



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

227015
(11) (B2)

[22] Přihlášeno 01 10 81

[21] [PV 7182-81]

[32] [31] [33] Právo přednosti od 02 10 80
[193192] Spojené státy americké

[40] Zveřejněno 29 07 83

[45] Vydáno 15 06 86

[51] Int. Cl.³
C 07 D 277/24
C 07 D 277/26
C 07 D 277/28//
A 61 K 31/425

(72)

Autor vynálezu

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

(73)

Majitel patentu

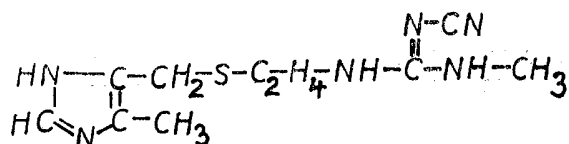
ELI LILLY AND COMPANY, INDIANAPOLIS, INDIANA (Sp. st. a.)

(54) Způsob výroby 2,4-disubstituovaných 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.

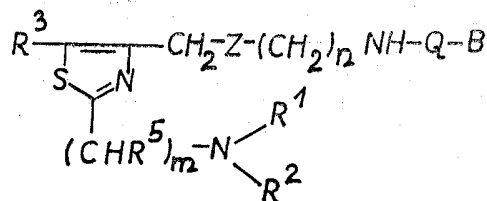
Nejúspěšnějším dosud vyvinutým antagonistem H₂-receptorů je imidazolový derivát cimetidin, tj. N-kyan-N'-methyl-N"-[2-/[5-methyl-1H-imidazol-4-yl)methyl]thio/ethyl]-guanidin, který je možno znázornit strukturálním vzorcem



[viz například Brit. J. 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 I

2



(1)

ve kterém

R¹ a R² buď nezávisle na sobě znamenají vždy atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, benzylovou skupinu, nebo benzoylovou skupinu, nebo oba tyto symboly společně se sousedícím dusíkovým atomem tvoří nasycený pěti- až sedmičlenný heterocyklický kruh, obsahující popřípadě další heteroatom, vybraný ze skupiny zahrnující kyslík a dusík,

R³ představuje atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 4 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 ,

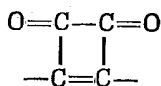
R^5 představuje atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku,

m má hodnotu 1, 2 nebo 3,

Q představuje zbytek vzorce



nebo



kde

A znamená zbytek $\text{N}-\text{CN}$, $\text{N}-\text{NO}_2$, $\text{CH}-\text{NO}_2$, S , O , NH , $\text{N}-\text{SO}_2\text{-aryl}$, $\text{N}-\text{SO}_2\text{-alkyl}$, $\text{N}-\text{CO}-\text{NH}_2$, $\text{N}-\text{CO}-\text{alkyl}$, $\text{N}-\text{CO}_2\text{-alkyl}$, $\text{CH}-\text{SO}_2\text{-aryl}$ nebo $\text{CH}-\text{SO}_2\text{-alkyl}$, kde alkyl obsahuje 1 až 4 atomy uhlíku a arylem 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, a

B znamená zbytek vzorce



kde

R a R^6 nezávisle na sobě znamenají vždy atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 5 atomy uhlíku, cykloalkylmethylou skupinu se 3 až 6 atomy uhlíku v cykloalkylové části, hydroxyalkylovou skupinu se 2 až 5 atomy uhlíku, cykloalkylovou skupinu se 3 až 6 atomy uhlíku nebo alkoxyalkylovou či dialkylaminoalkylovou skupinu, v nichž celkový počet atomů uhlíku je nižší než 8 a kde mezi heteroatomy je řetězec alespoň dvou uhlíků, a jejich farmaceuticky upotřebitelné soli, jsou zvlášť účinnými antagonisty H_2 -receptorů nebo jsou užitečnými meziprodukty pro přípravu takovýchto sloučenin.

Výhodné jsou ty sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém

R^1 a R^2 nezávisle na sobě znamenají atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku, nebo pouze jeden ze symbolů R^1 a R^2 může znamenat benzylovou nebo benzoylovou skupinu, nebo R^1 a R^2 společně se sousedícím dusíkovým atomem tvoří piperidínoskupinu, pyrrolidínoskupinu, nebo morfolínoskupinu s tím, že pouze jeden ze symbolů R^1 a R^2 může znamenat vodík v případě, že Z znamená skupinu CH_2 ,

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

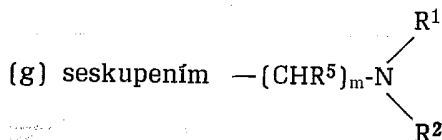
R^5 představuje atom vodíku nebo methylou skupinu,

A znamená zbytek $\text{N}-\text{CN}$, $\text{N}-\text{NO}_2$, $\text{CH}-\text{NO}_2$, S , O , NH , $\text{N}-\text{SO}_2\text{-aryl}$, $\text{N}-\text{SO}_2\text{-alkyl}$, $\text{N}-\text{CO}-\text{NH}_2$, $\text{N}-\text{CO}-\text{alkyl}$, $\text{N}-\text{CO}_2\text{-alkyl}$, $\text{CH}-\text{SO}_2\text{-aryl}$ nebo $\text{CH}-\text{SO}_2\text{-CH}_3$, v nichž alkyl obsahuje 1 až 3 atomy uhlíku a arylem je fenylová skupina, halogenfenylová skupina, alkylfenylová skupina s 1 až 3 atomy uhlíku v alkylové části nebo alkoxyfenylová skupina s 1 až 3 atomy uhlíku v alkoxylové části,

R^6 znamená atom vodíku, a jejich farmaceuticky upotřebitelné, netoxické adiční soli s kyselinami.

Další výhodné významy jednotlivých obecných symbolů ve sloučeninách podle vynálezu jsou shrnuty do následujícího přehledu:

- (a) Z představuje síru,
- (b) n má hodnotu 2,
- (c) R^3 představuje atom vodíku,
- (d) R^5 znamená atom vodíku,
- (e) m má hodnotu 1,
- (f) R^1 a R^2 představují methylou skupinu,



je dimethylaminomethylou skupina,

- (h) A představuje skupinu NCN nebo CHNO_2 ,
- (i) B představuje zbytek vzorce NRR^6 , kde R znamená atom vodíku a R^6 představuje alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku a
- (j) B znamená methylaminoskupinu.

Výhodnými sloučeninami podle vynálezu jsou:

N-methyl-N'-2-[[2-(dimethylaminomethyl)-4-thiazolyl]methylthio]ethyl-N''-kyanguanidin,

N-methyl-N'-2-[[2-(dimethylaminomethyl)-4-thiazolyl]methylthio]ethyl-2-nitro-1,1-ethendiamin,

a jejich farmaceuticky upotřebitelné soli.

Alkylovými skupinami s 1 až 4 atomy uhlíku v obecném vzorci I jsou methylou skupina, ethylová skupina, n-propylová skupina, isopropylová skupina, n-butylová skupina apod. Alkylfenylové skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části tedy zahrnují o-, m- a p-tolylovou skupinu, o-, m- a p-ethylfenylovou skupinu apod. Analogicky pak alkoxyfenylové skupiny s 1 až 4 atomy uhlí-

ku v alkoxylové části zahrnují o-, m- a p-anisylovou skupinu, o-, m- a p-ethoxyfenylovou skupinu apod. Výrazem „halogenfenylová skupina“ se míní o-, m- a p-chlorfenylová, -bromfenylová, -fluorfenylová a -jodfenylová skupina.

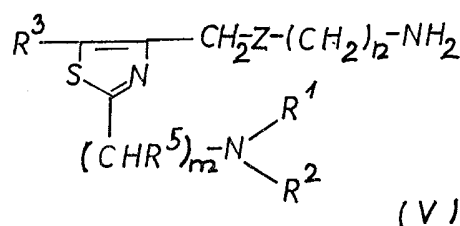
Alkylové skupiny s 1 až 5 atomy uhlíku zahrnují všechny shora zmíněné alkylové skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku a navíc n-amylovou, isoamylovou, 2-methylbutylovou, 2-methyl-2-butylovou a podobné skupiny. Cykloalkylové skupiny se 3 až 6 atomy uhlíku zahrnují cyklobutylovou skupinu, cyklopropylovou skupinu, cyklopentylovou skupinu, cyklohexylovou skupinu, methylcyklopentylovou skupinu apod.

Jako ilustrativní příklady alkoxyalkylových nebo dialkylaminoalkylových skupin obsahujících celkem méně než 8 atomů uhlíku, a kde heteroatom je od dusíkového atomu, na který je skupina navázána, oddělen řetězcem alespoň dvou uhlíků, se uvádějí 2-methoxyethylová skupina, isopropoxyethylová skupina, 3-ethoxy-2-methylpropylová skupina, 2-(2-pentyloxy)ethylová skupina, 2-dimethylaminoethylová skupina, diethylaminoethylová skupina, 2-methylpropylamino-2-propylová skupina apod.

