



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

246052
(11) (B2)

(22) Přihlášeno 04 09 80
(21) {PV 6980-81}

(32) (31) (33) Právo přednosti od 04 09 79
(072517) Spojené státy americké

(40) Zveřejněno 13 02 86

(45) Vydáno 15 12 87

(51) Int. Cl.⁴
C 07 D 285/10
//A 61 K 31/41

(72)

Autor vynálezu

CRENSHAW RONNIE RAY, DEWITT, NEW YORK; ALGIERI ALDO ANTONIO
FAYETTEVILLE, NEW YORK (Sp. st. a.)

(73)

Majitel patentu

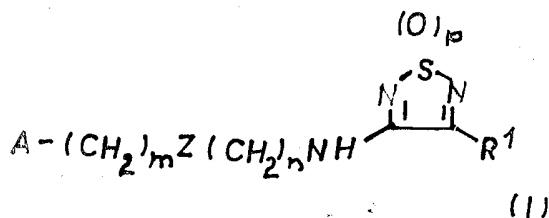
BRISTOL-MYERS COMPANY, NEW YORK, NEW YORK (Sp. st. a.)

(54) Způsob výroby 3,4-disubstituovaných 1,2,5-thiadiazol-1-oxidů
a -1,1-dioxidů

1

Vynález se týká způsobu výroby 3,4-disubstituovaných 1,2,5-thiadiazol-1-oxidů a 1,1-dioxidů, jakož i jejich netoxických, farmaceuticky vhodných solí, hydrátů, solvátů a N-oxidů, kteréžto sloučeniny jsou histaminovými H₂-antagonisty a jsou účinnými inhibitory vyměšování žaludečních kyselin u lidí a zvířat, takže jsou výhodnými léčivy pro léčení vředových onemocnění zažívacího traktu.

Uvedené sloučeniny lze znázornit obecným vzorcem I



kde

p znamená 1 nebo 2,

R¹ znamená hydroxylovou skupinu,

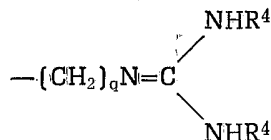
m znamená celé číslo od 0 do 2 včetně,

n znamená celé číslo od 2 do 4 včetně,

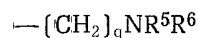
Z znamená síru, kyslík nebo methylenovou skupinu, a

2

A znamená fenylovou, imidazolylovou, thiazolylovou, isothiazolylovou, oxazolylovou, isooxazolylovou, triazolylovou, thiadiazolylovou, oxadiazolylovou, furylovou, thienylovou nebo pyridylovou skupinu, které popřípadě obsahují jeden nebo dva substituenty, z nichž první substituent se volí ze skupiny zahrnující alkylovou skupinu s 1 až 12, s výhodou 1 až 8 atomy uhlíku, hydroxyskupinu, trifluormethylovou skupinu, halogen, aminoskupinu, hydroxymethylovou skupinu, alkoxykupinu s 1 až 12, s výhodou 1 až 8 atomy uhlíku a skupinu vzorce



nebo



a druhý substituent se volí ze skupiny, zahrnující alkylovou skupinu s 1 až 12, s výhodou 1 až 8 atomy uhlíku, hydroxyskupinu, trifluormethylovou skupinu, halogen, aminoskupinu, hydroxymethylovou skupinu,

nu a alkoxy skupinu 1 až 12, s výhodou 1 až 8 atomů uhlíku,

q znamená celé číslo od 0 do 6 včetně, každý ze symbolů R^4 znamená vodík, alkylovou skupinu s 1 až 12, s výhodou 1 až 8 atomů uhlíku, alkenylovou skupinu se 2 až 12, s výhodou 2 až 8 atomů uhlíku, alkinylovou skupinu se 2 až 12, s výhodou 2 až 8 atomů uhlíku, alkanoylovou skupinu s 1 až 12, s výhodou 1 až 8 atomů uhlíku nebo benzoylelovou skupinu, nebo oba symboly R^4 znamenají společně ethylenovou skupinu, a

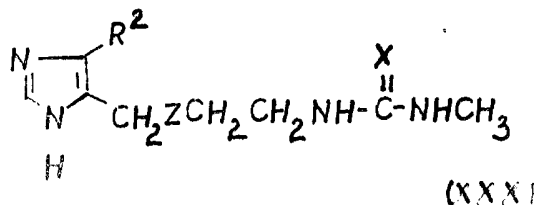
každý ze symbolů R^5 a R^6 znamená nezávisle na druhém symbolu vodík, alkylovou skupinu s 1 až 12, s výhodou 1 až 8 atomů uhlíku, alkenylovou skupinu se 2 až 12, s výhodou 2 až 8 atomů uhlíku, alkinylovou skupinu se 2 až 12, s výhodou 2 až 8 atomů uhlíku, cykloalkylovou skupinu se 3 až 12, s výhodou 3 až 8 atomů uhlíku nebo fenylovou skupinu, přičemž R^5 a R^6 znamenají oba současně cykloalkylovou skupinu se 3 až 12, s výhodou 3 až 8 atomů uhlíku nebo fenylovou skupinu,

nebo symboly R^5 a R^6 znamenají společně s atomem dusíku, na němž jsou vázány, pyrrolidinovou, morfolinovou, piperidinovou, methylypiperidinovou, N-methylypiperidinovou nebo homopiperidinovou skupinu.

Výraz „netoxické, farmaceuticky vhodné soli“ zahrnuje nejen adiční soli s kyselinami, avšak též soli s alkalickými kovy a s kovy alkalických zemin. Bylo zjištěno, že sloučeniny obecného vzorce I vytvářejí soli s kovy jako je draslík, sodík a vápník. Tyto soli pravděpodobně vznikají přemístěním protonu z jednoho z atomů dusíku, přilehlých k thiadiazolovému kruhu, což je však pouze teoretická úvaha, která vynález nikterak neomezuje.

