

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

248741
(11) (B2)



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

(22) Přihlášeno 25 04 85
(21) (PV 3042-85)

(32) (31) (33) Právo přednosti od 30 04 84
(605510) Spojené státy americké

(40) Zveřejněno 12 06 86

(45) Vydáno 15 03 88

(51) Int. Cl.⁴
C 07 D 417/04
C 07 D 277/42
C 07 D 249/10
//A 61 K 31/425

(72)

Autor vynálezu

REITER LAWRENCE ALAN, GALES FERRY, CONNECTICUT (Sp. st. a.)

(73)

Majitel patentu

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

(54) Způsob výroby 2-(N-subst.guanidino)-4-heteroarylthiazolů

1

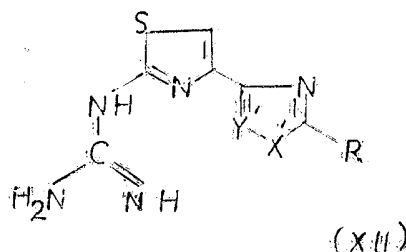
Vynález popisuje nové 2-(N-subst.guanidino)-4-heteroarylthiazoly, v nichž je guanidinoskupina mono-, di- nebo trisubstituovaná a heteroaryllovým substituentem je imidazol-4-yllová nebo thiazol-4-yllová skupina, a způsob jejich výroby. Tyto sloučeniny vykazují účinnost jako antisekretorická činidla, jako antagonisty H_2 -receptorů histaminu nebo/a jako inhibitory ethanolom vyvolaných žaludečních vředů a jsou užitečné k inhibici (tj. k prevenci a léčbě) peptických vředů u savců, včetně člověka.

Chronické žaludeční a dvanáctníkové vředy, které se společně označují jako peptické vředy, představují běžnou chorobu již je možno léčit řadou různých způsobů, včetně diety, chemoterapie a chirurgického zákroku, v závislosti na závažnosti onemocnění. Zvláště cennými terapeutickými činidly pro léčbu překyselení žaludku a peptických vředů jsou antagonisy H_2 -receptorů histaminu, které blokují účinek fyziologicky účinné látky histaminu na H_2 -receptory v těle živočicha a tak inhibují sekreci sloučenin podle vynálezu rovněž inhibují ulceraci vyvolanou u krys ethanolom, dále dokládá klinickou hodnotu popisovaných sloučenin při inhibování žaludečních vředů.

La Mattina a Lipinski v americkém paten-

2

tovém spisu č. 4 374 843, uděleném 22. února 1983, popsali skupinu 2-guanidino-4-heteroarylthiazolových sloučenin užitečných k léčbě žaludeční hyperacidit a peptických vředů, kteréžto sloučeniny odpovídají obecnému vzorci XII



v němž

X' znamená síru nebo skupinu NH,

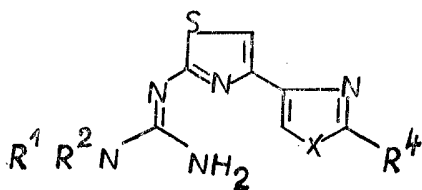
Y' představuje skupinu CH, skupinu CCH₃ nebo atom dusíku a

R znamená atom vodíku, hydroxymethylovou skupinu, alkyllovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, skupinu Ph(CH₂)_x nebo aminoskupinu, která může být popřípadě alkylovaná nebo acylovaná, přičemž Ph představuje fenylovou nebo monosubstituovanou

fenylovou skupinu a x je celé číslo o hodnotě 2 až 4.

V americkém patentovém spisu č. 4 435 396, uděleném shora uvedeným autorem 6. března 1984, jsou popsány 2-guandino-4-(2-subst.amino-4-imidazolyl)thiazoly odpovídající shora uvedenému obecnému vzorci XII, v němž X' znamená atom dusíku, Y' představuje skupinu CH a R znamená aminoskupinu, popřípadě monosubstituovanou nebo disubstituovanou určitými alkylovými nebo fenyalkylovými skupinami, kteréžto sloučeniny jsou užitečné při léčbě peptických vředů.

Vynález popisuje nové 2-(N-subst.guandino)-4-heteroarylthiazoly obecného vzorce I



(I)

ve kterém

X znamená skupinu NH nebo atom síry,

R^1 představuje alkylovou skupinu se 4 až 10 atomy uhlíku, která může mít přímý nebo rozvětvený řetězec, nebo R^1 představuje zbytek vzorce



kde

n je celé číslo o hodnotě 1 až 4,

R^3 je stejné nebo rozdílné a znamenají vždy atom vodíku, fluoru, chloru, bromu či jódu, methylovou skupinu, methoxyskupinu, nitroskupinu, aminoskupinu, hydroxylovou skupinu, kyanoskupinu, skupinu $COOR^5$ nebo $OCOR^5$, kde R^5 znamená alkylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku a

Ar znamená zbytek fenylové, naftyllové, furylové, thienylové, pyridylové, pyrimidinové, thiazolylové nebo imidazolylové skupiny,

R^2 představuje atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, nebo R^1 a R^2 společně s dusíkovým atomem, na který jsou navázány, tvoří pyrrolidinoskupinu, piperidinoskupinu, morfolinoskupinu nebo 4-methylpiperazinoskupinu a

R^4 znamená atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 5 atomy uhlíku, aminoskupinu nebo hydroxymethylovou skupinu, a jejich farmaceuticky upotřebitelné adiční soli s kyselinami.

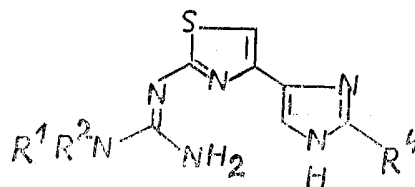
Shora uvedenými počty atomů uhlíku se míní vždy celkový počet atomů uhlíku v da-

né skupině. Uhlíkatý řetězec ve výše zmíněných skupinách může být přímý nebo rozvětvený.

Farmaceuticky upotřebitelnými adičními solemi s kyselinami jsou soli obsahující od 1 do 3 ekvivalentů kyseliny, zejména 1 nebo 2 ekvivalenty. Mezi vhodné kyseliny náležejí, bez jakéhokoli omezení, kyselina chlorovodíková, kyselina bromovodíková, kyselina sírová, kyselina fosforečná, kyselina methansulfonová, kyselina p-toluensulfonová, kyselina maleinová, kyselina fumarová, kyselina jantarová a kyselina citrónová. Přehled těchto solí je uveden například v práci Berge a spol., J. Pharm. Sci., 66, 1—19 (1977).

Vzhledem k jejich snadné přípravě a vysoké antisekretorické účinnosti, antagonistické aktivitě na H_2 -receptory histaminu nebo/a cytoprotektivní účinnosti, jak dokládají testy inhibice vředů vyvolaných ethanollem, jsou výhodnými sloučeninami obecného vzorce I následující látky:

(1) sloučeniny obecného vzorce IX



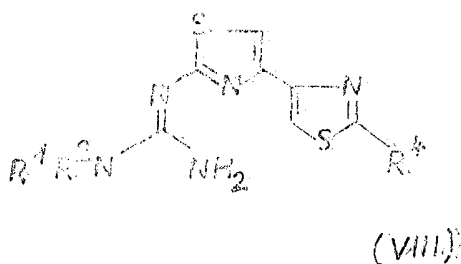
(IX)

ve kterém

R^1 , R^2 a R^4 mají shora uvedený význam.

Zvláště výhodné jsou ty z těchto sloučenin, v nichž R^1 znamená shora uvedenou alkylovou skupinu, zbytek vzorce $(R^3)_2C_6H_3$ nebo $(R^3)_2Ar(CH_2)_n$, kde jeden ze symbolů R^3 znamená atom vodíku a druhý představuje atom vodíku, methoxyskupinu nebo atom chloru a Ar znamená fenylovou, furylovou, thienylovou, pyridylovou nebo naftyllovou skupinu. Zvláště výhodné jsou ty sloučeniny obecného vzorce IX, ve kterém R^1 znamená n-pentylovou, n-hexylovou, n-heptylovou, n-oktylovou, 2-oktylovou, fenylovou, benzylovou, fenylethylovou, fenylpropylovou, fenylbutylovou, 4-chlorbenzylovou, 4-chlorfenylethylovou, 4-chlorfenylpropylovou, 4-methoxybenzylovou, 4-methoxyfenylethylovou, furylmethylovou, thienylmethylovou, 3-pyridylmethylovou, 1-naftylmethylovou nebo 2-naftylmethylovou skupinu, R^2 znamená atom vodíku a R^4 představuje shora zmíněnou alkylovou skupinu, zejména skupinu methylovou.

(2) Sloučeniny obecného vzorce VIII:



ve kterém

R^1 znamená shora uvedenou alkylovou skupinu, zbytek $(R^3)_2C_6H_3$ nebo $(R^3)_2Ar(CH_2)_n$, kde:

Ar představuje zbytek fenylové skupiny; přičemž R^1 znamená s výhodou n-hexylovou, 2-oktylovou nebo benzylovou skupinu; R^2 představuje atom vodíku a

R^4 znamená atom vodíku, methylovou skupinu nebo aminoskupinu.

Vynález dále popisuje farmaceutické prostředky pro inhibici žaludečních vředů u savců, včetně člověka, které sestávají z farmaceuticky přijatelného ředidla či nosiče a sloučeniny obecného vzorce I v množství inhibujícím žaludeční vředy. Kromě toho popisuje vynález způsob inhibování žaludeč-

ních vředů u savců potřebujících takovéto ošetření, který spočívá v tom, že se takovému savci podá sloučenina obecného vzorce I v množství inhibujícím žaludeční vředy.

Nejvýhodnějšími sloučeninami podle vynálezu jsou:

N-[4-(2-methylimidazol-4-yl)thiazol-2-yl]-N'-n-hexylguanidin,

N-[4-(2-methylimidazol-4-yl)thiazol-2-yl]-N'-2-oktylguanidin,

N-[4-(2-methylimidazol-4-yl)thiazol-2-yl]-N'-benzylguanidin,

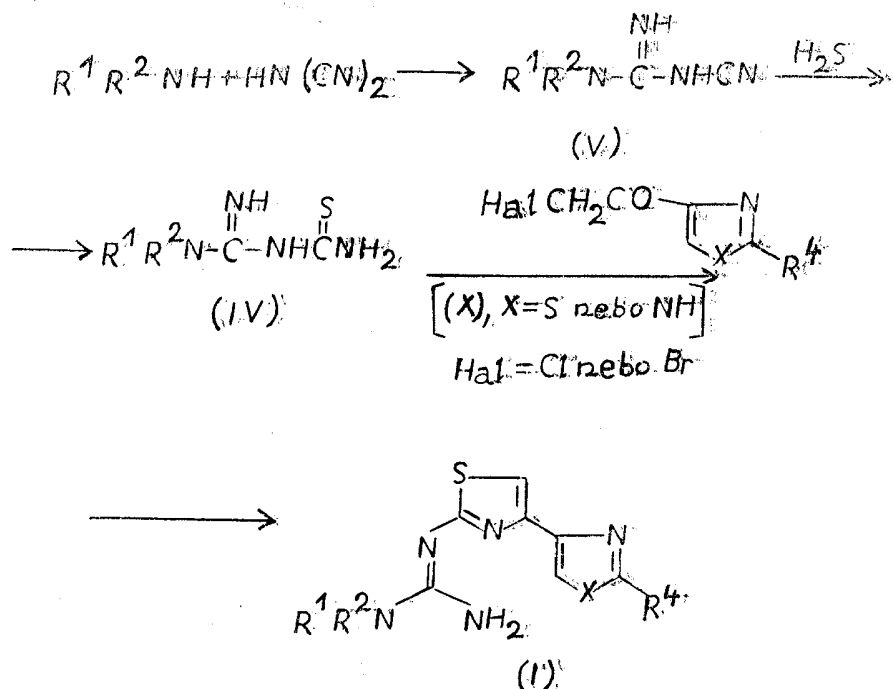
N-[4-(2-methylimidazol-4-yl)thiazol-2-yl]-N'-(2-furylmethyl)guanidin,

N-[4-(2-methylimidazol-4-yl)thiazol-2-yl]-N'-(2-thienylmethyl)guanidin

a adiční soli shora uvedených sloučenin s kyselinami.

