



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

235968

(11) (B2)

(51) Int. Cl.³

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

(22) Přihlášeno 13 10 81
(21) (PV 7450-82)

(32) (31)(33) Právo přednosti od 14 10 80
(196231) Spojené státy americké

(40) Zveřejněno 13 08 84

(45) Vydáno 15 12 86

(72) Autor vynálezu

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

(73) Majitel patentu

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

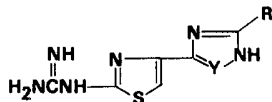
(54) Způsob výroby 2-guanidino-4-imidazolythiazolů

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

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

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

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



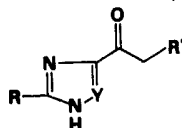
(I)

ve kterém

Y představuje skupinu $C-CH_3$ nebo CH a

R znamená atom vodíku, hydroxymetylovou skupinu nebo alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku,

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



(II)

ve kterém

R a Y mají shora uvedený význam a

R' představuje atom halogenu,

nechá reagovat s N-amidinotiomočovinou, v organickém rozpouštědle při teplotě od 0 do 75 °C, načež se popřípadě výsledná sloučenina obecného vzorce I převede reakcí s farmaceuticky upotřebitelnou kyselinou na svoji farmaceuticky upotřebitelnou adiční sůl s kyselinou.

Skupinu zvláště zajímavých sloučenin obecného vzorce I tvoří ty látky, v nichž Y představuje skupinu CH , tj. 2-guanidino-4-imidazolylthiazol a jeho deriváty. V tomto případě jsou výhodné ty sloučeniny, v nichž R znamená atom vodíku, hydroxymetylovou skupinu nebo metylovou skupinu.

Další výhodnou skupinu sloučenin obecného vzorce I tvoří ty látky, v nichž Y představuje skupinu $C-CH_3$, tj. 2-guanidino-4-(4-methyl-5-imidazolyl)thiazol a jeho deriváty. Z těchto sloučenin jsou výhodné ty, v nichž R znamená atom vodíku nebo metylovou skupinu.

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

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

Výchozími látkami pro práci způsobem podle vynálezu jsou sloučeniny shora uvedeného obecného vzorce II, v němž Y a R mají výše uvedený význam a R' znamená atom halogenu, s výhodou chloru nebo bromu. Výhodnými výchozími látkami jsou sloučeniny obecného vzorce II, v němž R znamená atom vodíku nebo metylovou skupinu a R' představuje chlor nebo brom.

Vhodnými organickými rozpouštědly pro práci způsobem podle vynálezu jsou například tetrahydrofuran, éter nebo nižší alkanoly, jako metanol či etanol.

Výchozí látky obecného vzorce II je možno připravit halogenací odpovídajícího 2-R-5-R''-4-acetylimidazolu, v němž R'' představuje atom vodíku nebo metylovou skupinu, a to například reakcí s halogenem ve vodném roztoku halogenovodíku, s výhodou s bromem ve vodné kyselině bromovodíkové.

2-R-5-R''-4-acetylimidazol používaný při této reakci je možno připravit ozářením 1-acetyl-2-R-5-R''-imidazolu ultrafialovým zářením. Alternativně je možno 2-R-4-acetyl-imidazoly připravit reakcí 3-halogen-4-n-alkoxy-3-buten-2-onu, zejména příslušné 3-chlor-nebo 3-bromosloučeniny, s odpovídajícím R-substituovaným smidinem obecného vzorce $RC(NH_2)NH$ nebo s jeho solí v přítomnosti báze, jako trialkylaminu, výhodně triethylaminu, v organickém rozpouštědle, jako v acetonu, tetrahydrofuranu, dioxanu apod., při teplotě od 0 do 100 °C, s výhodou za varu pod zpětným chladičem v tetrahydrofuranu.

Výchozí 3-halogen-4-n-alkoxy-3-buten-2-ony je možno připravit ze známého 3-halogen-4-hydroxy-3-buten-2-onu reakcí s dialkylsulfátem nebo diazoalkanem, například ve vodném tetrahydrofuranu nebo dioxanu, v přítomnosti slabé báze, jako hydrogenuhlíčitanu alkalického kovu, při teplotě od 0 do 60 °C, s výhodou od 15 do 30 °C. Alternativně je možno 3-halogen-4-n-alkoxy-3-buten-2-on připravit záněvem 3-halogen-4-hydroxy-3-buten-2-onu k varu pod zpětným chladičem s příslušným n-alkanolem, například v toluenovém roztoku.

