

GRAD PRO VYNALEZY A OBJEVY

[22] Přihlášeno 16 03 84

[21] (PV 1821-83)

(32) (31) (33) Právo přednosti od 19 03 82
(360 034) Spojené státy americké

(40) Zveřejněno 17.09.84

[45] Vydáno 15 02 87

(51) Int. Cl.³

C 07 D 277/28

C 07 D 413/06

C 07 D 403/06

//A 61 K 31/425

[72]

Autor vynálezu

PIOCH RICHARD PAUL, INDIANAPOLIS, INDIANA (Sp. st. a.)

[73]

Majitel patentu

ELI LILLY AND COMPANY, INDIANAPOLIS, INDIANA (Sp. st. a.)

(54) Způsob výroby derivátů thiazolu

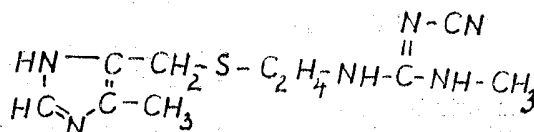
1

Vynález se týká určitých nových derivátů thiazolu, o nichž bylo zjištěno, že jsou účinnými antagonisty H₂-receptorů histaminu, a které jsou tedy užitečné při léčbě peptických vředů.

Nejúspěšnější dosud vyvinutým antagonis-

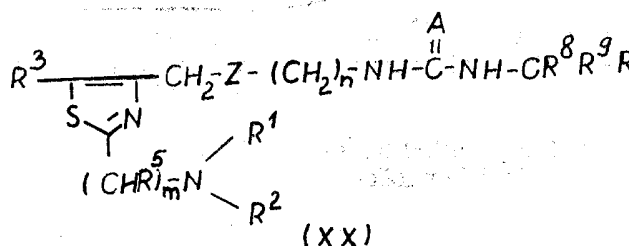
2

tem H₂-receptorů je imidazolový derivát cimetidin, tj. N-kyan-N'-methyl-N'-[2-[(5-methyl-1H-imidazol-4-yl)methyl]thio]ethylguanidin, který je možno znázornit strukturním vzorcem



[viz například Brit. Pharmacol. **53**, 435p [1975]]. Tato sloučenina dosáhla velkých úspěchů při léčbě peptických vředů v humánní medicíně.

V souhlase s vynálezem bylo nyní zjištěno, že deriváty thiazolu obecného vzorce XX



ve kterém

R¹ a R² nezávisle na sobě znamenají vždy atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, přičemž jeden ze symbolů R¹ a R² může rovněž znamenat benzylovou nebo benzoylovou skupinu, nebo oba tyto symboly společně s dusíkovým atomem, na který jsou navázány, tvoří heterocyklický kruh obsahující 5 nebo 6 atomů v kruhu, včetně 1 nebo 2 heteroatomů vybraných ze skupiny zahrnující kyslík a dusík s tím, že pouze jeden ze symbolů R¹ a R² může znamenat atom vodíku v případě, že Z znamená skupinu CH₂,

R³ představuje atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku,

Z znamená kyslík, síru nebo skupinu CH₂, n má hodnotu 2 nebo 3 v případě, že Z znamená kyslík nebo síru a hodnotu 1, 2 nebo 3 v případě, že Z znamená skupinu CH₂,

R⁵ představuje atom vodíku nebo methylovou skupinu,

m má hodnotu 1, 2 nebo 3,

A představuje skupinu N—CN, N—NO₂, N-alkyl, CH—NO₂, síru, kyslík, skupinu NH, N—SO₂-aryl, N—SO₂-alkyl, N—CO—NH₂, N—CO-alkyl, N—CO₂-alkyl, CH—SO₂-aryl nebo CH—SO₂-alkyl,

kde jednotlivé alkylové části obsahují vždy 1 až 4 atomy uhlíku a aylem je fenylová skupina, halogenfenylová skupina, alkylfenylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části nebo alkoxyfenylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxylové části,

R⁸ a R⁹ nezávisle na sobě znamenají vždy atom vodíku, methylovou nebo ethylovou skupinu s tím, že celkový počet uhlíkových atomů v seskupení CR⁸R⁹ je nižší než 7 a

R představuje alkenylovou skupinu se 2 až 4 atomy uhlíku nebo alkinylovou skupinu se 2 až 4 atomy uhlíku, a jejich farmaceuticky upotřebitelné soli jsou zvláště účinnými antagonisty H₂-receptorů.

Mezi bazické sloučeniny spadající do rozsahu vynálezu náleží:

N-allyl-N'-2-[2-(dimethylaminoethyl)-5-methyl-4-thiazolylmethylthio]ethylguanidin

N-methallyl-N'-3-[2-(methylethylaminomethyl)-4-thiazolylmethylthio]propylguanidin

N-krotyl-N'-2-[2-(aminomethyl-5-n-propyl-4-thiazolylmethylthio)ethyl-N''-nitroguanidin

N-methallyl-N'-2-[2-(diethylaminoethyl)-4-thiazolylmethylthio]ethyl-N''-p-chlorfenylsulfonylguanidin

N-2-pentil-N'-2-[2-(methylaminomethyl-5-methyl-4-thiazolylmethylthio)ethylthiomochovina

N-2-pentenyl-N'-3-[2-(2-ethylaminoethyl)-5-ethyl-4-thiazolylmethylthio]propylguanidin

N-2-ethylpropenyl-N'-2-[2-(2-diethylamino-propyl)-5-methyl-4-thiazolylmethylthio]ethyl-2-[2-(o-bromfenylsulfonyl)-1,1-ethendiamin nebo 1-(o-bromfenylsulfonyl)-2-(2-ethylpropenylamino)-2-[2-(2-diethylamino-propyl)-5-ethyl-4-thiazolylmethylthio]ethylamino]ethylen

N-2-methyl-2-butenyl-N'-2-[2-(isopropylaminomethyl-4-thiazolylmethylthio)ethyl-2-methansulfonyl-1,1-ethendiamin

N-2-pentenyl-N'-3-[2-(2-diethylamino/ethyl)-5-propyl-4-thiazolylmethylthio]propyl-2-nitro-1,1-ethendiamin

N-(1-methyl-2-butenyl)-N'-2-[2-(n-propylaminomethyl-5-ethyl-4-thiazolylmethylthio)ethyl-2-o-tolylsulfonyl-1,1-ethendiamin

N-(1,1-dimethylpropargyl)-N'-2-[2-(ethyl-n-propyl)aminomethyl-5-n-propyl-4-thiazolylmethylthio]ethyl-2-nitro-1,1-ethendiamin

N-2-butinyl-N'-2-[2-(piperidinomethyl-4-thiazolylmethylthio)ethyl-N''-kyanguanidin

N-allyl-N'-3-[2-(aminomethyl-4-thiazolylmethylthio)propyl-2-nitro-1,1-ethendiamin

N-krotyl-N'-4-[2-(ethylaminomethyl-5-methyl-4-thiazolyl)-1-butyl-N''-kyanguanidin

N-2-(3-butin-2-yl)-N'-2-[2-(dimethylaminomethyl-4-thiazolylmethylthio)ethyl-2-nitro-1,1-ethendiamin

N-2-pentenyl-N'-2-[2-(4-morfolinomethyl)-5-ethyl-4-thiazolylmethoxy]ethylguanidin

N-2-pentenyl-N'-3-[2-(1-pyrrolidinomethyl)-4-thiazolylmethoxy]propylmochovina

N-methallyl-N'-3-[2-(methylaminopropyl)-4-thiazolylmethoxy]propylthiomochovina

N-2-butinyl-N'-3-[2-(ethylaminoethyl)-4-thiazolyl]propylguanidin

N-methallyl-N'-3-[2-(diethylaminomethyl-5-methyl-4-thiazolylmethylthio)propyl-N''-nitroguanidin

N-dimethylpropargyl-N'-2-[2-(di-n-propyl)aminomethyl-4-thiazolylmethylthio]ethyl-N''-methoxykarbonylguanidin

N-2-methyl-2-butenyl-N'-5-[2-(2-diethylaminoethyl)-4-thiazolyl]pentyl-N''-acetylguanidin

N-allyl-N'-4-[2-(1-pyrrolidino)methyl-4-thiazolyl]butyl-N''-aminokarbonylguanidin

N-methallyl-N'-2-[2-(4-morfolinomethyl)-5-methyl-4-thiazolylmethylthio]ethyl-2-nitro-1,1-ethendiamin

N-2-ethylallyl-N'-2-[2-(1-pyrrolidinomethyl)-4-thiazolylmethylthio]ethyl-2-methansulfonyl-1,1-ethendiamin apod.

Výhodné jsou ty sloučeniny, v nichž

R¹ a R² nezávisle na sobě znamenají vždy atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, benzylovou skupinu nebo benzoylovou skupinu, přičemž pouze jeden ze symbolů R¹ a R² může znamenat benzylovou nebo benzoylovou skupinu a druhý znamená alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, nebo R¹ a R² společně se sousedícím dusíkovým atomem tvoří piperidinoskupinu, pyrrolidinoskupinu nebo morfolinoskupinu s tím, že pouze jeden ze symbolů R¹ a R² může znamenat vodík v případě, že Z představuje skupinu CH₂,

R³ znamená atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku,

R⁵ představuje atom vodíku nebo methylovou skupinu,

A znamená zbytek N—CN, N—NO₂, N-alkyl, CH—NO₂, síru, kyslík, skupinu NH, N—SO₂-aryl, N—SO₂-alkyl, N—CO—NH₂, N—CO—NH₂, N—CO-alkyl, CH—SO₂-aryl, nebo CH—SO₂—CH₃,
v nichž

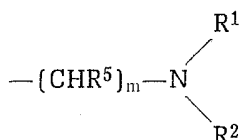
alkylové části obsahují vždy 1 až 4 atomy uhlíku a aylem je fenylová skupina, holagenfenylová skupina, alkylfenylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části nebo alkoxyfenylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxylové části, a

R představuje vinylovou nebo ethinylovou skupinu,

a jejich farmaceuticky upotřebitelné, netoxické adiční soli s kyselinami.