Vynález rovněž popisuje způsob výroby meziproduktů sloučenin obecného vzorce I.

Prvým klinicky účinným antagonistou H_2 -receptorů byl burimamid obecného vzorce XXXa. Inhibuje gastrickou sekreci u zvířat a lidí, avšak orální absorpce je nízká.



(XXXI)

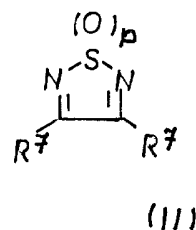
XXXa: $R^2 = H$, $Z = CH_2$, $X = S$ burimamid,
XXXb: $R^2 = CH_3$, $Z = S$, $X = S$ metiamid,
XXXc: $R^2 = CH_3$, $Z = S$, $X = NCN$ cimetidin.

Metiamid (XXXb), další používaný antagonist H_2 -receptorů, je silnější než burimamid a je účinný u lidí při orální aplikaci. Jeho klinická použitelnost je však omezená vzhledem k jeho toxicitě (agranulocytó-

za). Cimetidin (XXXc) je stejně účinným H_2 -antagonistou jako metiamid, aniž vyvolává agranulocytózu, a je od nedávné doby komerčně dostupný jako léčivo proti vředům. Poločas cimetidinu je poměrně krátký, což má za následek nutnost léčebného režimu, zahrnujícího několik denních dávek 200 až 300 mg tablet. Stává proto potřeba protivředových léčiv, která mají delší dobu účinnosti a/nebo jsou silnější než cimetidin.

Vynález zahrnuje též způsob výroby všech možných tautomerních forem, geometrických isomerů, optických isomerů sloučenin obecného vzorce I, jakož i sloučenin obecného vzorce I přítomných v podobě obojetného iontu a též sloučenin těchto forem.

Sloučeniny obecného vzorce I se podle vynálezu připraví tak, že se sloučenina obecného vzorce II



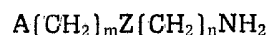
(II)

kde

p znamená 1 nebo 2 a

každý ze symbolů R^7 znamená halogen, alkoxy skupinu s 1 až 12, s výhodou 1 až 8 atomů uhlíku, alkylthioskupinu s 1 až 12, s výhodou 1 až 8 atomů uhlíku, fenoxyskupinu nebo fenylthioskupinu, která popřípadě obsahuje jeden nebo dva substituenty ze skupiny, zahrnující halogen, alkylovou skupinu s 1 až 12, s výhodou 1 až 8 atomů uhlíku, alkoxy skupinu s 1 až 12, s výhodou 1 až 8 atomů uhlíku a nitroskupinu,

nechá v inertním organickém rozpouštědle reagovat s jedním ekvivalentem sloučeniny obecného vzorce XXIII



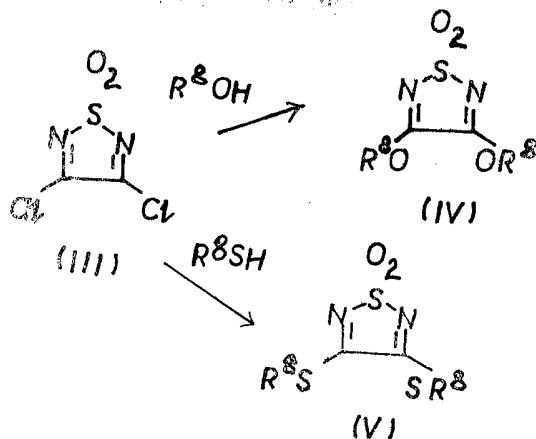
(XXIII)

kde

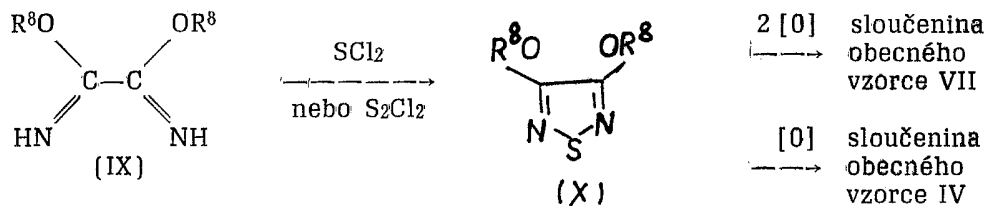
A, Z, m a n mají výše uvedený význam, a získaný produkt se pak nechá reagovat s hydroxidem draselným, lithným nebo sodným, načež se vzniklý produkt popřípadě přemění v netoxickou, farmaceuticky vhodnou sůl, hydrát, solvát nebo N-oxid.

Výchozí sloučeniny obecného vzorce II, kde **p** znamená 2 a každý ze symbolů R^7 znamená chlor, methoxy skupinu nebo ethoxy skupinu, jsou známy; jejich příprava je popsána v časopisu J. Org. Chem. **40**, str. 2743 (1975). Výchozí sloučeniny obecného vzorce II, kde **p** znamená 2 a každý ze symbolů R^7 znamená alkoxy skupinu, alkylthioskupinu, fenoxyskupinu, popřípadě substituovanou fenylthioskupinou nebo substi-

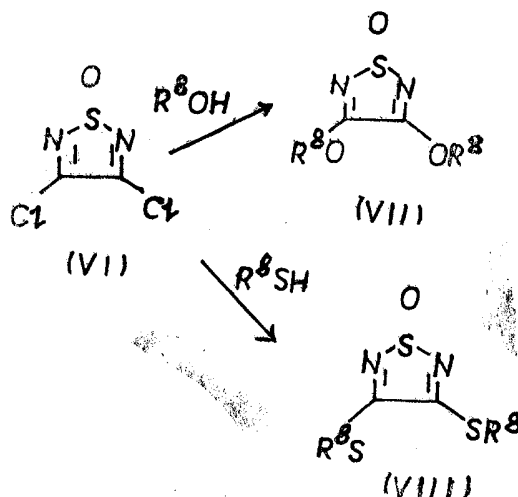
tuovanou fenoxyskupinu (sloučeniny obecných vzorců IV a V) se mohou připravit reakcí dichlorsloučeniny vzorce III s příslušným alkanolem, alkylthiolem, fenolem, thiofenolem, substituovaným fenolem nebo substituovaným thiofenolem za vzniku příslušné sloučeniny obecného vzorce IV nebo V, kde R^3 znamená alkylový, fenylový nebo substituovaný fenylový zbytek, podle schématu:



Reakce se provádí v inertním organickém rozpouštědle, jako je ether, dimethylformamid apod. Je-li reakční složka vzorce R^3OH nebo R^3SH kapalná, jako je například methanol, ethanol, ethylmerkaptan nebo thiofenol, může se reakce provádět v nadbytku této reakční složky jakožto rozpouštědle. Příslušné výchozí látky obecného vzorce II, kde p znamená 1 (sloučeniny obecných vzorců VII a VIII), se mohou připravit stejným způsobem ze sloučeniny obecného vzorce II, kde každý ze symbolů R^7 znamená chlor (sloučenina vzorce VI).



Diimidestery obecného vzorce IX, kde R^8 znamená methylovou, ethylovou, n-propylovou, isopropylovou, n-butylovou a n-pentylovou skupinu, jsou známé a jejich příprava je popsána v časopise Chem. Ber. 107, str. 3121 [1974]. Obdobným postupem je možno připravit příslušné sloučeniny, kde R^8 znamená fenylový zbytek, popřípadě substituovaný alkylovou skupinou, alkoxykupinou, halogenem nebo nitroskupinou. Sloučeniny obecného vzorce X, kde R^8 znamená methylovou nebo ethylovou skupinu, jsou popsány v časopise J. Org. Chem. 40, str. 2749 [1975].



Sloučenina vzorce VI je novou sloučeninou, je však možno ji připravit ze známé sloučeniny 3,4-dihydroxy-1,2,5-thiadiazol-1-oxidu (který se opět připraví postupem popsaným v časopise Org. Prep. Proced. 1, str. 255 [1969]) stejným postupem, jakého se používá pro přípravu sloučeniny vzorce III z 3,4-dihydroxy-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxidu [viz J. Org. Chem. 40, str. 2743 [1975]]. Výchozí sloučeniny obecných vzorců VII a VIII jsou novými sloučeninami, až dosud nepopsanými v literatuře.

Alternativně je možno výchozí sloučeniny obecných vzorců IV a VII připravit reakcí příslušně substituovaného diimidesteru kyseliny šťavelové obecného vzorce IX s chlorem sinitným SCl_2 nebo s chloridem sinitným S_2Cl_2 v inertním rozpouštědle, například dimethylformamidu, za vzniku příslušně 3,4-disubstituovaného 1,2,5-thiadiazolu obecného vzorce X, který se pak oxiduje na příslušný 1-oxid obecného vzorce VII nebo 1,1-dioxid obecného vzorce IV.

V literatuře se uvádí, že 1,2,5-thiadiazolový kruh je citlivý k oxidaci, že oxidace thiadiazolů perkyseleinami je obvykle doprovázena rozrušením kruhu a tvorbou sulfátového iontu, a že pokusy připravit 1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid oxidací základního kruhu kyselinou peroctovou měly za následek rozštěpení kruhu.

Překvapivě bylo zjištěno, že 3,4-disubstituované 1,2,5-thiadiazol-1-oxidy obecného vzorce VII a 1,1-dioxidy obecného vzorce IV je možno snadno připravit v dobrém výťažku oxidací příslušně 3,4-disubstituované

ho 1,2,5-thiadiazolu obecného vzorce X perkyselinou, jako je například kyselina m-chlorperbenzoová, v inertním rozpouštědle, jako je chloroform.

Jako příklad je uvedena příprava 3,4-dimethoxy-1,2,5-thiadiazol-1-oxidu:

K roztoku 50,7 g (25,0 mmolů) (obsah 85 %) kyseliny m-chlor-perbenzoové v 900 mililitrech chloroformu se za míchání při teplotě 20 °C přidá během 3 minut roztok 35,2 g (24,1 mmolů) 3,4-dimethoxy-1,2,5-thiadiazolu [připraveného postupem popsaným v časopisu J. Org. Chem. **40**, str. 2749 (1975)] ve 100 ml chloroformu, přičemž se reakční směs chladí, aby její teplota vzhledem k exotermní reakci nepřestoupila 32 °C. Po míchání reakční směsi 3 hodiny při teplotě místnosti se nadbytek perkyseliny nechá reagovat s dalšími 2,0 g 3,4-dimethoxy-1,2,5-thiadiazolu a reakční směs se míchá 1 hodinu.

Organický roztok se dvakrát extrahuje vždy 300 ml 1% roztoku hydrogenuhličitanu sodného, načež se promyje 250 ml vody, vysuší a odpaří za sníženého tlaku, čímž se získá 47,0 g produktu. Překrystalováním z isopropylalkoholu se získá 34,0 g v záhlaví uvedené sloučeniny. Dalším překrystalováním z isopropylalkoholu se získá analytický vzorek o teplotě tání v rozmezí od 135 do 137 °C.

Analýza pro $C_4H_6N_2O_3S$:

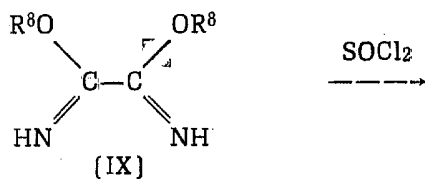
vypočteno:

29,63 % C, 3,72 % H, 17,27 % N, 19,77 % S,

nalezeno:

29,53 % C, 3,75 % H, 17,26 % N, 19,83 % S.

Příprava příslušného 1,1-dioxidu je popsána níže v ilustrativním postupu č. 1.