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

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

Je-li žádoucí parenterální aplikace, lze tyto sloučeniny podávat v dávkách od 0,1 do 1,0 mg/kg tělesné hmotnosti pacienta denně. Je pochopitelné, že v závislosti na ošetřovaném pacientovi a na zvolené sloučenině se nutně vyskytnou odchylky od shora uvedeného dávkování.

Sloučeniny vyrobené způsobem podle vynálezu je možno aplikovat samotné nebo ve směsi s farmaceuticky upotřebitelnými nosiči nebo ředidly, a to v jednorázové nebo v několika dílčích dávkách. Mezi vhodné farmaceutické nosiče náležejí inertní ředidla nebo plnidla, sterilní vodné roztoky a různá organická rozpouštědla. Farmaceutické prostředky vyrobené smíšením nových sloučenin obecného vzorce I nebo jejich solí s farmaceuticky upotřebitelnými nosiči lze pohodlně aplikovat v různých lékových formách, jako ve formě tablet, prášků, kapslí, kosočtverečných pastilek nebo sirupů.

Tyto farmaceutické preparáty mohou popřípadě obsahovat další přísady, jako aromatické látky, pojídky nebo jiné pomocné látky. Tak je možno k orálnímu podání používat tablety obsahující různé pomocné látky, jako citronan sodný, spolu s různými desintegračními přísadami, jako jsou škrob, alginová kyselina a různé složitější silikáty, a společně s pojídky, jako jsou polyvinylpyrrolidon, sacharóza, želatina a arabská guma. K přípravě tablet se mimoto často používají kluzné látky, jako stearát hořečnatý, natrium-laurylsulfát a mastek. K plnění měkkých a tvrdých želatinových kapslí je možno používat pevně

prostředky obdobného typu. Mezi výhodné materiály pro přípravu těchto prostředků náleží laktóza nebo mléčný cukr a polyetylglykoly o vysoké molekulové hmotnosti. Mají-li se orálně podávat vodné suspenze nebo elixíry, je možno základní účinnou látku kombinovat s různými sladidly nebo aromatickými látkami, barvivy a popřípadě emulgátory nebo suspenzačními činidly, a mísit s ředidly, jako s vodou, etanolem, propylenglykolem, glycerinem nebo jejich směsmi.

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

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

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

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

P ř í k l a d 1

4-acetylimidazol

Směs 6,0 g (54 mmol) 1-acetylimidazolu a 60 ml tetrahydrofuranu se v křeměnné nádobě 16 hodin fotolýzuje při teplotě 30 °C ve vhodném reaktoru (Rayonet). Reakční směs se zahustí a zbytek se chromatografuje na 100 g silikagelu za použití směsi chloroformu a metanolu (19:1) jako elučního činidla. Jako méně polární produkt se získá 0,32 g (5 %) 2-acetylimidazolu o teplotě tání 133 až 135 °C. Jako polárnější produkt se získá 1,1 g (19 %) 4-acetylimidazolu o teplotě tání 165 až 168 °C.

P ř í k l a d 2

2-brom-1-(4-imidazolyl)etanon-hydrobromid

K roztoku 0,50 g (4,5 mmol) 4-acetylimidazolu v 10 ml metanolu se za míchání při teplotě místnosti přidá 10 kapek 48% bromovodíku. Směs se 15 minut míchá při teplotě místnosti, pak se k ní přidá 50 ml absolutního éteru, vyloučená sraženina se odfiltruje a vysuší se. Získá se 0,54 g hydrobromidu tajícího za rozkladu při 214 °C. Tento produkt se rozpustí v 10 ml 48% bromovodíku, roztok se zahřeje na 60 °C a přidá se k němu 0,15 ml (3,0 mmol) bromu. Po jednohodinovém míchání při 60 °C se směs zahustí a zbytek se trituruje se směsí isopropanolu a éteru. Vyloučená bílá krystalická sraženina se odfiltruje a po promytí éterem se vysuší. Získá se 0,42 g (35 %) 2-brom-1-(4-imidazolyl)etanon-hydrobromidu o teplotě tání 188 až 192 °C.

