



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

235969

(11) (B2)

(51) Int. Cl.³

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

(22) Přihlášeno 13 10 81
(21) (PV 7451-82)
(32) (31)(33) Právo přednosti od 14 10 80
(196231) Spojené státy americké

(40) Zveřejněno 13 08 84

(45) Vydáno 15 12 86

(72) Autor vynálezu

LAMATTINA JOHN LAWRENCE, LEDYARD, CONNECTICUT,
LIPINSKI CHRISTOPHER ANDREW, WATERFORD, CONNECTICUT (Sp. st. e.)

(73) Majitel patentu

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

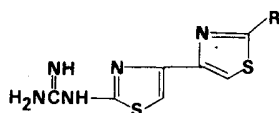
(54) Způsob výroby 2-guanidino-4-thiazolylthiazolů

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

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

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

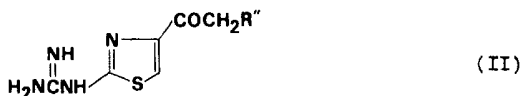
V souhlase s tím je tedy předmětem vynálezu způsob výroby 2-guanidino-4-thiazolylthiazolů obecného vzorce I



(I)

ve kterém

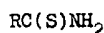
R znamená atom vodíku, skupinu $-\text{NH}_2$, $-\text{NHR}_1$ nebo NHCOR_1 , kde R_1 představuje alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, a jejich farmaceuticky upotřebitelných adičních solí s kyselinami, vyznačující se tím, že se sloučenina obecného vzorce II



ve kterém

R'' představuje atom halogenu,

nechá reagovat se sloučeninou obecného vzorce



ve kterém

R má shora uvedený význam,

nečež se popřípadě získaná sloučenina obecného vzorce I, ve kterém R znamená skupinu $-\text{NH}_2$, nechá reagovat s příslušným alkylhalogenidem za vzniku odpovídající sloučeniny, v níž R znamená skupinu $-\text{NHR}_1$, kde R_1 má shora uvedený význam, nebo s halogenidem či anhydridem příslušné karboxylové kyseliny za vzniku odpovídající sloučeniny, v níž R znamená skupinu $-\text{NHCOR}_1$, kde R_1 má shora uvedený význam, a výsledná sloučenina obecného vzorce I se popřípadě převede reakcí s farmaceuticky upotřebitelnou kyselinou na svoji farmaceuticky upotřebitelnou adiční sůl s kyselinou.

Výhodné jsou ty sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém R znamená atom vodíku, skupinu $-\text{NH}_2$, $-\text{NHCH}_3$ nebo $-\text{NHCOCH}_3$.

Nové sloučeniny vyráběné způsobem podle vynálezu je možno používat ve formě farmaceutických prostředků obsahujících antisekretoricky účinné množství sloučeniny shora uvedeného obecného vzorce I nebo její farmaceuticky upotřebitelné adiční soli s kyselinou, společně s farmaceuticky upotřebitelným nosičem nebo ředidlem. Výhodné jsou ty farmaceutické prostředky, které jako účinné látky obsahují shora popsané výhodné sloučeniny obecného vzorce I.

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

V souladu s vynálezem se nové sloučeniny obecného vzorce I připravují z odpovídajících nových meziproductů obecného vzorce II, v němž R'' znamená atom halogenu, s výhodou chloru či bromu, nejvýhodněji bromu. Výchozí látky obecného vzorce II se připravují z 1,4-dihalogen-2,3-butandionu, výhodně z 1,4-dibrom-2,3-butandionu, reakcí s nadbytkem trialkylorthoformiátu, s výhodou triethylorthoformiátu, v přítomnosti katalytického množství silné kyseliny jako koncentrované kyseliny sírové nebo p-toluensulfonové kyseliny, při teplotě od 0 °C do 55 °C, s výhodou od 15 °C do 25 °C.