Další výhodné významy jednotlivých obecných symbolů v antagonistech H₂-receptorů podle vynálezu jsou uvedeny v následujícím přehledu:

- Z znamená síru
- n má hodnotu 2
- R³ znamená vodík
- R⁵ znamená vodík
- m má hodnotu 1
- R¹ a R² znamenají methylové skupiny
- zbytek



znamená dimethylaminomethylovou skupinu

- A představuje zbytek NCN, N—SO₂-alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části nebo CHNO₂
- R znamená ethinylovou skupinu a R⁸ a R⁹ představují atomy vodíku.

Mezi alkylové skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku v obecném vzorci XX náleží skupina

methylová, ethylová, n-propylová, isopropylová, n-butylová, isobutylová apod. Výraz alkylfenylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku alkylové části tedy zahrnuje o-, m- a p-tolylovou, o-, m- a p-ethylfenylovou a podobné skupiny. Obdobně výraz alkoxyfenylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxylové části zahrnuje o-, m- a p-anisylvou, o-, m- a p-ethoxyfenylovou a podobné skupiny. Halogenfenylovými zbytky jsou o-, m- a p-chlorfenylová, bromfenylová, fluorfenylová a jodfenylová skupina.

Alkenylovými skupinami se 2 až 4 atomy uhlíku a alkinylovými skupinami se 2 až 4 atomy uhlíku jsou vinylová, allylová, propargylová, 2-ethylvinylová, 2-methylvinylová, 2,2-dimethylvinylová, ethinylová, 2-methylethinylová, 1-butylová skupina apod.

Farmaceuticky upotřebitelné soli sloučenin podle vynálezu zahrnují adiční soli s kyselinami odvozené od netoxických anorganických kyselin, jako od kyseliny chlorovodíkové, kyseliny dusičné, kyseliny fosforečné, kyseliny sírové, kyseliny bromovodíkové, kyseliny jodovodíkové, kyseliny fosforité apod., jakož i adiční soli odvozené od organických netoxických kyselin, jako jsou alifatické mono- a dikarboxylové kyseliny, fenylsubstituované alkanové kyseliny, hydroxyalkanové a alkandiové kyseliny, aromatické kyseliny, alifatické a aromatické sulfonové kyseliny apod. Mezi tyto farmaceuticky upotřebitelné soli tedy náleží sulfáty, pyrosulfáty, bisulfáty, sulfity, bisulfity, nitráty, fosfáty, monohydrogenfosfáty, dihydrogenfosfáty, metafosfáty, pyrofosfáty, chloridy, bromidy, jodidy, fluoridy, acetáty, propionáty, dekanáty, kapryláty, akryláty, formiáty, isobutyryáty, kapronáty, heptanoáty, propioláty, oxaláty, malonáty, sukcináty, suberáty, sebakáty, fumaráty, maleáty, soli s kyselinou mandlovou, butin-1,4-dioáty, hexin-1,4-dioáty, benzoáty, chlorbenzoáty, methylbenzoáty, dinitrobenzoáty, hydroxybenzoáty, methoxybenzoáty, ftaláty, tereftaláty, benzensulfonáty, toluensulfonáty, chlorbenzensulfonáty, xylensulfonáty, fenylacetáty, fenylpropionáty, fenylbutyráty, citráty, laktáty, β-hydroxybutyráty, glykoláty, soli s kyselinou jablečnou, tartráty, methansulfonáty, propansulfonáty, naftalen-1-sulfonáty, naftalen-2-sulfonáty apod.

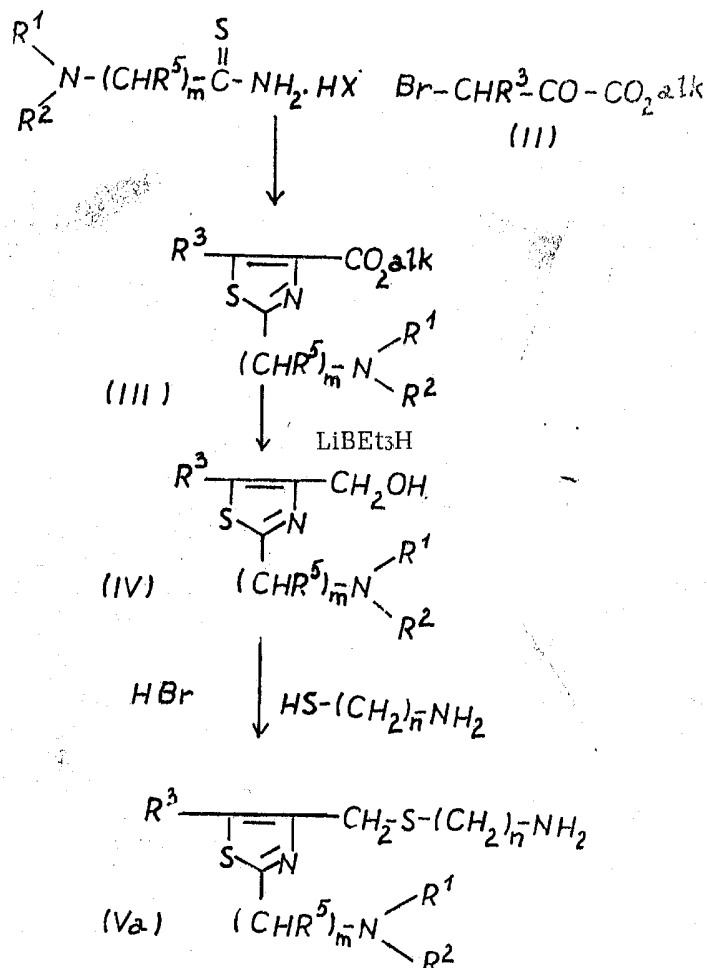
Sloučeniny shora uvedeného obecného vzorce XX obsahují nejméně jedno bazické centrum, a to aminoalkylovou skupinu na uhlíku v poloze 2 thiazolového kruhu, mohou však obsahovat i druhou solitvornou skupinu. Tak například terminální substituovaná amidinová nebo guanidinová skupina může rovněž obsahovat dusíkové atomy, z nichž některý, v závislosti na substituci, může být natolik bazický, aby tvořil soli s některými silnějšími netoxickými kyselinami. V případě četných sloučenin odpovídajících obecnému vzorci XX je tedy možno připravit di-soli s kyselinou chlorovodíkovou,

kyselinou bromovodíkovou a podobnými silnými kyselinami.

Ty sloučeniny podle vynálezu, v nichž Z znamená kyslík nebo síru, jinými slovy tedy heteroatom, se účelně připravují z výchozích látek, jejichž prekursorem je 2-[2-aminoalkyl-4-thiazolylmethyl(heteroatom)]-

alkylamin. Přípravu těchto prekursů ilustruje následující reakční schéma A, v němž se používá sloučenina s atomem síry jako heteroatomem výlučně pouze z exemplárních důvodů.

Schéma A



Ve shora uvedeném schématu A znamená skupinu a R^1, R^2, R^3, R^5, m a n mají shora uvedený význam. $LiEt_3BH$ představuje lithi-um-triethylborohydrid.

V soulase s výše uvedeným postupem se adiční sůl aminoalkylthioacetamidu s kyselinou, vzorce I, nechá reagovat s β -brom- α -ketoesterem vzorce II, jako s ethyl-brom-pyruvát ($R^3 = H$) za vzniku alkyl-(methyl nebo ethyl)-2-(aminoalkyl)-4-thiazol-karboxylátu vzorce III. Redukcí tohoto esteru vhodným redukčním činidlem, jako lithi-um-triethylborohydridem, lithi-um-alumi-niumhydridem, natriumborohydridem, diisobutylaluminiumhydridem apod., se získá odpovídající hydroxymethylderivát vzorce IV. Reakcí tohoto 4-hydroxymethylthiazolu s cysteaminem nebo jeho vyšším homologem, 3-merkaptopropylaminem, v přítomnosti kyseliny se získá přímo (2-aminoalkyl-4-thiazolylmethylthio)alkylamin vzorce Va, popřípadě substituovaný v poloze 5 thiazolového kruhu alkylovou skupinou.

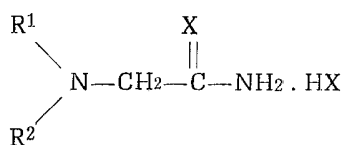
Při práci postupem podle shora uvedeného reakčního schématu A je možno při transformaci sloučeniny vzorce IV na sloučeninu vzorce Va hydroxymethylovou skupinu halogenovat, například thionylchloridem, za vzniku 4-chlormethylthiazolu, a chlorovanou sloučeninu pak podrobit reakci se sodnou solí příslušného merkaptalkylaminu. Namísto chloru v chlormethylovém postranním řetězci je možno v daném případě použít v podstatě libovolnou standardní odštěpitelnou skupinu (skupinu labilní při nukleofilní substituci), včetně například p-tosyloxyskupiny, mesyloxyskupiny (methansulfonyloxyskupiny), bromu, jodu apod.