NMR (perdeuterodimetylsulfoxid, hodnoty delta): 9,02 (singlet, 1H), 8,45 (singlet, 1H), 4,84 (singlet, 2H).

P ř í k l a d 3

2-guanidino-4-(4-imidazolyl)thiazol-hydrobromid

Směs 0,38 g (1,4 mmol) 2-brom-1-(4-imidazolyl)etanon-hydrobromidu a 10 ml acetonu se zahřívá až do zhomogenizování, pak se k ní přidá 0,17 g (1,4 mmol) amidinotiomochoviny a výsledná směs se 0,5 hodiny zahřívá k varu pod zpětným chladičem. Reakční směs se ochladí, vyloučená bílá sraženina se odfiltruje a po promytí éterem se vysuší. Získá se 0,24 g (60 %) 2-guanidino-4-(4-imidazolyl)thiazol-hydrobromidu tajícího za rozkladu při 225 °C.

NMR (perdeuterodimetylsulfoxid, hodnota delta: 8,20 (singlet, 1H), 8,0 (široký signál, 4H), 7,77 (singlet, 1H), 7,36 (singlet, 1H).

Hmotnostní spektrum s vysokou rozlišovací schopností: pro $C_7H_8N_6S$:

vypočteno: 208,053 1
nalezeno: 208,051 7.

Analýza pro: $C_7H_8N_6S \cdot HBr \cdot H_2O$

vypočteno: 27,37 % C, 3,60 % H, 27,36 % N;
nalezeno: 27,23 % C, 3,57 % H, 27,64 % N.

P ř í k l a d 4

2-guanidino-4-(4-imidazolyl)thiazol

Směs 42 ml koncentrované kyseliny sírové a 21 ml vody se ochladí na -10 °C a přidá se k ní 1,56 g (22,7 mmol) dusičnanu sodného. Výsledná směs se 10 minut míchá při teplotě -5 °C, pak se k ní přidá 8,1 ml (78 mmol) studené 50% fosforné kyseliny a v míchání při teplotě -5 °C se pokračuje ještě dalších 10 minut, načež se během 0,5 hodiny přikape roztok 2,5 g (8,4 mmol) 2-guanidino-4-(2-amino-4-imidazolyl)thiazol-dihydrochloridu ve 100 ml vody. Reakční směs se míchá nejprve 2 hodiny při teplotě 50 °C, pak 16 hodin při teplotě místnosti, zředí se 500 ml vody, zalkalizuje se pevným uhličitanem sodným a extrahuje se třikrát vždy 150 ml etylacetátu.

Spojené etylacetátové extrakty se vysuší síranem sodným, zfiltrují se a odpaří se na pevný zbytek, který se vyjme vroucím metanolem. Roztok se odbarví aktivním uhlím a zahustí se na malý objem. Výsledný pevný produkt se shromáždí a vysuší se, čímž se získá 90 mg (5 %) 2-guanidino-4-(4-imidazolyl)thiazolu identického podle chromatografie na tenké vrstvě a hmotnostní spektrometrie s vysokou rozlišovací schopností s materiálem připraveným v příkladu 3.

P ř í k l a d 5

3-brom-4-metoxy-3-buten-2-on

5,0 g (30 mmol) 3-brom-4-hydroxy-3-buten-2-onu se rozpustí v roztoku 100 ml tetrahydrofuranu a 10 ml vody. K výslednému roztoku se přidá 8,7 ml (90 mmol) dimetylsulfátu a 8,3 g (100 mmol) hydrogenuhličitanu sodného, výsledná suspenze se 75 minut míchá při teplotě 25 °C, načež se rozpouštědlo odpaří ve vakuu. Zbytek tvořený směsí olejovitého a pevného produktu se přes noc míchá ve směsi 20 ml dietyléteru a 150 ml 0,1N roztoku hydrogenuhličitanu sodného.

Vodná vrstva se oddělí, extrahuje se dvakrát vždy 50 ml éteru, spojené éterické extrakty se promyjí nasyceným roztokem chloridu sodného, vysuší se bezvodým síranem sodným a zahustí se ve vakuu na žlutý olejovitý odparek, který brzy ztuhne. Získá se 3,21 g (59 %) 3-brom-4-metoxy-3-buten-2-onu o teplotě tání 53 až 56 °C.