Mezi farmaceuticky upotřebitelné soli sloučenin podle vynálezu náleží soli odvozené od anorganických kyselin, jako od kyseliny chlorovodíkové, kyseliny fosforečné, kyseliny sírové, kyseliny bromovodíkové, kyseliny jodovodíkové, kyseliny fosforité apod., jakož i soli odvozené od organických kyselin, jako od alifatických mono- a dikarboxylových kyselin, fenylsubstituovaných alkanových kyselin, hydroxyalkanových kyselin a alkandiových kyselin, od aromatických kyselin, alifatických a aromatických sulfonových kyselin apod. Tyto farmaceuticky upotřebitelné soli tedy zahrnují sulfáty, pyrosulfáty, hydrogensulfáty, sulfity, hydrogensulfity, nitráty, fosfáty, monohydrogenfosfáty, dihydrogenfosfáty, metafosfáty, pyrofosfáty, chloridy, bromidy, jodidy, fluori- dy, acetáty, propionáty, dekanóaty, kapryláty, akryláty, formiáty, isobutyráty, kapronáty, heptanoáty, propioláty, oxaláty, malonáty, sukcináty, suberáty, sebakáty, fumaráty, maleáty, soli s kyselinou mandlovou, butin-1,4-dioáty, hexin-1,6-dioáty, benzoáty, chlorbenzoáty, methylbenzoáty, dinitrobenzoáty, hydroxybenzoáty, methoxybenzoáty, ftaláty, tereftaláty, benzensulfonáty, toluensulfonáty, chlorbensensulfonáty, xylensulfonáty, fenylacetáty, fenylpropionáty, fenylbutyráty, citráty, laktáty, β -hydroxybutyráty, propansulfonáty, 1-naftalensulfonáty, 2-naftalensulfonáty a podobné soli.

Sloučeniny shora uvedeného obecného vzorce I obsahují nejméně jedno bazické centrum, a to aminoalkylovou skupinu na atomu uhlíku v poloze 2 thiazolového kruhu, mohou však obsahovat i druhé nebo třetí bazické solitvorné centrum. Tak například substituované amidinové terminální seskupení může rovněž obsahovat atomy dusíku, které v závislosti na charakteru substituce, mohou být dostatečně bazické k tvorbě solí s netoxickými kyselinami.

Předmětem vynálezu je způsob výroby sloučenin shora uvedeného obecného vzorce I a jejich farmaceuticky upotřebitelných solí, vyznačující se tím, že se amin obecného vzorce V



ve kterém

R^1 , R^2 , R^3 , R^5 , Z, m a n mají shora uvedený význam, nechá reagovat se sloučeninou obecného vzorce



kde

Q a B mají shora uvedený význam a

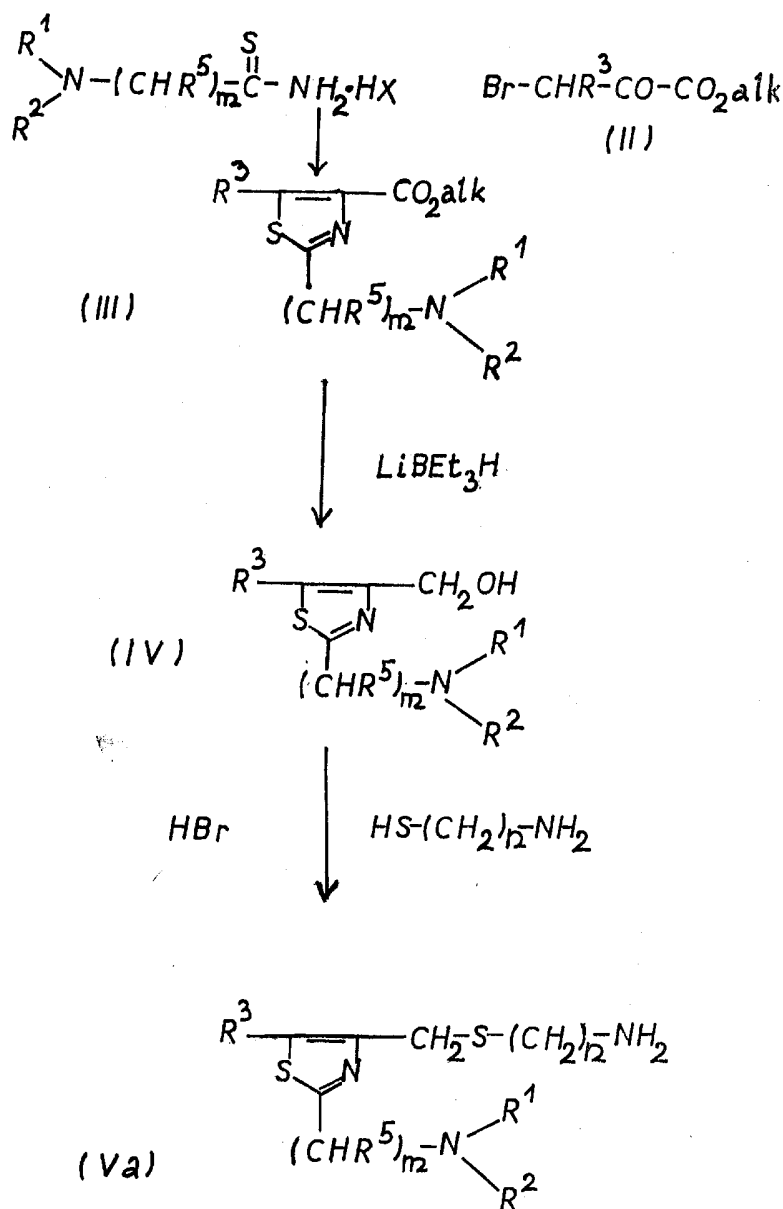
L^1 znamená odštěpitelnou skupinu, a výsledný produkt obecného vzorce I se popřípadě převede na svoji farmaceuticky upotřebitelnou sůl.

Symbol L^1 ve sloučenině obecného vzorce L^1QB znamená s výhodou (vzhledem k snadné přípravě) alkylthioskupinu s 1 až 5 atomy uhlíku, benzylthioskupinu nebo alkenylmethylthioskupinu se 2 až 4 atomy uhlíku v alkenylové části, a Q a B mají shora uvedený význam.

Reakce se provádí v polárním rozpouštědle, jako ve vodě, alkanolu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo acetonitrilu, s výhodou při teplotě 20 až 100 °C, nejvýhodněji 40 až 50 °C.

Příprava výchozích látek obecného vzorce V ilustruje následující reakční schéma A, v němž se používá sloučenina se sírou ve významu symbolu Z pouze jako nijak neomezuující příklad.

Schéma A



Ve shora uvedeném schématu A znamená „alk“ účelně methylovou nebo ethylovou skupinu a R^1 , R^2 , R^3 , R^5 , m a n mají shora uvedený význam.

$LiBEt_3H$ představuje lithium-triethylborohydrid.

V soulase s výše uvedeným postupem se adiční sůl aminoalkylthioacetamidu s kyselinou nechá reagovat s β -brom- α -ketoesterem vzorce II, jako s ethyl-brompyruvátém ($R^3 = H$) za vzniku alkyl-(methyl nebo ethyl)-2-(aminoalkyl)-4-thiazolkarboxylátu vzorce III. Redukcí tohoto esteru vhodným redukčním činidlem na bázi hydridu, jako lithium-triethylborohydridem, lithiualuminiuhydridem, natriumborohydridem, diisobutylaluminiumhydridem apod., se získá odpovídající hydroxymethylderivát vzorce IV. Reakcí tohoto 4-hydroxymethylthiazolu s

cysteaminem nebo jeho vyšším homologem, ω -thiopropylaminem, v přítomnosti kyseliny se získá přímo 2-[(2-aminoalkyl-4-thiazolyl)-methylthio]alkylamin vzorce Va, popř. substituovaný v poloze 5 thiazolového kruhu alkyllovou skupinou.

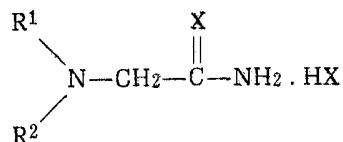
Při práci postupem podle reakčního schématu A je možno při transformaci sloučeniny vzorce IV na sloučeninu vzorce V působit na hydroxymethylovou skupinu, například thionylchloridem za vzniku 4-chlormethylthiazolu, a tuto sloučeninu pak podrobit reakci se sodnou solí příslušného merkaptalkylaminu. Namísto chloru v chlormethyllovém 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) roztavit 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 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

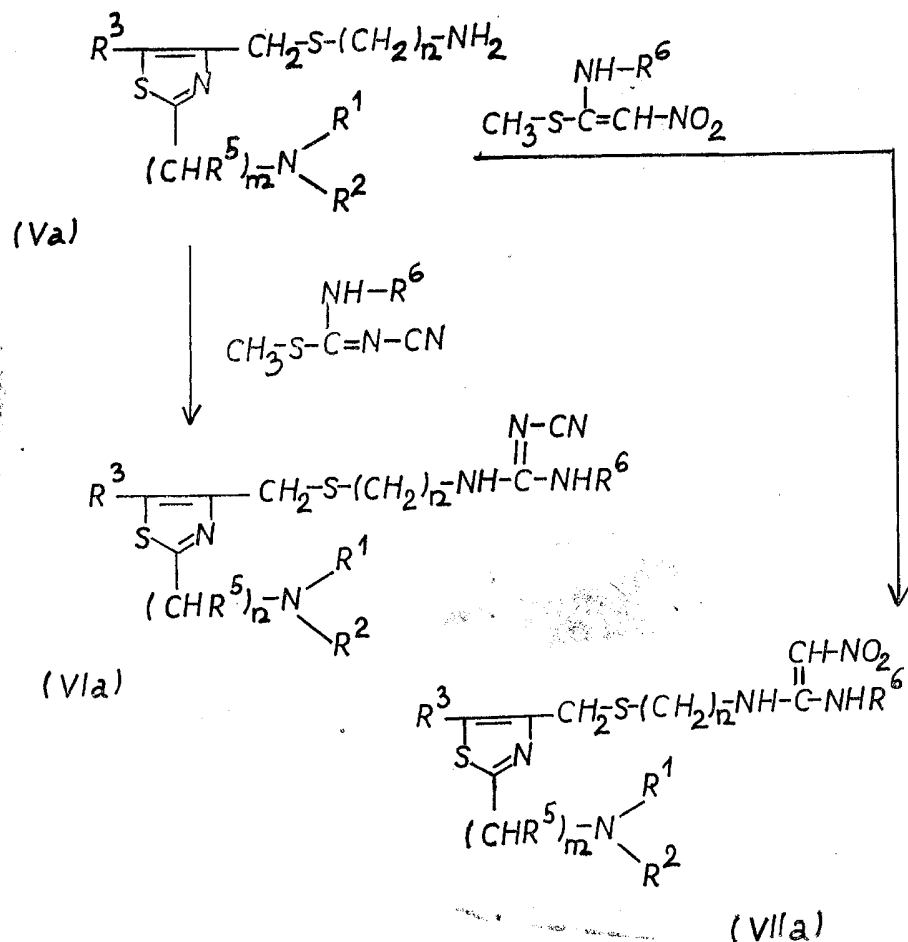
R^1 a R^2 znamenají alkylové skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku, uvedený v reakčním schématu A, reprezentuje známé sloučeniny, jako například di-