Alternativně je možno 4-chlormethylthiazol-hydrochlorid (nebo jinou vhodnou adiční sůl s kyselinou) tavit se solí merkaptalkylaminu, jako s hydrochloridem tohoto aminu, za vzniku žádaného primárního aminu, tj. sloučeniny vzorce Va, kde Z znamená síru.

Má-li se připravit analog sloučeniny obec-

ného vzorce Va, obsahující v postranním řetězci kyslík ($Z = O$), je možno použít postup, při němž se 2-chlorethylamin nebo 3-chlorpropylamin nechá reagovat s 4-thiazolylmethanolem za zásaditých podmínek, jakož i postup analogický Williamsonově syntéze etherů, při němž se podrobí sodná sůl hydroxyalkylaminu reakci s 4-thiazolylmethylhalogenidem.

Substituovaný aminothioacetamid-hydrohalogenid obecného vzorce

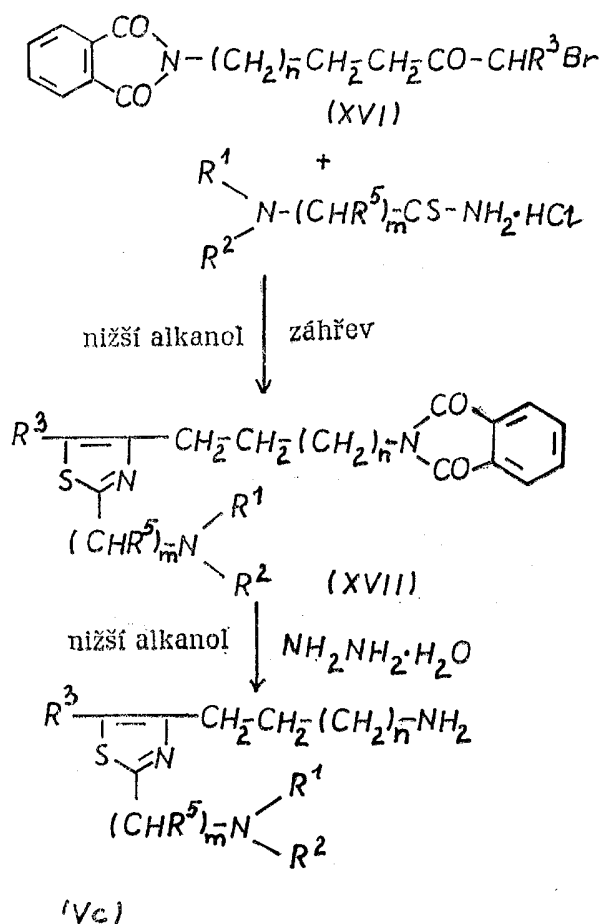


ve kterém

R^1 a R^2 znamenají vždy alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, uvedený v reakčním schématu A, reprezentuje známé sloučeniny, jako například dimethylaminothioacetamid, diethylaminothioacetamid apod., ve formě hydrohalogenidů. Tyto sloučeniny je možno připravit postupem popsáním v J. Org. Chem. (Russia), **6**, 884 (1970) (v angličtině).

V následujícím reakčním schématu B je popsána příprava dalšího prekursoru vzorce Vc, který odpovídá prekursoru vzorce Va, vyráběnému postupem podle reakčního schématu A, a lze jej používat k výrobě sloučenin podle vynálezu, v nichž Z znamená skupinu CH_2 .

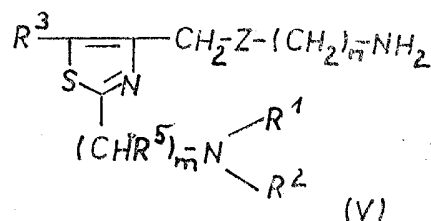
Schéma B



Ve vzorcích uvedených v tomto schématu mají symboly R^1 , R^2 , R^3 , R^5 , n a m shora uvedený význam.

V souhlase s reakčním schématem B se ω -(ftalimido)alkyl-halogenmethylketon vzorce XVI nechá reagovat s dimethylaminothioacetamid-hydrochloridem za vzniku 2-aminoalkyl-5- popřípadě substituovaný 4- ω -(ftalimido)alkylthiazolu (XVII). Ftalimid skupina se odstraní hydrolýzou hydrazinhydrátem za vzniku 4-(ω -aminoalkyl)thiazolu (Vc). Je možno rovněž použít alkalickou hydrolýzu za použití roztoku hydroxidu alkalického kovu s následujícím působením zředěné kyseliny chlorovodíkové.

Jako základní prekursory, z nichž se vychází při výrobě sloučenin obecného vzorce XX podle vynálezu, tedy slouží aminy obecného vzorce V



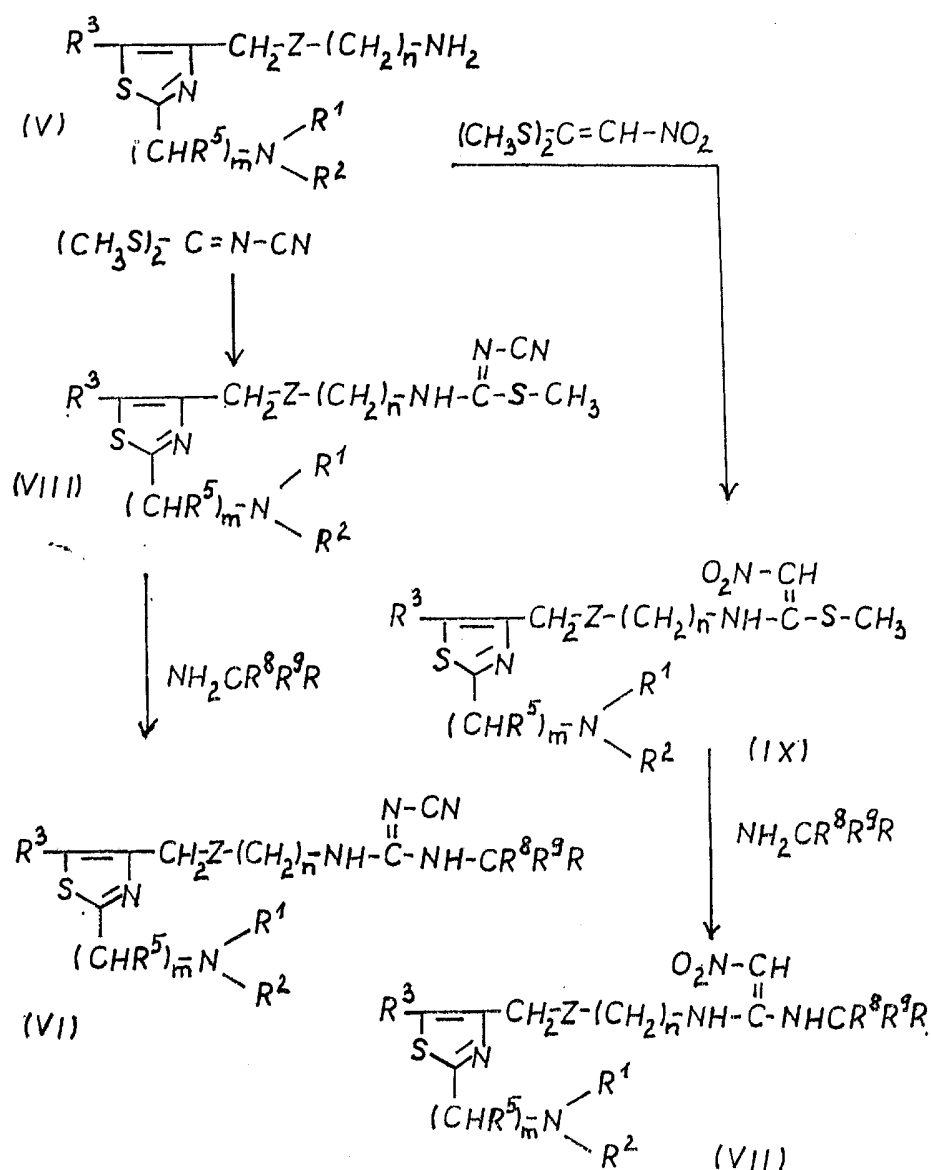
ve kterém

Z znamená síru, kyslík nebo skupinu CH₂ a zbývající obecné symboly mají shora uvedený význam.

Přípravu sloučenin obecného vzorce XX ze základního prekursoru obecného vzorce

V podle vynálezu ilustruje následující reakční schéma C.

Schéma C



V tomto schématu mají Z, R, R¹, R², R³, R⁵, R⁸, R⁹, m a n shora uvedený význam, s tím omezením, že oba symboly R¹ a R² nemohou znamenat atomy vodíku.

Podle tohoto postupu se thiazol vzorce V nechá reagovat s 1,1-bis-methylthio-2-nitro- (nebo arylsulfonyl či methylsulfonyl)ethylenem za vzniku N-2-[(2-aminoalkyl-5- popřípadě substituovaný 4-thiazolyl)methylthio]ethyl-1-amino-1-methylthio-2-nitro (nebo arylsulfonyl či methylsulfonyl)ethylenaminu. Sloučeniny, v nichž Z znamená kyslík nebo skupinu CH₂, se připravují obdobně.