Ilustrativní postup č. 1

3,4-dimethoxy-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid

Roztok 1,48 g (10,1 mmolů) 3,4-dimethoxy-1,2,5-thiadiazolu (připraveného postupem popsaným v časopisu J. Org. Chem. **40**, str. 2749 [1975]) ve 20 ml chloroformu se během 1 minuty přidá za míchání k roztoku 4,11 g (20,3 mmolů) kyseliny m-chlorperbenzoové (s obsahem 85 %) v 60 ml chloroformu. Směs se míchá 1 hodinu při teplotě místnosti, načež se zahřívá 8 hodin pod zpětným chladičem a pak se opět míchá 1 hodinu při teplotě místnosti. Poté se reakční směs extrahuje vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a vodou, a vzniklá organická fáze se vysuší síranem sodným, zfiltruje a odpaří za sníženého tlaku. Na zbytek se působí methanolem a zfiltrováním se získá 1,03 g produktu. Po překrystalování z methanolu se získá v záhlaví uvedená sloučenina o teplotě tání v rozmezí od 200 do 202 °C.

Analýza pro $C_4H_6N_2O_4S$:

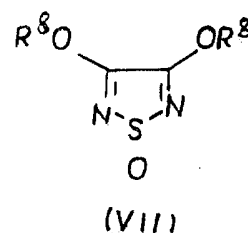
vypočteno:

26,97 % C, 3,39 % H, 15,72 % N, 18,00 % S,

nalezeno:

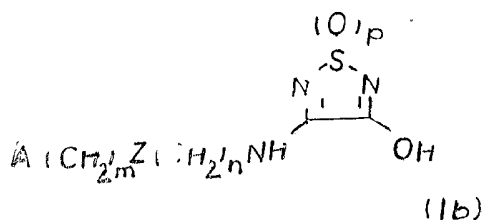
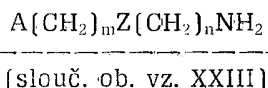
26,82 % C, 3,18 % H, 16,09 % N, 18,00 % S.

Nyní byl nalezen obzvláště výhodný postup, jímž je možno připravit v jediném stupni sloučeninu obecného vzorce VII přímo ze sloučeniny obecného vzorce IX reakcí sloučeniny obecného vzorce IX s thionylchloridem. Tato reakce probíhá podle reakčního schématu



a provádí se v inertním organickém rozpouštědle, jako je methylenchlorid, chloroform apod., při teplotě v rozmezí od asi -20°C do asi 25°C , s výhodou v rozmezí od asi 0°C do asi 10°C . Ačkoliv se tato reakce může provádět bez přídavku zásady jakožto látky reagující s kyselinou, je výhodné přidat přibližně dva ekvivalenty zásady k odstranění kyseliny chlorovodíkové, která vzniká při reakci. Tím se dosáhne vyšších výžitek sloučeniny obecného vzorce VII. Vhodnými zásadami jsou anorganické zásady, jako je uhličitán sodný, uhličitán draselný, hydrogenuhličitán sodný a hydrogenuhličitán draselný, a organické zásady, jako je triethylamin, pyridin apod. Tento postup nejen odstraňuje jeden stupeň, avšak je mnohem ekonomičtější tím, že není při něm nutno použít nákladných oxidačních činidel, jako je kyselina m-chlorperbenzová. Ilustrativní postup č. 2 popisuje přípravu sloučeniny obecného vzorce VII, kde R^8 znamená methylovou skupinu, tímto způsobem.

sloučenina
obecného
vzorce II



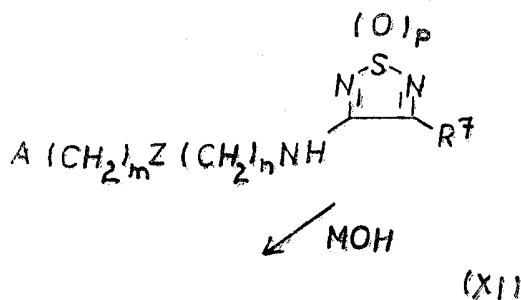
V tomto reakčním schématu znamená symbol M kation kovu, kterým je výhodně K^+ , Li^+ nebo Na^+ . Reakce se provádějí v inertním organickém rozpouštědle, například v methanolu, který je vhodným a snadno dostupným rozpouštědlem. Výše reakční teploty není rozhodujícím parametrem. Většina výchozích sloučenin je dostatečně reaktivní a reakce se s výhodou provádí při teplotě pod teplotou místnosti, například při teplotě v rozmezí 0 až 10°C . U poněkud méně reaktivních sloučenin je vhodné provádět reakci při teplotě místnosti. Někdy je žádoucí, zvýšit následně teplotu reakční směsi (například na 30 až 60°C) k do-

Ilustrativní postup č. 2

3,4-dimethoxy-1,2,5-thiadiazol-1-oxid

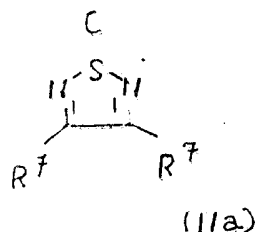
Roztok 4,0 g (34,5 mmolu) dimethylesteru kyseliny diimidštavelové a 5,71 ml (5,58 g; 70,6 mmolu) pyridinu v 8 ml methylenchloridu CH_2Cl_2 se přikape ke studenému roztoku 2,61 ml (4,25 g; 34,7 mmolu) thionylchloridu v 18 ml methylenchloridu CH_2Cl_2 v proudě dusíku takovou rychlostí, že se reakční teplota udržuje v rozmezí od 0°C do 15°C . Reakční směs se pak míchá 20 minut při teplotě místnosti, načež se dvakrát promyje vždy 11 ml vodné 0,055 N kyseliny chlorovodíkové. Vodná fáze se dvakrát extrahuje vždy 20 ml methylenchloridu CH_2Cl_2 a spojené organické fáze se vysuší a odpaří do sucha za sníženého tlaku. Tuhý zbytek se překrystaluje z isopropylalkoholu, čímž se získá 3,0 g v záhlaví uvedená sloučenina o teplotě tání v rozmezí od 137° do 139°C .