methylaminothioacetamid, diethylaminothioacetamid apod., ve formě hydrohalogenidů. Tyto sloučeniny je možno připravit postupem popsáním v J. Org. Chem., (Russia), 6, 884 (1970).

K ilustraci způsobu podle vynálezu je možno uvést postup popsáný v následujícím reakčním schématu B.

V soulase s postupem popsáním v reakčním schématu B se výchozí primární amin, jímž je výsledný produkt postupu popsáného ve schématu A (Va; $Z = S$), nechá reagovat například s N-alkyl(cykloalkyl), cykloalkyl-subst.alkyl, alkoxyalkyl nebo dialkylaminoalkyl)-1-methylthio-2-nitroethenaminem. V průběhu této reakce dochází k odštěpení elementů methylmerkaptanu a finálním žádaným produktem (VIIa) je N-2-[(2-aminoalkyl-5-, popřípadě substituovaný-4-thiazolyl)methylthio]alkyl-N'-alkyl(cykloalkoxyalkyl nebo dialkylaminoalkyl)-N'-alkyl, cykloalkylalkyl, alkoxyalkyl nebo dialkylaminoalkyl)-2-nitro-1,1-diaminoethylen (nebo ethendiamin). Obdobně je možno primární amin vzorce Va podrobit reakci s S-methyl-N-alkyl(cykloalkyl, cykloalkylalkyl, alkoxyalkyl nebo dialkylaminoalkyl)-N'-kvanisothiomočovinou za vzniku žádaného produktu vzorce VIa, jímž je N-alkyl(cykloalkyl, cykloalkylalkyl, alkoxyalkyl nebo dialkylaminoalkyl)-N'-2-[(2-aminoalkyl-5-, popřípadě substituovaný 4-thiazolyl)methylthio]ethyl-N'-kyanguanidin.

Schéma B



Ve vzorcích uvedených v tomto schématu mají R^1 až R^6 , m a n shora uvedený význam.

Je pochopitelné, že při práci shora popsaným postupem, jakož i při jiných dále popsaných syntézách je třeba, aby alespoň jeden ze symbolů R^1 a R^2 měl jiný význam než vodík, aby se potlačil výskyt nežádoucích vedlejších reakcí.

Je zřejmé, že při shora popsaných reakcích je možno namísto N-alkyl(apod.)-1-methylthio-2-nitroethylendiaminu použít N-alkyl(apod.)-1-methylthio-2-methylsulfonylethylenaminu (nebo 2-fenylsulfonylethylenamin). Má-li se připravit sloučenina shora uvedeného obecného vzorce I, v němž Q představuje skupinu



kde

A znamená zbytek N-SO₂-fenyl, používá se k přípravě tohoto N⁺-fenylsulfonylguanidinu dimethyl-N-fenylsulfonylimidodithio-karbonát připravený obecným postupem popsaným v Ber., 99, 2885 (1966). Methylsulfonylguanidiny se připravují z dialkyl-N-me-

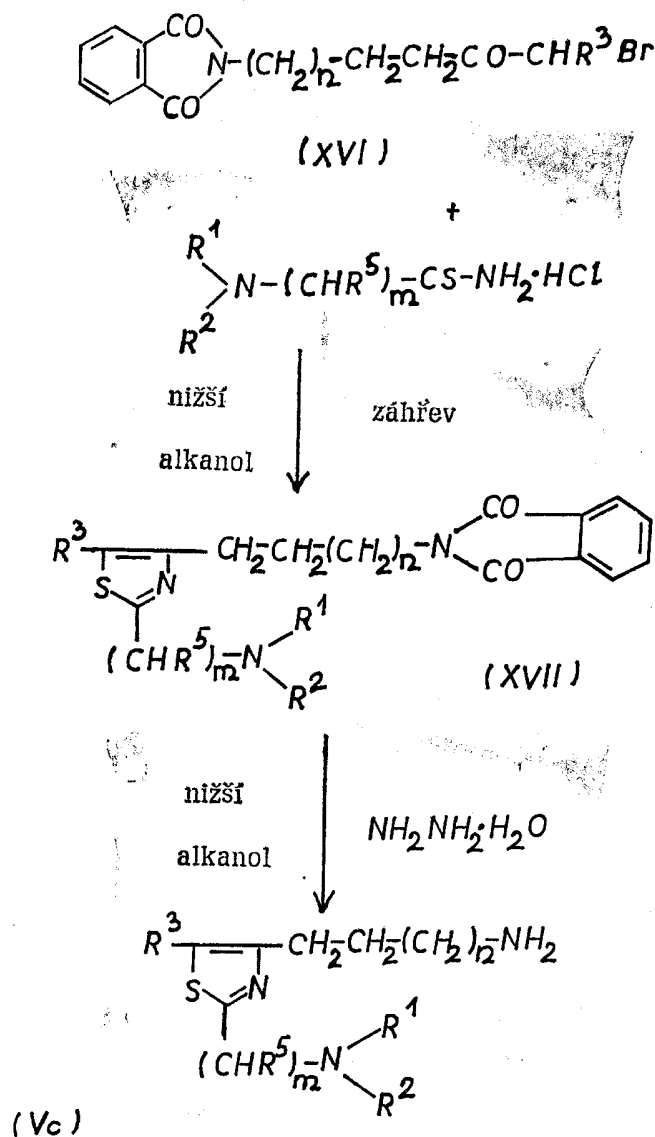
thylsulfonylimidodithiokarbonátu vyrobeného stejným způsobem.

Obdobně je zřejmé, že při práci ve smyslu shora uvedeného reakčního schématu je možno namísto N-alkyl(apod.)-1-methylthio-2-nitroethylenaminu použít N-alkyl(cykloalkyl, cykloalkylalkyl, hydroxyalkyl, alkoxyalkyl nebo dialkylaminoalkyl)-1-methylthio-2-arylsulfonylethylenamin (nebo -2-methylsulfonylethylenamin). Meziprodukt obsahující sulfonylovou skupinu, tedy 2-arylsulfonyl-1-methylthioethylenamin, je možno vyrobit reakcí, například 2-arylsulfonyl-1,1-bis-methylthioethylen (přípraveného postupem popsaným v Bull. Soc. Chim. Fr., 637, /1973/) s jedním mol aminu vzorce NH₂R⁶. 2-Methylsulfonylderiváty, používané jako meziprodukty, je možno připravit stejným způsobem.

Sloučeniny odpovídající vzorcům VI a VII, v nichž v postranním řetězci je síra nahrazena kyslíkem, se připravují postupem podle reakčního schématu B, v němž se sloučenina vzorce Va nahradí 2-aminoalkyl-4-thiazolylmethoxyalkylaminem.

Výchozí látky obecného vzorce V, ve kterém Z představuje skupinu CH₂ a n má hodnotu 1, 2 nebo 3, je možno připravit postupem podle následujícího reakčního schématu C:

Schéma C



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

V souhlase s reakčním schématem C se ω -(ftalimino)alkyl-halogenmethylketon vzorce XVI nechá reagovat s dimethylaminothioacetamid-hydrochloridem za vzniku 2-aminoalkyl-5-, popřípadě substituovaný 4- ω -(ftalimido)alkylthiazolu (XVII). Ftalimidorskupina 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. Takto získaný produkt vzorce Vc, mající charakter primárního aminu, odpovídá výchozímu materiálu vzorce Va vyráběnému při práci ve smyslu reakčního schématu A, lze jej podrobit reakci podle vynálezu za vzniku sloučenin obecného vzorce I, v nichž Z znamená skupinu CH_2 .