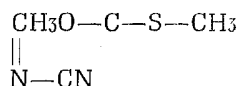
Podle reakčního schématu C se reakcí methylmerkaptosloučeniny vzorce VIII nebo IX s primárním aminem vzorce NH₂CR⁸R⁹ získá žádaný produkt. Tak například dimethyl-kyandithioimidokarbonát se nechá re-

agovat s thiazolylmethylthioalkylaminem nebo s jiným aminem vzorce V obsahujícím thiazolylový postranní řetězec, za vzniku N-2-[(2-aminoalkyl-5- popřípadě substituovaný 4-thiazolyl)methylthio]ethyl (nebo propyl)-S-methyl-N'-kyanpseudomočoviny (VII; Z = S). Reakcí této sloučeniny s primárním aminem vzorce NH₂CR⁸R⁹ se pak získá žádaný produkt vzorce VI. Ty sloučeniny, v nichž A znamená seskupení CH—NO₂ apod., jako ve vzorci IX, se připravují obdobně a obdobně i reagují za vzniku analogického finálního produktu s ethendiaminovým terminálním seskupením jako ve vzorci VII.

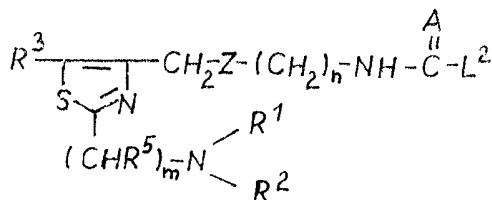
Při reakci sloučeniny vzorce V za vzniku sloučeniny vzorce IX je možno namísto 1,1-bis-methylmerkpto-2-nitroethyleny použít 1-methylsulfinyl-1-methylmerkpto-2-nitro-

ethylen za vzniku téhož meziprojektu vzorce IX, protože methylsulfinylová skupina je při substituční reakci preferována před methylmerkaptoskupinou.

Při shora popsaném postupu je možno v určitých případech použít reakční složku, jako sloučeninu vzorce VIII, v níž je skupina SCH₃ nahrazena skupinou OCH₃. Tato methoxyskupina se vyměňuje reakcí s aminem vzorce NH₂CR⁸R⁹ stejným způsobem, jaký je uveden výše pro skupinu S—CH₃. Tak například je možno jako reaktivní meziprojekt použít sloučeninu vzorce (CH₃O)₂—C=NCN nebo sloučeninu se dvěma odlišnými odštěpitelnými skupinami, jako látku vzorce



Obecně je tedy možno sloučeninu vzorce



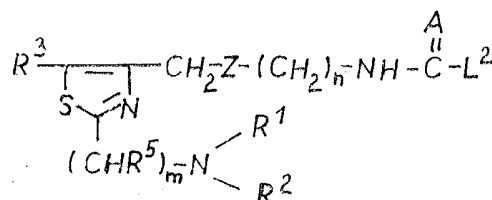
ve kterém

L² znamená odštěpitelnou skupinu, s výhodou skupinu vzorce YR⁴, kde R⁴ představuje nižší alkylovou skupinu a Y znamená síru nebo kyslík, podrobit reakci s aminem obecného vzorce NH₂CH⁸R⁹ za vzniku sloučeniny obecného vzorce XX.

Ve shora uvedených reakčních schématech je aminoalkylová skupina v poloze 2 thiazolového kruhu prezentována ve všech reakčních stupních v nezměněné formě tak, jak byla přítomna ve výchozím materiálu (sloučenina vzorce I v reakčním schématu A). Někdy však je třeba použít alternativní postupy, a to v těch případech, kdy buď jeden, nebo oba symboly R¹ a R² znamenají atom vodíku. Tak například v případě, že R¹ znamená atom vodíku a R² alkylovou skupinu, je při práci podle reakčního schématu A k přípravě hydroxymethyl-derivátu vzorce IV možno použít benzylovou chránicí skupinu, kterou pak je možno z chráněné sloučeniny vzorce IV odštěpit katalytickou hydrogenací za regenerace sekundární aminové skupiny NHR². Obdobně je možno použít acylovou chránicí skupinu, jako benzoylovou skupinu, přičemž tato chránicí skupina se odstraní při redukci na alkohol, prováděné lithium-triethylborohydridem, použitím nadbytku borohydridu. Analogicky je možno v případě, že v poloze 2 thiazolového kruhu má být přítomna při-

mární alkylamínoskupina, použít vhodnou chránicí skupinu, jako ftalimidoskupinu. V tomto případě se používá takový výchozí materiál, v němž R¹ a R² společně s dusíkovým atomem, na který jsou navázány, tvoří ftalimidoskupinu. Toto seskupení může být zachováno v průběhu celého syntetického postupu až do doby, kdy je žádoucí je odstranit (pro reakci ethylaminu za vzniku žádaného postranního řetězce), přičemž toto odstranění se provádí hydrolýzou, například hydrazinem. V případě výhodné syntézy podle reakčního schématu A není nutno používat takovéto chránicí skupiny pro sekundární aminoalkylovou skupinu v poloze 2 thiazolového kruhu.

V souladu s tím, co bylo uvedeno výše, je tedy předmětem vynálezu způsob výroby sloučenin shora uvedeného obecného vzorce XX a jejich farmaceuticky upotřebitelných solí, vyznačující se tím, že se sloučenina obecného vzorce



ve kterém

L² znamená odštěpitelnou skupinu a R¹, R², R³, R⁵, A, Z, m a n mají shora uvedený význam, nechá reagovat s aminem obecného vzorce

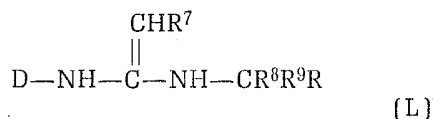
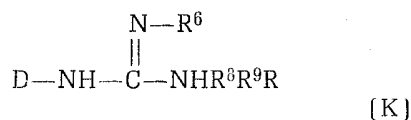


ve kterém

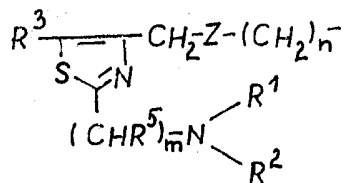
R, R⁸ a R⁹ mají shora uvedený význam, a výsledný produkt se popřípadě převede na svoji farmaceuticky upotřebitelnou sůl.

Reakce se s výhodou provádí při teplotě 20 až 100 °C, v polárním rozpouštědle, jako ve vodě nebo v alkanolu s 1 až 4 atomy uhlíku.

Ve shora uvedených strukturních vzorcích jsou terminální guanidinové a ethendiaminové zbytky v podstatě popisovány níže uvedenými strukturami K nebo L



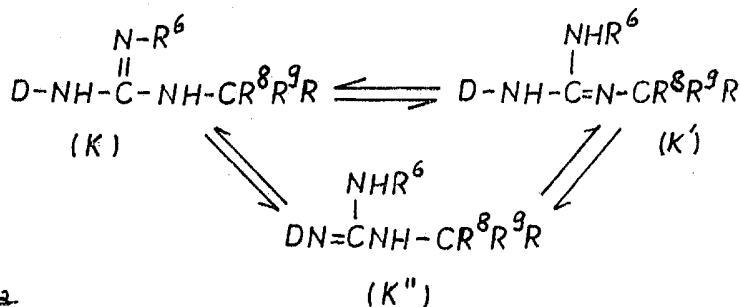
kde D je zbytek vzorce



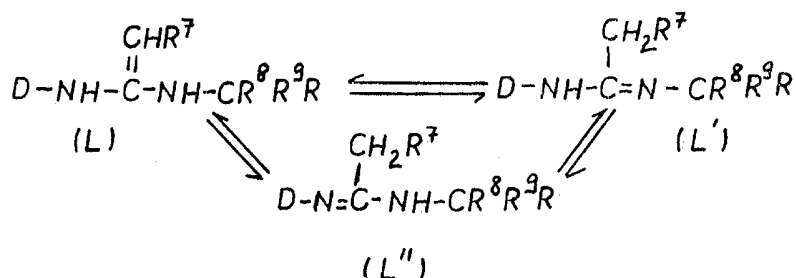
protože se předpokládá, že v případě těchto zbytků jsou to struktury nejpříznivější.

Je ovšem pochopitelné, že struktury K a

L představují vždy pouze jednu ze tří možných tautomerních struktur, které lze označit symboly K' a K'', resp. L' a L''.



a



Ve shora uvedených vzorcích mají symboly R, R¹, R², R³, R⁵, R⁸, R⁹, Z, m a n shora uvedený význam, R⁶ představuje skupinu CN, CO-alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, skupinu CO₂-alkyl, kde alkyl obsahuje 1 až 4 atomy uhlíku, SO₂CH₃ nebo SO₂-aryl, kde arylem je skupina fenylová, skupina halogenfenylová, alkylfenylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části nebo alkoxyfenylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxylové části a R⁷ představuje skupinu NO₂, SO₂-CH₃ nebo SO₂-aryl. Je známo, že tyto tautomerní formy existují v rovnováze, přičemž v závislosti na substituentech R, R⁶, R⁷ apod., může být při daném charakteru substituce jedna z forem favorizována. Je pochopitelné, že uvádění pouze jednoho tautomeru ve strukturním vzorci je diktováno pouze účelností, a že každý takovýto strukturní vzorec zahrnuje všechny tautomerní formy.

Sloučeniny shora uvedeného obecného vzorce XX jsou účinnými antagonisty H₂-receptorů a tedy protivředovými činidly. Vztah H₂-receptorů k sekreci žaludeční kyseliny u savců je popsán v práci, kterou publikovali Black a spol. v *Nature*, **236**, 385 (1972).

