučená sraženina se odfiltruje, promyje se vodou a nechá se vyschnout. Pevný materiál se rozmíchá v 60 ml metanolu, směs se filtrací zbaví nerozpustných podílů a filtrát se zehustí. Zbytek se vyjme 40 ml etanolickeho chlorovodíku a vyloučená sraženina se odfiltruje. Získá se 1,5 g (51 %) čisté sloučeniny uvedené v názvu, tejpící při 174 °C.

NMR (perdeuterodimetylsulfoxid, hodnoty delta): 8,41 (široký signál, 6H), 7,94 (singlet, 1H), 7,72 (singlet, 1H), 7,6 až 7,1 (multiplet, 5H), 4,72 (dublet, 2H).

Analýza pro: $C_{14}H_{15}N_7S \cdot 2 HCl \cdot H_2O$

vypočteno:	41,58 % C,	4,74 % H,	24,25 % N;
nalezeno:	41,97 % C,	5,43 % H,	23,80 % N.

P ř í k l a d 10

2-guanidino-4-(2-N-fenetylamino-4-imidazolyl)thiazol-dihydrochlorid

Hodnota pH směsi 2,0 g (7,3 mmol) 2-amino-1-(2-guanidino-4-thiazolyl)etanon-dihydrochloridu, 1,61 g (11 mmol) N-fenetylkyenamidu a 20 ml vody se přiklepáním 20% roztoku hydroxidu sodného upraví na 4,5. Směs se 16 hodin zahřívá na 60 °C, pak se k ní přidá dalších 0,54 g (3,7 mmol) N-fenetylkyenamidu a výsledná směs se 20 hodin zahřívá na 110 °C. Reakční směs se ochladí na teplotu místnosti a zalkalizuje se vodným roztokem uhličitanu sodného. Vyloučená sraženina se odfiltruje, promyje se vodou a nechá se vyschnout. Pevný produkt se rozmíchá v 60 ml metanolu, směs se filtrací zbaví nerozpustných podílů a filtrát se zahustí. Zbytek se vyjme 40 ml etanolického chlorovodíku, nerozpustné podíly se odfiltrují a filtrát se zředí 200 ml éteru. Odfiltrováním vyloučené sraženiny se získá 0,62 g (20 %) čisté sloučeniny uvedené v názvu, tající při 187 °C.

NMR (perdeuterodimethylsulfoxid, hodnoty delta): 8,48 (široký signál, 6H), 7,94 (singlet, 1H), 7,70 (singlet, 1H), 7,38 (singlet, 5H), 3,72 (multiplet, 2H), 2,96 (triplet, 3H).

Analýza pro: $C_{15}H_{17}N_7S \cdot 2 HCl \cdot H_2O$

vypočteno 43,06 % C, 5,06 % H, 23,44 % N;
nalezeno: 42,36 % C, 5,13 % H, 23,30 % N.

P ř í k l a d 11

2-guanidino-4-(2-N-acetamido-4-imidazolyl)thiazol

Směs 1,0 g (4,5 mmol) 2-guanidino-4-(2-amino-4-imidazolyl)thiazolu, 0,35 g (4,5 mmol) acetylchloridu a 10 ml pyridinu se 2,5 hodiny míchá při teplotě místnosti. Roztok nad usazeninou se oddekantuje a nerozpustný zbytek se vnese do 20 ml vody. Vodný roztok se zahustí a surový pevný zbytek se trituruje se 4 ml vody. Pevný produkt se odfiltruje a vysuší se, čímž se získá 0,18 g (16 %) sloučeniny uvedené v názvu, tající při 151 až 155 °C.

NMR (perdeuterodimethylsulfoxid, hodnoty delta): 7,38 (singlet, 1H), 7,2 až 6,8 (široký signál, 6H), 6,76 (singlet, 1H), 1,97 (singlet, 3H).

Po překrystalování ze směsi etanolu a éteru se získá analyticky čistý produkt o teplotě tání 159 až 160 °C.

Analýza pro: $C_9H_{11}N_7OS \cdot H_2O$

vypočteno: 38,15 % C, 4,62 % H, 34,60 % N;
nalezeno: 38,09 % C, 4,21 % H, 34,88 % N.

P ř í k l a d 12

2-guanidino-4-(2-N-fenylamino-4-imidazolyl)thiazol

Směs 2,3 g (8,5 mmol) 2-amino-1-(2-guanidino-4-thiazolyl)etenon-dihydrochloridu, 2,0 g (17 mmol) N-fenylkyenemidu a 40 ml vody se 19 hodin zahřívá na 50 °C, výsledný tmavý roztok se filtrací zbaví nerozpustných podílů a filtrát se promyje chloroformem. Vodná fáze se zalkalizuje nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného, vyloučená sraženina se odfiltruje, promyje se vodou, éterem a acetonitrilem. Získá se hnědý pevný materiál, který se rozpustí v etanolickém chlorovodíku a k roztoku se přidá éter, čímž se vysráží pevný produkt, který po překrystalování ze směsi n-propanolu a acetonitrilu poskytne 479 mg 2-guanidino-4-(2-N-fenylamino-4-imidazolyl)thiazol-dihydrochloridu, teploty rozkladu při 245 až 247 °C.

NMR (perdeuterodimetylsulfoxid, hodnoty delta): 8,2 až 8,0 (široký signál, 4H), 7,76 (singlet, 1H), 7,4 až 7,0 (singlet + široký signál, 5H).

Hmotnostní spektrum s vysokou rozlišovací schopností:

Pro $C_{13}H_{13}N_7S$

vypočteno: 299,095 3
nalezeno: 299,096 4.