Ve shora uvedených reakčních schéma-

tech je aminoalkylová skupina v poloze 2 thiazolového kruhu prezentována ve všech reakčních stupních v nezměněné formě tak, jak byla přítomna ve výchozím materiálu (výchozí látka v reakčním schématu A). Někdy však je třeba použít určité alternativní postupy, a to v těch případech, kdy buď jeden, nebo oba symboly R^1 a R^2 znamenají atom vodíku. Tak například v případě, že R^1 znamená atom vodíku a R^2 alkylovou skupinu, je při práci podle reakčního schématu A k přípravě hydroxymethylderivátu vzorce IV možno použít benzylovou chránicí skupinu, kterou pak je možno z chráněné sloučeniny vzorce IV odštěpit katalytickou hydrogenací za regenerace sekundární aminové skupiny NHR^2 . Obdobně je možno použít acylovou chránicí skupinu, jako benzylovou 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 primární alkylaminoskupina, použít vhodnou chránicí skupinu, jako ftalimidoskupinu. V tomto případě se používá takový výchozí materiál, v němž R^1 a R^2 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, přičemž toto odstranění se provádí hydrolýzou, například hydrazinem. Výše zmíněná chránicí skupina je zvláště výhodná v těch případech, kdy se jako meziprodukt používá 4-chlormethylthiazol.

Je pochopitelné, že guanidiny a ethendiaminy podle vynálezu mohou existovat v řadě tautomerních forem. Je třeba zdůraznit, že v každém z takovýchto případů, i když je popisována nebo kreslena pouze jedna tautomerní forma, zahrnuje vynález i všechny ostatní tautomerní formy.

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

Příprava 1

Morfolinothioacetamid

Do směsi vždy 203 ml triethylaminu a pyridinu, obsahující 63 g morfolinoacetonitrilu, se za míchání a zahřívání zhruba 2,5 hodiny uvádí plynný sirovodík. V míchání při teplotě místnosti se pokračuje přes noc a následujícího dne se do reakční směsi za zahřívání uvádí ještě další 1,5 hodiny sirovodík. Rozpouštědla se odpaří ve vakuu, odparek se trituruje s etherem, ether se odloží a zbytek se rozpustí v ethanolu. Vysrážený krystalický morfolinothioacetamid se odfiltruje a působením alkoholického roztoku chlorovodíku se převede na morfolinothioacetamid-hydrochlorid tající při 64 až 80 °C (viz rovněž J. Am. Chem. Soc., 72, 2804 /1950/).

Za použití shora popsaného postupu se náhradou morfolinoacetonitrilu piperidinoacetonitrilem připraví piperidinothioacetamid-hydrochlorid tající po překrystalování z ethylacetátu při 166 až 168 °C (viz rovněž Helv. Chim. Acta, 43, 659 /1960/).

Z 62 g výchozího piperidinoacetonitrilu se získá 35 g shora uvedeného produktu.

Shora popsaným postupem se za použití 100 g pyrrolidinoacetonitrilu získá 68,4 g nového pyrrolidinoacetamid-hydrochloridu tajícího zhruba při 195 až 197 °C.

Analýza:

vypočteno:

39,88 % C, 7,25 % H, 15,50 % N, 17,74 % S;

nalezeno:

39,66 % C, 6,99 % H, 15,76 % N, 17,84 % S.

Shora popsaným postupem se za použití 49 g methylethylaminoacetonitrilu, 200 ml triethylaminu a 200 ml benzenu připraví nově N-methyl-N-ethylaminothioacetamid-hydrochlorid tající při 115 až 117 °C.

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, obsahující ethyl-2-(dimethylaminomethyl)-4-thiazolkarboxylát vzniklý při shora popsané reakci, se rozpustí ve směsi etheru a vody. Vodná vrstva se oddělí, etherická vrstva se extrahuje stejným objemem vody a odloží se. Obě vodné vrstvy se spojí, promyjí se etherem, etherická vrstva se znovu odloží, vodná vrstva se ochladí na teplotu 0 až 5 °C a přidává se k ní pevný uhličitán draselný až do zásadité reakce na lakmus. Vyloučí se olejovitý produkt sestávající z ethyl-2-(dimethylaminomethyl)-4-thiazolkarboxylátu ve formě volné báze. Olejovitá vrstva se extrahuje etherem, etherický extrakt se oddělí, vysuší se a ether se odpaří ve vakuu. Zbytek se vyčistí vysokotlakou kapalinovou chromatografií na silikagelu za použití směsi toluenu a ethylacetátu se stoupající polaritou jako elučního činidla. Takto získaný ethyl-2-(dimethylaminomethyl)-4-thiazolkarboxylát má následující fyzikální charakteristiky:

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).

Analogicky jako výše se roztok 20,4 g ethyl-brompyruvátu a 20,8 g N-methyl-N-benzoylthioacetamidu ve 100 ml ethanolu cca 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, etherický extrakt se odloží a k vodné vrstvě se přidá

11,5 g uhličitanu sodného. Ethyl-2-(methylbenzoylaminomethyl)-4-thiazolkarboxylát, vzniklý při shora popsané reakci, který je v roztoku nerozpustný, se oddělí a extrahuje se etherem. Etherický extrakt se oddělí, vysuší se a ether se odpaří. Získá se 20,2 g ethyl-2-(methylbenzoylaminomethyl)-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 jako vnitřní standard, 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 lithium-triethylborohydridu v tetrahydrofuranu. Reakční směs se zhruba 2 hodiny míchá, načež se k ní za udržování teploty v rozmezí od -3 °C do 0 °C přidá 36 ml 6N vodné kyseliny chlorovodíkové. Těkavé složky se odpaří ve vakuu na rotační odparce, k odparku se přidá voda a těkavé složky se znovu odpaří. K zbytku se opět přidá voda a vodná směs se několikrát extrahuje etherem. Etherické extrakty se oddělí a odloží, vodný roztok se ochladí a zalkalizuje se přidáním pevného uhličitanu draselného. Zásaditá vodná směs se extrahuje ethylacetátem, do něhož přejde vzniklý 2-(dimethylaminomethyl)-4-thiazolylmethanol, který je v zásaditém roztoku nerozpustný. Ethylacetátové extrakty se spojí, promyjí se nasyceným vodným roztokem chloridu sodného a po vysušení se ethylacetát odpaří. Zbytek tvořený hnědým olejem o hmotnosti cca 7,7 g obsahuje 2-(dimethylaminomethyl)-4-thiazolylmethanol vzniklý při shora popsané reakci, mající následující fyzikálněchemické 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 jako vnitřní standard, hodnoty δ):

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

Produkt vře při 102 °C/67 Pa.

Analogickým postupem 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 lithium-triethylborohydridu v tetrahydrofuranu nadbytek borohydridu oproti množství používanému v předcházejícím případě je nutný proto, že je třeba jak redukovat ethylesterovou skupinu na skupinu hydroxymethylovou, tak odstranit benzoylovou skupinu ve formě benzylalkoholu za regenerace sekundární aminoskupiny. Reakční směs se analogicky, jako v předcházejícím případě, rozloží 6N vodnou kyselinou chlorovodíkovou a vodou. Po odstranění těkavých složek zbude hustý olejovitý zbytek, který se vyjme směsí malého množství vody a 60 ml etheru. Přidá se 1 ml 12N vodné kyseliny chlorovodíkové, čímž se vodná fáze silně okyslí, etherická vrstva se oddělí, vodná fáze 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 50% vodným roztokem hydroxidu sodného (6 g hydroxidu sodného v 6 mililitrech vody). 2-Methylaminomethyl-4-thiazolylmethanol, vzniklý shora popsanou sérií reakcí, je v zásadité vrstvě nerozpustný a vyloučí se z ní. Produkt se v kontinuálně pracujícím extraktoru vyjme ethylacetátem a rozpouštědlo se odpaří, čímž se získá červenavě nahnědlý olejovitý zbytek o hmotnosti 10,7 g, tvořený 2-methylaminomethyl-4-thiazolylmethanolem. Tato sloučenina se standardním laboratorním postupem převede na dihydrochlorid.

Alternativně se postupuje 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, přidají se k ní nejprve 2 ml vody a pak opatrně 4 mililitry 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. Isopropanolický roztok se oddekantuje a pevný zbytek se ještě znovu extrahuje 10 ml

isopropanolu. Isopropanolický roztok se spojí s extraktem a filtrací za horka se zbaví nerozpustných podílů. Filtrát se ochladí a vyloučený krystalický materiál se odfiltruje. Po překrystalování 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:

40,48 % C, 5,04 % H, 17,24 % Cl, 13,12 % N.

Substituované 4-thiazolylmethanoly vyrobené podle tohoto příkladu se níže popsaným postupem snadno převedou na odpovídající thiazolylmethylchloridy.

V 15 ml chloroformu se suspenduje 1,05 g 2-(dimethylaminomethyl)-4-thiazolylmethanol-hydrochloridu, přidá se 2,50 g thionylchloridu a výsledná směs se zhruba 2,75 hodiny za míchání zahřívá k varu pod zpětným chladičem. Všechny těakové složky, včetně nadbytku thionylchloridu, se odpaří, odparek se suspenduje v chloroformu a chloroform se odpaří.