NMR (perdeuterodimetylsulfoxid, hodnoty delta: 8,22 (singlet, 1H), 4,03 (singlet, 3H), 2,37 (singlet, 3H).

Analýza pro: $C_5H_7BrO_2$

vypočteno: 33,55 % C, 3,94 % H, 44,64 % Br;
nalezeno: 33,27 % C, 3,85 % H, 43,46 % Br.

P ř í k l a d 6

1-(2-metyl-4-imidazolyl)etanon

6,3 g (35 mmol) 3-brom-4-metoxy-3-buten-2-onu, 16,7 g (175 mmol) acetamidin-hydrochloridu a 29,2 ml (210 mmol) triethylaminu se smísí ve 300 ml tetrahydrofuranu a směs se 6 hodin zahřívá k varu pod zpětným chladičem. Rozpouštědlo se odpaří ve vakuu, surový oranžově zbarvený pevný produkt se rozpustí ve 200 ml etylacetátu a roztok se zahustí odpařením rozpouštědla na objem 25 ml. Po ochlazení odparku v ledu vykristaluje žlutá pevná látka, která se odfiltruje, promyje se nejprve etylacetátem, a pak éterem, načež se vysuší ve vakuu při teplotě 25 °C. Získá se 9,995 g (23 %) 1-(2-metyl-4-imidazolyl)etanonu o teplotě tání 124 až 127 °C.

NMR (perdeuterodimetylsulfoxid, hodnoty delta): 4,61 (singlet, 1H), 1,41 (singlet, 3H), 1,41 (singlet, 3H), 1,39 (singlet, 3H).

P ř í k l a d 7

1-(2-metyl-4-imidazolyl)etanon

5,75 g (46,3 mmol) 1-(2-metyl-4-imidazolyl)etanonu se rozpustí v 600 ml tetrahydrofuranu a 18 hodin se fotolýzuje v křemenné baňce působením ultrafialového záření o krátké vlnové délce. Tetrahydrofuranový roztok se zahustí ve vakuu na olejovitý zbytek, který se chromatografuje na silikagelu za použití 5% roztoku metanolu v chloroformu jako elučního činidla. Získá se 2,6 g (45 %) 1-(2-metyl-4-imidazolyl)etanonu o teplotě tání 123 až 125 °C.

P ř í k l a d 8

1-(2-metyl-4-imidazolyl)-2-brometanon-hydrobromid

2,40 g (19,3 mmol) 1-(2-metyl-4-imidazolyl)etanonu se rozpustí ve 30 ml 48% bromovodíku a k roztoku se za míchání při teplotě 25 °C přidá během 5 minut roztok 3,36 g (21 mmol) bromu rozpuštěného v 5 ml 48% roztoku bromovodíku. Reakční směs se 2,5 hodiny zahřívá na 70 °C, načež se zehustí ve vakuu. Tmavě zbarvený olejovitý zbytek se trituruje se směsí isopropylalkoholu a éteru. Vzniklý pevný materiál se odfiltruje a promyje se éterem. Získá se 2,8 g (51 %) 1-(2-metyl-4-imidazolyl)-2-brometanon-hydrobromidu, tajícího za rozkladu při 181 °C.

NMR (perdeuterodimetylsulfoxid, hodnota delta): 8,71 (singlet, 1H), 4,77 (singlet, 2H), 2,63 (singlet, 3H).

P ř í k l a d 9

2-guanidino-4-(2-metyl-4-imidazolyl)tiazol

2,8 g (9,86 mmol) 1-(2-metyl-4-imidazolyl)-2-brometanon-hydrobromidu se rozpustí v 10 ml vody, k roztoku se až do pH 10 přidává nasycený roztok hydrogenuhličitanu sodného, vyloučený pevný produkt se odfiltruje a promyje se 15 ml vody. Vysušená volná báze se v 50 ml acetonu zahřeje k varu pod zpětným chladičem a k čirému acetonovému roztoku se za varu pod zpětným chladičem přidá 1,2 g (9,86 mmol) amidinotiomočoviny. Okamžitě dojde k rozpuštění a během 1 minuty se začne vylučovat pevná látka. Po jednogodinovém varu pod zpětným chladičem se výsledná suspenze ochladí, pevný materiál se odfiltruje a promyje se nejprve acetonem a pak éterem. Získá se 2,37 g (79 %) 2-guanidino-4-(2-metyl-4-imidazolyl)tiazol-hydrobromidu, tajícího za rozkladu při 158 °C.