Blokující účinnost na H₂-receptory se zjišťuje za pomoci následujícího testu. Samičím

bílých krys se 24 hodiny před započítáním pokusu podá estron. Krysy se usmrtí, jejich děložní rohy se odeberou a při teplotě místnosti se vloží do lázně pro izolované orgány, obsahující De Jalonův roztok. Po ekvilibraci se proužky dělohy vystaví působení vodného roztoku chloridu draselného o koncentraci 50 mM, který vyvolává trvalou kontrakci. U dělohy s takovou kontrakcí vyvolává histamin relaxaci závislou na dávce, zprostředkovanou H₂-receptory. Pro každou tkáň se sestrojí kontrolní křivka závislosti odpovědi na aplikované dávce histaminu. Po sestrojení kontrolní křivky závislosti odpovědi na dávce histaminu se histamin důkladně vymyje a do lázně se vnese testovaný antagonist (látko podle vynálezu) v koncentraci 10⁻⁵ M, a to na dobu 30 minut. Proužky dělohy se pak v přítomnosti antagonistu uvedou působením vodného chloridu draselného do kontrakce a sestrojí se druhá křivka závislosti odpovědi na dávce histaminu. V přítomnosti kompetitivního antagonistu je křivka závislosti odpovědi na dávce histaminu posunuta oproti kontrolní křivce paralelně doprava, bez poklesu maxima. Pro každou koncentraci antagonistu se vypočte poměr dávek (DR) tak, že se hodnota ED₅₀ pro histamin v přítomnosti kompetitivního

antagonistu dělí kontrolní hodnotou ED_{50} pro histamin. Disociační konstanta (K_B) antagonistu se vypočte z poměrů dávek podle následujícího vztahu:

$$K_B = [\text{antagonist}]/(\text{DR}-1)$$

Jako vnitřní standard se používá cimetidin.

Z výsledků shora popsaného pokusu, pro vádění s N-(2-propinyl)-N'-2-(2-dimethylaminomethyl-4-thiazolylmethylthio)ethyl-2-nitro-1,1-ethendiaminem vyplývá, že tato sloučenina má $pA_2(-\log K_B) = 6,73$, což je zhruba 3,63krát vyšší afinita pro H_2 -receptory, než má cimetidin. Další sloučenina podle vynálezu, již je N-(2-propinyl)-N'-2-(2-dimethylaminomethyl-4-thiazolylmethylthio)ethyl-N''-kyanguanidin, má hodnotu $pA_2 = 6,0$.

Při druhém testu účinnosti na blokování H_2 -receptorů se používá izolované žaludeční sliznice skokana [viz Warrick a Lin, Communications in Chem. Pathology and Pharmacology, **13**, 149 (1976)]. Tento test se provádí následujícím způsobem.

Od svalstva žaludku skokana (*Rana catesbeiana*) se oddělí žaludeční sliznice, která se vloží mezi dvojici Ussingových lázníček vyrobených z lucitu. Lázníčky se naplní Ringerovým roztokem pro žáby a žaludeční sekrece se stimuluje přidávkou histaminu na serosální stranu sliznice (finální koncentrace 10^{-5} mol/litr). Vylučovaná kyselina se automaticky titruje na pH 4,5. Jakmile dojde k ustálení odpovědi na koncentraci histaminu 10^{-5} mol/litr, přidá se do lázníčky na serosální straně antagonist (sloučenina podle vynálezu) a pro každou koncentraci H_2 -antagonistu se zaznamená maximální inhibice. Z křivky závislosti odezvy na dávce se vypočte hodnota ED_{50} testované látky. Relativní účinnost každého neznámého antagonistu se vypočte pro cimetidin hodnotou ED_{50} pro testovanou látku. N-(2-propinyl)-N'-2-(2-dimethylaminomethyl-4-thiazolylmethylthio)ethyl-2-nitro-1,1-ethendiamin má relativní účinnost 6,17 v porovnání s hodnotou 1,0 pro cimetidin.

K testu antisekretorické účinnosti látek podle vynálezu na sekreci žaludeční kyseliny in vivo se používají psi se žaludeční píštělí, se zachovanou vagovou inervací píštěle a s denervovanou Heidenhainovou kapsou. Při tomto postupu se intravenózní infúzí histaminu vyvolá trvalý stav sekrece žaludeční kyseliny. Testované antisekretorické látky se podávají buď intravenózní infúzí po dobu 30 minut, nebo orálně 75 minut před odběrem žaludečního sekretu z píštěle. Hodnota ED_{50} (intravenózní podání) pro N-(2-propinyl)-N'-2-(2-dimethylaminomethyl-4-thiazolylmethylthio)ethyl-2-nitro-1,1-ethendiamin je $0,068 \mu\text{mol/kg/30 min}$, což je dávka sedmkrát nižší než jaká byla zjištěna pro cimetidin.

Při používání sloučenin podle vynálezu

jako antisekretorických činidel lze tyto látky podávat buď parenterálně, nebo orálně.

Vynález popisuje rovněž farmaceutický prostředek obsahující jako účinnou složku sloučeninu obecného vzorce XX nebo její farmaceuticky upotřebitelnou sůl, v kombinaci s jedním nebo několika farmaceuticky upotřebitelnými nosiči nebo/a pomocnými látkami. Výhodnými lékovými formami jsou prostředky k orálnímu podání, jako kapsle nebo tablety.

K přípravě lékových forem k orálnímu podání se vhodné množství volné báze podle vynálezu nebo její farmaceuticky upotřebitelné soli smísí s jedním nebo několika konvenčními nosiči nebo/a pomocnými látkami, jako je například škrob, a směs se plní zasouvací želatinové kapsle nebo se ze směsi lisují tablety, z nichž každá obvykle obsahuje 100 až 400 mg účinné látky. Tyto tablety mohou být opatřeny zářezy umožňujícími aplikaci nižších nebo dílčích dávek. K parenterálnímu podání intravenózní infúzí se s výhodou používá isotonický roztok příslušné soli, i když je možno použít i isotonické preparáty obsahující volnou bázi.

K řízení sekrece žaludeční kyseliny u pacientů s vředovou chorobou a tedy k zmírnění příznaků při této chorobě bude postačovat orálně podání zhruba 100 až 150 mg účinné látky podle vynálezu třikrát až čtyřikrát denně. Obecně se však sloučeniny podle vynálezu podávají lidem orálně v denních dávkách v rozmezí 300 až 800 mg. Lze rovněž použít nižší dávky a kratší intervaly aplikace. Výhodné rozmezí dávek při orálním podání činí cca 5 až 10 mg/kg/den (vztaženo na tělesnou hmotnost savce), i když je možno obecně použít dávky v rozmezí pohybujícím se od 5 do 20 mg/kg/den.

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

Příklad 1

Příprava ethyl-2-dimethylaminomethyl-4-thiazolkarboxylátu

Směs 15,5 g dimethylaminothioacetamid-hydrochloridu, 20,5 g ethyl-brompyruvátu a 100 ml ethanolu se zhruba 4 hodiny zahřívá k varu pod zpětným chladičem, načež se rozpouštědlo odpaří ve vakuu na rotační odparce. Zbytek, který obsahuje ethyl-2-dimethylaminomethyl-4-thiazolkarboxylát-hydrochlorid vzniklý při shora popsané reakci, se rozpustí ve směsi etheru a vody. Vodná vrstva se oddělí, etherická vrstva se extrahuje stejným objemem vody a pak se odloží. Obě vodné vrstvy se spojí, promyjí se etherem, etherický paděl se opět odloží a vodná vrstva se ochladí na 0 až 5 °C, načež se k ní až do zásadité reakce na lakmus přidává pevný uhlíčitý draselný. Vyloučí se olejovitý materiál tvořený ethyl-2-dimethylaminomethyl-4-thiazolkarboxylátem ve formě

volné báze. Tato olejovitá vrstva se extrahuje etherem, etherický extrakt se oddělí a vysuší, a ether se odpaří ve vakuu. Zbytek se vyčistí vysokotlakou kapalinovou chromatografií na silikagelu za použití elučního činidla se stoupajícím gradientem (ethylacetát). Takto získaný ethyl-2-dimethylaminoethyl-4-thiazolkarboxylát má následující fyzikální konstanty:

Analýza:

vypočteno

50,45 % C, 6,59 % H, 13,07 % N,
14,96 % S;

nalezeno

50,13 % C, 6,39 % H, 12,89 % N,
15,04 % S.

NMR (deuteriochloroform, tetramethylsilan jako vnitřní standard, hodnoty δ):

1,43 (triplet, 3H),
2,40 (singlet, 6H),
3,87 (singlet, 2H),
4,47 (kvartet, 2H),
8,20 (singlet, 1H).

Výše popsaným způsobem se roztok 20,4 g ethyl-brompyruvátu a 20,8 g N-methyl-N-benzoyl-thioacetamidu ve 100 ml ethanolu zhruba 4 hodiny zahřívá k varu pod zpětným chladičem. Rozpouštědlo se odpaří ve vakuu a zbytek se rozpustí v 65 ml 4,5N vodné kyseliny chlorovodíkové. Kyselá vodná vrstva se extrahuje etherem a etherický extrakt se odloží. K vodné vrstvě se přidá 11,5 g uhlíčitanu sodného, čímž se vyloučí ethyl-2-(methylbenzoylaminoethyl)-4-thiazolkarboxylát vzniklý shora popsanou reakcí, který je ve shora uvedeném roztoku nerozpustný. Produkt se extrahuje etherem, etherický extrakt se oddělí a vysuší se. Po odpaření etheru se získá 20,2 g ethyl-2-(methylbenzoylaminoethyl)-4-thiazolkarboxylátu tajícího po překrytlování z ethylacetátu při 151,5 až 153,5 °C.

Analýza:

vypočteno

59,19 % C, 5,30 % H, 9,20 % N;

nalezeno

58,98 % C, 5,25 % H, 8,90 % N.