Zbytek 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-thiazolyl]methylthio]ethylaminu

18,8 g 2-dimethylaminomethyl-4-thiazolylmethanolu se smísí s 12,8 g 2-aminoethan-thiol-hydrochloridu (cysteamin-hydrochlorid) a 160 ml 48% vodné kyseliny bromovodíkové. Reakční směs se zhruba 11 hodin míchá při teplotě cca 100 °C, načež se těkavé složky odpaří ve vakuu na rotační odparce. K odparku se přidá voda a těkavé složky se znovu odpaří. Zbytek, tvořený 2-[[2-(dimethylaminomethyl)-4-thiazolyl]methylthio]ethylamin-trihydrobromidem, vzniklým shora popsanou reakcí, se znovu rozpustí v ethanolu, ethanol se odpaří a odparek se znovu rozpustí v ethanolu. Odpařením ethanolu se získá hygroskopický zbytek, který po překrystalování ze směsi methanolu a ethylacetátu poskytne 2-[[2-(dimethylaminomethyl)-4-thiazolyl]methylthio]-

ethylamin-trihydrobromid s následujícími 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 (deuterochloroform, tetramethylsilan jako vnitřní standard, hodnoty δ):

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

Shora popsaným způsobem se směs 10,1 mmol 2-(methylaminomethyl)-4-thiazolylmethanol-dihydrochloridu, 1,15 g cysteamin-hydrochloridu a 15 ml 48% vodné kyseliny bromovodíkové cca 7,5 hodiny míchá při teplotě okolo 100 °C. Voda a kyselina bromovodíková se odpaří na rotační odparce, zbytek tvořený 2-[[2-(methylaminomethyl)-4-thiazolyl]methylthio]ethylamin-trihydrobromidem, vzniklým při shora popsané reakci, se rozpustí ve vodě a voda se odpaří. Zbytek se znovu vyjme vodou, voda se opět odpaří, odparek se rozpustí v malém objemu vody a přidá se roztok 5,5 g uhličitanu draselného v 15 ml vody. Výsledný zásaditý roztok se odpaří k suchu, odparek tvořený 2-[[2-(methylaminomethyl)-4-thiazolyl]methylthio]ethylaminem ve formě volné báze se rozmíchá s ethanolem a ethanol se odpaří. Zbytek se dvakrát rozmíchá s isopropanolem, pevný materiál se několikrát extrahuje vroucím isopropanolem, spojené iso-

propanolové extrakty se zfiltrují a isopropanol se odpaří. Žlutý olejovitý zbytek se rozpustí v chloroformu, chloroformový roztok se zfiltruje a z filtrátu se odpaří chloroform, čímž se získá 1,59 g žlutého olejovitého 2-[[2-(methylaminomethyl)-4-thiazolyl]methylthio]ethylaminu s následujícími fyzikálními charakteristikami.

NMR (deuterochloroform, tetramethylsilan jako vnitřní standard, 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).

Shora uvedený primární amin je možno připravit alternativním postupem spočívajícím v tavení adiční soli 2-dialkylaminoalkyl-4-isothiazolylmethylchloridu s kyselinou s adiční solí cysteaminu (nebo homocysteaminu) s kyselinou. Tento alternativní postup ilustruje následující reakce.

1,92 g 2-(dimethylaminomethyl)-4-thiazolylmethylchlorid-hydrochloridu se důkladně promísí s 0,96 g cysteamin-hydrochloridu a směs se za bezvodých podmínek během jedné hodiny pozvolna zahřeje zhruba na 100 °C. Reakční směs se pak 6 hodin zahřívá na 104 až 110 °C, po kteréžto době je podle chromatografie na tenké vrstvě (ethanol-amoniak /hustota 0,88/95 : 5) reakce prakticky ukončena. Reakční směs se ochladí a ochlazená tavenina se rozpustí v minimálním množství vody. Roztok se přenese do rotační odparky a voda se odpaří. Odparek ztuhne a tento pevný materiál se překrystalizuje ze směsi methanolu a ethylacetátu. Takto získané hygroskopické krystaly 2-[[2-(dimethylaminomethyl)-4-thiazolyl]-methylthio]ethylamin-trihydrochloridu tají uvolňováním chlorovodíku zhruba 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.

Příklad 4

Příprava N-2-[[2-(dimethylaminomethyl)-4-thiazolyl]methylthio]ethyl-N'-methyl-2-nitro-1,1-ethendiaminu

2-[[2-(Dimethylaminomethyl)-4-thiazolyl]methylthio]ethylamin-trihydrobromid, připravený postupem podle příkladu 3 z 50 gramů 2-(dimethylaminomethyl)-4-thiazolylmethanolu, se rozpustí ve 150 ml vody. Přidá se roztok 125 g uhličitanu draselného a 150 ml vody, načež se voda odpaří ve vakuu. Zásaditý odparek se trituruje s ethanolom a isopropanolem, alkanol se odpaří, zbytek se několikrát extrahuje horkým isopropanolem a isopropanolové extrakty se filtrací zbaví anorganických solí. Po odpaření rozpouštědla z filtrátu se zbytek rozpustí v chloroformu, roztok se zfiltruje a z filtrátu se na rotační odparce odpaří chloroform. Odparek, tvořený 2-[[2-(dimethylaminomethyl)-4-thiazolyl]methylthio]ethylaminem, ve formě volné báze, se rozpustí ve 250 ml vody a roztok se za míchání při teplotě 50 °C přidá k suspenzi 40,7 g N-methyl-1-methylthio-2-nitroethylenaminu (připraven podle postupu popsaného v belgickém patentním spisu č. 859 388). Roztok se

po skončeném přidávání ještě zhruba 4 hodiny míchá při shora uvedené teplotě, načež se voda odpaří ve vakuu na rotační odparce. Odparek se rozpustí v ethanolu, rozpouštědlo se odpaří, zbytek se krystaluje ze směsi ethanolu a acetonitrilu, a pak se překrystaluje ze směsi ethanolu a ethylacetátu. Získá se 49,5 g N-methyl-N'-2-[[2-(dimethylaminomethyl)-4-thiazolyl]methylthio]ethyl-2-nitro-1,1-ethendiaminu tajícího při 130 až 132 °C.

Analýza:

vypočteno:

43,48 % C, 6,39 % H, 21,13 % N, 9,65 % O;

nalezeno:

43,66 % C, 6,40 % H, 21,14 % N, 9,46 % O.

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

2,24 (singlet, 6H),
2,68 (triplet, 2H),
2,74 (singlet, 3H),
3,34 (multiplet, 2H),
3,70 (singlet, 2H),
4,84 (singlet, 2H),
6,46 (singlet, 1H),
7,16 (široký signál, 1H),
7,40 (singlet, 1H),
9,96 (široký signál, 1H).

Za použití shora popsaného postupu se 2-[[2-(methylaminomethyl)-4-thiazolyl]methylthio]ethylamin nechá reagovat ve vodném roztoku s N-methyl-1-methylthio-2-nitroethylenaminem. Reakční směs se zpracuje a produkt se izoluje shora popsaným způsobem, čímž se získá N-methyl-N'-[[2-(methylaminomethyl)-4-thiazolyl]methylthio]ethyl-2-nitro-1,1-ethendiamin tající po krystalizaci z acetonitrilu a následujícím překrystalováním z ethanolu při 105 až 107 °C.

Analýza:

vypočteno:

41,62 % C, 6,03 % H, 22,06 % N, 10,08 % O;

nalezeno:

41,79 % C, 6,10 % H, 21,80 % N, 10,28 % O.

Za použití shora popsaného postupu se 2-[[2-(dimethylaminomethyl)-4-thiazolyl]methylthio]ethylamin nechá reagovat s N-ethyl-1-methylthio-2-nitroethylenaminem za vzniku N-ethyl-N'-2-[[2-(dimethylaminomethyl)-4-thiazolyl]methylthio]ethyl-2-nitro-1,1-ethendiaminu tajícího při 89 až 90 °C.

Analýza pro: $C_{13}H_{23}N_5O_2S_2$

vypočteno:

45,19 % C, 6,71 % H, 20,27 % N, 9,26 % O;

nalezeno:

45,32 % C, 6,70 % H, 20,44 % N, 9,49 % O.

Příklad 5

Příprava N-methyl-N'-2-[[2-(dimethylamino-methyl)-4-thiazolyl]methylthio]ethyl-N''-nitroguanidinu

Reakční směs sestávající z 1,2 g 2-[[2-(dimethylaminomethyl)-4-thiazolyl]methylthio]ethylaminu, 0,77 g S-methyl-N-methyl-N'-nitroisothiomočoviny a 10 ml methanolu se 4,25 hodiny zahřívá k varu pod zpětným chladičem, načež se rozpouštědlo odpaří. Částečně pevný zbytek se chromatografuje na silikagelu za použití ethylacetátu se stoupajícím množstvím methanolu jako elučního činidla. Frakce, které podle chromatografie na tenké vrstvě obsahují N-methyl-N'-2-[[2-(dimethylaminomethyl)-4-thiazolyl]methylthio]ethyl-N''-nitroguanidin vzniklý shora popsanou reakcí, se spojí a rozpouštědlo se odpaří. Triturací odparku s etherem se získá krystalický pevný materiál, který po překrystalování ze směsi methanolu a ethylacetátu poskytne 0,83 g krystalického produktu tajícího při 86,5 až 88 °C.

Analýza:

vypočteno:

39,74 % C, 6,06 % H, 25,28 % N, 9,62 % O;
19,29 % S;

nalezeno:

39,92 % C, 5,89 % H, 25,15 % N, 9,38 % O,
19,49 % S.

Za použití shora popsaného postupu se 2-[[2-(dimethylaminomethyl)-4-thiazolyl]methylthio]ethylamin nechá reagovat s S-methyl-N-nitroisothiomočovinou za vzniku N-2-[[2-(dimethylaminomethyl)-4-thiazolyl]methylthio]ethyl-N''-nitroguanidinu tajícího po překrystalování z ethylacetátu při 104 až 105,5 °C. Produkt se čistí chromatografií na silikagelu za použití směsi ethylacetátu a methanolu jako elučního činidla.

Analýza:

vypočteno:

37,72 % C, 5,70 % H, 26,39 % N, 10,05 % O;

nalezeno:

37,88 % C, 5,41 % H, 26,10 % N, 10,34 % O.