2-(N-subst.guanidino)-4-(imidazol-4-yl)-thiazoly a 2-(N-subst.guanidino)-4-(thiazol-4-yl)thiazoly podle vynálezu, odpovídající obecnému vzorci I, se připravují například postupem podle následujícího reakčního schématu 1:

Schéma 1



Způsob výroby sloučenin obecného vzorce I, spočívající v reakci sloučeniny obecného vzorce IV se sloučeninami obecného vzorce X je vlastním předmětem vynálezu.

V prvním reakčním stupni schématu 1 se připravují N-kyanguanidínové deriváty obecného vzorce V reakcí zhruba ekvimolárních množství příslušného aminu a dikyanimidu za použití metody, které již popsali Curd a spol., J. Chem. Soc., 1630 (1948) a Redmon a Nagy v americkém patentovém spisu č. 2 455 807. Obvykle se postupuje tak, že se reakční složky zahřívají v přítomnosti polárního organického rozpouštědla, například alkanolu s 1 až 4 atomy uhlíku, vody nebo jejich směsí, s výhodou v přítomnosti n-butanolu, na teplotu od 40 do 120 °C, s výhodou k varu rozpouštědla pod zpětným chladičem. Vzniklý N-kyanguanidin se pak izoluje, například ochlazením reakční směsi, odstraněním vysrážených solí filtrací a odpařením filtrátu.

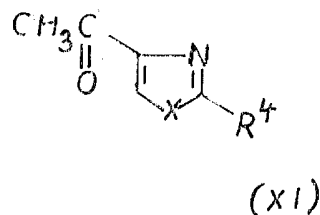
Intermediární guanylthiomočoviny obecného vzorce IV se získávají reakcí příslušného N-kyanguanidinu se sirovodíkem. Tato reakce se běžně provádí v přítomnosti polárního organického rozpouštědla, jako alkanolu s 1 až 4 atomy uhlíku, acetonu, ethylacetátu nebo dimethylsulfoxidu, přičemž výhodným rozpouštědlem je methanol. Typicky se reakce uskutečňuje v přítomnosti sekundárního aminu, výhodně diethylaminu. Reakci je možno provádět za atmosférického tlaku nebo za zvýšeného tlaku, například za tlaku 0,3 až 1 MPa, a při teplotě pohybující se zhruba od 10 do 100 °C, s výhodou od 25 do 80 °C. Je pochopitelné, že provádí-li se reakce při vyšší teplotě ve shora uvedeném výhodném rozmezí, je reakční doba kratší a naopak při nižší teplotě je nutno reakční dobu prodloužit. Produkt se obvykle izoluje jednoduchým odpařením rozpouštědla. V četných případech je takto získaný surový produkt dostatečně čistý pro použití v následujícím reakčním stupni. Alternativně pak lze surový produkt vyčistit, například sloupcovou chromatografií.

Ve třetím reakčním stupni schématu 1 se N-subst.guanylthiomočovina obecného vzorce IV nechá reagovat s molekulvalentním množstvím intermediárního 2-(R⁴-substituovaného)-4-halogenacetylthiazolu nebo 2-(R⁴-substituovaného)-4-halogenacetylthiazolu obecného vzorce X. I když halogenem ve shora zmíněných sloučeninách může být jak chlor, tak brom, je nicméně následně zmíněný halogen obecně výhodnější.

Reakce se provádí v přítomnosti inertního organického rozpouštědla, jako tetrahydrofuranu, nižšího alkanolu, jako methanolu, ethanolu či isopropanolu, nižšího alkylketonu, jako acetonu nebo methylethylketonu dimethylsulfoxidu nebo dimethylformamidu. Výhodnými rozpouštědly jsou aceton a dimethylformamid. Výhodná teplota pro přípravu sloučenin obecného vzorce I

podle vynálezu shora popsanou reakcí se pohybuje zhruba od 20 do 120 °C, zejména zhruba od 50 do 60 °C. Výsledná sloučenina obecného vzorce I se pak izoluje o sobě známým způsobem, například ochlazením reakční směsi k vyloučení sraženiny, odpařením rozpouštědla nebo přidáním nerozpouštědla, jako ethyletheru, přičemž se získá žádaný produkt ve formě hydrobromidu. Tento hydrobromid se snadno převede na volnou bázi standardním postupem za použití neutralizace a extrakce. K získání jiných farmaceuticky upotřebitelných adičních solí s kyselinami se volná báze vyjme organickým rozpouštědlem a přidá se buď jeden ekvivalent, nebo alespoň dva ekvivalenty kyseliny podle toho, jaká sůl je žádána. Vzniklá sůl se pak izoluje filtrací, zahuštěním nebo přidáním nerozpouštědla, nebo kombinací těchto postupů.

Intermediární 2-(R⁴-substituované)-4-bromacetylthiazoly a odpovídající 4-bromacetylthiazoly obecného vzorce X se připravují reakcí příslušného 4-acetylderivátu obecného vzorce XI



s elementárním bromem v přítomnosti bromovodíku dobře známými postupy halogenace methylketonů. Typicky se postupuje tak, že se zhruba ekvimolární množství ketonu vzorce XI, rozpuštěného ve 48% vodném bromovodíku, a bromu uvedou do styku při teplotě místnosti nebo při teplotě pohybující se v blízkosti této teploty, a směs se pak k dokončení reakce 2 až 6 hodin zahřívá na 60 až 80 °C. Vzniklý bromacetylthiazol obecného vzorce X se pak izoluje standardními metodami, například odpařením reakční směsi. Čištění surového produktu se rovněž provádí standardními extrakčními a krystalizačními technikami.

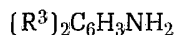
Příslušné intermediární 4-chloracetylthiazoly a 4-chloracetylthiazoly obecného vzorce X, kde Hal znamená chlor, se rovněž připravují z odpovídající sloučeniny obecného vzorce XI, obvykle reakcí se sulfurylchloridem. Sloučenina obecného vzorce XI se rozpustí v methylenchloridu, do roztoku se uvede plynný chlorovodík a pak se popřípadě přidá methanol k rozpuštění vysráženého hydrochloridu. Při teplotě místnosti se potom přidá ekvimolární množství sulfurylchloridu a vzniklý chlorketon se izoluje standardním způsobem.

Výchozí acetylthiazoly obecného vzorce

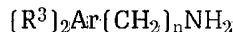
XI, ve kterém X znamená atom síry, se získají například reakcí 1-brom-2,3-butanediolu s thiomocovinou nebo thioamidem obecného vzorce R^4CSNH_2 , přičemž reakční složky se používají v ekvimolárních množstvích. Typicky se tato reakce provádí v inertním rozpouštědle, například v ethanolu nebo isopropanolu, při teplotě od 20 do 80 °C, s výhodou při teplotě místnosti. Produkt obecného vzorce XI se izoluje standardními metodami známými v daném oboru.

Výchozí acetylimidazoly obecného vzorce XI, v němž X znamená skupinu NH, se připraví například metodami, které popsali La Mattina a Lipinski v americkém patentovém spisu č. 4 374 843.

Výchozí alkylaminy obecného vzorce R^1R^2NH jsou komerčně dostupné. Potřebné výchozí anilínové deriváty obecného vzorce

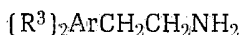


a aralkylaminy obecného vzorce

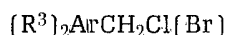


jsou buď komerčně dostupné, nebo se připravují metodami známými v daném oboru. Ty aralkylaminy, v nichž n má hodnotu 1, se připravují například redukcí odpovídajícího nitrilu vodíkem v přítomnosti katalyzátoru na bázi ušlechtilého kovu, nebo redukcí hydridem alkalického kovu, jako lithiumpaladiumhydridem. Oba tyto typy redukce jsou známé.

Příslušné aralkylaminy obecného vzorce

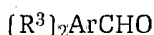


je možno připravit řadou známých metod, například reakcí odpovídajícího halogenmethylderivátu obecného vzorce

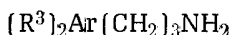


s kyanidem sodným za vzniku intermediárního arylacetonitrilu, který se pak shora popsanými metodami hydrogenuje na žádaný 2-arylethylamin.

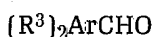
Reakcí příslušného aldehydu obecného vzorce



nebo jeho acetalu s esterem 2-kyanoctové kyseliny a následující hydrolýzou a dekarboxylací se získá intermediární 3-arylakrylonitril, který je možno postupně redukovat na odpovídající amin vzorce

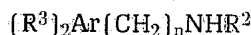


4-Arylbutylaminy se připravují například z příslušného aldehydu obecného vzorce



reakcí s Wittigovým činidlem připraveným z 3-brompropionové kyseliny, již se získá odpovídající 4-aryl-3-butenová kyselina, která se pak redukuje na odpovídající 4-arylmáseľnou kyselinu. Tato kyselina se převede na amid, který se hydrogenuje, například hydridem kovu, za vzniku žádaného 4-arylbutylaminu.

Sekundární aminy obecného vzorce



ve kterém

R^2 znamená alkylou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, se připravují alkylací odpovídajícího primárního aminu, prováděnou známými metodami, například reakcí s alkylhalogenidy či alkylsulfáty, v nichž alkylová část obsahuje vždy 1 až 4 atomy uhlíku, nebo katalytickou hydrogenací příslušné Schiffovy báze obecného vzorce například



Do rozsahu vynálezu spadají rovněž farmaceuticky upotřebitelné adiční soli nových sloučenin obecného vzorce I s kyselinami. Tyto soli se snadno připraví tak, že se příslušná volná báze uvede do styku s vodou minerální nebo organickou kyselinou buď ve vodném roztoku nebo ve vhodném organickém rozpouštědle. Pevnou sůl je možno získat vysrážením nebo odpařením rozpouštědla. Zvláště výhodnými solemi jsou hydrochlorid a dihydrochlorid.

Antitumorální upotřebitelnost sloučenin obecného vzorce I u savců, včetně člověka, demonstruje jejich antisekretorická účinnost, antagonisující působení na H_2 -receptory histaminu nebo/a inhibice vředů vyvolaných u krys ethanolom, jak je detailněji popsáno níže. K inhibici (prevenci nebo léčbě) žaludečních vředů u savců se produkty podle vynálezu podávají řadou běžných aplikačních cest, včetně aplikace orální a parenterální. S výhodou se popisované sloučeniny podávají orálně. Obecně se tyto látky budou podávat orálně v denních dávkách zhruba od 0,1 do 20 mg/kg tělesné hmotnosti pacienta, s výhodou zhruba od 0,2 do 2,5 mg/kg, přičemž tuto dávku je možno aplikovat jednorázově nebo v několika dílčích dávkách. Je-li žádoucí podání parenterální, je možno tyto sloučeniny aplikovat v celkových denních dávkách pohybujících se zhruba mezi 0,1 a 1,0 mg/kg tělesné hmotnosti pacienta. Je pochybitelné, že se nutně vyskytnou určité modifikace tohoto dávkování, záležející na rozhodnutí ošetřujícího lékaře, které budou záviset na stavu ošetřovaného pacienta a na konkrétní použité sloučenině.