NMR (deuteriochloroform, tetramethylsilan, hodnoty δ):

1,42 (triplet, 3H),
3,07 (singlet, 3H),
4,41 (kvartet, 2H),
4,98 (singlet, 2H),
7,40 (zdánlivý singlet, 5H),
8,16 (singlet, 1H).

Příklad 2

Příprava 2-dimethylaminomethyl-4-thiazolylmethanolu

Roztok 12,5 g ethyl-2-dimethylaminomethyl-4-thiazolkarboxylátu v cca 35 ml bezvodého tetrahydrofuranu se v dusíkové atmosféře ochladí zhruba na 0 °C a za udržování teploty na 0 až 5 °C se k němu přikape cca 130 ml 1M roztoku lithiumtriethylborohydridu v tetrahydrofuranu. Reakční směs se zhruba 2 hodiny míchá, načež se k ní za udržování teploty na -3 až 0 °C přidá 36 mililitrů 6N vodné kyseliny chlorovodíkové. Těkavé podíly se odpaří ve vakuu na rotační odparce, k zbytku se přidá voda a těkavé podíly se znovu odpaří. K odparku se opět přidá voda a vodná směs se několikrát extrahuje etherem. Etherické extrakty se oddělí a odloží, vodný roztok se silně ochladí a zalkalizuje se přidáním pevného uhlíčitanu draselného. Výsledná zásaditá vodná směs se extrahuje ethylacetátem, přičemž se vyloučí 2-dimethylaminomethyl-4-thiazolylmethanol, který je v bazickém roztoku nerozpustný. Tento produkt se extrahuje několika podíly ethylacetátu, ethylacetátové extrakty se spojí a po promytí nasyceným vodným roztokem chloridu sodného se vysuší. Po odpaření ethylacetátu se získá hnědý olejovitý zbytek o hmotnosti 7,7 g, tvořený 2-dimethylaminomethyl-4-thiazolylmethanolem vzniklým shora popsanou reakcí a majícím následující fyzikální konstanty:

Analýza

vypočteno

48,81 % C, 7,02 % H, 15,26 % N;

nalezeno

48,71 % C, 6,77 % H, 15,85 % N.

NMR (deuteriochloroform, tetramethylsilan, hodnoty δ):

2,33 (singlet, 6H),
3,74 (singlet, 2H),
4,32 (singlet, 1H),
4,72 (singlet, 2H),
7,15 (singlet, 1H).

Teplota varu 102 °C/Pa.

Analogicky jako výše se 22,5 g ethyl-N-methyl-N-benzoyl-2-aminomethyl-4-thiazolkarboxylátu rozpustí v dusíkové atmosféře ve 125 ml suchého tetrahydrofuranu a k roztoku se přidá 320 ml 1M lithiumtriethylborohydridu v tetrahydrofuranu. Oproti předcházejícímu příkladu je nutno v daném případě použít nadbytek borohydridu, protože je nutno redukovat jednak ethylesterové seskupení na hydroxymethylovou skupinu a jednak odštěpit benzoylovou skupinu ve formě benzylalkoholu za regenerace sekundár-

ního aminu. Reakční směs se zpracuje analogickým postupem jako výše rozkladem 6N vodnou kyselinou chlorovodíkovou a vodou. Po odpaření těkavých podílů zbude hustý olejovitý odparek, který se vyjme malým množstvím vody a 60 ml etheru a k směsi se přidá 1 ml 12N vodné kyseliny chlorovodíkové, čímž se vodná fáze silně okyselí. Etherická vrstva se oddělí a vodná vrstva se ještě pětkrát extrahuje stejnými podíly etheru. Etherické extrakty se odloží, vodná vrstva se oddělí a voda se odpaří ve vakuu. Kyselý zbytek se za chlazení silně zalkalizuje přidáním 50% vodného hydroxidu sodného (6 g v 6 ml vody). 2-Methylaminomethyl-4-thiazolylmethanol, vzniklý shora uvedeným sledem reakcí, je v zásadité vrstvě nerozpustný a vyloučí se. Produkt se v kontinuálně pracujícím extraktoru extrahuje ethylacetátem a z extraktu se odpaří rozpouštědlo, čímž se získá červenavě-žlutý olejovitý zbytek o hmotnosti 10,7 g, tvořený 2-methylaminomethyl-4-thiazolylmethanolem. Tato sloučenina se standardními laboratorními metodami převede na dihydrochlorid.

Alternativně lze postupovat tak, že se směs 2,14 g ethyl-2-dimethylaminomethyl-4-thiazolkarboxylátu a 0,38 g natriumborohydridu ve 20 ml isopropanolu zhruba 14 hodin zahřívá za míchání k varu pod zpětným chladičem. Reakční směs se ochladí a opatrně se k ní přidají nejprve 2 ml vody a pak 4 ml 5N vodné kyseliny chlorovodíkové. Těkavé složky se odpaří, k odparku se přidá 10 ml methanolu a směs se zhruba 1 hodinu zahřívá k varu pod zpětným chladičem. Methanol se odpaří a pevný zbytek se na parní lázni digeruje s 10 ml isopropanolu. Isopropanolový roztok se oddekantuje a pevný podíl se znovu extrahuje 10 ml isopropanolu. Isopropanolové podíly se spojí a roztok se filtrací za horka zbaví nerozpustného materiálu. Filtrát se ochladí a vyloučený krystalický pevný materiál se odfiltruje. Po předkrystalování filtračního koláče z isopropanolu se získá 1,73 g 2-dimethylaminomethyl-4-thiazolylmethanol-hydrochloridu o teplotě tání 153 až 154 °C.

Analýza:

vypočteno

40,28 % C, 6,28 % H, 16,99 % Cl,
13,42 % N;

nalezeno

40,38 % C, 6,04 % H, 17,24 % Cl,
13,12 % N.

Alkoholy vyrobené způsobem podle tohoto příkladu lze následující postupem snadno převést na odpovídající thiazolylmethylchloridy.

1,05 g 2-Dimethylaminomethyl-4-thiazolylmethanol-hydrochloridu se suspenduje v 15 mililitrech chloroformu, přidá se 2,50 g thionylchloridu a výsledná směs se cca 2,75 ho-

diny míchá za varu pod zpětným chladičem. Všechny těkavé podíly, včetně nadbytku thionylchloridu, se odpaří, zbytek se suspenduje v chloroformu a chloroform se odpaří. Odparek poskytne po překrystalování ze směsi methanolu a ethylacetátu 2-dimethylaminomethyl-4-thiazolylmethylchlorid-hydrochlorid o teplotě tání 136 až 138 °C.

Analýza:

vypočteno

37,01 % C, 5,32 % H, 31,21 % Cl,
12,33 % N;

nalezeno

37,13 % C, 5,06 % H, 31,41 % Cl,
12,36 % N.

Příklad 3

Příprava 2-(2-dimethylaminomethyl-4-thiazolylmethylthio)ethylaminu

Směs 18,8 g 2-dimethylaminomethyl-4-thiazolylmethanolu, 12,8 g 2-aminoethanthiol-hydrochloridu [cysteamin-hydrochlorid] a 160 ml 48% vodné kyseliny bromovodíkové se zhruba 11 hodin míchá při teplotě okolo 100 °C, načež se těkavé podíly odpaří ve vakuu na rotační odparce. K zbytku se přidá voda a těkavé podíly se znovu odpaří. Odparek, tvořený 2-(2-dimethylaminomethyl-4-thiazolylmethylthio)ethylamin-trihydrobromidem vzniklým při shora popsané reakci, se rozpustí v ethanolu, ethanol se odpaří a zbytek se znovu rozpustí v ethanolu. Po odpaření ethanolu se získá hygroskopický zbytek, který po překrystalování ze směsi methanolu a ethylacetátu poskytne 2-(2-dimethylaminomethyl-4-thiazolylmethylthio)ethylamin-trihydrobromid s následujícími fyzikálními konstantami.

Analýza:

vypočteno

22,80 % C, 4,25 % H, 50,56 % Br,
8,86 % N, 13,53 % S;

nalezeno

23,02 % C, 4,31 % H, 50,64 % Br,
8,80 % N, 13,60 % S.

NMR (deuteriochloroform, tetramethylsilan, hodnoty δ):

2,55 — 3,2 (multiplet, 4H),
2,84 (singlet, 6H),
3,92 (singlet, 2H),
4,74 (singlet, 2H),
7,2 — 7,7 (široký signál, 1H),
7,94 (singlet, 1H),
7,92 (široký signál, 3H),
10,22 (široký signál, 1H).

Shora zmíněný primární amin je možno

připravit alternativním postupem spočívajícím v tavení adiční soli 2-dialkylaminoalkyl-4-thiazolylmethylchloridu s kyselinou s adiční solí cysteaminu (nebo homocysteaminu) s kyselinou. Tento alternativní postup ilustruje následující příklad.

1,92 g 2-dimethylaminomethyl-4-thiazolylmethylchlorid-hydrochloridu se důkladně promísí s 0,96 g cysteamin-hydrochloridu a směs se ze bezvodých podmínek během 1 hodiny pomalu zahřeje zhruba na 100 °C. Reakční směs se 6 hodin zahřívá na teplotu v rozmezí 104 až 110 °C, během kteréžto doby je reakce podle chromatografie na tenké vrstvě [silikagel, směs ethanolu a hydroxidu amonného (hustota 0,88) v poměru 95 : 5 jako rozpouštědlový systém] v podstatě ukončena. Výsledná směs se ochladí a ochlazená tavenina se rozpustí v minimálním množství vody. Roztok se přenese do rotační odparky a voda se odpaří. Zbytek, který ztuhne, se překrystaluje ze směsi methanolu a ethylacetátu. Takto získaný 2-(2-dimethylaminomethyl-4-thiazolylmethylthio)ethylamin-trihydrochlorid, rezultující ve formě hygroskopických krystalů, taje za vývoje chlorovodíku při 165 až 172 °C.