Takto vzniklý 1,4-dihalogen-2,2-dialkoxy-3-buten se pak podrobí reakci s N-amidino-thiomočovinou v organickém rozpouštědle, jako v tetrahydrofuranu, dioxanu nebo etheru, při teplotě od 0 °C do 55 °C, s výhodou od 20 °C do 50 °C, za vzniku 2-guanidino-4-(2-halogen-1,1-dialkoxyethyl)thiazolu. Posledně zmíněná sloučenina se zahřívá v roztoku halogenovodíku, s výhodou bromovodíku, na teplotu od 0 °C do 50 °C, s výhodou od 20 °C do 30 °C, za vzniku žádaného 2-halogen-1-(2-guanidino-4-thiazolyl)ethanonu, tj. sloučeniny shora uvedeného obecného vzorce II, v němž R" představuje atom halogenu, s výhodou bromu.

Sloučeniny obecného vzorce I je možno připravit přímo z příslušného intermediárního 2-halogen-1-(2-guanidino-4-thiazolyl)alkanonu obecného vzorce II reakcí s odpovídající sloučeninou obecného vzorce $RC(S)NH_2$. Tak například reakcí intermediárního 2-halogen-1-(2-guanidino-4-thiazolyl)ethanonu s thioamočovinou nebo $N-R_1$ -substituovanou thioamočovinou se získají sloučeniny obecného vzorce I, v němž R znamená skupinu NHR_1 , zatímco reakcí s thioformamidem se získá sloučenina obecného vzorce I, v němž R je atom vodíku. Reakce 2-halogen-1-(2-guanidino-4-thiazolyl)alkanonu s příslušnou sloučeninou obecného vzorce $RC(S)NH_2$ se obecně provádí při teplotě od 0 °C do 30 °C, s výhodou od 20 °C do 30 °C, v inertním rozpouštědle, jako v dimethylformamidu nebo v jiných polárních organických rozpouštědlech.

Alternativně je možno ty sloučeniny obecného vzorce I, v němž R znamená skupinu $-NHR_1$, kde R_1 představuje shora definovanou alkylovou skupinu, rovněž připravit reakcí odpovídajících sloučenin obecného vzorce I, v němž R znamená skupinu $-NH_2$, s příslušným alkyhalogenidem v přítomnosti báze. Obdobně pak je možno sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém R znamená skupinu $-NHCOR_1$, připravit reakcí odpovídající sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém R znamená skupinu $-NH_2$, s halogenidem nebo anhydridem příslušné karboxylové kyseliny.

Farmaceuticky upotřebitelné adiční soli nových sloučenin obecného vzorce I s kyselinami se snadno připraví tak, že se na volnou bázi působí příslušnou minerální nebo organickou kyselinou buď ve vodném roztoku nebo ve vhodném organickém rozpouštědle. Pevnou sůl je pak možno získat vysrážením nebo odpařením rozpouštědla. Mezi farmaceuticky upotřebitelné adiční soli s kyselinami podle vynálezu náleží následující soli, na něž se ovšem rozsah vynálezu nijak neomezuje: hydrochloridy, sulfáty, hydrogensulfáty, mesyláty, nitráty, fosfáty, acetáty, laktáty, maleáty, fumaráty, citráty, tartráty, sukcináty a glukonáty. Výhodnými solemi jsou hydrochloridy a dihydrochloridy. Je-li to žádoucí, lze sloučeniny obecného vzorce I ve formě volných bází získat z adičních solí s kyselinami působením vhodné báze a následující extrakcí žádané sloučeniny ve formě volné báze vhodným organickým rozpouštědlem.