Sloučeniny obecného vzorce I se připravují způsobem podle vynálezu z výchozí sloučeniny obecného vzorce II podle níže uvedeného reakčního schématu:



končení reakce. Všechny meziprodukty obecného vzorce XI jsou novými sloučeninami.

Vynález dále popisuje nové výchozí sloučeniny obecného vzorce IIa



kde

každý ze symbolů R^7 znamená odštěpitelný zbytek ze skupiny, zahrnující halogen, alkoxykupinu, alkylthioskupinu, a fenoxyskupinu nebo fenylthioskupinu, které popřípadě obsahují jeden nebo dva substituenty vybrané ze skupiny, zahrnující halogen, alkylovou skupinu, alkoxykupinu a nitroskupinu.

U výhodné podoby sloučenin obecného vzorce IIa znamená každý ze symbolů R^7 alkoxykupinu, fenoxyskupinu nebo substituovanou fenoxyskupinu, a zejména pak znamená každý ze symbolů R^7 methoxykupinu.

Výrazem „netoxická, farmaceuticky vhodná sůl“ se zde rozumí sůl sloučeniny obecného vzorce I s netoxickou, farmaceuticky vhodnou organickou nebo anorganickou kyselinou. Takovéto kyseliny jsou známé a zahrnují kyselinu chlorovodíkovou, bromovodíkovou, sírovou, amidosulfonovou, fosforečnou, dusičnou, maleinovou, fumarovou, jantarovou, šťavelovou, benzoovou, methansulfonovou, ethandisulfonovou, benzensulfonovou, octovou, propionovou, vinnou, citrónovou, kafrsulfonovou apod. Tyto soli se připravují známými postupy. Některé z uvedených sloučenin obecného vzorce I a některé meziproducty výše uvedené tvoří dvojsoli, trojsoli atd. Je nutno zdůraznit, že soli meziproductů nejsou omezeny na soli s netoxickými, farmaceuticky vhodnými kyselinami, jestliže se takových meziproductů nepoužívá samotných jako léčiv.

Bylo zjištěno, že mnohé ze sloučenin obecného vzorce I poutají pevně rozpouštědla, z nichž jsou překrystalovány. V některých případech se zdá, že tyto producty jsou pravými solváty, zatímco v jiných případech tyto producty pouze zadržují cizí rozpouštědlo nebo jsou směsí solvátu s cizím rozpouštědlem. Ačkoliv rozpouštědlo je možno odstranit sušením za zvýšené teploty, mění tento postup často pěkně krystalický product v gumovitou tuhou hmotu. Protože solvatované producty zpravidla měly zcela ostré teploty tání, bylo obvyklou praxí sušit tyto producty při teplotě místnosti. Tam, kde producty zadržovaly rozpouštědlo i po dlouhotrvajícím sušení, bylo množství rozpouštědla určováno například nukleární magnetickou rezonanční analýzou. V některých z níže uvedených příkladů se uvádí množství krystalového rozpouštědla (kde je to vhodné) a analýzy a teploty tání se vztahují na solvatované producty, pokud není jinak uvedeno.

Pro terapeutické použití se farmakologicky účinné sloučeniny, vyrobené způsobem podle vynálezu, budou zpravidla aplikovat v podobě farmaceutického prostředku, obsahujícího jako hlavní účinnou složku alespoň jednu tuto sloučeninu v podobě báze nebo v podobě netoxické, farmaceuticky vhodné adiční soli s kyselinou, společně s farmaceuticky vhodným nosičem.

Tyto farmaceutické producty se mohou aplikovat orálně, parenterálně nebo rektálně v podobě čípků. Je možno použít těchto productů ve velmi rozmanitých farmaceutických formách. Tak například v případě, že se použije tuhého nosiče, je možno prostředek tabletovat, popřípadě vložit v podobě prášku nebo pelet do tobolky z tvrdé želatiny, nebo z něho vyrobit pastilku. V případě, že se použije kapalného nosiče, může být prostředek v podobě sirupu, emulze, tobolky z měkké želatiny, sterilního roztoku pro injekce nebo vodné suspenze nebo suspenze v nevodné kapalině. Farmaceutické prostředky se vyrábějí obvyklými postupy, přiměřenými k získání požadovaného prostředku.

Výhodně obsahuje každá dávkovací jednotka účinnou složku v množství od asi 0,5 miligramu do asi 150 mg, a zejména v množství od asi 2 mg do asi 50 mg. Účinná složka se výhodně podává ve stejných dávkách dvakrát až čtyřikrát denně. Denní dávkovací režim zahrnuje výhodně od 1 mg do asi 660 mg, zejména pak od asi 4 mg do asi 200 miligramů účinné složky.

Bylo dokázáno, že sloučeniny působící na H_2 -receptory opačně než histamin jsou účinnými inhibitory gastrického vyměšování u zvířat a lidí (Brimblecombe a spol., J. Int. Med. Res., **3**, str. 86 [1975]). Klinické vyhodnocení cimetidinu jakožto sloučeniny, působící na H_2 -receptory opačně než histamin, ukázalo, že tato látka je účinným léčivem při léčení vředových onemocnění zažívacího traktu (Gray a spol., Lancet, **1**, str. 8001 [1977]). Jedním ze standardních modelů zvířat pro stanovení gastrické protivyměšovací účinnosti histaminových H_2 -antagonistů je krysa s podvázaným dvanáctníkem. V tabulce I je uvedena velikost gastrické protivyměšovací dávky ED_{50} (v μ molech/kg) některých sloučenin vyrobených způsobem podle vynálezu u krys s podvázaným dvanáctníkem. Stanovení gastrické protivyměšovací účinnosti u krys, již byl na dobu 2 hodin podvázán dvanáctník.