Látky podle vynálezu se aplikují samotné nebo v kombinaci s farmaceuticky upo-

třebitelnými nosiči či ředidly, a to buď v jednorázové dávce, nebo ve vícenásobných dávkách. Mezi vhodné farmaceutické nosiče náleží inertní ředidla nebo plnidla, sterilní vodné roztoky a různá organická rozpouštědla. Farmaceutické prostředky vyrobené kombinováním nových sloučenin obecného vzorce I nebo jejich solí s farmaceuticky upotřebitelnými nosiči se snadno aplikují v široké paletě lékových forem, jako jsou tablety, prášky, kapsle, pastilky, sirupy apod.

Tyto farmaceutické prostředky mohou popřípadě obsahovat ještě další přísady, jako aromatické látky, pojidla a různé další pomocné látky. Tak k orálnímu podání se používají tablety obsahující různé pomocné látky, jako citronan sodný, spolu s různými desintegračními činidly, jako jsou škrob, alginová kyselina a určité komplexní silikáty, a spolu s pojidly, jako jsou polyvinylpyrrolidon, sacharosa, želatina a arabská guma. Při výrobě tablet se kromě toho často používají kluzné látky, jako stearat hořečnatý, laurylsulfát sodný a mastek. Pevné prostředky obdobného typu je možno rovněž používat k plnění měkkých a tvrdých želatinových kapslí. Jako výhodné pomocné látky se v tomto případě používají například laktosa či mléčný cukr a polyethylenglykoly o vysoké molekulové hmotnosti. Jsou-li pro orální aplikaci žádoucí vodné suspenze nebo elixíry, je možno základní účinnou látku kombinovat s různými sladidly nebo aromatickými látkami, barvivy a popřípadě emulgačními či suspenzačními činidly, a s ředidly, jako jsou voda, ethanol, propylenglykol, glycerin nebo jejich směsi.

S výhodou se sloučeniny vyrobené způsobem podle vynálezu aplikují orálně v jednotkových dávkovacích formách, obsahujících vždy příslušné množství účinné látky v kombinaci s farmaceuticky upotřebitelným nosičem nebo ředidlem. Jako příklady těchto jednotkových dávkovacích forem lze uvést tablety nebo kapsle obsahující zhruba 5 až 1000 mg účinné složky, přičemž sloučenina obecného vzorce I reprezentuje zhruba 10 % až 90 % celkové hmotnosti jednotkové dávkovací formy.

K parenterální aplikaci se používají roztoky nebo suspenze sloučeniny obecného vzorce I ve sterilních vodných roztocích, například ve vodném propylenglykolu, v roztocích chloridu sodného, dextrosy, nebo hydrogenuhličitanu sodného.

Tyto dávkovací formy se v případě potřeby vhodně pufrují. Příprava vhodných sterilních kapalných prostředí pro parenterální podání je v daném oboru dobře známa.

Vynález ilustrují následující příklady provedení, jimiž se však rozsah vynálezu v žádném směru neomezuje. Nukleární magnetická rezonanční spektra (NMR) byla měřena za použití roztoků měřených látek

v deuterovaném chloroformu (CDCl_3), deuterovaném methanolu (CD_3OD) nebo deuterovaném dimethylsulfoxidu (DMSO-d_6) a polohy signálů se uvádějí v hodnotách ppm oproti tetramethylsilanu. K označení tvaru signálů se používají následující zkratky:

bs = široký singlet
s = singlet
d = dublet
t = triplet
q = kvartet
m = multiplet

Příklad 1

2-[(N-hexyl-N'-guanidino)-4-(2-methylimidazol-4-yl)thiazol-dihydrochlorid

A. K roztoku 13,08 g (46,05 mmol) 2-brom-1-(2-methylimidazol-4-yl)ethanon-hydrobromidu ve 150 ml acetonu se přidá roztok 10,25 g (50,66 mmol) 1-(n-hexylguanil)thiomocoviny v 50 ml acetonu, směs se 6 hodin zahřívá k varu pod zpětným chladičem a pak se nechá 16 hodin stát při teplotě místnosti.

Směs se další hodinu zahřívá k varu pod zpětným chladičem, pak se ochladí a produkt se shromáždí. Získá se 19,44 g (90 %) žlutého pevného produktu (dihydrobromid), který se rozpustí ve 300 ml vody a přidá se k roztoku 20,59 g (166 mmol) monohydrátu uhličitanu sodného ve 200 ml vody. Po patnáctiminutovém stání se pevný materiál odfiltruje a promyje se vodou. Vlhký pevný materiál se rozpustí ve 400 ml acetonu, roztok se filtrací zbaví nerozpustných podílů a k filtrátu se přidá 8 ml 37% (hmotnost/hmotnost) koncentrované kyseliny chlorovodíkové. Okyselená směs se 1,5 hodiny míchá, pak se zfiltruje a pevný materiál na filtru se vysuší. Získá se 16,31 g nažloutlého produktu, který se rozpustí v 50 ml methanolu. Roztok se vyčerpá aktivním uhlím a zfiltruje se přes křemelinu. Filtrát se zředí isopropyletherem, vyloučená pevná sraženina se odfiltruje a vysuší se. Získá se 11,50 gramů (66 %) žádaného produktu ve formě nažloutlého prášku tajícího při 303 až 305 °C.

Hmotnostní spektrum (m/e): 306 (M^+).

^1H -NMR (DMSO-d_6 , hodnoty δ v ppm):

0,7–1,8 (m, 11H),
2,70 (s, 3H),
3,25 (m, 2H),
7,83 (s, 1H),
8,03 (s, 1H),
8,6 (m, 3H).

Analýza: pro $\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{N}_6\text{S} \cdot 2\text{-HCl}$

vypočteno:

44,32 % C, 6,38 % H, 22,15 % N,

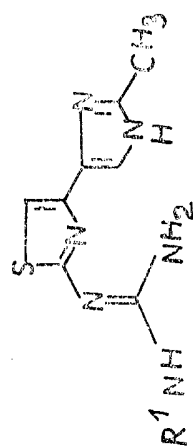
nalezeno:

43,83 % C, 6,29 % H, 21,89 % N.

B. Shora popsaný postup se opakuje s tím, že se použije 114 mg (0,71 mmol) 4-chloracetyl-2-methylimidazolu, 144 mg (0,71 mmol) 1-(n-hexylguanyl)močoviny a 8 mmol chlorovodíku v 7 ml acetonu, a směs se 65 hodin zahřívá k varu pod zpětným chladičem. Získá se žádaný produkt ve formě červenožlutého prášku. Výtěžek činí 36 %.

Příklad 2

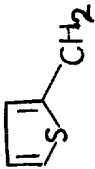
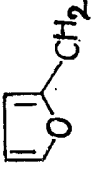
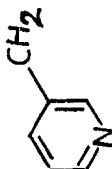
Postupem podle příkladu 1 se za použití vždy příslušné N-substituované guanylthiomočoviny namísto 1-(n-hexylguanyl)thiomočoviny získají sloučeniny následujícího obecného vzorce, ve formě adičních solí s kyselinami:



Tabulka

	R¹	sůl*)	teplota tání [°C]	hmotnost- ní spekt- rum [M⁺]	elementární analýza (%)	
					vypočteno	nalezeno
a.	C₆H₅CH₂	2 HCl (výtěžek 81 %)	306—307 (bílá pevná látka)	312	C: 46,75 H: 4,71 N: 21,81 Cl: 18,40	C: 46,48 H: 4,82 N: 21,94 Cl: 18,04
b.	CH₃(CH₂)₅CH CH₃	2 HCl (výtěžek 68 %)	62—64 (z tetrahydrofuranu)	334	C: 47,16 H: 6,93 N: 20,63	C: 46,76 H: 6,89 N: 20,51
c.	CH₃(CH₂)₄	2 HBr · H₂O	274—276	292	C: 33,06 H: 5,12 N: 17,80	C: 33,47 H: 5,40 N: 17,83
d.	CH₃(CH₂)₃	2 HBr · H₂O	254—256	278	C: 31,45 H: 4,84 N: 18,34	C: 31,57 H: 5,15 N: 18,11
e.	CH₃(CH₂)₅	2 HBr	282—284	306	C: 35,91 H: 5,16 N: 17,94	C: 35,79 H: 5,24 N: 17,93
f.	CH₃(CH₂)₆	2 HBr	280—282	320	C: 37,35 H: 5,43 N: 17,43	C: 37,07 H: 5,42 N: 17,03
g.	CH₃(CH₂)₇	2 HBr	284—286	334	C: 38,72 H: 5,69 N: 16,93	C: 38,30 H: 5,70 N: 16,75

	R ¹	sůl*)	teplota tání (°C)	hmotnost- ní spekt- rum (M ⁺)	elementární analýza (%)	
					vypočteno	nalezeno
h.	CH ₃ (CH ₂) ₈	2 HBr	290—292	348	C: 40,01 H: 5,93 N: 16,47	C: 39,99 H: 6,03 N: 16,49
i.	CH ₃ (CH ₂) ₄ CH CH ₃	2 HBr	208—209	320	C: 37,35 H: 5,43 N: 17,43	C: 37,06 H: 5,26 N: 17,26
j.	CH ₃ (CH ₂) ₅ CH CH ₃	2 HBr · H ₂ O	174—176	334	C: 37,36 H: 5,88 N: 16,34	C: 37,73 H: 5,98 N: 16,59
k.	C ₆ H ₅	2 HBr · 1,5 H ₂ O	70	298	C: 34,51 H: 3,93 N: 17,25	C: 34,72 H: 4,05 N: 17,18
l.	C ₆ H ₅ CH ₂	2 HBr	273—275	312	C: 37,99 H: 3,83 N: 17,72	C: 37,62 H: 3,84 N: 17,48
m.	C ₆ H ₅ (CH ₂) ₂	2 HBr	290—292	326	C: 39,36 H: 4,13 N: 17,21	C: 39,07 H: 4,20 N: 17,04
n.	C ₆ H ₅ (CH ₂) ₃	2 HBr · H ₂ O	264—266	340	C: 39,24 H: 4,65 N: 16,15	C: 39,49 H: 4,59 N: 16,28
o.	C ₆ H ₅ (CH ₂) ₄	2 HBr	259—261	354	C: 41,87 H: 4,69 N: 16,28	C: 41,45 H: 4,81 N: 16,15
p.	4-ClC ₆ H ₄ CH ₂	2 HBr	297—298	346	C: 35,41 H: 3,37 N: 16,52	C: 35,21 H: 3,64 N: 16,29
q.	4-ClC ₆ H ₄ (CH ₂) ₂	2 HBr	268—270	360	C: 36,76 H: 3,66 N: 16,08	C: 36,52 H: 3,96 N: 15,83
r.	4-ClC ₆ H ₄ (CH ₂) ₃	2 HBr	243—245	374	C: 38,04 H: 3,94 N: 15,66	C: 38,01 H: 3,94 N: 15,60