Sloučeniny obecného vzorce I a jejich farmaceuticky upotřebitelné adiční soli s kyselinami vykazují účinnost jako antisekretorická činidla a jako antagonisty H_2 -receptorů histaminu, a jsou proto terapeuticky cenné k léčbě překyselení žaludku a peptických vředů. Používaný výraz "léčba překyselení žaludku" zahrnuje léčbu peptických vředů a jiných takovýchto stavů vyvolaných nebo zhoršených sekrecí žaludeční kyseliny. Popisované sloučeniny je možno pacientovi potřebujícímu ošetření podávat různými obvyklými cestami, včetně aplikace orální a parenterální. S výhodou se tyto sloučeniny aplikují orálně. Obecně je možno sloučeniny podle vynálezu orálně aplikovat v dávkách od 0,1 do 20 mg/kg tělesné hmotnosti pacienta denně, s výhodou od 0,2 do 2,5 mg/kg denně. Je-li žádoucí parenterální aplikace, lze tyto sloučeniny podávat v dávkách od 0,1 do 1,0 mg/kg tělesné hmotnosti pacienta denně. Je pochopitelné, že v závislosti na ošetřovaném pacientovi a na zvolené sloučenině se nutně vyskytnou odchylky od shora uvedeného dávkování.

Sloučeniny vyrobené způsobem podle vynálezu je možno aplikovat samotné nebo ve směsi s farmaceuticky upotřebitelnými nosiči nebo ředidly, a to v jednorázové nebo v několika dílčích dávkách. Mezi vhodné farmaceutické nosiče náleží inertní ředidla nebo plnidla, sterilní vodné roztoky a různá organická rozpouštědla. Farmaceutické prostředky vyrobené smíšením nových sloučenin obecného vzorce I nebo jejich solí s farmaceuticky upotřebitelnými nosiči lze pohodlně aplikovat v různých lékových formách, jako ve formě tablet, prášků, kapslí, kosočtverečných pastilek nebo sirupů. Tyto farmaceutické preparáty mohou popřípadě obsahovat další přísady, jako aromatické látky, pojidla nebo jiné pomocné látky. Tak je možno k orálnímu podání používat tablety obsahující různé pomocné látky, jako citronen sodný, spolu s různými desintegračními přísadami, jako jsou škrob, alginová kyselina a různé složitější silikáty, a společně s pojidly, jako jsou polyvinylpyrrolidon, sacharosa, želatina a arabská guma. K přípravě tablet se mimoto často používají kluzné látky, jako stearat hořečnatý, natrium-laurylsulfát a mastek. K plnění měkkých a tvrdých želatinových kapslí je možno používat pevné prostředky obdobného typu. Mezi výhodné materiály pro přípravu těchto prostředků náleží laktosa nebo mléčný cukr a polyethylenglykoly o vysoké molekulové hmotnosti. Mají-li se orálně podávat vodné suspenze nebo elixíry, je možno základní účinnou látku kombinovat s různými sladidly nebo aromatickými látkami, barviny a popřípadě emulgátory nebo suspenzačními činidly, a mísit s ředidly, jako s vodou, ethanolem, propylenglykolem, glycerinem nebo jejich směsí.

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

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

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

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

P ř í k l a d 1

1,4-dibrom-2,2-diethoxy-3-butenon

Směs 40 g (0,164 mol) 1,4-dibrom-2,3-butandionu, 60 ml (0,36 mol) triethylorthoformátu a 2 ml koncentrované kyseliny sírové se 14 hodin míchá při teplotě místnosti, pak se zředí 600 ml chloroformu a postupně se promyje 100 ml vody, 0,5N kyseliny chlorovodíkové a 100 ml nasyceného roztoku chloridu sodného.

Organický roztok se vysuší bezvodým síranem sodným, zfiltruje se a odpaří se na olejovitý zbytek. Tento olejovitý materiál se vyjme 300 ml hexanu a roztok se filtrací zbaví nerozpustných podílů. Hexanový filtrát se ochladí v lázni tvořené pevným kysličníkem uhličitým v acetonu a vyloučená sraženina se odfiltruje. Po vysušení se získá 44 g (84 %) 1,4-dibrom-2,2-diethoxy-3-butanonu ve formě bílé krystalické látky o teplotě tání 40 až 41,5 °C.