Analýza:

vypočteno

31,72 % C, 5,91 % H, 31,21 % Cl,
12,33 % N, 18,82 % S;

nalezeno

31,63 % C, 6,15 % H, 31,34 % Cl,
12,62 % N, 18,63 % S.

Analogickým způsobem jako výše se 10,1 mmol 2-(methylaminomethyl)-4-thiazolylmethanol-dihydrochloridu, 1,15 g cysteamin-hydrochloridu a 15 ml 48% vodné kyseliny bromovodíkové zhruba 7,5 hodiny zahřívá za míchání na teplotu okolo 100 °C. Voda a kyselina bromovodíková se odpaří na rotační odparce, zbytek obsahující 2-(2-methylaminomethyl-4-thiazolylmethylthio)ethylamin-trihydrobromid vzniklý shora popsanou reakcí se rozpustí ve vodě a voda se odpaří. Odparek se znovu vyjme vodou a voda se odpaří. Zbytek se rozpustí v malém objemu vody a k tomuto roztoku se přidá roztok 5,5 g uhlíčitanu draselného v 15 ml vody. Výsledný zásaditý roztok se odpaří k suchu, odparek obsahující 2-(2-methylaminobromovodíkové zhruba 7,5 hodiny zahřívá za míchání na teplotu okolo 100 °C. Voda a kyselina bromovodíková se odpaří na rotační odparce, zbytek obsahující 2-(2-methylaminomethyl-4-thiazolylmethylthio)ethylamin-trihydrobromid vzniklý shora popsanou reakcí se rozpustí ve vodě a voda se odpaří. Odparek se znovu vyjme vodou a voda se odpaří. Zbytek se rozpustí v malém objemu vody a k tomuto roztoku se přidá roztok 5,5 g uhlíčitanu draselného v 15 ml vody. Výsledný zásaditý roztok se odpaří k su-

chu, odparek obsahující 2-(2-methylaminomethyl-4-thiazolylmethylthio)ethylamin ve formě volné báze se rozmíchá s ethanolem, ethanolická fáze se oddělí a odpaří se. Zbytek se dvakrát rozmíchá s isopropanolem, načež se několikrát extrahuje vroucím isopropanolem. Spojené isopropanolové extrakty se zfiltrují a isopropanol se odpaří. Žlutý olejovitý odparek se rozpustí v chloroformu, chloroformový roztok se zfiltruje a z filtrátu se odpaří chloroform. Získá se 1,59 gramu žlutého olejovitého materiálu tvořeného 2-(2-methylaminomethyl-4-thiazolylmethylthio)ethylaminem s následujícími fyzikálními konstantami.

NMR (deuteriochloroform, tetramethylsilan, hodnoty δ):

1,53 (překrývající se singlety, 3H),
2,53 (singlet, 3H),
2,62 (triplet, 2H),
2,86 (triplet, 2H),
3,81 (singlet, 2H),
4,04 (singlet, 2H),
7,04 (singlet, 1H).

Příklad 4

Příprava N-2-propinyl-N'-2-(2-dimethylaminomethyl-4-thiazolylmethylthio)ethyl-N''-kyanganidinu

K roztoku 3,07 g dimethyl-kyandithioimidokarbonátu ve 35 ml ethanolu se za míchání během zhruba 1,5 hodiny přikape roztok 4,62 g 2-(2-dimethylaminomethyl-4-thiazolylmethylthio)ethylaminu v 50 ml ethanolu. Reakční směs se dalších 20 hodin míchá, načež se těkavé podíly odpaří na rotační odparce. Chromatografií zbytku na silikagelu za použití gradientové eluce ethylacetátem obsahujícím zvyšující se podíly methanolu jako elučním činidlem se získají frakce obsahující methyl-N-2-(2-dimethylaminomethyl-4-thiazolylmethylthio)ethyl-N'-kyankarbamidothioát vzniklý shora popsanou reakcí. Tyto frakce se spojí a rozpouštědlo se z nich odpaří na rotační odparce. Zbytek má hmotnost 4,8 g a po překrystalování z tetrachlormethanu taje při 75 až 77 °C.

Analýza:

vypočteno

43,74 % C, 5,81 % H, 21,25 % N,
29,19 % S;

nalezeno

43,46 % C, 5,71 % H, 20,98 % N,
29,15 % S.

1,32 g shora uvedeného thioesteru a 1,98 gramu redestilovaného propargylaminu se rozpustí v 6 ml bezvodého methanolu, roztok se 5 hodin míchá za varu pod zpětným

chladičem za přetlaku dusíku, pak se k němu přidá další gram propargylaminu a reakční směs se vaří pod zpětným chladičem ještě dalších 6 hodin. Rozpouštědlo a nadbytek aminu se odpaří na rotační odparce a zbytek se vyčistí vysokotlakou kapalinovou chromatografií s gradientovou elucí (silikagel, ethylacetát — methanol). Frakce, které podle chromatografie na tenké vrstvě obsahují N-2-propinyl-N'-2-(2-dimethylaminomethyl-4-thiazolylmethylthio)ethyl-N''-kyanguanidin vzniklý shora popsanou reakcí, se spojí a po odpaření rozpouštědla se z nich získá 0,96 g sklovitého zbytku.

$R_f = 0,33$ (silikagel, hydroxid amonný — ethanol 5 : 95).

Hmotnostní spektrum: $m/e = 337$.

NMR (deuterochloroform, tetramethylsilan, hodnoty δ):

2,33 (singlet, 6H),
2,28 (multiplet, 1H),
2,73 (triplet, 2H),
3,43 (dublet tripletů, 2H),
3,72 (singlet, 2H),
3,80 (singlet, 2H),
4,0 (multiplet, 2H),
6,36 (multiplet, 1H),
6,63 (multiplet, 1H),
7,01 (singlet, 1H).

Pracuje se shora popsaným postupem s tím rozdílem, že se k reakci s N-2-(2-dimethylaminomethyl-4-thiazolylmethylthio)ethyl-N'-kyankarbamidothioátem namísto propargylaminu použije allylamin. Získá se N-allyl-N'-2-(2-dimethylaminomethyl-4-thiazolylmethylthio)ethyl-N''-kyanguanidin. Výtěžek z 600 mg thioesteru činí 0,28 g.

Analýza pro: $C_{17}H_{22}N_6S_2$

vypočteno

51,82 % C, 6,83 % H, 21,58 % N;

nalezeno

51,81 % C, 6,57 % H, 21,28 % N.

NMR (deuterochloroform, tetramethylsilan, hodnoty δ):

2,36 (singlet, 6H),
2,73 (triplet, 2H),
3,45 (dublet tripletů, 2H),
3,75 (singlet, 2H),
3,82 (singlet, 2H),
3,95 (multiplet, 2H),
5,32 (multiplet, 2H),
5,92 (triplet, 1H),
6,11 (triplet, 1H),
5,61 — 6,1 (multiplet, 1H),
7,10 (singlet, 1H).

Příklad 5

Příprava N-2-propinyl-N'-2-(2-dimethylaminomethyl-4-thiazolylmethylthio)ethyl-2-nitro-1,1-ethendiaminu

2-(2-Dimethylaminomethyl-4-thiazolylmethylthio)ethylamin-trihydrobromid připravený postupem podle příkladu 3 z 50 g 2-dimethylaminomethyl-4-thiazolylmethanolu se rozpustí ve 150 ml vody a k tomuto roztoku se opatrně přidá roztok 125 g uhličitanu draselného ve 150 ml vody. Voda se odpaří ve vakuu, alkalický zbytek se trituruje s ethanolom a isopropanolem, alkanoly se odpaří, odparek se několikrát extrahuje horkým isopropanolem a isopropanolové extrakty se filtrací zbaví anorganických solí. Zbytek po odpaření rozpouštědla z filtrátu se rozpustí v chloroformu, roztok se zfiltruje a z filtrátu se na rotační odparce odpaří chloroform. Odparek obsahuje 2-(2-dimethylaminomethyl-4-thiazolylmethylthio)ethylamin ve formě volné báze.

1,16 g této volné báze se při teplotě 48 °C rozpustí v 8 ml vody a roztok se přidá k míchané suspenzi 0,82 g N-(2-propinyl)amino-1-methylthio-2-nitroethylenaminu (připraven postupem popsaným v americkém patentním spisu č. 4 203 909). Po skončení přidávání se směs zhruba 2,75 hodiny míchá při teplotě 48 °C, načež se vodná reakční směs extrahuje ethylacetátem. Z extraktu se odpaří ethylacetát a zbytek se podrobí vysokotlaké kapalinové chromatografii (silikagel, 1% ethanolický hydroxid amonný). Příslušné frakce (podle chromatografie na tenké vrstvě) se spojí a rozpouštědlo se odpaří. Zbytek poskytne po překrystalování z ethylacetátu N-2-propinyl-N'-2-(2-dimethylaminomethyl-4-thiazolylmethylthio)ethyl-2-nitro-1,1-ethendiamin o teplotě tání 90 až 92 °C.

Analýza:

vypočteno

47,30 % C, 5,95 % H, 15,70 % N,
9,00 % O;

nalezeno

47,57 % C, 5,69 % H, 15,77 % N,
9,27 % O.