	R ¹	sůl*)	teplota tání (°C)	hmotnost- ní spekt- rum (M ⁺)	elementární analýza (%)	nalezeno
s.	4-CH ₃ OC ₆ H ₄ CH ₂	2 HBr	264—266	342	C: 38,11 H: 4,00 N: 16,67	C: 37,75 H: 4,07 N: 16,56
t.	4-CH ₃ OC ₆ H ₄ (CH ₂) ₂	2 HBr	249—251	356	C: 39,39 H: 4,28 N: 16,22	C: 39,05 H: 4,38 N: 16,01
u.		2 HBr	226—228	318	C: 32,51 H: 3,36 N: 17,50	C: 32,13 H: 3,42 N: 17,03
v.		2 HCl	> 325	302	C: 41,60 H: 4,30 N: 22,40 Cl: 18,89	C: 41,51 H: 4,51 N: 22,25 Cl: 18,74
w.		3 HCl	> 325	313	C: 39,77 H: 4,29 N: 23,19 Cl: 25,16	C: 39,39 H: 4,58 N: 21,94 Cl: 24,80
x.	1-naftylmethyl	2 HBr	298—299	362	C: 43,52 H: 3,85 N: 16,03	C: 43,56 H: 3,92 N: 15,93
y.	2-naftylmethyl	2 HBr	287—289	362	C: 43,52 H: 3,85 N: 16,03	C: 43,64 H: 3,99 N: 16,06

Legenda:

*) soli s kyselinou bromovodíkovou byly připravovány za použití kyseliny bromovodíkové namísto kyseliny chlorovodíkové

Příklad 3

2-(N-n-hexyl-N'-guanidino)-4-(imidazol-4-yl)thiazol-dihydrobromid

(IX, $R^1 = n\text{-C}_6\text{H}_{13}$, $R^2, R^4 = \text{H}$)

K roztoku 511 mg (4,64 mmol) 4-acetyl-imidazolu v 6 ml kyseliny octové se přidá nejprve 1 ml (9 mmol) 48% kyseliny bromovodíkové a pak 741 mg (4,64 mmol) bromu ve 4 ml kyseliny octové. Směs se 4 hodiny míchá při teplotě 50 °C, pak se k ní přidá 938 mg (4,64 mmol) 1-(n-hexylguan-yl)-thiomočoviny a v míchání při 50 °C se pokračuje ještě 20 hodin. Ochlazená reakční směs se zředí acetonem a zfiltruje se. Získá se 735 mg (35 %) sloučeniny uvedené v názvu, ve formě bílého prášku tajícího při 254 až 255 °C.

Hmotnostní spektrum (m/e): 292 (M^+).

^1H -NMR (DMSO- d_6 , hodnoty δ v ppm):

0,7—1,9 (m, 11H),
3,5 (m, 2H),
7,87 (s, 1H),
8,25 (s, 1H),
8,6 (bs, 3H),
9,28 (s, 1H).

Analýza: pro $\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{N}_6\text{S} \cdot 2\text{HBr}$

vypočteno:

34,37 % C, 4,88 % H, 18,50 % N,

nalezeno:

34,24 % C, 5,01 % H, 18,48 % N.

Příklad 4

2-(N-n-hexyl-N'-guanidino)-4-(2-ethylimidazol-4-yl)thiazol-dihydrochlorid

(IX, $R^1 = n\text{-C}_6\text{H}_{13}$, $R^2 = \text{H}$, $R^4 = \text{C}_2\text{H}_5$)

Postup popsáný v předcházejícím příkladu se opakuje s tím rozdílem, že se vyjde z 1,45 g (10,5 mmol) 4-acetyl-2-ethylimidazolu, směs se před přidáním ekvimolárního množství 1-(n-hexylguan-yl)-thiomočoviny 6 hodin míchá při teplotě 50 °C a po tomto přidání pak 20 hodin při teplotě 50 °C. Reakční směs se zahustí ve vakuu sirupovitý zbytek se vyjme acetonem a roztok se ochladí, čímž se získá 1,58 g (31 %) různě pevné látky. Tato látka se rozmíchá s nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného, směs se extrahuje ethylacetátem, extrakty se vysuší, zahustí se a zbytek se vyčistí chromatografií na sloupci silikage-lu. Frakce obsahující produkt se spojí, zahustí se na olejovitý zbytek, který se rozpustí ve 100 ml ethanolu. K roztoku se přidají 2 ml 37% kyseliny chlorovodíkové, směs se odpaří ve vakuu, žlutý pevný odparek se trituruje s acetonem a směs se zfiltruje. Získá se 776 mg (19 %) červenohnědého

práškového produktu o teplotě tání 285 až 287 °C.

Hmotnostní spektrum (m/e): 320 (M^+).

^1H -NMR (DMSO- d_6 , hodnoty δ v ppm):

0,7—2,0 (m, 14H),
3,05 (q, $J = 7\text{Hz}$, 2H),
3,5 (m, 2H),
7,88 (s, 1H),
8,02 (s, 1H),
8,7 (m, 3H).

Analýza: pro $\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{N}_6\text{S} \cdot 2\text{HCl}$

vypočteno:

45,80 % C, 6,66 % H, 21,37 % N,

nalezeno:

45,42 % C, 6,61 % H, 21,10 % N.

Příklad 9

4-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(1-n-hexyl-3-guanidino)thiazol

(VIII, $R^1 = n\text{-C}_6\text{H}_{13}$, $R^2 = \text{H}$, $R^4 = \text{NH}_2$)

A. 2-amino-4-bromacetylthiazol-hydrobromid

K suspenzi 1,11 g (5,0 mmol) 2-amino-4-acetylthiazol-hydrobromidu [připraven z 1-brom-2,3-butandionu a thiomočoviny postupem, který popsali Masaki a spol. v Bull. Chem. Soc. Japan, **39**, 2745 (1966)] v 50 ml kyseliny octové se přidá 5 kapek 48% kyseliny bromovodíkové a 799 mg (5,0 mmol) bromu, a směs se 1 hodinu zahřívá na 60 stupňů Celsia. Vysrážený produkt se odfiltruje a po promytí kyselinou octovou a acetonem poskytne 1,32 g (88 %) slabě červenohnědého prášku, který se bez tání rozkládá při 198 °C.

Hmotnostní spektrum (m/e): 220 (M^+), 222 ($M^+ + 2$).

^1H -NMR (DMSO- d_6 , hodnoty δ v ppm):

4,83 (s, 2H),
8,27 (s, 1H).

Analýza: pro $\text{C}_5\text{H}_5\text{N}_2\text{OSBr} \cdot \text{HBr}$

vypočteno:

19,88 % C, 2,00 % H, 9,28 % N,

nalezeno:

20,33 % C, 2,04 % H, 9,28 % N.

B. Směs 1,316 g (4,35 mmol) 2-amino-4-bromacetylthiazol-hydrobromidu a 880 mg (4,35 mmol) 1-(n-hexylguan-yl)-thiomočoviny ve 44 ml dimethylformamidu se 4 hodiny zahřívá na 60 °C. Ochlazená reakční směs se zahustí ve vakuu na olejovitý odparek, který se zalkalizuje 10% roztokem uhličitanu sodného a extrahuje se ethylacetátem. Vysušený extrakt se zfiltruje, zahustí se ve vakuu a zbytek se dvakrát chromatografu-

je na sloupcích silikagelu, které se vymývají směsí chloroformu a methanolu (9 : 1). Vyčištěný produkt se izoluje odpařením rozpouštědla, vyjme se ethylacetátem a působí se na něj nadbytkem plynného chlorovodíku. Výsledný pevný materiál se shromáždí a promyje se ethylacetátem. Získá se 640 mg (37 %) žádaného produktu ve formě bezbarvého prášku tajícího za rozkladu při 205 až 207 °C.

Hmotnostní spektrum (m/e): 324 (M^+).

1H -NMR (DMSO- d_6 , hodnoty δ v ppm):

0,89 (m, 3H),
1,32 (m, 6H),
1,60 (m, 2H),
3,44 (m, 2H),
7,36 (s, 1H),
7,80 (s, 1H),
8,63 (bs, 2H),
8,92 (bs, 1H).

Analýza: pro $C_{13}H_{20}N_6S_2 \cdot 2 HCl$

vypočteno:

39,29 % C, 5,58 % H, 21,15 % N,

nalezeno:

38,89 % C, 5,56 % H, 21,09 % N.

Příklad 10

2-(1-n-hexyl-3-guanidino)-4-(2-methylthiazol-4-yl)thiazol
(VIII, $R^1 = n-C_6H_{13}$, $R^2 = H$, $R^4 = CH_3$)

A. 2-acetyl-2-methylthiazol-hydrobromid

Isopropanolový roztok 1,13 g (15,0 mmol) thioacetamidu a 2,47 g (15,0 mmol) 1-brom-2,3-butanedionu se 10 dnů míchá při teplotě místnosti, načež se vysrážený produkt odfiltruje a promyje se isopropanolem. Získá se 0,619 g (18 %) bezbarvého prášku. Po odpaření filtrátu a tritraci pevného zbytku s acetonem se získá 2,329 g (70 %) nažloutlého práškovitého produktu tajícího za sublimace při 200 °C.

Hmotnostní spektrum (m/e): 141 (M^+).

1H -NMR (DMSO- d_6 , hodnoty δ v ppm):

2,60 (s, 3H),
2,78 (s, 3H),
8,42 (s, 1H).

Analýza: pro $C_6H_7NOS \cdot HBr$

vypočteno:

32,44 % C, 3,63 % H, 6,31 % N,

nalezeno:

32,41 % C, 3,71 % H, 6,29 % N.

B. 4-bromacetyl-2-methylthiazol-hydrobromid

K suspenzi 828 mg (3,73 mmol) 4-ace-

tyl-2-methylthiazol-hydrobromidu ve 37 ml kyseliny octové se přidají 4 kapky 48% kyseliny bromovodíkové a 596 mg (3,73 mmol) bromu, a směs se zahřeje na 60 °C. Po tříhodinové reakci při této teplotě se směs nechá zchladnout na teplotu místnosti, naočkuje se krystalem autentické látky a nechá se přes noc stát. Vysrážený produkt se shromáždí promyje se kyselinou octovou a vysuší se. Získá se 1,01 g (90 %) hnědých krystalů o teplotě tání 187 až 189 °C.

Hmotnostní spektrum (m/e): 219 (M^+), 221 ($M^+ + 2$).

1H -NMR (DMSO- d_6 , hodnoty δ v ppm):

2,77 (s, 3H),
4,82 (s, 2H),
8,30 (s, 1H).

Analýza: pro $C_6H_6NOSBr \cdot HBr$

vypočteno:

23,94 % C, 2,34 % H, 4,65 % N,

nalezeno:

23,71 % C, 2,30 % H, 4,51 % N.

C. Směs 960 mg (3,19 mmol) 4-bromacetyl-2-methylthiazol-hydrobromidu, 645 mg (3,19 mmol) 1-(n-hexylguanil)thiomocoviny a 32 ml dimethylformamidu e 4 hodiny zahřívá na 60 °C. Ochlazená směs se zředí ethyletherem a vyloučená sraženina se shromáždí. Získá se 801 mg (52 %) špinavě bílého prášku, který po překrystalování poskytne 332 mg (21 %) produktu o teplotě tání 160 až 162 °C.

Hmotnostní spektrum (m/e): 323 (M^+).

1H -NMR (DMSO- d_6 , hodnoty δ v ppm):

0,7–2,0 (m, 11H),
2,75 (s, 3H),
3,43 (m, 2H),
7,60 (s, 1H),
7,98 (s, 1H),
8,55 (bs, 2H),
8,90 (bs, 1H).

Analýza: pro $C_{14}H_{24}N_5S_2 \cdot 2 HBr$

vypočteno:

34,64 % C, 4,78 % H, 14,43 % N,

nalezeno:

34,26 % C, 4,68 % H, 14,28 % N.

Příklad 11

Účinnost na potlačování sekrece žaludeční kyseliny

Účinnost sloučenin podle vynálezu na potlačování sekrece žaludeční kyseliny se zjišťuje na bdících psech s Heidenhainovou kapsou, kteří byli ponecháni přes nos 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 žaludeční kapsy. Od počátku infuze pentagastrinu se ve třicetiminutových intervalech shromažďují žaludeční šťávy, jejich objem se měří 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 0,1 N hydroxidem sodným za použití automatické byrety a pH-metru se skleněnou elektrodou (Radiometer).