Příklad 6

Příprava N-methyl-N'-2-[[2-(dimethylaminomethyl)-5-methyl-4-thiazolyl]methylthio]ethyl-2-nitro-1,1-ethendiaminu

Analogickým způsobem jako v příkladu 1 se reakční směs sestávající z 33,88 g ethyl-2-oxo-3-brombutyrátu (přípraven postupem,

který popsali Siefert a spol. v Helv. Chim. Acta, 33, 725 /1950/), 21,52 g dimethylaminothioacetamid-hydrochloridu a 100 ml bezvodého ethanolu za míchání zhruba 2,5 hodiny zahřívá k varu pod zpětným chladičem. Výsledná směs se nechá přes noc stát při teplotě místnosti, načež se odpaří ve vakuu. K zbytku se přidá 100 ml vody s ledem a vodná vrstva se extrahuje ethylacetátem. Ethylacetátová vrstva se odloží a vodná fáze se po ochlazení zalkalizuje 2N vodným hydroxidem sodným na pH 11. Zásaditá vrstva se několikrát extrahuje stejným objemem ethylacetátu, ethylacetátové extrakty se spojí, promyjí se vodou, pak nasyceným vodným roztokem chloridu sodného a vysuší se. Po zahuštění ve vakuu se získá načervenalý olejovitý zbytek ethyl-2-(dimethylaminomethyl)-5-methyl-4-thiazolkarboxylátem. Výtěžek činí 21,2 g (57 %).

200 ml 1M roztoku lithium-triethylborohydridu v tetrahydrofuranu se v dusíkové atmosféře ochladí v ledu a během zhruba 1,5 hodiny se k němu přikape roztok 21,2 gramu ethyl-2-(dimethylaminomethyl)-5-methyl-4-thiazolkarboxylátu v 60 ml tetrahydrofuranu. Reakční směs se ještě další hodinu chladí na 0 °C, načež se rozloží opatrným přidáním 4 ml vody a 6 ml tetrahydrofuranu, a potom 50 ml 6N vodné kyseliny chlorovodíkové. Výsledná směs se zahustí ve vakuu, zbytek se rozmíchá s vodou a vodná směs se zalkalizuje pevným uhlíkatem draselným na pH 11. Zásaditá vodná směs se několikrát extrahuje stejnými objemy ethylacetátu, ethylacetátové extrakty se spojí a po vysušení se z nich ethylacetát odpaří ve vakuu. Jako zbytek se získá 2-(dimethylaminomethyl)-5-methyl-4-thiazolylmethanol. Výtěžek činí 6,44 g (44 %).

Analogicky jako v příkladu 3 se reakční směs sestávající z 6,4 g 2-(dimethylaminomethyl)-5-methyl-4-thiazolylmethanolu, 4,2 gramu cysteamin-hydrochloridu a 30 ml 48% vodné kyseliny bromovodíkové zhruba 4 hodiny zahřívá v dusíkové atmosféře na teplotu cca 100 °C. Výsledná směs se ochladí, těkavé složky se odpaří ve vakuu, výsledný tmavě zbarvený odparek se dvakrát trituruje s ethanolem, načež se ethanol odpaří, čímž se odstraní zbylý bromovodík. Zbytek se rozmíchá s 50 ml 5N vodného hydroxidu sodného a zásaditá vodná fáze se 18 hodin kontinuálně extrahuje etherem. Etherický extrakt se vysuší a ether se odpaří ve vakuu, čímž se získá 2-[[2-(dimethylaminomethyl)-5-methyl-4-thiazolyl]methylthio]ethylamin vzniklý shora popsanou reakcí. Výtěžek produktu činí 1,38 g. Produkt rezultuje ve formě hnědého oleje s následujícím NMR spektrem.

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

1,48 (singlet, 2H),
2,35 (singlet, 6H),

2,42 (singlet, 3H),
2,80 (multiplety, 4H),
3,72 (singlet, 2H),
3,80 (singlet, 2H).

Analogicky jako v příkladu 4 se k roztoku 1,38 g 2-[[2-(dimethylaminomethyl)-5-methyl-4-thiazolyl]methylthio]ethylaminu v 10 ml methanolu za míchání přidá N-methyl-1-methylthio-2-nitroethylenamin. Reakční směs se nechá přes noc stát při teplotě místnosti, přičemž dojde k rozpuštění všech pevných podílů. Podle chromatografie na tenké vrstvě silikagelu za použití směsi ethylacetátu, methanolu a hydroxidu amonného (10 : 10 : 1) jako rozpouštědlového systému je v reakční směsi přítomen v podstatě pouze jediný produkt. Reakční směs se zahustí odpařením methanolu a žlutý pryskyřičný zbytek se několikrát trituruje se studeným etherem, čímž se získá špinavě bílý pryskyřičnatý materiál, který opakovanou triturací se studeným 1,2-dimethoxyethanem poskytne N-2-[[2-(dimethylaminomethyl)-5-methyl-4-thiazolyl]methylthio]ethyl-N'-methyl-2-nitro-1,1-ethendiamin o teplotě tání 104 až 106 °C.

Analýza:

vypočteno:

45,19 % C, 6,71 % H, 20,27 % N;

nalezeno:

45,54 % C, 6,47 % H, 19,60 % N.

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

2,33 (singlet, 6H),
2,40 (singlet, 3H),
2,85 (multiplet, 2H),
2,97 (dublet, 3H),
3,48 (multiplet, 2H),
3,68 (singlet, 2H),
3,82 (singlet, 2H),
6,67 (singlet, 1H),
10,3 (široký signál, méně než 2H).

Příklad 7

Příprava N-4-[2-(dimethylaminomethyl)-4-thiazolyl]butyl-N'-methyl-2-nitro-1,1-ethendiamin

Analogicky jako v příkladu 1 se roztok 3,2 g dimethylaminothioacetamid-hydrochloridu a 6,48 g brommethyl-4-ftalimidobutylketonu (přípraven postupem popsáným v Chem. Listy, 49, 1385 /1955/; C. A., 50, 5573c /1956/) v 50 ml ethanolu za míchání zhruba 5 hodin zahřívá k varu pod zpětným chladičem, načež se ochladí a těkavé složky se odpaří ve vakuu. Jako polotuhý zbytek se získá 2-(dimethylaminomethyl)-4-(ftalimido-1-butyl)thiazol, který se používá bez dalšího čištění,

Shora připravený produkt se rozpustí v 50 ml methanolu, k roztoku se za míchání přidají 2 ml 85% hydrazin-hydrátu, směs se zhruba 2 hodiny zahřívá k varu pod zpětným chladičem, pak se k ní přidají další 2 mililitry 85% hydrazin-hydrátu a v zahřívání se pokračuje ještě 2 hodiny. Reakční směs se zředí 4 objemy vody a vodná směs se silně zalkalizuje koncentrovaným vodným roztokem hydroxidu sodného. Získaná zásaditá vrstva se 24 hodin kontinuálně extrahuje etherem, etherický extrakt se vysuší a ether se odpaří ve vakuu. Získá se 1,81 g (výtěžek 42 %, vztaženo na bromketon) 4-[2-(dimethylaminomethyl)-4-thiazolyl]butylaminu ve formě hnědého oleje.

Hmotnostní spektrum: m/e při

152, 138, 128, 112, 96, 79, 71, 58, 42, 30 a 15.

K roztoku 1,1 g primárního aminu připraveného v předcházejícím odstavci v 15 ml methanolu se za míchání přidá methanolic- ký roztok 3,20 g N-methyl-1-methylthio-2-nitroethylenaminu. Reakční směs se nechá zhruba 24 hodiny stát při teplotě místnosti, během kteréžto doby dochází k uvolňování methylmerkaptanu. Průběh reakce se sleduje chromatografií na tenké vrstvě. Po ukončení reakce (podle chromatografie na tenké vrstvě) se těkavé složky odpaří ve vakuu a odparek se rozpustí ve směsi ethylacetátu a methanolu (9 : 1). Tento roztok se nanesse na 15 g silikagelu [Woelm] a sloupec se vymývá stejnou směsí rozpouštědel. Frakce, které podle chromatografie na tenké vrstvě obsahují N-4-[2-(dimethylaminomethyl)-4-thiazolyl]butyl-N'-methyl-2-nitro-1,1-ethendiamin vzniklý při shora popsané reakci, se spojí a rozpouštědlo se odpaří ve vakuu. Pryskyřičnatý zbytek se opakovaně trituruje s malými objemy toluenu a pevný materiál se pak opakovaně krystaluje z benzenu. Získají se špinavě bílé krystaly tající při 97 až 99 °C.

Analýza:

vypočteno:

49,82 % C, 7,40 % H, 22,35 % N, 10,23 % S;

nalezeno:

49,56 % C, 7,25 % H, 22,12 % N, 9,95 % S.

Hmotnostní spektrum: m/e při

236, 212, 194, 178, 153, 126, 112, 97, 85, 71, 58, 42, 32 a 15.

Příklad 8

Příprava N-methyl-N'-2-[[2-(morfolinomethyl)-4-thiazolyl]methylthio]ethyl-2-nitro-1,1-ethendiaminu

Za použití postupu popsaného v příkladu 1 se morfolinothiacetamid-hydrochlorid kondenzuje s ethyl-brompyruvátém 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.

Analogicky jako v příkladu 2 se shora uvedený ester redukuje na odpovídající thiazolylmethanol, tj. 2-(4-morfolinomethyl)-4-thiazolylmethanol.

