



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

203102

(11) (52)

(51) Int. Cl.³
C 07 D 275/02

(22) Přihlášeno 21 07 76
(21) (PV 4840-76)
(32)(31)(33) Právo přednosti
od 31 07 75 (31969/75)
Velká Británie

(40) Zveřejněno 31 03 80

(45) Vydáno 15 12 83

(72) Autor vynálezu

WHITE GEORGE RAYMOND, HARPENDEN, DURANT GRAHAM JOHN,
GANELLIN CHARON ROBIN, WELWYN GARDEN CITY a HESSELBO TORBEN,
NORTH BERWICK (VELKÁ BRITÁNIE)

(73) Majitel patentu

SMITH KLINE & FRENCH LABORATORIES LIMITED, WELWYN GARDEN CITY
(VELKÁ BRITÁNIE)

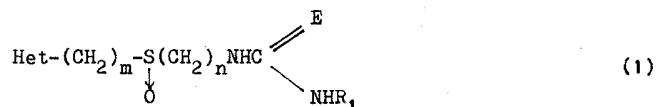
(54) Způsob přípravy thiazolylových sloučenin

1

Tento vynález se týká způsobu přípravy thiazolylových farmakologicky účinných látek.

Thiazolylové sloučeniny připravené způsobem podle vynálezu jsou antihistaminově účinné látky blokující H_2 -receptory nebo se v živočišném těle na takové látky převádějí. Tyto sloučeniny mohou být také ve formě adičních solí s kyselinami, ale pro jednoduchost se popisuje způsob přípravy sloučenin ve formě volné báze. H_2 -receptory histaminu nejsou blokovány 2-[(2-dimethylaminoethyl-p-methoxybenzyl)amino]pyridinem (mepyraminem) a typickými antihistaminiky, jsou však blokovány N-methyl-N'-[4-(4-imidazolyl)butyl]thiomocovinou (buriamidem), viz Black a spol., Nature 236, 385 (1972). Antihistaminově účinné látky blokující H_2 -receptory jsou vhodné k inhibici vylučování žaludečních kyselin, jako protizánětlivá činidla i jako činidla působící na kardiovaskulární systém.

V britském patentovém spise 1 421 999 se popisuje a chrání způsob přípravy sulfoxidů obecného vzorce 1,



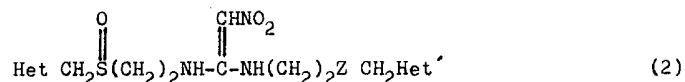
kde znamená

Het pětičlenný nebo šestičlenný heterocyklický kruh, jako je kruh imidazolový, pyridinový, thiazolový, isothiazolový, oxazolový, isoxazolový, pyrazolový, triazolový, thiadiazolový, pyrimidinový, pyrazinový nebo pyridazinový, popřípadě substituovaný nižší alkylou skupinou, trifluormethylovou skupinou, hydroxylovou skupinou, halogenem nebo aminoskupinou,

- m 1 nebo 2,
 n 2 nebo 3, přičemž součet m + n je 3 nebo 4,
 E kyslík, síru nebo skupinu NR₂
 R₁ vodík nebo nižší alkylovou skupinu a
 R₂ vodík, nitroskupinu, kyanovou skupinu, alkylsulfonylovou nebo arensulfonylovou skupinu,

Nyní se zjistilo, že některé další sloučeniny ze skupiny sulfoxidů nezahrnutých do rozsahu sloučenin obecného vzorce 1 jsou použitelné při inhibování H₂-receptorů histaminu v živočišném těle, a tento vynález se týká způsobu přípravy uvedených látek.

Tento vynález se tedy týká způsobu přípravy sloučenin obecného vzorce 2,



kde znamenají

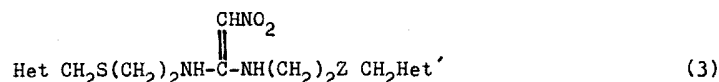
Het a Het' každý thiazolovou skupinu a

Z atom síry nebo skupinu thionylovou (SO).