Za 90 minut po zahájení infuze pentagastrinu se intravenózně podá buď testovaná látka nebo nosné prostředí, a to v dávce 2 mg/kg nebo nižší. Antisekretorická účinnost na vylučování žaludeční kyseliny se vypočte porovnáním nejnižší sekrece kyseliny po aplikaci testované látky s průměrnou sekrecí kyseliny bezprostředně před podáním testované látky.

Produkty **f**, **g**, **n** a **o** z příkladu 2 při orálním podání v dávce 2 mg/kg inhibují sekreci žaludeční kyseliny nejméně z 24 %. Výhodné produkty z příkladu 1^{*)} a produkty **a**^{*)}, **b**^{*)}, **c**, **j**, **l** a **m** z příkladu 2 (*^{*)} = testovány jako dihydrobromidy) inhibují ve stejné nebo nižší dávce žaludeční sekreci nejméně ze 64 %. Sloučenina z příkladu 1, testovaná ve formě dihydrobromidu, inhibuje při intravenózním podání v dávce 0,1 mg/kg žaludeční sekreci z 58 %.

Příklad 12

Antagonistická účinnost na H₂-receptory histaminu

Antagonistická účinnost sloučenin podle vynálezu na H₂-receptory histaminu se zjišťuje následujícím způsobem.

Morčata se rychle usmrtí ranou do hlavy a z jejich srdce se vyjme pravá předsíň, která se isometricky suspenduje v tkáňové lázni [10 ml okysličeného (95 % O₂, 5 % CO₂) 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 tahy předsíně, a to za použití převaděče silových posunů spojeného s kardiotačem a polygrafickým záznamovým zařízením (Grass). Po získání křivky závislosti odpovědi na aplikované dávce histaminu se lázeň s každou předsíní několikrát propláchne čerstvým puforem a počet tahů předsíně za jednotku času se reekvilibruje 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 H₂-receptoru, označovaná pA₂.

Sloučenina z příkladu 1^{*)} a produkty **a**^{*)}, **b**^{*)}, **c**, **f**, **g**, **j** a **l** až **o** z příkladu 2 mají hodnoty pA₂ nejméně 6,9. Výhodné sloučeniny z příkladu 1 a produkty **a**^{*)}, **b**^{*)}, **f**, **j**, **l**, **m** a **n** z příkladu 2 mají hodnoty pA₂ nejméně 7,2 [látky označené *) testovány jako dihydrobromidy].

Příklad 13

Inhibice ethanolem vyvolané ulcerace u krysy

Antiulcerační aktivita produktů podle vynálezu se zjišťuje pomocí testu ulcerace vyvolané u krysy ethanolem. Při tomto testu se krysám samcům, kteří byli ponecháni přes noc bez potravy, podá nejprve orálně testovaná sloučenina (v dávce 30 nebo 3 mg/kg) nebo voda, a po 15 minutách pak orálně 1,0 ml absolutního ethanolu. Za 1 hodinu po podání ethanolu se zvířata (8 zvířat v každé skupině) usmrtí a jejich žaludky se vyšetří na přítomnost poškození. Po usmrcení se otevře břicho a na pylorus se nasadí hemostatická pinzeta. Do žaludku se pomocí žaludeční sondy vstříkne 6 mililitrů 4% roztoku formaldehydu a jícen se uzavře druhou hemostatickou pinzetou. Žaludek se otevře podél velké křivatury a vyšetří se na přítomnost vředů.

Ke kvantitativnímu vyhodnocení poškození způsobeného ethanolem se používá následující stupnice:

stupeň	stav
1	normálně vyhlížející žaludek
2	poškození velikosti špendlíkové hlavičky
3	2 nebo méně vředů; mohou být přítomna i poškození velikosti špendlíkové hlavičky
4	více než 2 vředy; mohou být přítomna i poškození velikosti špendlíkové hlavičky
5	vředy s krvácením

Pro každou skupinu zvířat se podle následujícího vztahu vypočítá index ulcerace:

index ulcerace = (součet bodových hodnot pro danou skupinu) × (součet vředů v dané skupině) × počet zvířat z dané skupiny, u nichž se vyskytly vředy]

Procentická inhibice ulcerace se vypočítá podle následujícího vztahu:

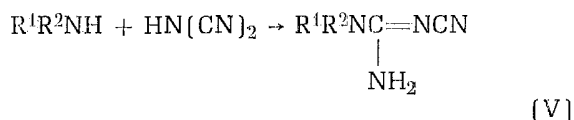
inhibice v % = 100 × [(index ulcerace pro

kontrolní skupinu] — (index ulcerace pro ošetřovanou skupinu)] : (index ulcerace pro kontrolní skupinu)

Při orální aplikaci v dávce 30 mg/kg vykazují sloučenina z příkladu 1 a produkty **a až c, f, j, l, m a o** z příkladu 2 nejméně 77% inhibici ethanolom vyvolané ulcerace. Při aplikaci v téže dávce vykazují sloučeniny **c, f a o** z příkladu 2 90% nebo ještě lepší cytoprotekci. Při orální aplikaci v dávce 3 mg/kg způsobují sloučenina z příkladu 1^a) a produkty **a^a), b^a), f, j a l** z příkladu 2 nejméně 40% inhibici, přičemž sloučeniny z příkladu 1^a) a **2f** způsobují nejméně 48% inhibici [sloučeniny označené ^a) byly testovány jako dihydrobromidy].

Příprava A

Obecná metoda přípravy N-substituovaných 3-kyanguanidínů obecného vzorce V



(i) 1-n-hexyl-3-kyanguanidin (V, $R^1 = n-C_6H_{13}$, $R^2 = H$)

Směs 13,8 g (0,10 mol) n-hexylamin-hydrochloridu, 8,9 g (0,125 mol) dikyanimidu a 75 ml n-butanolu se za zahřívání k varu pod zpětným chladičem 3 hodiny míchá, pak se ochladí, filtrací se zbaví vysrážené soli a filtrát se odpaří na sirupovitý zbytek, který se krystaluje z dioxanu.

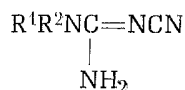
Hmotnostní spektrum (m/e): 169 (molekulární iont).

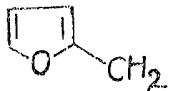
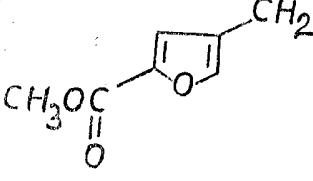
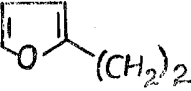
(ii) Shora popsaným způsobem se z odpovídajících aminů obecného vzorce R^1R^2NH připraví následující N-substituované 3-kyanguanidiny obecného vzorce V



R^1	R^2	hmotnostní spektrum molekulární iont (m/e)
n-butyl	H	141
n-pentyl	H	155
n-heptyl	H	183
n-oktyl	H	197
n-nonyl	H	211
2-heptyl	H	183
2-oktyl	H	197
C_6H_5	H	160
$C_6H_5CH_2$	H	175
$C_6H_5(CH_2)_2$	H	188
$C_6H_5(CH_2)_3$	H	201
$C_6H_5(CH_2)_4$	H	217
4- $ClC_6H_4CH_2$	H	208
4- $ClC_6H_4(CH_2)_2$	H	222
4- $ClC_6H_4(CH_2)_3$	H	237
4- $CH_3OC_6H_4CH_2$	H	204
4- $CH_3OC_6H_4(CH_2)_2$	H	218
2-thienylmethyl	H	180
n-hexyl	CH_3	183
$-(CH_2)_5-$		152
1-naftylmethyl	H	224
2-naftylmethyl	H	224
2-furylmethyl	H	164
3-pyridylmethyl	H	175

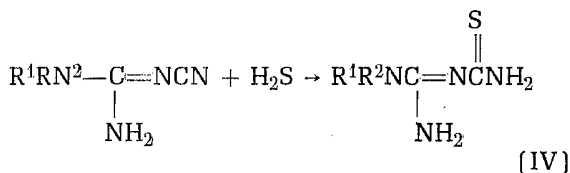
(iii) Shora popsaným způsobem se za použití vždy příslušného aminu obecného vzorce R^1R^2NH a dikyanimidu $[HN(CN)_2]$ získají odpovídající sloučeniny obecného vzorce



R^1	R^2
$CH_3(CH_2)_9$	H
$(CH_3)_2CH(CH_2)_7$	H
$(CH_3)_2CH(CH_2)_5$	CH_3
$CH_3(CH_2)_5C(CH_3)_2$	C_2H_5
$(CH_3)_2CH(CH_2)_2$	$i-C_3H_7$
$CH_3CH(CH_3)(CH_2)_3$	$n-C_4H_9$
2- BrC_6H_4	H
3- $BrC_6H_4CH_2$	CH_3
4- $IC_6H_4(CH_2)_2$	CH_3
2- $CH_3C_6H_4(CH_2)_3$	C_2H_5
3- $NO_2C_6H_4(CH_2)_4$	$n-C_3H_7$
4- $NH_2C_6H_5$	H
3- $HOC_6H_4CH_2$	CH_3
4- FC_6H_4	sek. C_4H_9
4- CNC_6H_4	CH_3
4- $(COOCH_3)C_6H_4$	H
	CH_3
	C_2H_5
	$n-C_3H_7$

Příprava B

Obecné metody přípravy N-substituovaných guanylthiomočovín (IV).



(i) 1-(n-hexylguanyl)thiomočovina (IV,
 $R^1 = n-C_6H_{13}$, $R^2 = H$)

Tento postup je modifikací způsobu, který popsal Kurzer v Org. Syn. Coll. Vol. IV,

str. 502 pro výchozí sloučeninu ($R^1 = R^2 = H$).

Do směsi 4,5 g (0,027 mol) 1-n-hexyl-3-kyanguanidinu, 75 ml methanolu a 0,5 ml diethylaminu se 8 hodin uvádí plynný sirovodík. Výsledná směs se přes noc míchá při teplotě místnosti, pak se do ní znovu uvádí po dobu 6 hodin sirovodík a směs se opět přes noc míchá. V tomto okamžiku svědčí chromatografie vzorku reakční směsi na tenké vrstvě o přítomnosti výchozího materiálu. Do směsi se za varu pod zpětným chladičem ještě 6 hodin uvádí plynný sirovodík a ve varu pod zpětným chladičem se pokračuje přes noc. Rozpouštědlo se odpaří ve vakuu a zbytek se vyčistí velmi rychlou chromatografií na silikagelu za použití směsi chloroformu a methanolu (9 : 1) jako elučního činidla. Získá se 4,49 g žádaného produktu.

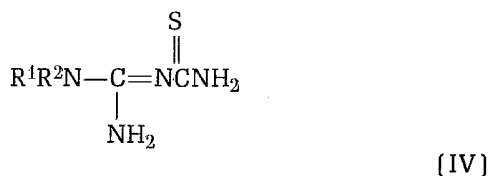
Hmotnostní spektrum (m/e): 202 (M^+).

(ii) Alternativně je možno sloučeniny obecného vzorce IV připravovat metodou, kterou popsali Gutler a Shalit v americkém patentovém spisu č. 4 009 163 (příklad 17), kterou ilustruje následující způsob přípravy 1-(benzylguanyl)thiomočoviny.