NMR (deuteriochloroform hodnoty δ): 4,50 (singlet, 2H), 3,6 až 3,2 (multiplet, 6H), 1,22 (triplet, 6H).

P ř í k l a d 2

2-guanidino-4-(2-brom-1,1-diethoxyethyl)thiazol

Směs 25,5 g (80 mmol) 1,4-dibrom-2,2-diethoxy-3-butanonu, 11,8 g (100 mmol) N-amidino-thiomočoviny a 150 ml tetrahydrofuranu se 3 hodiny zehřívá k varu pod zpětným chladičem. Reakční směs se filtrací zbaví určitého množství nerozpustných pevných podílů a filtrát se zahustí. Odparek se trituruje s 200 ml nasyceného roztoku hydrogenuhličitenu sodného a pak se extrahuje celkem 500 ml ethylacetátu ve 4 dávkách. Spojené ethylacetátové extrakty se vysuší síranem sodným a po filtraci se odpaří. Pevný zbytek poskytne po překrystalování z 250 ml acetonitrilu za odbarvení aktivním uhlím 9,7 g (36 %) 2-guanidino-4-(2-brom-1,1-diethoxyethyl)thiazolu ve formě bílé pevné látky o teplotě tání 157 až 158 °C.

Analýza: pro $C_{10}H_{17}N_4O_2SBr$

vypočteno	35,62 % C,	5,08 % H,	16,61 % N,	23,69 % Br,	9,51 % S;
nalezeno	35,60 % C,	4,97 % H,	16,99 % N,	23,75 % Br,	9,59 % S.

P ř í k l a d 3

2-brom-1-(2-guanidino-4-thiazolyl)ethanon-hydrobromid

Směs 9,5 g (28 mmol) 2-guanidino-4-(2-brom-1,1-diethoxyethyl)thiazolu a 50 ml 48% kyseliny bromovodíkové se 15 hodin míchá při teplotě místnosti. Reakční směs se odpaří k suchu, čímž se získá 10,1 g (100 %) 2-brom-1-(2-guanidino-4-thiazolyl)ethanon-hydrobromidu, tajícího za rozkladu při 247 °C. Tento materiál je možno převést na volnou bázi triturací s nasyceným roztokem hydrogenuhličitenu sodného, patnáctiminutovým mícháním, odfiltrováním pevného produktu a jeho vysušením ve vakuu. Tímto způsobem se 3,0 g hydrobromidu převede na 1,7 g (83 %) volné báze tající za rozkladu při 210 °C.

NMR (perdeuterodimethylsulfoxid, hodnoty δ): 7,84 (singlet, 1H), 6,92 (singlet, 4H), 4,78 (singlet, 2H).

P ř í k l a d 4

2-guanidino-4-(2-amino-4-thiazolyl)thiazol-dihydrobromid

Roztok 688 mg (2,0 mmol) 2-brom-1-(2-guanidino-4-thiazolyl)ethanon-hydrobromidu a 183 mg thiomočoviny v 5 ml dimethylformamidu se míchá při teplotě místnosti. Po krátké době se z roztoku začne vylučovat pevná sraženina. Po celkem 4 hodinách se pevný produkt odfiltruje, promyje se ethylacetátem a vysuší se. Získá se 595 mg (74 %) 2-guanidino-4-(2-amino-4-thiazolyl)thiazol-dihydrobromidu ve formě bílého prášku tajícího za rozkladu při 320 °C. Hmotnostní spektrum produktu obsahuje signál při 240 pro odpovídající volnou bázi.

Shore připravený produkt je možno převést na volnou bázi triturací s nasyceným roztokem hydrogenuhlíčitanu sodného, patnáctiminutovým mícháním, odfiltrováním pevného materiálu a jeho vysušením ve vakuu. Tímto způsobem se získá 2-guanidino-4-(2-amino-4-thiazolyl)thiazol ve formě krystalické pevné látky o teplotě tání 274 °C.