Způsob podle vynálezu zahrnuje přípravu všech tautomerních forem uvedené thiazolylové sloučeniny, jakož také jejích hydrátů, farmaceuticky vhodných solí a hydrátů farmaceuticky vhodných solí.

S výhodou znamená ve sloučeninách obecného vzorce II Z atom síry.

Sloučeniny obecného vzorce 2 se připravují tak, že se nechá reagovat sloučenina obecného vzorce 3,



kde Het, Het' a Z mají shora uvedený význam,

s oxidačním prostředkem vybraným ze skupiny zahrnující kyselinu peroxybenzoovou, m-chlorperoxybenzoovou, peroxyoctovou a natriummetaperjodát v rozpouštědle obsahujícím vodu při teplotě 0 až 30 °C.

S výhodou se oxidace provádí ve vodě nebo ve vodném roztoku polárního rozpouštědla mísitelného s vodou, jako je vodný aceton.

Sulfoxidy podle vynálezu jsou použitelné při inhibování histaminově účinné látky blokující H₂-receptory v živočišném těle. Jejich účinnost je pravděpodobně podmíněna metabolickou reduktivní konversí sulfoxidů na odpovídající thioethery, které jsou velmi účinnými antihistaminovými látkami blokujícími H₂-receptory. K této konverzi dochází pravděpodobně v tlustém střevě živočicha, kde aktivní redukující činidlo je pravděpodobně obsaženo ve střevní bakteriální flóře.

Se zřetelem na tento mechanismus a různé rozdělovací koeficienty sulfoxidů a odpovídajících thioetherů může být hlavní antagonické působení histaminového H₂-receptoru pozdrženo po značnou dobu po padání sulfoxidů. To je v mnoha případech obzvláště účinný jev a může ho být využito například k vytvoření nepřerušovaného dodávání antihistaminově účinné látky živočišnému organismu ve chvíli, kdy vliv počáteční dávky začne klesat.

Sulfoxidy obecného vzorce 2, kde Z₂ znamená síru, působí jako antihistaminově účinné látky blokující H₂-receptory a zjistilo se, že inhibují vylučování žaludečních kyselin, stimulované histaminem v perforovaných žaludcích krys anesthetizovaných uretanem, a to

v dávkách od 0,5 do 256 mikromol na 1 kg za intravenosní dávky. Farmaceutické přípravky použitelné jako antihistaminové účinné látky blokující H_2 -receptory se mohou vyrábět smícháním sloučeniny obecného vzorce 2 ve formě báze nebo ve formě adiční soli farmaceuticky vhodné kyseliny s farmaceuticky vhodným nosičem nebo ředidlem.

Vynález je blíže popsán dalšími příklady, jimiž však není rozsah vynálezu nijak omezen.

P ř í k l a d 1

1-Nitro-2-[2-(2-thiazolylmethylthio)ethylamino]-2-[2-(2-thiazolylmethylsulfinyl)ethylamino]-ethylen

1-Nitro-2,2-bis-[2-(2-thiazolylmethylthio)ethylamino]ethylen (4,5 g) se přidá za míchání do roztoku molárně ekvivalentního množství metajodistanu sodného (2,3 g) v 1 600 ml vody. Získaný roztok se míchá za teploty místnosti 20 hodin, načež se oddestilováním rozpouštědla a chromatografickým zbytkem na silikagelu získá připravovaná sloučenina ve formě oleje. Struktura produktu zjištěna nukleárně magnetickým rezonančním spektrem (100 MHz) ve 2H_6 -dimethylsulfoxidu, které má tyto rezonance:

thiazol-4-H	kvartet při δ 7,88 a δ 7,70 7,75 a δ 7,59	integrováno, pro 4,0 protony (teorie 4,0 pro- tony
thiazol-5-H		
=CHNO ₂	singlet při δ 6,59	integrováno pro 0,9 protonu, teorie 1 proton
thiazol-CH ₂ -SO	kvartet při δ 4,65 a 4,55	integrováno 1,7 pro- tonu, teorie 2,0 protony
thiazol-CH ₂ -S	singlet při δ 4,17	integrováno pro 0,9 protonu, teorie 1 pro- ton
CH ₂ N CH ₂ N	multiplet při δ 3,7 multiplet při δ 3,5	integrováno 3,8 pro- tonu, teorie 4 proto- ny
SOCH ₂ CH ₂	multiplet při δ 3,1	integrováno 1,9 pro- tonu, teorie 2 pro- tony
SCH ₂ CH ₂	triplet při δ 2,7	integrováno 2,0 pro- tony, teorie 2 pro- tony

P ř í k l a d 2

1-Nitro-2,2-bis[2-(2-thiazolylmethylsulfinyl)ethylamino]ethylen

Do míchaného roztoku metajodistanu sodného (4,58 g) v 1 500 ml vody se vnese 1-nitro-2,2-bis[2-(2-thiazolylmethylthio)ethylamino]ethylen (4,8 g) a reakční směs se míchá 24 hodin za teploty místnosti. Reakční směs se zahustí za sníženého tlaku, extrahuje se chloroform a n-oktanolem, načež se vodný podíl odpaří až na pevný zbytek, který se čistí chromatografickým na tenké vrstvě silikagelu za eluování směsí chloroformu a methanolu 5:1 za

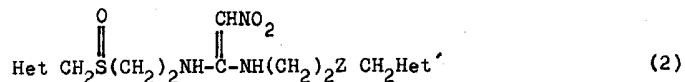
vzniku 1-nitro-2,2-bis-[2-(2-thiazolylmethylsulfinyl)ethylamino]ethyleny. V nukleárně magnetickém rezonančním spektru (100 MHz) produktu v systému $^2\text{H}_6$ -di-ethylsulfoxid/deuterovaný chloroform jsou tyto rezonance:

$\left. \begin{array}{l} \text{thiazol-4-H} \\ \text{thiazol-5-H} \end{array} \right\}$	AB-kvartet při δ 7,87 a 7,56	$\left. \begin{array}{l} \text{integrováno 4,3 pro-} \\ \text{tonu, teorie 4 proto-} \\ \text{ny} \end{array} \right\}$
$=\text{CHNO}_2$	singlet při δ 6,67	integrováno 1,0 protony, teorie 1 proton
thiazol- CH_2 -SO	AB kvartet při δ 4,67 δ 4,50	integrováno pro 4,0 protony, teorie 4,0 protony
$\text{CH}_2\text{N} + \text{HDO}$	multiplet při δ 3,7	integrováno 8,6 protonu, teorie 4 protony
$\text{SOCH}_2\text{-CH}_2$	multiplet při δ 3,1	integrováno 4,2 protonu, teorie 4 protony

Bylo zvláště pozorováno, že spektrum neobsahuje píky odpovídající skupinám thiazol- CH_2 -S- nebo S- CH_2 - CH_2 , které byly zjištěny ve spektru monosulfinylderivátu jako produktu z příkladu 1.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

Způsob přípravy thiazolylových sloučenin obecného vzorce (2),

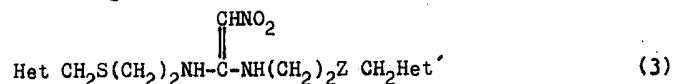


kde znamenají

Het a Het' každý thiazolovou skupinu a

Z atom síry nebo skupinu thionylovou (SO),

vyznačený tím, že se nechá reagovat sloučenina obecného vzorce (3),



kde Het, Het' a Z mají shora uvedený význam,

s oxidačním prostředkem vybraným ze skupiny zahrnující kyselinu peroxybenzoovou, m-chlor-peroxybenzoovou, peroxyoctovou a natriummetaperjodát v rozpouštědle obsahujícím vodu při teplotě 0 až 30 °C.