NMR (perdeuterodimetylsulfoxid, hodnoty delta): 7,71 (rameno na širokém singletu, 1H), 7,56 (široký singlet, 4H), 4,32 (singlet, 1H), 2,51 (singlet, 3H).

Analýza pro: $C_8H_{10}N_6S \cdot HBr$

vypočteno: 31,69 % C, 3,66 % H, 27,72 % N;
nalezeno: 31,46 % C, 4,30 % H, 27,28 % N.

P ř í k l a d 10

1-acetyl-4-metylimidazol

K 50 g (609 mmol) 4-metylimidazolu ve 250 ml toluenu se za míchání pod dusíkem při teplotě místnosti přidá 239 g (304 mmol) acetylchloridu. Výsledná směs se 5 hodin míchá při teplotě místnosti, pak se filtrací zbaví nerozpustných podílů a filtrát se zehustí. Získá se 19 g (50 %) 1-acetyl-4-metylimidazolu ve formě žlutého oleje, který stáním zkrystaluje.

NMR (deuteriochloroform, hodnoty delta): 8,06 (singlet, 1H), 7,17 (singlet, 1H), 2,57 (singlet, 3H), 2,23 (singlet, 3H).

P ř í k l a d 11

5-acetyl-4-metylimidazol

Roztok 5,0 g (40,3 mmol) 1-acetyl-4-metyl-imidazolu v 700 ml suchého tetrahydrofuranu se v křemenné baňce 24 hodiny fotolýzuje ultrafialovým zářením o krátké vlnové délce (254 nm). Tetrahydrofuranový roztok se zahustí ve vakuu na olejovitý zbytek, který chromatografii na silikagelu za použití 5% metanolu v chloroformu jako elučního činidla poskytne 1,91 g (38 %) 5-acetyl-4-metylimidazolu ve formě bílé pevné látky o teplotě tání 140 až 142 °C.

NMR (deuteriochloroform/perdeuterodimetylsulfoxid, hodnoty delta: 7,45 (singlet, 1H), 2,52 (singlet, 3H), 2,48 (singlet, 3H).

P ř í k l a d 12

1-(4-metyl-5-imidazolyl)-2-brometanon

Roztok 1,57 g (12,6 mmol) 5-acetyl-4-metylimidazolu v 15 ml koncentrované kyseliny bromovodíkové se zahřeje na 50 °C a během 0,75 hodiny se k němu přidá roztok 2,01 g (12,6 mmol) bromu v 15 ml koncentrované kyseliny bromovodíkové. Reakční směs se 1,25 hodiny míchá při teplotě 50 °C, pak se zahustí a zbytek se trituruje s isopropylalkoholem. Bílý pevný produkt se odfiltruje. Získá se 2,78 g (78 %) 1-(4-metyl-5-imidazolyl)-2-brometanon-hydrobromidu.

NMR (perdeuterodimetylsulfoxid, hodnoty delta): 9,40 (singlet, 1H), 4,87 (singlet, 2H), 2,65 (singlet, 3H).

Tento materiál se převede na volnou bázi patnáctiminutovým mícháním v 50 ml nasyceného roztoku hydrogenuhlíčitanu sodného. Po odfiltrování a vysušení se získá 1-(4-metyl-5-imidazolyl)-2-brometanon ve formě bílého prášku.

P ř í k l a d 13

2-guanidino-4-(4-metyl-5-imidazolyl).tiazol-hydrobromid

Směs 1,65 g (8,13 mmol) 1-(4-metyl-5-imidazolyl)-2-brometanonu ve 165 ml acetonu se zahřívá až do zhomogenizování, pak se k ní přidá 0,96 g (8,13 mmol) amidinotioamocoviny a výsledná směs se 1 hodinu zahřívá k veru pod zpětným chladičem. Reakční směs se nechá zchladnout na teplotu místnosti a vyloučená sraženina se odfiltruje, čímž se získá 0,98 g (40 %) 2-guanidino-4-(4-metyl-5-imidazolyl)tiazol-hydrobromidu, tajícího za rozkladu při 245 °C.