K roztoku 6,73 g (38,6 mmol) 1-benzyl-3-kyanguanidinu ve 100 ml methanolu se přidají 2 ml diethylaminu, směs se ochladí na 0 °C a nasytí se plynným sirovodíkem. Studený roztok se přenesse do autoklávu z nerezavějící oceli, autokláv se uzavře a 48 hodin se zahřívá na 80 °C. Výsledná směs se přenesse do baňky, nadbytek sirovodíku se odstraní propláchnutím dusíkem a rozpouštědlo se odpaří ve vakuu. Olejovitý zbytek se vyčistí velmi rychlou chromatografií na silikagelu. Elucí sloupce směsí chloroformu a methanolu (20 : 1) se získá 3,06 gramu produktu ve formě slabě žlutého oleje.

Hmotnostní spektrum (m/e): 209 (M^+).

(iii) Za použití shora uvedených metod se i zbývající 1-substituované 3-kyanguanidiny získané v části (ii) přípravy A převádou na následující N-substituované guanylthiomočoviny obecného vzorce IV:



R ¹	R ²	hmotnostní spektrum molekulární iont (m/e)
n-butyl	H	174
n-pentyl	H	188
n-heptyl	H	216
n-oktyl	H	230
n-nonyl	H	244
2-heptyl	H	216
2-oktyl	H	230
C ₆ H ₅	H	194
C ₆ H ₅ (CH ₂) ₂	H	222
C ₆ H ₅ (CH ₂) ₃	H	236
C ₆ H ₅ (CH ₂) ₄	H	250
4-ClC ₆ H ₄ CH ₂	H	243
4-ClC ₆ H ₄ (CH ₂) ₂	H	256
4-ClC ₆ H ₄ (CH ₂) ₃	H	270
4-CH ₃ OC ₆ H ₄ CH ₂	H	238
4-CH ₃ OC ₆ H ₄ (CH ₂) ₂	H	252
2-thienylmethyl	H	214
n-hexyl	CH ₃	216
—(CH ₂) ₅ —		—

Příprava C

2-hydroxymethyl-4-bromacetylimidazol-hydrobromid

(i) 3-brom-4-ethoxy-3-buten-2-on

Směs 400 ml absolutního ethanolu a 60 ml toluenu se zahřeje k varu pod zpětným chladičem opatřeným Dean-Starkovou jímkou a ze směsi se oddestiluje 20 ml azeotropické směsi. K výslednému ethanolickému roztoku toluenu se přidá 33,0 g (0,2 mol) 3-brom-4-hydroxy-3-buten-2-onu a v zahřívání k varu pod zpětným chladičem se pokračuje ještě 2 hodiny, během kterých doba se za použití Dean-Starkovy jímky odeberou tři podíly vždy po 20 ml směsi ethanolu a toluenu. Reakční roztok se zahustí ve vakuu, čímž se získá 38,6 g (100 %) 3-brom-4-ethoxy-3-buten-2-onu ve formě po-
hyblivého oleje.

¹H—NMR (DMSO-d₆, hodnoty δ v ppm):

8,21 (s, 1H),
4,23 (q, 2H),
2,33 (s, 3H),
1,31 (s, 3H).

(ii) 2-hydroxymethyl-4-acetylimidazol

9,7 g (0,05 mol) 3-brom-4-ethoxy-3-buten-2-onu se spolu s 5,53 g (0,05 mol) hydroxyacetamidin-hydrochloridu suspenduje ve 100 ml acetonu a k této suspenzi se při teplotě 25 °C během 5 minut přidá 11,5 g (0,1 mol) 1,1,3,3-tetramethylguanidinu.

Suspenze se 48 hodin míchá, pak se zfiltruje a filtrát se zahustí ve vakuu na olejovitý zbytek, který po chromatografii na silikagelu, za použití chloroformu jako elučního činidla, poskytne 1,48 g (21 %) 2-hydroxymethyl-4-acetylimidazolu o teplotě tání 147 až 148 °C.

¹H—NMR (DMSO-d₆, hodnoty δ v ppm):

7,73 (s, 1H),
5,46 (velmi široký s, 1H),
4,5 (bs, 2H),
2,4 (s, 3H).

(iii) 1,826 g (0,013 mol) 2-hydroxymethyl-4-acetylimidazolu se rozpustí ve 40 ml 48% kyseliny bromovodíkové a k roztoku se přidá 2,1 g (0,013 mol) bromu. Reakční směs se 2 hodiny zahřívá na 80 °C a pak se zahustí ve vakuu na pevný odparek, který se trituruje s isopropyletherem. Pevný materiál se odfiltruje a po promytí etherem se vysuší. Získá se 2,2 g (56 %) 2-hydroxymethyl-4-bromacetylimidazol-hydrobromidu tajícího za rozkladu při 183 °C.

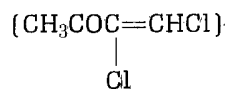
¹H—NMR (DMSO-d₆, hodnoty δ v ppm):

8,8 (s, 1H),
4,8 (s, 2 × 2H).

Příprava D

4-acetyl-2-methylimidazol

(i) 1,2-dichlor-1-buten-3-on

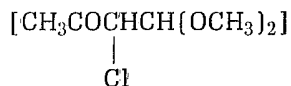


Směs 392 g (5,0 mol) acetylchloridu a 1817 g (18,75 mol) cis,trans-1,2-dichlorethylenu se za bezvodých podmínek ochladí na 0 °C (pevný oxid uhličitý v acetonu), za udržování teploty pod 25 °C se k ní po částech přidá 734 g (5,5 mol) bezvodého chloridu hlinitého a tento chlorid hlinitý se spláchne dalšími 606 g (6,25 mol) 1,2-dichlorethylenu. Po skončení přidávání se chladicí lázeň odstraní a směs se přes noc zahřívá k varu pod zpětným chladičem (50

až 60 °C). Ochlazená reakční směs se vylije na led, organická vrstva se oddělí a vodná vrstva se extrahuje třikrát vždy 500 ml methylenchloridu. K spojeným organickým vrstvám se za intenzivního míchání přidá 450 g chloridu sodného a malé množství vody, které se vyloučí, se odstraní. Organická vrstva se k odstranění anorganických solí zfiltruje přes křemelinu a pak se vnese do 2,5 litru vodného roztoku 748 g (6 mol) monohydrátu uhličitanu sodného. Výsledná směs se 1,5 hodiny míchá, pak se vysrážený pevný materiál odfiltruje a promyje se methylenchloridem. Organická vrstva se oddělí, vodná fáze se extrahuje dvakrát vždy 200 ml methylenchloridu, organické vrstvy se spojí a po vysušení síranem sodným se rozpouštědlo odpaří ve vakuu. Olejovitý zbytek poskytne destilací 517,5 g (74,5 %) produktu ve formě světle žluté kapaliny vroucí při 40 až 52 °C/1 067 Pa.

¹H-NMR (CDCl₃, hodnoty δ v ppm):
2,50 (s, 3H),
7,55 (s, 1H).

(ii) 2-chlor-1,1-dimethoxy-3-butanon



K roztoku 297 g (5,5 mol) methoxidu sodného v 5 litrech methanolu se při teplotě 0 °C pomalým proudem přidá 695 g (5,0 mol) 1,2-dichlor-1-buten-3-onu. Po skončení přidávání se směs 1 hodinu míchá při teplotě 0 °C, načež se k ní přidá dalších 54 gramů (1,0 mol) methoxidu sodného a v míchání při teplotě 0 °C se pokračuje ještě 1 hodinu. Reakční směs se přes noc míchá při teplotě místnosti, pak se k ní přidá další gramol methoxidu sodného, směs se 1 hodinu míchá, načež se k odstranění solí zfiltruje přes pomocný filtrační prostředek. Zbytek na filtru se promyje čerstvým methanolem, filtrát se zahustí ve vakuu na suspenzi, která se vyjme isopropyletherem, organický roztok se postupně promyje vodou, nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a roztokem chloridu sodného, vysuší se bezvodým síranem hořečnatým a zahustí se ve vakuu. Olejovitý zbytek se podrobí vakuové destilaci, při níž se získá hlavní frakce tvořená 628 g (75 %) žádaného produktu o teplotě varu 66 až 75 stupňů Celsia/1 067 Pa.

¹H-NMR (CDCl₃, hodnoty δ v ppm):
2,33 (s, 3H),
3,43 (s, 3H),
3,47 (s, 3H),
4,23 (d, 1H),
4,63 (d, 1H).

(iii) Do 500 ml dioxanu se vnese 83,5 g (0,50 mol) 2-chlor-1,1-dimethoxy-3-butanonu,

94,5 g (1,0 mol) acetamidin-hydrochloridu a 123 g (1,5 mol) octanu sodného a směs se přes noc zahřívá k varu pod zpětným chladičem. Ochlazená reakční směs se zfiltruje přes vrstvičku silikagelu na filtrační nálevce opatřené fritou a zbytek na filtru se promyje 3 500 ml dioxanu. Filtrát se spojí s promývacími kapalinami a odpaří se ve vakuu na olejovitý zbytek, který se vyčistí chromatografií na sloupci 600 g silikagelu.

Jako eluční činidlo se používá ethylacetát a odebírají se frakce o objemu 200 ml. Po odebrání 16 frakcí se eluce provádí směsí ethylacetátu a methanolu v poměru 95 : 5. Frakce 18 až 35 se spojí a rozpouštědlo se odpaří ve vakuu, čímž se získá 28,82 gramů (46,4 %) žádaného produktu, který po překrystalování ze směsi stejných dílů ethylacetátu a isopropyletheru poskytne 19,27 g (31 %) krystalické látky o teplotě tání 132 až 133 °C.

Dalších 4,24 g (6,8 %) produktu se získá zpracováním matečných louhů.

¹H-NMR (CD₃OD, hodnoty δ v ppm):
2,40 (s, 3H),
2,43 (s, 3H),
7,68 (s, 1H).

(iiib) Směs 1,66 g (10 mmol) 2-chlor-1,1-dimethoxy-3-butanonu, 1,43 g (15 mmol) acetamidin-hydrochloridu a 2,05 g (25 mmol) octanu sodného v 50 ml dioxanu se 24 hodiny zahřívá k varu pod zpětným chladičem. Dioxan se odpaří ve vakuu a olejovitý zbytek se podrobí velmi rychlé chromatografii na sloupci silikagelu (40 mm; směs ethylacetátu a hexanu v poměru 40 : 60), při níž se získají tři frakce. Třetí frakce tvořená bílou pevnou látkou o hmotnosti 1,121 g se podrobí nové chromatografii (40 mm, aceton), čímž se získá 933 mg (75,1 %) produktu ve formě bílé pevné látky, která je podle NMR spektra (chloroform) a podle chromatografie na tenké vrstvě silikagelu (směs methanolu a chloroformu v poměru 1 : 9; jedna skvrna) čistá.

Příprava E

4-acetyl-2-methylimidazol

(i) 1-benzyl-2-methylimidazol

K suspenzi 2,4 g (0,1 mol) natriumhydridu v 50 ml dimethylformamidu se v dusíkové atmosféře za míchání přidá 8,2 g (0,1 mol) 2-methylimidazolu, přičemž dojde k mírné exotermické reakci provázené vzestupem teploty na 43 °C. Po odeznění exotermní reakce se reakční směs zahřívá 0,5 hodiny na parní lázni na teplotu 70 až 75 stupňů Celsia a pak 15 minut na 95 °C, čímž se reakce dokončí, o čemž svědčí ukončení vývoje plynu. Směs se ochladí na 68 °C

a přikape se k ní 12,7 g (0,1 mol) benzylchloridu, přičemž dojde k exotermické reakci a vzestupu teploty na 95 °C. Po skončeném přidávání se směs 0,5 hodiny míchá, pak se vylijí do 600 ml vody a produkt se extrahuje dvakrát vždy 200 ml ethylacetátu.