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

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

Analogickým způsobem jako v příkladu 4 se reakcí tohoto thiazolylmethanolu s cysteamin-hydrochloridem získá 2-[[2-(4-morfolinomethyl)-4-thiazolyl]methylthio]ethylamin s následujícími fyzikálními charakteristikami.

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

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

Analogickým způsobem jako v příkladu 4 se 2-[[2-(4-morfolinomethyl)-4-thiazolyl]methylthio]ethylamin nechá reagovat s N-methyl-1-methylthio-2-nitroethylenaminem za vzniku N-methyl-N'-2-[[2-(4-morfolinomethyl)-4-thiazolyl]methylthio]ethyl-2-nitro-1,1-ethendiaminu, tajícího po překrystalování ze směsi methanolu a ethylacetátu při 151 až 153 °C.

Analýza:

vypočteno:

45,02 % C, 6,21 % H, 18,75 % N;

nalezeno:

45,23 % C, 6,24 % H, 18,56 % N.

Příklad 9

Příprava N-methyl-N'-2-[[2-(1-pyrrolidinomethyl)-4-thiazolyl]methylthio]ethyl-2-nitro-1,1-ethendiaminu

Provede se stejný sled reakcí jako v příkladu 8, za použití pyrrolidinomethylthioacetamid-hydrochloridu jako výchozího materiálu. Získají se následující meziprodukty.

Ethyl-2-(1-pyrrolidino)-4-thiazolkarboxylát, tající po překrystalování ze směsi toluenu a ethylacetátu při 81 až 81,5 °C.

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

1,40 (triplet, 3H),
1,82 (multiplet, 4H),
2,70 (multiplet, 4H),
4,02 (singlet, 2H),
4,45 (kvartet, 2H),
8,17 (singlet, 1H).

2-(1-Pyrrolidinomethyl)-4-thiazolylmethanol.

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

1,77 (multiplet, 4H),
2,65 (multiplet, 4H),
3,92 (singlet, 2H),
4,73 (singlet, 3H),
7,15 (singlet, 1H).

2-[[2-(1-Pyrrolidinomethyl)-4-thiazolyl]methylthio]ethylamin-trihydrobromid, který se krystaluje z isopropanolu.

Ethylaminový derivát získaný z výše uvedeného hydrobromidu se nechá reagovat s N-methyl-1-methylthio-2-nitroethylenaminem za vzniku N-methyl-N'-2-[[2-(1-pyrrolidinomethyl)-4-thiazolyl]methylthio]ethyl-2-nitro-1,1-ethendiaminu tajícího po překrystalování ze směsi methanolu a ethylacetátu při 119 až 120 °C.

Analýza:

vypočteno:

47,04 % C, 6,49 % H, 19,59 % N;

nalezeno:

46,81 % C, 6,55 % H, 19,04 % N.

Příklad 10

Příprava N-methyl-N'-2-[[2-(1-piperidinomethyl)-4-thiazolyl]methylthio]ethyl-2-nitro-1,1-ethendiaminu

Sledem reakcí popsaným v příkladu 8 se z 1-piperidinothioacetamid-hydrochloridu získají následující meziprodukty.

Ethyl-2-(1-piperidinomethyl)-4-thiazolkarboxylát o teplotě tání 95 až 97 °C.

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

1,40 (triplet, 3H),
1,53 (multiplet, 6H),
2,53 (multiplet, 4H),
3,85 (singlet, 2H),
4,45 (kvartet, 2H),
8,20 (singlet, 1H).

2-(1-Piperidinomethyl)-4-thiazolylmethanol.

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

1,53 (multiplet, 6H),
2,47 (multiplet, 4H),
3,77 (singlet, 2H),
4,77 (singlet, více než 3H),
7,13 (singlet, 1H).

2-[[2-(1-Piperidinomethyl)-4-thiazolyl]-methylthio]ethylamin-trihydrobromid, který se krystaluje z isopropanolu.

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

1,77 (multiplet, 6H),
2,6 až 3,8 (8H, multiplety),
3,97 (singlet, 2H),
4,80 (singlet, 2H),
7,80 (singlet, 1H),
8,12 (široký signál, 3H).

Primární amin, získaný z výše uvedené soli, se podrobí reakci s N-methylthio-2-nitroethylenaminem za vzniku N-methyl-N'-2-[[2-(1-piperidinomethyl)-4-thiazolyl]-methylthio]ethyl-2-nitro-1,1-ethendiaminu tajícího po překrystalování ze směsi methanolu a ethylacetátu při 100 až 103 °C.

Analýza:

vypočteno:
48,49 % C, 6,78 % H, 18,85 % N;

nalezeno:
48,72 % C, 6,94 % H, 18,64 % N.

Příklad 11

Příprava N-methyl-N'-2-[[2-(methylethylaminomethyl)-4-thiazolyl]methylthio]ethyl-2-nitro-1,1-ethendiaminu

Sledem reakcí popsaným v příkladu 8 se, počínaje reakcí N-methyl-N-ethylaminothioacetamid-hydrochloridu s ethyl-brompyruvát, připraví následující meziproducty.

Ethyl-2-[[2-(methylethylaminomethyl)-4-thiazolyl]methylthio]ethylamin-trihydrobromid ve formě nekystalujícího oleje.

2-[[2-(Methylethylaminomethyl)-4-thiazolyl]methylthio]ethylamin.

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

1,10 (triplet, 3H),
2,33 (singlet, 3H),
2,53 (kvartet, 2H),
3,80 (singlet, 2H),
4,73 (singlet, 2H),
5,30 (singlet, 1H),
7,20 (singlet, 1H).

2-[[2-[[2-(Methylethylaminomethyl)-4-thiazolyl]methylthio]ethylamin.

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

1,08 (triplet, 3H),
1,75 (singlet, 2H),
2,33 (singlet, 3H),
2,2 až 3,0 (multiplety, 6H),
3,78 (zdánlivý singlet, 4H),
7,03 (singlet, 1H).

Shora připravený primární amin se nechá reagovat s N-methyl-1-methylthio-2-nitroethylenaminem za vzniku N-methyl-N'-2-[[2-[[2-(methylethylaminomethyl)-4-thiazolyl]methylthio]ethyl-2-nitro-1,1-ethendiaminu tajícího po překrystalování ze směsi methanolu a ethylacetátu při 114 až 116 °C.

Analýza:

vypočteno:
45,19 % C, 6,71 % H, 20,27 % N;

nalezeno:
45,48 % C, 6,80 % H, 19,98 % N.

Příklad 12

Příprava N-3-[[2-(dimethylaminomethyl)-4-thiazolyl]methylthio]propyl-N'-methyl-2-nitro-1,1-ethendiaminu

Analogicky jako v příkladu 3 se směs 10 gramů 2-(dimethylaminomethyl)-4-thiazolmethanolu, 9,2 g homocysteamin-hydrobromidu (3-aminopropanthiol-hydrobromid) a 100 ml 48% vodné kyseliny bromovodíkové zhruba 6 hodin zahřívá k varu pod zpětným chladičem. Těkalé složky se odpaří, krystalický zbytek se trituruje s isopropanolem a isopropanol se oddekantuje. Tento postup se několikrát opakuje. Krystalický produkt se nakonec odfiltruje, čímž se získá 7,0 g hygroskopického 3-[[2-(dimethylaminomethyl)-4-thiazolyl]methylthio]propylamin-trihydrobromidu o teplotě tání 179 až 181 °C.

Analýza:

vypočteno:
24,61 % C, 4,54 % H, 49,11 % Br, 8,61 % N;

nalezeno:
24,46 % C, 4,34 % H, 49,31 % Br, 8,38 % N.

Směs 0,8 g shora připraveného propylaminu a 0,53 g 1-methylamino-1-methylthio-2-nitroethylenu v 10 ml ethanolu se zhruba 20 hodin zahřívá k varu pod zpětným chladičem, načež se rozpouští odpaří a odparek se trituruje s etherem. Získá se N-3-[[2-(dimethylaminomethyl)-4-thiazolyl]-methylthio]propyl-N'-methyl-2-nitro-1,1-ethendiamin.

Analýza:

vypočteno:

45,19 % C, 6,71 % H, 20,27 % N;

nalezeno:

45,25 % C, 6, 51 % H, 19,99 % N.

NMR (deuterochloroform, hodnoty δ):

1,93 (kvintet, 2H),
2,42 (singlet, 6H),
2,65 (triplet, 2H),
2,92 (široký signál, 3H),
3,34 (multiplet, 2H),
3,81 (singlet, 2H),
3,83 (singlet, 2H),
6,58 (singlet, 1H),
7,10 (singlet, 1H).

Sloučeniny shora uvedeného obecného vzorce I jsou účinnými antagonisty H₂-receptorů histaminu 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 započtím 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 vyvolá 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 vnes testovaný antagonist (látko podle vynálezu) v koncentraci 10⁻⁵M, 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 ED₅₀ pro histamin. Disociační konstanta (K_B) antagonistu se vypočte z poměru dávek podle následujícího vztahu:

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

Jako vnitřní standard se používá cimetidin.

Z výsledků shora popsaného pokusu, prováděného s N-methyl-N'-2-[[2-(dimethylaminomethyl)-4-thiazolyl]methylthio]ethyl-2-nitro-1,1-ethendiaminem vyplývá, že tato sloučenina má přibližně jedenáctkrát vyšší afinitu pro H₂-receptory histaminu než cimetidin. N-methyl-N'-2-[[2-(dimethylaminomethyl)-4-thiazolyl]methylthio]ethyl-N''-kyanguanidin má afinitu zhruba 1,5krát vyšší než cimetidin. Hodnota K_B pro první zmíněnou sloučeninu (v nanomolární koncentraci) byla nalezena ve výši 87, zatímco hodnota K_B pro cimetidin činí 871, což podle Schildova vztahu svědčí o relativní afinitě zhruba 10 : 1.