NMR /perdeuterodimetylsulfoxid, hodnoty delta): 8,52 (singlet, 1H), 7,67 (široký signál, 4H), 7,20 (singlet, 1H), 2,49 (singlet, 3H).

Analýza pro: $C_8H_{10}N_6S \cdot HBr$

vypočteno: 31,69 % C, 3,66 % H, 27,72 % N;
nalezeno: 31,80 % C, 3,90 % H, 26,90 % N.

P ř í k l a d 14

1-acetyl-2,4-dimetylimidazol

K roztoku 9,6 g (0,10 mol) 2,4-dimetylimidazolu v 50 ml chloroformu a 50 ml toluenu se za míchání při teplotě místnosti během 1 minuty za pomoci injekční stříkačky přidá 3,6 ml (0,05 mol) acetylchloridu. Reakční směs se 2 hodiny míchá při teplotě místnosti, pak se filtrací zbaví nerozpustných pevných podílů a filtrát se zahustí. Získá se 6,9 g (100 %) 1-acetyl-2,4-dimetylimidazolu ve formě bílé krystalické látky.

NMR (deuterochloroform, hodnoty delta): 7,00 (singlet, 1H), 2,68 (singlet, 3H), 2,57 (singlet, 3H), 2,21 (singlet, 3H).

P ř í k l a d 15

5-acetyl-2,4-dimetylimidazol

Roztok 6,9 g (0,05 mol) 1-acetyl-2,4-dimetylimidazolu v 700 ml suchého tetrahydrofuranu se 40 hodin fotolýzuje v křemenné baňce působením ultrafialového záření o krátké vlnové délce (254 nm). Tetrahydrofuranový roztok se zahustí ve vakuu na olejovitý zbytek, který se chromatografuje na silikagelu za použití 5% metanolu v chloroformu jako elučního činidla. Získá se 2,8 g (41 %) 5-acetyl-2,4-dimetylimidazolu ve formě bílé pevné látky o teplotě tání 83 až 87 °C. Po překrystalování z isopropyléteru se získá analyticky čistý materiál o teplotě tání 87 až 88 °C.

NMR (deuterochloroform, hodnoty delta): 2,53 (singlet, 6H), 2,40 (singlet, 3H).

Analýza pro: $C_7H_{10}N_2O$

vypočteno: 60,85 % C, 7,30 % H, 20,27 % N;
nalezeno: 60,66 % C, 7,26 % H, 20,09 % N.

P ř í k l a d 16

1-(2,4-dimetyl-5-imidazolyl)-2-brometanon

Roztok 1,0 g (7,24 mmol) 5-acetyl-2,4-dimetylimidazolu v 15 ml koncentrované kyseliny bromovodíkové se zahřeje na 50 °C a během 1 minuty se k němu přikape 1,16 g (7,25 mmol) bromu. Reakční směs se 1 hodinu zahřívá na 50 až 60 °C, pak se zahustí a pevný zbytek se trituruje se 30 ml nasyceného roztoku hydrogenuhličitanu sodného. Nerozpustný materiál se odfiltruje, promyje se vodou a vysuší se ve vakuu. Získá se 1,12 g (71 %) 1-(2,4-dimetyl-5-imidazolyl)-2-brometanonu ve formě bílé pevné látky o teplotě tání 128 až 132 °C.

NMR (perdeuterodimetylsulfoxid, hodnoty delta): 4,40 (singlet, 2H), 2,27 (singlet, 3H), 2,13 (singlet, 3H).

P ř í k l a d 17

2-guanidino-4-(2,4-dimetyl-5-imideazolyl)thiazol-hydrobromid-hemihydrát

Roztok 1,0 g (4,6 mmol) 1-(2,4-dimetyl-5-imidazolyl)-2-brometanonu v 50 ml acetonu se zahřeje a přidá se k němu 0,55 g (4,6 mmol) emidinotiomočoviny. Reakční směs se 1 hodinu zahřívá k varu pod zpětným chladičem, přičemž se z ní vysráží bílý pevný produkt. Sraženina se odfiltruje, promyje se acetonem a vysuší se. Získá se 1,12 g (77 %) 2-guanidino-4-(2,4-dimetyl-5-imideazolyl)thiazol-hydrobromid-hemihydrátu ve formě bílé pevné látky, tající za rozkladu při 273 °C.