P ř í k l a d 13

Účinnost sloučenin podle vynálezu na potlačování sekrece žaludeční kyseliny se zjišťuje na bdících psech s Heidenhainovou kapsou, kteří byli ponecháni přes noc o hladu. K stimulaci sekrece kyseliny se používá pentagastrin (Pentavlon-Ayerst) aplikovaný kontinuální infúzí do povrchové žíly na tlapě psa v dávkách, o nichž bylo předem zjištěno, že stimulují téměř maximální sekreci kyseliny ze žaludečního vaku. Od počátku infuze pentagastrinu se ve třicetiminutových intervalech shromažďují žaludeční šťávy, jejichž objem se měří s přesností na 0,1 ml. V průběhu pokusu se od každého psa odebere 10 vzorků. Koncentrace kyseliny se zjišťuje titrací vždy 1,0 ml žaludeční šťávy na pH 7,4 0,1N hydroxidem sodným za použití automatické byrety a pH-metru se skleněnou elektrodou (Radiometer).

Za 90 minut po zahájení infuze pentagastrinu se intravenózně podá buď testovaná látka nebo nosné prostředí, a to v dávce 1 mg/kg. Antisekretorická účinnost na vylučování žaludeční kyseliny se vypočte porovnáním nejnižší sekrece kyseliny po aplikaci testované látky s průměrnou sekrecí kyseliny před podáním testované látky.

Z dosažených výsledků vyplývá, že sloučeniny z příkladů 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 a 11 vesměs inhibují sekreci žaludeční kyseliny nejméně o 15 %, jsou-li aplikovány v dávce 1 mg/kg.

Příklad 14

Antagonistická účinnost sloučenin podle vynálezu na H_2 -receptory histaminu se zjišťuje následujícím způsobem.

Morčata se rychle usmrtí ranou do hlavy a z jejich srdce se vyjme pravá předsín, která se isometricky suspenduje v tkáňové lázni [10 ml okysličeného (95 % O_2 , 5 % CO_2), Krebs-Henseleitova pufru (pH 7,4)], jejíž teplota se udržuje na $32 \pm 2^\circ C$, kde se nechá stabilizovat zhruba 1 hodinu, během kteréžto doby se tkáňová lázeň několikrát vymění.

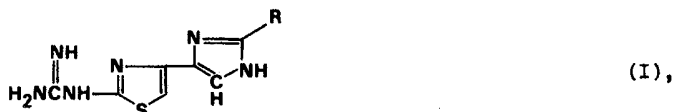
Sledují se individuální stahy předsíně, a to za použití převaděče silových posunů spojeného s kardiotechometrem a polygrafickým záznamovým zařízením (Gress). Po získání křivky závislosti odpovědi na aplikované dávce histaminu se lázeň s každou předsíní několikrát propláchne čerstvým pufrům a počet stahů předsíně za jednotku času se reekvilibruje na základní hodnotu. Po dosažení této základní rychlosti se do lázně vnese testovaná látka v předem určené finální koncentraci a znovu se zjistí křivka závislosti odpovědi na dávce histaminu, tentokrát v přítomnosti antagonisty.

Výsledky se vyjadřují jako poměry dávek, tedy jako poměr koncentrace histaminu potřebných k dosažení poloviční hodnoty maximální stimulace v přítomnosti a nepřítomnosti antagonistu, a zjišťuje se zdánlivá disociační konstanta antagonistu H_2 -receptoru, označovaná PA_2 .

Ze zjištěných výsledků vyplývá, že sloučeniny z příkladů 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 a 12 mají hodnoty PA_2 vyšší než 5,7.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

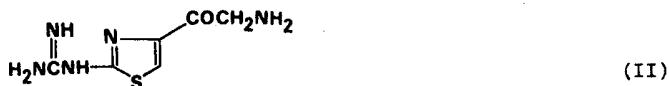
1. Způsob výroby 2-guanidino-4-imidazolyltiazolů obecného vzorce I



ve kterém

R znamená skupinu $-NH_2$, $-NHR_1$ nebo $-NHCOR_1$, kde R_1 představuje alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku nebo zbytek $-(CH_2)_mAr$, kde Ar znamená fenylovou skupinu a m má hodnotu 0 nebo znamená celé číslo o hodnotě 1 až 4,

a jejich farmaceuticky upotřebitelných sůlů s kyselinami, vyznačující se tím, že se sloučenina vzorce II



nechá v roztoku při teplotě 15 až $100^\circ C$ a při pH 4 až 5 reagovat se sloučeninou obecného vzorce



ve kterém

R má shora uvedený význam,

načež se popřípadě na sloučeninu obecného vzorce I, v němž R znamená skupinu $-NH_2$, působí příslušným alkyl- nebo aralkylhalogenidem za vzniku odpovídající sloučeniny, v níž R znamená skupinu $-NHR_1$, kde R_1 má shora uvedený význam, nebo halogenidem či anhydridem

příslušné karboxylové kyseliny ze vzniku odpovídající sloučeniny, v níž R znamená skupinu $-NHCOR_1$, kde R_1 má shora uvedený význam, s výsledná sloučenina obecného vzorce I se popřípadě převede reakcí s farmaceuticky upotřebitelnou kyselinou na svoji farmaceuticky upotřebitelnou adiční sůl s kyselinou.

2. Způsob podle bodu 1 k výrobě 2-guanidino-4-(2-N-fenylemino-4-imidazolyl)thiazolu, vyznačující se tím, že se 2-amino-1-(2-guanidino-4-thiazolyl)etanon ve formě dihydrochloridu nechá reagovat s N-fenylkyanamidem.