Spojené extrakty se postupně promyjí jednou 400 ml vody, jednou 100 ml nasyceného vodného roztoku chloridu sodného a jednou 50 ml 6N kyseliny chlorovodíkové. Vodná vrstva vymytá kyselinou chlorovodíkovou se extrahuje jednou 25 ml etheru a zalkalizuje se přidáním hydroxidu sodného. Vyloučený žlutý olej se extrahuje etherem, extrakt se vysuší síranem hořečnatým a odpaří se za sníženého tlaku na světle žlutý olejovitý zbytek o hmotnosti 11,5 g (60,5 %). Podle NMR je získaným produktem monohydrát, který se bez dalších úprav používá k hydroxymethylační reakci.

(ii) 1-benzyl-4-hydroxymethyl-2-methylimidazol

Směs 8,5 g (0,05 mol) monohydrátu 1-benzyl-2-methylimidazolu, 50 ml 36% formaldehydu, 6 ml kyseliny octové a 8,0 g (0,098 mol) octanu sodného se za míchání 26 hodin zahřívá k varu pod zpětným chladičem. Reakční směs se pak přes sobotu a neděli (cca 65 hodin) míchá při teplotě místnosti, načež se neutralizuje pevným uhlíčitánem sodným. Neutrální roztok se extrahuje ethylacetátem, extrakt se vysuší síranem hořečnatým a odpaří se za sníženého tlaku. K olejovitému zbytku se přidá 10 mlilitrů vody a 50 ml isopropanolu, směs se přes noc míchá a pak se odpaří za sníženého tlaku. Olejovitý zbytek se vyjme vodou, roztok se silně zalkalizuje přidáním pevného hydroxidu sodného, ochladí se, převrství se diethyletherem, vzniklý bílý pevný produkt se odfiltruje a vysuší se na vzduchu. Výtěžek produktu tajícího při 140 až 146 °C činí 1,8 g (18 %). Tento produkt se vyčistí tak, že se rozpustí ve 30 ml ethylacetátu o teplotě 50 °C, roztok se zfiltruje, zahustí se zhruba na dvě třetiny původního objemu a ochladí se. Získá se 1,3 g bílé pevné látky o teplotě tání 147 až 151 °C. Tato látka při chromatografii na tenké vrstvě v rozpouštědlovém systému ethylacetát — methanol — diethylamin (80 : 10 : 10) dává jedinou skvrnu.

(iii) 1-benzyl-2-methylimidazol-4-karboxaldehyd

Suspenze 9,0 g (0,446 mol) 1-benzyl-4-hydroxymethyl-2-methylimidazolu, 750 ml methylenchloridu a 50,0 g (0,575 mol) oxidu manganičitého se 2 hodiny míchá při teplotě místnosti, pak se zfiltruje a filtrační koláč se promyje methylenchloridem. Filtrát se spojí s promývacími roztoky a odpaří se za sníženého tlaku na olejovitý od-

parek. Tento olejovitý materiál se vyjme 100 ml diethyletheru, přidá se 100 ml hexanu a roztok se naočkuje několika krystaly sloučeniny uvedené v názvu. Zahustěním roztoku pod dusíkem s periodickým doplňováním hexanu se získá krystalický produkt, který se odfiltruje. Výtěžek produktu o teplotě tání 57 až 60 °C činí 7,2 g (81 proc.).

Druhý podíl produktu o hmotnosti 0,75 g, tající při 57 až 59,5 °C, se získá zahustěním filtrátu. Celkový výtěžek činí 89,4 %.

(iv) 1-benzyl-4-(1-hydroxyethyl)-2-methylimidazol

K roztoku 7,2 g (0,306 mol) 1-benzyl-2-methylimidazol-4-karboxaldehydu ve 100 ml tetrahydrofuranu se přidá 15 ml 2,9M methylenmagnesiumchloridu v tetrahydrofuranu (0,044 mol). Směs se 30 minut míchá při teplotě místnosti, načež se zahřeje s 50 ml 25% vodného roztoku chloridu amonného. Vyloučená sraženina se odfiltruje, promyje se tetrahydrofuranem a vysuší se na vzduchu. Filtrát se spojí s promývacími kapalinami, směs se vysuší síranem sodným a zahustí se ve vakuu na pevný zbytek. Tento zbytek se rozpustí ve 300 ml vroucího ethylacetátu, roztok se vysuší síranem sodným a za sníženého tlaku se zahustí na poloviční objem. Pevný produkt, který se vyloučí po ochlazení koncentráta, se odfiltruje a vysuší se na vzduchu. Celkový výtěžek produktu o teplotě tání 162,5 až 167,5 °C činí 7,1 g (90 %).

(v) 4-(1-hydroxyethyl)-2-methylimidazol

Do Parrova třepacího autoklávu se předloží 10,0 g (46,23 mmol) 1-benzyl-4-(1-hydroxyethyl)-2-methylimidazolu, 60 ml methanolu a 2,0 g 5% paládina na uhlí (50 % vody), autokláv se natlakuje vodíkem do 0,204 MPa, měš se zahřeje na 50 °C, 16 hodin se třepe, pak se ochladí na 30 °C, zfiltruje se přes vrstvu křemelinu a filtrační koláč se promyje 10 ml methanolu. Filtrát se spojí s promývacími kapalinami a zahustí se za sníženého tlaku, čímž se získá 6,44 g (výtěžek 97 %) sloučeniny uvedené v názvu, ve formě oleje.

Tento produkt je možno krystalovat tak, že se rozpustí v minimálním množství tetrahydrofuranu a roztok se 2 hodiny míchá při teplotě místnosti. Bílý krystalický produkt se odfiltruje a vysuší se na vzduchu. Takto získaný produkt má teplotu tání 107 až 111 °C.

(vi) K směsi 1 240 g (9,989 mol) 4(5)-(1-hydroxyethyl)-2-methylimidazolu a 10 litrů tetrahydrofuranu, vroucí pod zpětným chladičem, se během 10 minut přidá 2 200 g (25,293 mol) oxidu manganičitého, směs se přes noc (18 hodin) zahřívá k varu pod

zpětným chladičem, načež se ještě za horka zfiltruje přes vrstvu křemeliny. Filtrační koláč se promyje 4 litry tetrahydrofuranu.

Spojené filtráty a promývací kapaliny ze dvou takovýchto reakcí se za atmosférického tlaku za míchání zahustí zhruba na objem 6 litrů, kdy směs začne tuhnout. Po přidání 2 litrů ethylacetátu se směs zahřeje, čímž přejde na roztok a umožní další odpaření tetrahydrofuranu. Po opětovném ztuhnutí směsi se přidají další 2 litry ethylacetátu a zahřev se opakuje. Po ztuhnutí směsi se zahřev a míchání přeruší a směs se přes noc chladí, načež se k ní přidá 3,8 litru ethylacetátu a pevná hmota se rozdrtí špachtlí. Jakmile se směs stane míchatelnou, zahřívá se suspenze 3 hodiny na 50 °C, pak se 1 hodinu chladí na 5 °C a odsaje se. Žlutý filtrační koláč se při teplotě 5 °C promyje 1,5 litru ethylacetátu a vysuší se na vzduchu. Získá se 1887 g (76,08 %) produktu o teplotě tání 128 až 130 °C.

Příprava F

4-chloracetyl-2-methylimidazol a jeho hydrochlorid

Do roztoku 248 mg (2,0 mmol) 4-acetyl-2-methylimidazolu ve 20 ml methylenchloridu se po dobu 5 minut uvádí suchý chlorovodík, načež se k němu přidá 192 mg (6 mmol) suchého methanolu. K výslednému roztoku se přidá 297 mg (2,2 mmol) sulfurylchloridu a směs se 1 hodinu míchá při teplotě místnosti. K zajištění úplného proběhnutí reakce se v desetiminutových intervalech přidají ještě dva další podíly sulfurylchloridu o hmotnosti vždy 155 mg. Po přidání několika mililitrů methanolu se směs zahustí ve vakuu k suchu a bezbarvý olejovitý odparek se zalkalizuje pevným hydrogenuhlíkatem sodným. Vysrážený pevný produkt se shromáždí a po promytí vodou se vysuší ve vysokém vakuu. Získá se 167 miligramů (53 %) jemně krystalické bílé pevné látky.

¹H-NMR (DMSO-d₆, hodnoty δ v ppm):

2,25 (s, 3H),
4,75 (s, 2H),
7,8 (s, 1H).

Hmotnostní spektrum (m/e): 158 (M⁺), 109 (M - CH₂Cl).

Opakuje-li se shora popsany postup ve stejném měřítku, ale bez methanolu a následujících přísadků sulfurylchloridu, a míchá-li se reakční směs 2 hodiny při teplotě místnosti, získá se 395 mg (100 %) hydrochloridu tajícího za rozkladu při 159 až 166 °C.

Příprava G

2-aminomethylnaftalen

Směs 10,0 g (65,3 mmol) 2-kyannaftalenu, 2,0 g Ramey-niklu, 100 ml ethanolu a 9 mililitrů koncentrovaného hydroxidu amonného se 4,5 dnů hydrogenuje za tlaku 0,253 MPa. Reakční směs se zfiltruje a filtrát se zahustí ve vakuu na olejovitý zbytek. Tento olejovitý materiál poskytne vakuovou destilací žádaný amin ve formě bezbarvé kapaliny, která stáním ztuhne. Výtěžek činí 2,02 g. Produkt při chromatografii na tenké vrstvě silikagelu v rozpouštědlovém systému chloroform — methanol (19 : 1) dává pouze jedinou skvrnu o R_f = 0,1.

Příprava H

2-(3-trifluormethylfenyl)ethylamin

(i) 2-(3-trifluormethylfenyl)acetonitril

Směs 12,0 g (61,5 mmol) m-trifluormethylbenzylchloridu, 9,56 g (195 mmol) kyanidu sodného a 60 ml dimethylsulfoxidu se 4 hodiny zahřívá na 50 až 80 °C, načež se vylije do vody. Vodná směs se extrahuje methylenchloridem, extrakty se vysuší síranem sodným a rozpouštědlo se odpaří ve vakuu.

Získá se 12,2 g žlutého olejovitého produktu, který se používá v následujícím reakčním stupni.

¹H-NMR (CDCl₃, hodnoty δ v ppm):

3,80 (s, 2H),
7,60 (s, 4H).

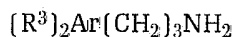
(ii) Směs 7,20 g (38,9 mmol) 2-(3-trifluormethylfenyl)acetonitrilu, 0,75 g Ramey-niklu, 30 ml ethanolu a 4,0 ml koncentrovaného hydroxidu amonného se propláche dusíkem a pak se 18 hodin hydrogenuje za tlaku 0,35 MPa. Katalyzátor se odfiltruje pod dusíkem a filtrát se odpaří ve vakuu, čímž se získá 6,86 g (93 %) aminu uvedeného v názvu, ve formě červeně zbarveného oleje.

¹H-NMR (CDCl₃, hodnoty δ v ppm):

0,65—1,40 (bs, 2H),
2,65—3,40 (m, 4H),
7,30—7,60 (m, 4H).