Analýza: pro $C_7H_8N_6S_2$

vypočteno 34,99 % C, 3,36 % H, 34,97 % N;

nalezeno 34,94 % C, 3,41 % H, 34,80 % N.

P ř í k l a d 5

2-guanidino-4-(4-thiazolyl)thiazol

Směs 1,8 g (5,2 mmol) 2-brom-1-(2-guanidino-4-thiazolyl)ethanon-hydrobromidu, 0,34 g (5,5 mmol) thioformamidu a 10 ml dimethylformamidu se 2 hodiny míchá při teplotě místnosti, pak se zahustí a zbytek se trituruje s acetonitrilem. Výsledná sraženina se odfiltruje a po promytí acetonitrilem se vysuší. Získá se 1,74 g (85 %) 2-guanidino-4-(4-thiazolyl)-thiazol-di-hydrobromidu.

Tento produkt se rozpustí v 10 ml vody a k roztoku se přidá 1 ml nasyceného roztoku hydrogenuhlíčitanu sodného. Vyloučená sraženina se odfiltruje, důkladně se promyje vodou a pak acetonitrilem, načež se vysuší ve vakuu. Získá se 1,17 g 2-guanidino-4-(4-thiazolyl)-thiazolu ve formě bílé pevné látky o teplotě tání 220 až 222 °C.

NMR (perdeuterodimethylsulfoxid, hodnoty δ): 8,96 (singlet, 1H), 7,96 (singlet, 1H), 7,18 (singlet, 1H), 7,0 (široký signál, 4H).

Analýza: pro $C_7H_7N_5S_2$

vypočteno 37,32 % C, 3,13 % H, 31,09 % N;

nalezeno 36,94 % C, 3,52 % H, 29,74 % N.

P ř í k l a d 6

2-guanidino-4-(2-N-methylamino-4-thiazolyl)thiazol

Směs 1,77 g (5,14 mmol) 2-brom-1-(2-guanidino-4-thiazolyl)ethanon-hydrobromidu, 0,49 g (5,5 mmol) N-methylthiomocoviny a 10 ml dimethylformamidu se 18 hodin míchá při teplotě místnosti, pak se zahustí a zbytek se trituruje s malým množstvím acetonitrilu. Surový pevný produkt se odfiltruje, rozpustí se ve vodě, vodný roztok se zalkalizuje nasyceným roztokem hydrogenuhlíčitanu sodného a vyloučená sraženina se odfiltruje. Po vysušení a překrystalování ze směsi ethanolu a vody se získá 0,70 g (54 %) 2-guanidino-4-(2-N-methylamino-4-thiazolyl)thiazolu ve formě bílé pevné látky o teplotě tání 267 °C.

NMR (perdeuterodimethylsulfoxid, hodnoty δ): 7,44 (kvartet, 1H), 7,0 až 6,9 (singlet + singlet + široký signál, 6H), 2,85 (triplet, 3H).

Analýza: pro $C_8H_{10}N_6S_2$

vypočteno 37,77 % C, 3,96 % H, 33,05 % N;

nalezeno 38,01 % C, 4,47 % H, 32,84 % N.

P ř í k l a d 7

2-guanidino-4-(2-N-acetylamino-4-thiazolyl)thiazol

Směs 1,77 g (5,14 mmol) 2-brom-1-(2-guanidino-4-thiazolyl)ethanon-hydrobromidu, 0,65 g (5,5 mmol) N-acetylthiomočoviny a 10 ml dimethylformamidu se 18 hodin míchá při teplotě místnosti. Reakční směs se zahustí, zbytek se trituruje s acetonitrilem, pevný materiál se odfiltruje, vnese se do 50 ml nasyceného roztoku hydrogenuhličitanu sodného a směs se 1 hodinu míchá. Pevný produkt se odfiltruje a nechá se vyschnout. Po překrystallování z vodného ethanolu se získá 1,0 g (68 %) 2-guanidino-4-(2-N-acetylamino-4-thiazolyl)-thiazolu ve formě bílé pevné látky o teplotě tání 288 °C.