Metoda s podvázáním dvanáctníku krys byla navržena Shayem a spol. (Gastroenterology, **5**, str. 53 [1945]) pro studium perforace vředů na zažívacím traktu; jakmile však tato metoda vešla ve známost, byla rovněž používána pro studium vyměšování žaludečních šťáv u krys (Shay a spol., Gastroenterology, **26**, str. 906 [1954], A. D. Brodie, Am. J. Dig. Dis., **11**, str. 231 [1966]). Tohoto modifikovaného postupu bylo použito k vyhodnocení účinnosti sloučenin, vyrobených způsobem podle vynálezu, proti gastrickému vyměšování.

Použije se samečků krys druhu Long Evans o hmotnosti v rozmezí od 280 do 300 gramů. Pokusná zvířata se umístí jednotlivě v kletkách a nechají se 24 hodin bez potravy, mají však volný přístup k vodě. Při etherové narkóze se středovým řezem do-

sáhne žaludku a bavlněnou nití se podváže dvanáctník. Po uzavření rány se přestane aplikovat ether a zkoušená sloučenina nebo kontrolní vehikulum se aplikuje buď intraperitoneálně, nebo subkutánně v objemu 1 ml/kg. Všechny sloučeniny jsou solubilizovány jedním ekvivalentem kyseliny chlorovodíkové a doplněny na příslušný objem vodou. Pokusná zvířata se opět umístí do klecí, z nichž byly odstraněny láhve s vodou, a po dvou hodinách se usmrtí etherem. Žaludek se vyjme a obsah žaludku, nashro-

mážděný během uvedených dvou hodin, se přenesse do zkumavky pro určení objemu. Titrovatelná kyselost se stanoví titrací vzorku o objemu 1 ml na pH 7,0 0,02 N roztokem hydroxidu sodého za použití automatické byrety a elektrometrického pH-metru (Radiometer). Množství vyloučené titrovatelné kyseliny v mikroekvivalentech se vypočte vynásobením objemu v mililitrech koncentrací kyseliny v miliekvivalentech v 1 litru. Inhibice vylučování kyseliny (v %) se vypočte podle vztahu

$$\text{inhibice vylučování kyseliny (v \%)} = \frac{\text{množství vyloučené kyseliny (u kontroly)} - \text{množství vyloučené kyseliny (po aplikaci zkoumané sloučeniny)}}{\text{množství vyloučené kyseliny (u kontroly)}} \times 100$$

Při pokusech s jednotlivými dávkami se použije alespoň pět krys a pro sestavení křivky, znázorňující závislost odezvy na dávce, se použije alespoň tří různých velikostí dávek. Zprvu se při tomto testu aplikovala zkoumaná sloučenina a kontrolní ve-

hikulum intraperitoneální injekcí. Později však bylo zjištěno, že test je citlivější, použije-li se subkutánních injekcí, a veškeré následné testy byly prováděny subkutánní aplikací. Způsob aplikace jednotlivých sloučenin je uveden v tabulce I.

TABULKA I

Účinek sloučenin, vyrobených způsobem podle vynálezu, na vyměšování žaludeční kyseliny u krysy, již byl na dobu dvou hodin podvázán dvanáctník

Sloučenina z příkladu číslo	Způsob aplikace	ED ₅₀ *) μmoly/kg
1	i. p.	31,1 (11,1 — 82,8)
2	s. c.	33 (8,7 — 141)

Některé ze sloučenin, vyrobených způsobem podle vynálezu, byly též zkoušeny, a projevíly účinnost, na morčatech (test s izolovanou předsíní pravé srdeční komory), a na psech (test se žaludeční sondou, intravenózní aplikace) a Heidenheinův test s orální aplikací. Prvé dva z obou testů byly prováděny postupy, popsány v patentovém spisu USA č. 4 112 234. Heidenheinův test na psu se prováděl postupem podle Grossmana a Konturka, popsáným v časopisu Gastroenterology, **66**, str. 512 (1974).

„Celite“ je chráněná obchodní značka firmy Johns-Manville Products Corporation pro rozsvíkovou zeminu. „Skellysolve B“ je chráněná obchodní značka firmy Skelly Oil Company pro petroletherovou frakci o teplotě varu v rozmezí od 60 do 68 °C, která sestává převážně z n-heptanu.

Výrazem „mřížková chromatografie“ se označuje poměrně nová chromatografická technika, popsaná W. C. Styblem a spol. v časopisu J. Org. Chem., **43**, str. 2 923 až 2 925 (1978). Používá se při ní jemnější práškového chromatografického prostředí a tlaků poněkud vyšších než atmosférický tlak, aby se dosáhlo rychlejšího chromatografického dělení.

V dále uvedených příkladech jsou všechny teplotní údaje uvedeny ve stupních Celsia, a výrazem „ds-dimethylsulfoxid“ se rozumí deuterizovaný dimethylsulfoxid.

Příklad 1

3-hydroxy-4-[2-[(5-methyl-1H-imidazol-4-yl)methylthio]ethylamino]-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid

A. 3-[2-[(5-methyl-1H-imidazol-4-yl)-methylthio]ethylamino]-4-methoxy-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid

Za intenzivního míchání se k suspenzi 2,9 g (11,2 mmolu) 3,4-dimethoxy-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxidu [přípraveného postupem popsáným v časopisu J. Org. Chem. **40**, str. 2 743 (1975)] ve 200 ml methanolu přidá při teplotě místnosti roztok 2,73 g (11,2 mmolu) 2-[(5-methyl-1H-imidazol-4-yl)methylthio]ethylaminu (z dihydrochloridu) [přípraveného postupem podle belgického patentu č. 779 775] ve 25 ml methanolu. Směs se míchá 30 minut, čímž se získá methanolický roztok v záhlaví uvedené sloučeniny.