Příklad 6

Příprava N-(2-propinyl)-N'-2-[2-(4-morfolinomethyl)-4-thiazolylmethylthio]ethyl-2-nitro-1,1-ethendiaminu

Za použití postupu podle příkladu 1 se 4-morfolinothioacetamid-hydrochlorid kondenzuje s ethyl-brompyruvátom za vzniku ethyl-2-(4-morfolinomethyl)-4-thiazolkarboxylátu tajícího po překrystalování ze směsi

methylenchloridu a ethylacetátu při 129 až 130 °C.

Analýza:

vypočteno

51,54 % C, 6,29 % H, 10,93 % N;

nalezeno

51,36 % C, 6,05 % H, 10,88 % N.

Postupem podle příkladu 2 se shora uvedený ester redukuje na odpovídající thiazolymethanol, tj. na 2-(4-morfolinomethyl)-4-thiazolymethanol.

NMR (deuteriochloroform, tetramethylsilan, hodnoty δ):

2,55 (multiplet, 4H),
3,35 — 3,90 (singlet a multiplet, 6H),
4,70 (3H),
7,13 (singlet, 1H).

Reakcí thiazolymethanolu popsaného výše s cysteamin-hydrochloridem za použití postupu podle příkladu 3 se získá 2-[2-(4-morfolinomethyl)-4-thiazolymethylthio]-ethylamin s následujícími fyzikálními konstantami.

NMR (deuteriochloroform; tetramethylsilan, hodnoty δ):

1,83 (singlet, 2H),
2,3 — 3,1 (multiplet, 8H),
3,4 — 3,9 (multiplet a singlety, 8H),
7,03 (singlet, 1H).

Za použití postupu popsaného v příkladu 5 je možno 2-[2-(4-morfolinomethyl)-4-thiazolymethylthio]ethylamin podrobit reakci s N-(2-propinyl)-1-methylthio-2-nitroethylenaminem za vzniku N-(2-propinyl)-N'-2-[2-(4-morfolinomethyl)-4-thiazolymethylthio]-ethyl-2-nitro-1,1-ethendiaminu.

Příklad 7

Příprava N-2-[2-dimethylaminomethyl-4-thiazolymethylthio]ethyl-N'-propinyl-N''-methylsulfonylguanidinu

Roztok 755 mg dimethyl-methansulfonyl-

imidodithiokarbonátu a 975 mg 2-[2-dimethylaminomethyl-4-thiazolymethylthio]ethylaminu ve 14 ml ethanolu se cca 18 hodin míchá při teplotě místnosti, načež se těkavé podíly odpaří ve vakuu. Sklovitý zbytek je tvořen methyl-N-2-[2-dimethylaminomethyl-4-thiazolymethylthio]ethyl-N'-methansulfonylkarbamidothioátem s následujícími fyzikálními konstantami.

Hmotnostní spektrum: $m/e = 383$ ($p + 1$).

$R_f = 0,62$ (silikagel, hydroxid amonný — ethanol 5 : 95).

Shora získaný sklovitý zbytek se rozpustí v 6 ml methanolu, přidají se 2 g propargylaminu a roztok se za přetlaku dusíku míchá za varu pod zpětným chladičem. Přidá se další gram propargylaminu a roztok se vaří pod zpětným chladičem ještě 2 hodiny. Rozpouštědlo a nadbytek aminu se odpaří a zbytek obsahující N-2-[2-dimethylaminomethyl-4-thiazolymethylthio]ethyl-N'-propinyl-N''-methylsulfonylguanidin se vyčistí vysokotlakou kapalinovou chromatografií s gradientovou elucí (ethylacetát — ethanol). Frakce obsahující žádaný produkt se spojí a rozpouštědlo se z nich odpaří ve vakuu. Získá se 200 mg sklovitého N-2-[2-dimethylaminomethyl-4-thiazolymethylthio]ethyl-N'-propinyl-N''-methylsulfonylguanidinu s následujícími fyzikálními konstantami.

Hmotnostní spektrum: $m/e = 390$ ($p + 1$).

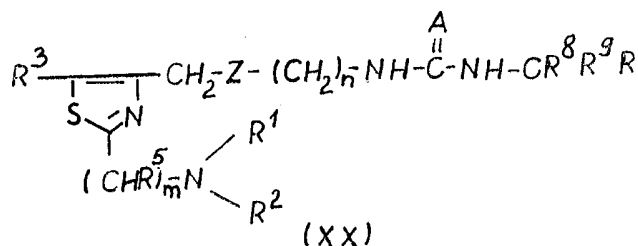
NMR (deuteriochloroform, tetramethylsilan, hodnoty δ):

2,33 (singlet, 6H),
2,35 (multiplet, 1H),
2,70 (triplet, 2H),
2,90 (singlet, 2H),
2,95 (singlet, 1H),
3,40 (dublet tripletů, 2H),
3,70 (singlet, 2H),
3,78 (singlet, 2H),
3,98 (multiplet, 2H),
6 až 7 (široký signál, 2H),
7,05 (singlet, 1H).

Analogickým způsobem se připraví N-(3-methyl-2-propinyl)-N'-2-[2-dimethylaminomethyl-4-thiazolymethylthio]ethyl-2-nitro-1,1-ethendiamin.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Způsob výroby derivátů thiazolu obecného vzorce XX



ve kterém

R^1 a R^2 nezávisle na sobě znamenají vždy atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, přičemž jeden ze symbolů R^1 a R^2 může rovněž znamenat benzylovou nebo benzoylovou skupinu, nebo oba tyto symboly společně s dusíkovým atomem, na který jsou navázány, tvoří nasycený heterocyklický kruh obsahující 5 nebo 6 atomů v kruhu, včetně 1 nebo 2 heteroatomů vybraných ze skupiny zahrnující kyslík a dusík, s tím, že pouze jeden ze symbolů R^1 a R^2 může znamenat atom vodíku v případě, že Z znamená skupinu CH_2 ,

R^3 představuje atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku,

Z znamená kyslík, síru nebo skupinu CH_2 ,

n má hodnotu 2 nebo 3 v případě, že Z znamená kyslík nebo síru a hodnotu 1, 2 nebo 3 v případě, že Z znamená skupinu CH_2 ,

m má hodnotu 1, 2 nebo 3,

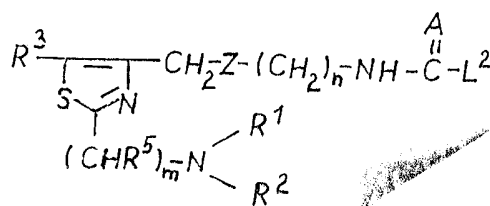
R^5 představuje atom vodíku nebo methylovou skupinu,

A znamená skupinu N---CN , N---NO_2 , CH---NO_2 , síru, kyslík, skupinu NH , N---alkyl , $\text{N---SO}_2\text{---aryl}$, $\text{N---SO}_2\text{---alkyl}$, N---CO---NH_2 , N---CO---alkyl , $\text{N---CO}_2\text{---alkyl}$, $\text{CH---SO}_2\text{---aryl}$ nebo $\text{CH---SO}_2\text{---alkyl}$, kde jednotlivé alkylové části obsahují vždy 1 až 4 atomy uhlíku a ariylem je fenylová skupina, halogenfenylová skupina, alkylfenylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části nebo alkoxyfenylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxylové části,

R představuje alkenylovou skupinu se 2 až 4 atomy uhlíku nebo alkinylovou skupinu se 2 až 4 atomy uhlíku a

R^8 a R^9 nezávisle na sobě znamenají vždy atom vodíku, methylovou nebo ethylovou skupinu s tím, že celkový počet uhlíkových atomů v seskupení CR^8R^9 je nižší než 7, a jejich farmaceuticky upotřebitelných solí,

vyznačující se tím, že se sloučenina obecného vzorce



ve kterém

L^2 znamená odštěpitelnou skupinu a

R^1 , R^2 , R^3 , R^5 , A, Z, m a n mají shora uvedený význam,

nechá reagovat s aminem obecného vzorce



ve kterém

R , R^8 a R^9 mají shora uvedený význam, v polárním rozpouštědle při teplotě 20 až 100 °C, a výsledný produkt se popřípadě převede na svoji farmaceuticky upotřebitelnou sůl.

2. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky použijí odpovídající sloučeniny obecných vzorců podle bodu 1, za vzniku sloučeniny obecného vzorce XX, ve kterém Z znamená síru, n má hodnotu 2 a zbývající obecné symboly mají význam jako v bodu 1, nebo její farmaceuticky upotřebitelné soli.

3. Způsob podle bodu 1 nebo 2, vyznačující se tím, že se jako výchozí látky použijí odpovídající sloučeniny obecných vzorců podle bodu 1, za vzniku sloučeniny obecného vzorce XX, ve kterém R znamená ethinylovou skupinu, R^8 a R^9 představují atomy vodíku a zbývající obecné symboly mají význam jako v bodu 1, nebo její farmaceuticky upotřebitelné soli.

4. Způsob podle bodu 1, vyznačující se

tím, že se jako výchozí látky použijí odpovídající sloučeniny obecných vzorců podle bodu 1, za vzniku N-(2-propinyl)-N'-2-(2-dimethylaminomethyl-4-thiazolylmethylthio)-ethyl-2-nitro-1,1-ethendiaminu.

5. Způsob podle bodu 1, vyznačující se

tím, že se jako výchozí látky použijí odpovídající sloučeniny obecných vzorců podle bodu 1, za vzniku N-(2-propinyl)-N'-2-(2-dimethylaminomethyl-4-thiazolylmethylthio)-ethyl-N"-kyanguanidinu.