NMR (perdeuterodimethylsulfoxid, hodnoty δ): 7,40 (singlet, 1H), 7,0 až 6,9 (široký signál, 5H), 3,2 (široký signál, 1H), 2,22 (singlet, 3H).

Analýza: pro $C_9H_{10}N_6OS_2$

vypočteno 38,13 % C, 3,57 % H, 29,77 % N;

nalezeno 38,13 % C, 4,07 % H, 29,41 % N.

P ř í k l a d 8

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

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

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

P ř í k l a d 9

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

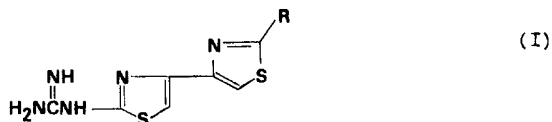
Morčata se rychle usmrtí ranou do hlevy a z jejich srdce se vyjme pravá předsín, která se isometricky suspenduje v tkáňové lázni [10 ml okysličeného (95 % O_2 , 5 % CO_2) Krebs-Henseleitova pufru (pH 7,4)], jejíž teplota se udržuje na 32 ± 2 °C, kde se nechá stabilizovat zhruba 1 hodinu, během kteréžto doby se tkáňová lázeň několikrát vymění. Sledují se individuální stahy předsíně, a to za použití převaděče silových posunů spojeného s kardiotačem a polygrafickým záznamovým zařízením (Gress). Po získání křivky závislosti odpovědi na aplikované dávce histaminu se lázeň s každou předsíní několikrát propláchne čerstvým pufrům a počet stahů předsíně za jednotku času se reeklibruje na základní hodnotu. Po dosažení této základní rychlosti se do lázně vnese testovaná látka v předem určené finální koncentraci a znovu se zjistí křivka závislosti odpovědi na

dávce histaminu, tentokrát v přítomnosti antagonistu. Výsledky se vyjadřují jako poměry dávek, tedy jako poměr koncentrací histaminu potřebných k dosažení poloviční hodnoty maximální stimulace v přítomnosti a nepřítomnosti antagonistu, a zjišťuje se zdánlivá disociační konstanta antagonistu H_2 -receptoru, označovaná pA_2 .

Ze zjištěných výsledků vyplývá, že sloučeniny z příkladů 4, 5, 6 a 7 mají hodnoty pA_2 vyšší než 5,7.

P R E D M Ě T V Ý N Á L E Z U

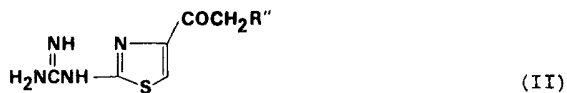
Způsob výroby 2-guanidino-4-thiazolythiazolů obecného vzorce I



ve kterém

R znamená atom vodíku, skupinu $-NH_2$, $-NHR_1$ nebo $-NHCOR_1$, kde R_1 představuje alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku,

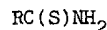
a jejich farmaceuticky upotřebitelných adičních solí s kyselinami, vyznačující se tím, že se sloučenina obecného vzorce II



ve kterém

R'' představuje atom halogenu,

nechá reagovat se sloučeninou obecného vzorce



ve kterém

R má shora uvedený význam,

načež se popřípadě získá sloučenina obecného vzorce I, ve kterém R znamená skupinu $-NH_2$, nechá reagovat s příslušným alkylhalogenidem za vzniku odpovídající sloučeniny, v níž R znamená skupinu $-NHR_1$, kde R_1 má shora uvedený význam, nebo s halogenidem či anhydridem příslušné karboxylové kyseliny za vzniku odpovídající sloučeniny, v níž R znamená skupinu $-NHCOR_1$, kde R_1 má shora uvedený význam, a výsledná sloučenina obecného vzorce I se popřípadě převede reakcí s farmaceuticky upotřebitelnou kyselinou na svoji farmaceuticky upotřebitelnou adiční sůl s kyselinou.