$R_f = 0,44$ podle chromatografické analýzy na tenké vrstvě [kysličník křemičitý/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2 : \text{CH}_3\text{OH}$ [90 : 10]].

B. 3-hydroxy-4-[2-[(5-methyl-1H-imidazol-4-yl)methylthio]ethylamino]-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid

K methanolickému roztoku produktu z odstavce A., ochlazenému na teplotu 0°C v lázni ledové vody, se přidá roztok 2,10 g [52,5 mmolu] pelet hydroxidu sodného ve 25 ml bezvodého methanolu. Směs se míchá nejprve 2 hodiny při teplotě 0°C , pak 68 hodin při teplotě místnosti, načež se reakční směs zneutralizuje přidáním 8,75 ml [52,2 mmolu] vodného 6,0 N roztoku kyseliny chlorovodíkové a po 10 minutách míchání se odpaří za sníženého tlaku. Zbytek se překrystaluje s 95% ethanolem, čímž se získá surový produkt, který se rozpustí v methanolu, vzniklý roztok se zfiltruje k odstranění chloridu sodného a chromatografuje na 60 g silikagelu s eluováním odstupňovanou směsí methylenchloridu s methanolem. Příslušné frakce se spojí a odpaří za sníženého tlaku, čímž se získá v záhlaví uvedená sloučenina o teplotě tání v rozmezí 263 až 265°C (za rozkladu).

Analýza pro $\text{C}_9\text{H}_{13}\text{N}_5\text{S}_2\text{O}_3$:

vypočteno:

35,64 % C, 4,32 % H, 23,09 % N, 21,13 % S,

nalezeno:

35,56 % C, 4,38 % H, 23,01 % N, 21,13 % S.

Příklad 2

3-[2-[(5-dimethylaminomethyl-2-furyl)-methylthio]ethylamino]-4-hydroxy-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid

A. 3-[2-[(5-dimethylaminomethyl-2-furyl)methylthio]ethylamino]-4-methoxy-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid

Za intenzivního míchání se k suspenzi 1,78 g [10,0 mmolů] 3,4-dimethoxy-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxidu ve 180 ml bezvodého methanolu, který byl ochlazen v lázni ledové vody na teplotu 1°C , přikape během 35 minut roztok 2,14 g [10,0 mmolů] 2-[5-dimethylaminomethyl-2-furyl)methylthio]ethylaminu ve 25 ml bezvodého methanolu. Po 15 minutách při teplotě 0°C vznikne methanolický roztok v záhlaví uvedené sloučeniny.

$R_f = 0,48$ podle chromatografické analýzy na tenké vrstvě [kysličník křemičitý/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2 : \text{CH}_3\text{OH}$ (9 : 1)].

2,0 ml tohoto roztoku se okyselí přidáním 6,0 N roztoku kyseliny chlorovodíkové a odpaří za sníženého tlaku bez zahřívání, čímž se získá v záhlaví uvedená sloučenina v podobě hydrochloridu.

NMR spektrum [100 MHz] v D_2O skýtá tyto rezonance δ :

6,45 (d, 1H),
6,19 (d, 1H),
4,14 (s, 2H),
4,0 (s, 3H),
3,64 (s, 2H),
3,37 (t, 2H),
2,65 (s, 6H),
2,61 (t, 2H).

B. 3-[2-[(5-dimethylaminomethyl-2-furyl)-methylthio]ethylamino]-4-hydroxy-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid

K methanolickému roztoku produktu z odstavce A., ochlazenému na teplotu 0°C v lázni ledové vody, se přidá roztok 2,10 g [52,5 mmolu] pelet hydroxidu sodného ve 25 ml bezvodého methanolu. Směs se míchá nejprve 2 hodiny při teplotě 0°C , pak 68 hodin při teplotě místnosti, načež se reakční směs zneutralizuje přidáním 8,75 ml [52,5 mmolu] vodného 6,0 N roztoku kyseliny chlorovodíkové a po 10 minutách míchání se odpaří za sníženého tlaku. Zbytek se překrystaluje s 95% ethanolem, čímž se získá surový produkt, který se rozpustí v methanolu, vzniklý roztok se zfiltruje, k odstranění chloridu sodného a chromatografuje na 60 g silikagelu s eluováním odstupňovanou směsí methylenchloridu s methanolem. Příslušné frakce se spojí a odpaří za sníženého tlaku, čímž se získá 3,19 g produktu. Překrystalováním z vodného methanolu se získá v záhlaví uvedená sloučenina o teplotě tání v rozmezí 109 až 122°C .

Analýza pro $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}_2$:

vypočteno:

41,61 % C, 5,24 % H, 16,17 % N, 18,51 % S,

nalezeno:

41,59 % C, 5,32 % H, 16,33 % N, 18,81 % S.

(Opraveno vzhledem k 1,15 % H_2O .)

Příklad 3

3-[2-[(2-guanidinothiazol-4-yl)methylthio]ethylamino]-4-hydroxy-1,2,5-thiadiazol-1-oxid

K roztoku 2,91 g [17,9 mmolu] 3,4-dimethoxy-1,2,5-thiadiazol-1-oxidu ve 350 ml methanolu, který byl předem ochlazen lázní ledové vody, se během 30 minut přikape roztok 4,15 g [17,9 mmolu] 2-[2-guanidinothiazol-4-yl)methylthio]ethylaminu v 50 mililitrech methanolu. K reakční směsi se pak přidá roztok 3,58 g [89,5 mmolu] pelet hydroxidu sodného v methanolu. Reakční směs se míchá přes noc při teplotě místnosti, načež se zneutralizuje přidáním 14,9 ml [89,5 mmolu] vodného 6,0 N roztoku kyseliny chlorovodíkové a odpaří za sníženého tlaku, čímž se získá v záhlaví uvedená sloučenina v podobě hydrochloridu.

liny chlorovodíkové a po 10 minutách se odpaří za sníženého tlaku. Tuhý zbytek se tře 2 hodiny se 70 ml vody při teplotě okolí, načež se zfiltruje, čímž se získá produkt. Překrystalováním z vody se získá v záhlaví uvedená sloučenina o teplotě tání v rozmezí od 148 do 151 °C.