Příprava I

Následující postup ilustruje obecnou metodu přípravy 3-arylpropylaminů obecného vzorce



3-(4-n-propylfenyl)propylamin

(i) Ethyl-2-kyan-3-(4-n-propylfenyl)akrylát
Směs 20,0 g (90 mmol) 4-n-propylbenzaldehyd-diethylacetátu, 20,4 g (180 mmol) ethyl-kyamacetátu, 7,2 g (93,4 mmol) octanu amonného a 60 ml toluenu se 6 hodin zahřívá k varu pod zpětným chladičem, pak se ochladí a vylije se do vody. Výsledná směs se extrahuje ethyletherem, extrakt se vysuší síranem hořečnatým a těkavé podíly se odpaří ve vakuu. Získá se 23,0 g surového žlutě zbarveného oleje, který po vyčištění chromatografií na sloupci silikagelu za použití směsi methylenchloridu a hexanu (2 : 1) jako elučního činidla poskytne 20,58 g (94 %) žádaného produktu.

¹H-NMR (CDCl₃, hodnoty δ v ppm):

0,85—1,95 (m, 8H),
2,45—2,70 (t, 2H),
4,15—4,60 (q, 2H),
7,15—8,05 (q, 4H),
8,25 (s, 1H).

(ii) 3-(4-n-propylfenyl)propionitril

Směs 20,50 g (84,3 mmol) produktu z části (i), 8,75 g hořčičkových hoblin a 200 ml methanolu se v dusíkové atmosféře 6 hodin míchá s periodickým chlazením, jímž se udržuje teplota okolo 30 °C. Reakční směs se okyslí kyselinou chlorovodíkovou, extrahuje se ethyletherem, extrakty se promyjí roztokem hydrogenuhličitanu sodného, vodou a roztokem chloridu sodného, vysuší se síranem hořečnatým a rozpouštědlo se odpaří. Získá se 23,8 g surového produktu, který po vyčištění chromatografií na sloupci silikagelu za použití methylenchloridu jako elučního činidla poskytne 11,55 g (59 proc.) vyčištěného methyl-2-kyan-3-4-n-propylfenyl)propionátu.

Tento produkt se smísí s 4,17 g chloridu sodného, 175 ml dimethylsulfoxidu a 5 ml vody (pod dusíkem) a směs se 5 hodin zahřívá na 150 °C. Reakční směs se ochladí, vylije se do 700 ml vody a extrahuje se dvakrát vždy 500 ml ethylacetátu. Spojené extrakty se promyjí 300 ml roztoku chloridu sodného, vysuší se bezvodým síranem sodným a zahustí se ve vakuu. Získá se 12,5 g žádaného nitrilu, který se vyčistí destilací. Produkt vře při 124 až 128 °C/133 Pa.

¹H-NMR (CDCl₃, hodnoty δ v ppm):

0,75—1,15 (t, 3H),
1,30—2,00 (m, 2H),
2,40—3,10 (m, 6H),
7,15 (s, 4H).

(iii) Směs 14,13 g (81,6 mmol) shora připraveného destilovaného nitrilu, 1,5 g Raney-niklu, 60 ml ethanolu a 8 ml koncentrovaného hydroxidu amonného se 18 hodin hydrogenuje za tlaku 0,35 MPa. Výsledná směs se propláchně dusíkem, katalyzátor se odfiltruje a filtrát se zahustí ve vakuu, čímž se získá 12,3 g (84,8 %) čirého

olejovitého materiálu. Tento olejovitý materiál poskytne destilací 8,60 g (59 %) čistého amínu ve formě bezbarvého oleje.

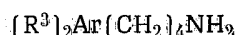
¹H-NMR (CDCl₃, hodnoty δ v ppm):

0,75—1,05 (t, 3H),
1,05 (s, 3H),
1,15—1,75 (m, 4H),
2,30—2,85 (m, 6H),
6,95—7,10 (m, 4H).

Příprava J

4-(4-chlorfenyl)butylamin

V následující části je popsána obecná metoda přípravy 4-arylbutylaminů obecného vzorce



(i) 4-(4-chlorfenyl)-3-butenová kyselina

Směs 10,0 g (68,2 mmol) 4-chlorbenzaldehydu, 34,0 g (81,9 mmol) bromidu 3-(trifenylfosfonium)propionové kyseliny (připraven reakcí trifenylofosfinu a 3-brompropionové kyseliny v xylenu), 12,5 g natriumhydridu (50% disperze v minerálním oleji) a 200 ml dimethylsulfoxidu se 5 hodin zahřívá na 120 °C, pak se ochladí a vylije se do vody s ledem. Vodná směs se zalkalizuje uhličitamem sodným, extrahuje se ethyletherem, extrakty se odloží, vodná fáze se okyslí, extrahuje se ethyletherem, tyto extrakty se vysuší síranem hořečnatým a ether se odpaří ve vakuu. Získá se 6,9 g (51 %) žádané kyseliny.

¹H-NMR (CDCl₃, hodnoty δ v ppm):

3,10—3,30 (d, 2H),
6,10—6,35 (m, 2H),
7,20 (s, 4H),
11,55—11,75 (bs, 1H).

(ii) 4-(4-chlorfenyl)butanová kyselina

Směs 19,5 g (98,2 mmol) nenasyčené kyseliny z části (i) výše, 1,95 g paládía na uhlí jako katalyzátoru a 200 ml ethylacetátu se hydrogenuje za tlaku 0,35 MPa a pak se zpracuje obvyklým způsobem. Ve výtěžku 91 % se získá žádaná nasycená kyselina.

¹H-NMR (CDCl₃, hodnoty δ v ppm):

1,75—2,80 (m, 6H),
6,95—7,40 (q, 4H),
9,15—10,25 (bs, 1H).

(iii) Amid 4-(4-chlorfenyl)maselné kyseliny

Směs 8,8 g (44,3 mmol) nasycené kyseliny z části (ii) a 45 ml thionylchloridu se 3 hodiny zahřívá k varu pod zpětným chladičem. Reakční směs se ochladí a nadby-

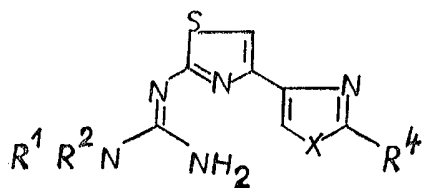
tek thionylchloridu se odpaří ve vakuu. Surový chlorid kyseliny se rozpustí ve 20 ml ethyletheru a roztok se při teplotě 0 °C během 20 minut přikape k 67 ml koncentrovaného hydroxidu amonného, přičemž se okamžitě vyloučí žlutočervený pevný materiál. Směs se 1 hodinu míchá při teplotě 0 stupňů Celsia, pak se k ní přidá 80 ml vody a výsledná směs se extrahuje třikrát vždy 100 ml ethyletheru. Spojené etherické vrstvy se promyjí roztokem chloridu sodného a po vysušení síranem hořečnatým se zahustí ve vakuu. Získá se 8,70 g (97 %) žádaného amidu.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , hodnoty δ v ppm):

1,60—2,40 (m, 4H),
2,45—2,85 (t, 2H),
2,25—6,10 (bs, 2H),
6,90—7,30 (q, 4H).

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Způsob výroby 2-(N-subst.guanidino)-4-heteroarylthiazolů obecného vzorce I



(I)

ve kterém

X představuje síru nebo skupinu NH, R^1 znamená přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu se 4 až 10 atomy uhlíku, zbytek obecného vzorce

$(\text{R}^3)_2\text{C}_6\text{H}_3$

nebo

$(\text{R}^3)_2\text{Ar}(\text{CH}_2)_n$

kde

n je celé číslo o hodnotě 1 až 4,

R^3 představuje stejné nebo rozdílné zbytky vybrané ze skupiny zahrnující vodík, fluor, chlor, brom či jód, methylovou skupinu, methoxyskupinu, nitroskupinu, aminoskupinu, hydroxylovou skupinu, kyanoskupinu, zbytek COOR^5 nebo OCOR^5 , kde R^5 znamená alkylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku a

Ar znamená zbytek fenylové, naftyllové, furylové, thienylové, pyridylové, pyrimidinyllové, thiazolylové nebo imidazolylové skupiny,

(iv) Směs 8,70 g (44 mmol) amidu z výše uvedené části (iii) a 71 ml 1,0 M borhydridu v tetrahydrofuranu se v 60 ml tetrahydrofuranu 4 hodiny míchá při místnosti, načež se reakce přeruší přidáním 36 mililitrů 6N kyseliny chlorovodíkové. Směs se extrahuje ethyletherem, extrakty se vysuší síranem sodným a zahustí se ve vakuu. Olejovitý zbytek se rozmíchá s isopropyletherem, směs se zfiltruje a filtrát se odpaří ve vakuu. Získá se 2,08 g produktu.

Dalších 2,4 g produktu se získá extrakcí matečných louhů ethylacetátem.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , hodnoty δ v ppm):

1,15 (s, 2H),
1,30—1,90 (m, 4H),
2,40—2,90 (q, 4H),
6,90—7,35 (q, 4H).

R^2 představuje atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, nebo

R^1 a R^2 společně s dusíkovým atomem, na který jsou navázány, tvoří pyrrolidinoskupinu, piperidinoskupinu, morfolinoskupinu nebo 4-methylpiperazinoskupinu a

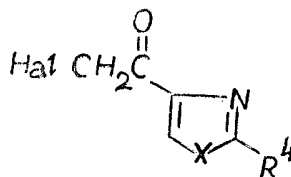
R^4 znamená atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 5 atomy uhlíku, aminoskupinu nebo hydroxymethylovou skupinu, a jejich farmaceuticky upotřebitelných adičních solí s kyselinami, vyznačující se tím, že se sloučeninami obecného vzorce IV



(IV)

ve kterém

R^1 a R^2 mají shora uvedený význam, nechá reagovat s ekvimolárním množstvím sloučeniny obecného vzorce X



(X)

ve kterém

R^4 a X mají shora uvedený význam a

Hal znamená atom chloru nebo bromu, s výhodou bromu, v přítomnosti inertního organického rozpouštědla při teplotě od 20 do 120 °C, a výsledný produkt se popřípadě převede na svoji adiční sůl s kyselinou.

2. Způsob podle bodu 1, vyznačující se

tím, že se jako rozpouštědlo použije aceton nebo dimethylformamid.

3. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se reakce provádí při teplotě od 50 do 60 °C.

4. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se použijí odpovídající výchozí látky, za vzniku sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém

R^2 znamená atom vodíku,

R^{4a} představuje methylovou skupinu a

R^4 znamená n-pentylovou skupinu, n-hexylovou skupinu, n-heptylovou skupinu, n-oktylovou skupinu, 2-oktylovou skupinu, fenyllovou skupinu, benzylovou skupinu, fenylethylovou skupinu, fenylpropylovou skupinu, fenylbutylovou skupinu, 4-chlorbenzylovou skupinu, 4-chlorfenylethylovou skupinu, 4-chlorfenylpropylovou skupinu, 4-methoxybenzylovou skupinu, 4-methoxyfenylethylovou skupinu, furylmethylovou skupinu, thienylmethylovou skupinu, pyridylmethylovou skupinu, 1-naftylmethylovou skupinu nebo 2-naftylmethylovou skupinu.

5. Způsob podle bodu 4, vyznačující se tím, že se použijí odpovídající výchozí látky, za vzniku

N-[4-(2-methylimidazol-4-yl)thiazol-2-yl]-
-N'-n-hexylguanidinu,

N-[4-(2-methylimidazol-4-yl)thiazol-2-yl]-
-N'-2-oktylguanidinu,

N-[4-(2-methylimidazol-4-yl)thiazol-2-yl]-
-N'-benzylguanidinu,

N-[4-(2-methylimidazol-4-yl)thiazol-2-yl]-
-N'-(2-furylmethyl)guanidinu nebo

N-[4-(2-methylimidazol-4-yl)thiazol-2-yl]-
-N'-(2-thienylmethyl)guanidinu,

6. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se produkt izoluje ve formě hydrobromidu.