NMR (perdeuterodimetylsulfoxid, hodnoty delta): 8,4 až 7,2 (široký signál, 7H), 7,00 (singlet, 1H), 2,50 (singlet, 3H), 2,38 (singlet, 3H).

Analýza pro: $C_7H_{12}N_6S \cdot HBr \cdot 1/2H_2O$

vypočteno: 33,14 % C, 4,33 % H, 25,76 % N, 9,83 % S;
nalezeno: 33,47 % C, 4,19 % H, 25,93 % N, 9,91 % S.

P ř í k l a d 18

3-brom-4-etoxy-3-buten-2-on

Směs 400 ml absolutního etanolu a 60 ml toluenu se zahřeje k varu pod zpětným chladičem a za pomoci Dean-Starkovy jímky se z ní odebere 20 ml azeotropické směsi. K směsi etanolu a toluenu se pak 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, přičemž se za pomoci Dean-Starkovy jímky odeberou ještě tři podíly směsi etanolu a toluenu, vždy o objemu 20 ml. Výsledný roztok se zahustí ve vakuu, čímž se získá 38,6 g (100 %) 3-brom-4-etoxy-3-buten-2-onu ve formě mobilního oleje.

NMR (perdeuterodimetylsulfoxid, hodnoty delta): 8,21 (singlet, 1H), 4,23 (kvartet, 2H), 2,33 (singlet, 3H), 1,31 (singlet, 3H).

P ř í k l a d 19

2-hydroxymetyl-4-acetylimidazol

9,7 g (0,05 mol) 3-brom-4-etoxy-3-buten-2-onu se smísí s 5,53 g (0,05 mol) hydroacetemidin-hydrochloridu ve 100 ml acetonu za vzniku suspenze, k níž se při teplotě 25 °C přidá během 5 minut 11,5 g (0,1 mol) 1,1,3,3-tetramethylguanidinu. Po čtyřicetiosmihodinovém míchání se suspenze zfiltruje a filtrát se zahustí ve vakuu na olejovitý zbytek, který se chromatografuje na silikagelu za použití chloroformu jako elučního činidla. Získá se 1,48 g (21 %) 2-hydroxymetyl-4-acetylimidazolu o teplotě tání 147 až 148 °C.

NMR (perdeuterodimetylsulfoxid, hodnoty delta): 7,73 (singlet, 1H), 5,46 (velmi široký singlet, 1H), 4,5 (široký singlet, 2H), 2,4 (singlet, 3H).

P ř í k l a d 20

2-hydroxymetyl-4-bromacetylimidazol-hydrobromid

1,826 g (0,013 mol) 2-hydroxymetyl-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, načež se zahustí ve vakuu na pevný zbytek, který se trituruje s isopropyléterem. Pevný produkt se odfiltruje, promyje se éterem a vysuší se, čímž se získá 2,2 g (56 %) 2-hydroxymetyl-4-bromacetylimidazol-hydrobromidu, tajícího za rozkladu při 183 °C.

NMR (perdeuterodimetylsulfoxid, hodnoty delta): 8,8 (singlet, 1H), 4,8 (singlet, 2 x 2H),

P ř í k l a d 21

2-guanidino-4-(2-hydroxymetyl-4-imidazolyl)thiazol-hydrobromid

1,78 g (0,005 9 mol) 2-hydroxymetyl-4-bromacetylimidazol-hydrobromidu se rozpustí ve vodě a volná báze se vysráží přidávkou nasyceného roztoku hydrogenuhličitanu sodného. Tento materiál se odfiltruje, vysuší se, smísí se s 956 mg (0,008 1 mol) amidinotiomocoviny v 60 ml acetonu a zahřeje se na 70 °C. Po patnáctiminutovém zahřívání se vytvoří pevná látka. Reakční směs se odliší a pevný produkt se odfiltruje. Získá se 1,65 g (87 %) 2-guanidino-4-(2-hydroxymetyl-4-imidazolyl)thiazol-hydrobromidu tajícího nad 310 °C. Vzorek tohoto produktu se převede na volnou bázi tak, že se rozpustí v horké vodě a k roztoku se až do pH 10 přidává pevný hydrogenuhličitan sodný, čímž se vysráží 2-guanidino-4-(2-hydroxymetyl-4-imidazolyl)thiazol ve formě volné báze. Tento materiál poskytne po vysušení nad toluenem ve vysokém vakuu slabě červenohnědý pevný produkt tající za rozkladu při 208 až 209 °C.