Analýza pro $C_3H_{13}N_7O_2S_3$:

vypočteno:

31,11 % C, 3,77 % H, 28,22 % N, 27,69 % S,

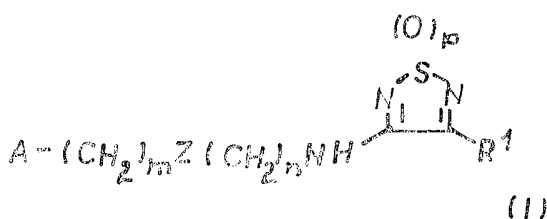
nalezeno:

30,95 % C, 3,76 % H, 28,27 % N, 23,11 % S.

(Opraveno vzhledem k 5,52 % H_2O .)

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

Způsob výroby 3,4-disubstituovaných 1,2,5-imidazoli-1-oxidů a 1,1-dioxidů obecného vzorce I



kde

p znamená 1 nebo 2,

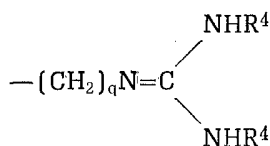
R¹ znamená hydroxylovou skupinu,

m znamená celé číslo od 0 do 2 včetně,

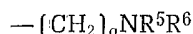
n znamená celé číslo od 2 do 4 včetně,

Z znamená síru, kyslík nebo methylenovou skupinu, a

A znamená fenylovou, imidazolylovou, thiazolylovou, isothiazolylovou, oxazolylovou, isooxazolylovou, triazolylovou, thiadiazolylovou, oxadiazolylovou, furylovou, thienylovou nebo pyridylovou skupinu, které popřípadě obsahují jeden nebo dva substituenty, z nichž první substituent se volí ze skupiny zahrnující alkylovou skupinu s 1 až 12, s výhodou 1 až 8 atomy uhlíku, hydroxyskupinu, trifluormethylovou skupinu, halogen, aminoskupinu, hydroxymethylovou skupinu, alkoxyskupinu s 1 až 12, s výhodou 1 až 8 atomy uhlíku a skupinu vzorce



nebo



a druhý substituent se volí ze skupiny, zahrnující alkylovou skupinu s 1 až 12, s výhodou 1 až 8 atomy uhlíku, hydroxyskupinu, trifluormethylovou skupinu, halogen, aminoskupinu, hydroxymethylovou skupinu a alkoxyskupinu s 1 až 12, s výhodou 1 až 8 atomy uhlíku,

q znamená celé číslo od 0 do 6 včetně,

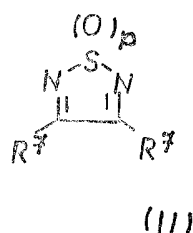
každý ze symbolů R⁴ znamená vodík, alkylovou skupinu s 1 až 12, s výhodou 1 až

8 atomy uhlíku, alkenylovou skupinu se 2 až 12, s výhodou 2 až 8 atomy uhlíku, alkylovou skupinu se 2 až 12, s výhodou 2 až 8 atomy uhlíku, alkanoylovou skupinu s 1 až 12, s výhodou 1 až 8 atomy uhlíku nebo benzoylovou skupinu, nebo oba symboly R⁴ znamenají společně ethylenovou skupinu, a

každý ze symbolů R⁵ a R⁶ znamená nezávisle na druhém symbolu vodík, alkylovou skupinu s 1 až 12, s výhodou 1 až 8 atomy uhlíku, alkenylovou skupinu se 2 až 12, s výhodou 2 až 8 atomy uhlíku, alkylovou skupinu se 2 až 12, s výhodou 2 až 8 atomy uhlíku, cykloalkylovou skupinu se 3 až 12, s výhodou se 3 až 8 atomy uhlíku nebo fenylovou skupinu, přičemž R⁵ a R⁶ neznámají oba současně cykloalkylovou skupinu se 3 až 12, s výhodou 3 až 8 atomy uhlíku nebo fenylovou skupinu,

nebo symboly R⁵ a R⁶ znamenají společně s atomem dusíku, na němž jsou vázány, pyrrolidinovou, morfolinovou, piperidinovou, methylpiperidinovou, N-methylpiperazínovou nebo homopiperidinovou skupinu,

jakež i jejich netoxických, farmaceuticky vhodných solí, hydrátů, solvátů nebo N-oxidů, vyznačující se tím, že se sloučenina obecného vzorce II

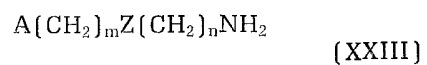


kde

p znamená 1 nebo 2 a

každý ze symbolů R⁷ znamená halogen, alkoxyskupinu s 1 až 12, s výhodou 1 až 8 atomy uhlíku, alkylthioskupinu s 1 až 12, s výhodou 1 až 8 atomy uhlíku, fenoxykupinu nebo fenylothioskupinu, která popřípadě obsahuje jeden nebo dva substituenty ze skupiny, zahrnující halogen, alkylovou skupinu s 1 až 12, s výhodou 1 až 8 atomy uhlíku, alkoxyskupinu s 1 až 12, s výhodou 1 až 8 atomy uhlíku a nitroskupinu,

nechá v inertiálním organickém rozpouštědle reagovat s jedním ekvivalentem sloučeniny obecného vzorce XXIII



kde

A, Z, m a n mají výše uvedený význam,

a získaný produkt se pak nechá reagovat s hydroxidem draselným, lithným nebo sodným, načež se vzniklý produkt popřípadě přemění v netoxickou, farmaceuticky vhodnou sůl, hydrát, solvát nebo N-oxid.