Při druhém testu účinnosti na blokování H₂-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 lázniček vyrobených z lucitu. Lázničky se naplní Ringerovým roztokem pro žáby a žaludeční sekrece se stimuluje přidávkou histaminu na serosální stranu sliznice (finální koncentrace 10⁻⁵ mol/litr). Vyloučená kyselina se automaticky titruje na pH 4,5. Jakmile dojde k ustálení odpovědi na koncentraci histaminu 10⁻⁵ mol/litr, přidá se do lázničky na serosální straně antagonist (sloučenina podle vynálezu) a pro každou koncentraci H₂-antagonistu se zaznamená maximální inhibice. Z křivky závislosti odezvy na dávce se vypočte ED₅₀ testované látky. Relativní účinnost každého neznámého antagonistu se vypočte vydělením hodnoty ED₅₀ pro testovanou látku. N-methyl-N'-2-[[2-(dimethylaminomethyl)-4-thiazolyl]methylthio]ethyl-2-nitro-1,1-ethendiamin má relativní účinnost 17,78 v porovnání s hodnotou 1,0 pro cimetidin.

K testu antisekretorické účinnosti látek podle vynálezu na sekreci žaludeční kyseliny 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. N-methyl-N'-2-[[2-(dimethylaminomethyl)-4-thia-

zoly]methylthio]ethyl-2-nitro-1,1-ethendiamin je při intravenózním podání zhruba 6,5krát účinnější, než cimetidin a zhruba jedenáctkrát účinnější než při orálním podání v tomto testu.

Z těchto posledně zmíněných výsledků vyplývá, že N-methyl-N'-2-[[2-(dimethylamino-methyl)-4-thiazolyl]methylthio]ethyl-2-nitro-1,1-ethendiamin a další sloučeniny podle vynálezu se při orálním podání lépe absorbují než cimetidin a jiné, dříve vyvinuté antagonisty H₂-receptorů histaminu. O této větší absorpci sloučenin podle vynálezu při orálním podání svědčí i jejich relativně vyšší toxicita při orálním podání v porovnání s toxicitou při podání intravenózním. Byly zjištěny následující hodnoty LD₅₀ pro shora zmíněný ethendiamin a pro cimetidin.

Pro N-methyl-N'-2-[[2-(dimethylamino-methyl)-4-thiazolyl]methylthio]ethyl-2-nitro-1,1-ethendiamin: myš (intravenózní podání) 265 mg/kg; myš (orální podání) 1685 mg/kg; krysa (intravenózní podání) nad 300 mg/kg; krysa (orální podání) 1680 mg/kg. V literatuře jsou pro cimetidin uváděny následující odpovídající hodnoty: 150 mg/kg, 2600 mg/kg, 160 mg/kg, resp. 5000 mg/kg. Relativní pokles (rozumí se relativní vůči cimetidinu) toxicity sloučenin podle vynálezu při orálním podání je stejně překavující jako jejich vyšší absorpce při orálním podání.

Shora uvedené hodnoty účinnosti a toxicity sloučenin podle vynálezu svědčí o příznivém terapeutickém indexu těchto látek. Z předběžných testů rovněž vyplývá, že sloučeniny podle vynálezu mají delší trvání účinku než cimetidin.

Při používání sloučenin podle vynálezu jako antisekretorických činidel lze tyto látky podávat buď parenterálně, nebo orálně.

Vynález popisuje rovněž farmaceutický prostředek, vyznačující se tím, že jako účinnou

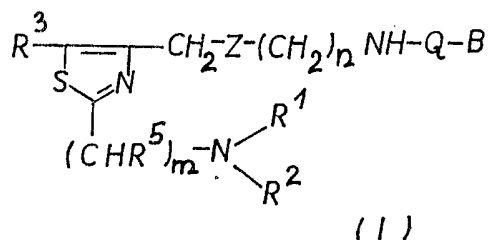
nou složku obsahuje sloučeninu shora uvedeného obecného vzorce I, ve kterém B znamená zbytek NRR⁶, nebo její farmaceuticky upotřebitelnou sůl, v kombinaci s jedním nebo několika farmaceuticky upotřebitelnými nosiči. Výhodnými lékovými formami jsou prostředky k orální aplikaci, jako kapsle nebo tablety.

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 směsí 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 rýhami umožňujícími aplikaci nižších nebo delších 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.

Předpokládá se, že vzhledem k vysoké absorpci při orálním podání a k dlouhému trvání účinku sloučenin podle vynálezu, zejména N-methyl-N'-[[2-(dimethylaminomethyl)-4-thiazolyl]methylthio]ethyl-2-nitro-1,1-ethendiamin, bude k řízení sekrece kyseliny u pacientů s vředovou chorobou a tedy k zmírnění příznaků při této chorobě postačovat orální podání zhruba 50 až 80 mg účinné látky podle vynálezu třikrát až čtyřikrát denně. Obecně se však sloučeniny podle vynálezu podávají lidem orálně v denních dávkách 140 až 800 mg. Lze rovněž použít nižší dávky a kratší intervaly aplikace. Výhodné rozmezí dávek při orálním podání činí cca 2 až 5 mg/kg tělesné hmotnosti savce/den, i když je možno použít obecně dávky v rozmezí 1 až 10 mg/kg/den.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Způsob výroby 2,4-disubstituovaných derivátů thiazolu obecného vzorce I



ve kterém

R¹ a R² buď nezávisle na sobě znamenají vždy atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, benzylovou skupinu nebo benzoylovou skupinu, nebo oba tyto sym-

boly společně se sousedícím dusíkovým atomem tvoří nasycený pěti- až sedmičlenný heterocyklický kruh, obsahující popřípadě další heteroatom vybraný ze skupiny zahrnující kyslík a dusík,

R³ představuje atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 4 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,

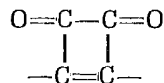
R⁵ představuje atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku,

m má hodnotu 1, 2 nebo 3,

Q představuje zbytek vzorce



nebo



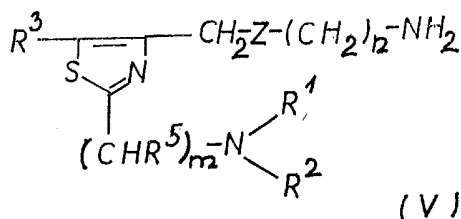
kde

A znamená zbytek N—CN, N—NO₂, CH—NO₂, S, O, NH, N—SO₂-aryl, N—SO₂-alkyl, N—CO—NH₂, N—CO-alkyl, N—CO₂-alkyl, CH—SO₂-aryl nebo CH—SO₂-alkyl, kde alkyl obsahuje 1 až 4 atomy uhlíku a arylem 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, a



kde

R a R⁶ nezávisle na sobě znamenají vždy atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 5 atomy uhlíku, cykloalkylmethylou skupinu se 3 až 6 atomy uhlíku v cykloalkylové části, hydroxyalkylovou skupinu se 2 až 5 atomy uhlíku, cykloalkylovou skupinu se 3 až 6 atomy uhlíku nebo alkoxyalkylovou či dialkylaminoalkylovou skupinu, v nichž celkový počet atomů uhlíku je nižší než 8 a kde mezi heteroatomy je řetězec alespoň dvou uhlíků, a jejich farmaceuticky upotřebitelných solí, vyznačující se tím, že se amin obecného vzorce V



ve kterém

R¹, R², R³, R⁵, Z, m a n mají shora uvedený

význam, nechá reagovat se sloučeninou obecného vzorce



kde

Q a B mají shora uvedený význam a

L¹ znamená odštěpitelnou skupinu, a výsledný produkt obecného vzorce I se popřípadě převede na svoji farmaceuticky upotřebitelnou sůl.

2. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se použijí odpovídající výchozí látky, za vzniku derivátů thiazolu shora uvedeného obecného vzorce I, ve kterém

R¹ a R² nezávisle na sobě znamenají atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku, nebo pouze jeden ze symbolů R¹ a R² může znamenat benzylovou nebo benzoylovou skupinu, 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 znamená skupinu CH₂,

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

R⁴ znamená alkylovou skupinu s 1 až 5 atomy uhlíku,

R⁵ představuje atom vodíku nebo methylou skupinu,

A znamená zbytek N—CN, N—NO₂, CH—NO₂, S, O, NH, N—SO₂-aryl, N—SO₂-alkyl, N—CO—NH₂, N—CO-alkyl, N—CO₂-alkyl, CH—SO₂-aryl nebo CH—SO₂-CH₃, v nichž alkyl obsahuje 1 až 3 atomy uhlíku a arylem je fenylová skupina, halogenfenylová skupina, alkylfenylová skupina s 1 až 3 atomy uhlíku v alkylové části nebo alkoxyfenylová skupina s 1 až 3 atomy uhlíku v alkoxylové části,

R⁶ znamená atom vodíku a

Q představuje skupinu —C=A, a jejich farmaceuticky upotřebitelných adičních solí s kyselinami.

3. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se vychází ze sloučenin výše uvedených obecných vzorců, za vzniku N-methyl-N'-{[2-(dimethylaminomethyl)-4-thiazolyl]-methylthio}ethyl-2-nitro-1,1-ethendiaminu a jeho farmaceuticky upotřebitelných solí.