MNR (perdeuterodimetylsulfoxid, hodnoty delta): 7,16 (singlet, 1H), 6,83 (široký singlet, 4H), 6,68 (singlet, 1H), 4,45 (singlet, 2H), 3,46 (velmi široký singlet, 1H).

Hmotnostní spektrum s vysokým stupněm rozlišení:

pro $C_8H_{10}N_6OS$:

vypočteno: 238,063 8
nalezeno: 238,065 4.

P ř í k l a d 22

Účinnost sloučenin podle vynálezu na potlačování sekrece žaludeční kyseliny se zajišťuje na bdících psech s Heidenhainovou kapsou, kteří byli ponecháni přes noc o hladu. K stimulaci sekrece kyseliny se používá pentagestrin (Pentavlon-Ayerst) aplikovaný kontinuální infuzí do povrchové žíly na tlapě psa v dávkách, o nichž bylo předem zjištěno, že stimulují téměř maximální sekreci kyseliny ze žaludečního vaku. Od počátku infuze pentagestrinu se ve třicetiminutových intervalech shromažďují žaludeční šťávy, jejichž 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 0,1N hydroxidem sodným za použití automatické byrety a pH-metru se skleněnou elektrodou (Radio-meter).

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

Z dosažených výsledků vyplývá, že sloučeniny z příkladů 3; 9, 13, 17 a 21 vesměs inhibují sekreci žaludeční kyseliny nejméně o 15 %, jsou-li aplikovány v dávce 1 mg/kg.

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

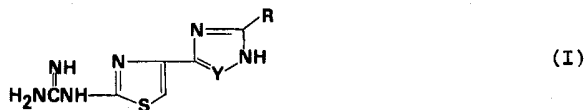
Morčata se rychle usmrtí ranou do hlavy a z jejich srdce se vyjme pravá předsíň, která se isometricky suspenduje v tkáňové lázni 10 ml okysličeného (95 % O_2 , 5 % CO_2) Krebs-Henseleitova pufru (ph 7,4), jejíž teplota se udržuje na $32 \pm 2^\circ C$, kde se nechá stabilizovat zhruba 1 hodinu, během kteréžto doby se tkáňová lázeň několikrát vymění. Sledují se individuální stahy předsíně, a to za použití převaděče silových posunů spojeného s kardiotschometrem a polygrafickým záznamovým zařízením (grass). Po získání křivky závislosti odpovědi na aplikované dávce histaminu se lázeň s každou předsíní několikrát propláchne čerstvým pufrem a počet stahů předsíně za jednotku 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 na dávce histaminu, tentokrát v přítomnosti antagonistu. Výsledky se vyjadřují jako poměry dávek, tedy jako poměr koncentrací histaminu potřebných k dosažení poloviční hodnoty maximální stimulace v přítomnosti a nepřítomnosti antagonistu, a zjišťuje se zdánlivá disociační konstanta antagonistu H_2 -receptoru, označovaná pa_2 .

Ze zjištěných výsledků vyplývá, že sloučeniny z příkladů 3, 9, 13, 17 a 21 mají hodnoty pa_2 vyšší než 5,7.

P Ř E D M Ě T V Y N Á L E Z U

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



ve kterém

Y představuje skupinu $C-CH_3$ nebo CH a

R znamená atom vodíku, hydroxymetylovou skupinu nebo alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku,

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



ve kterém

R a Y mají shora uvedený význam a

R' představuje atom halogenu,

nechá reagovat s N-amidinotiomočovinou, v organickém rozpouštědle při teplotě od 0 do $75^\circ C$, načež se popřípadě výsledná sloučenina obecného vzorce I převede reakcí s farmaceuticky upotřebitelnou kyselinou na svoji farmaceuticky upotřebitelnou adiční sůl s kyselinou.