



СОЮЗ СОВЕТСКИХ
СОЦИАЛИСТИЧЕСКИХ
РЕСПУБЛИК

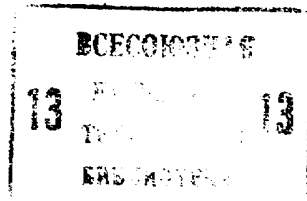
(19) **SU** (11) **1217258** **A**

(51) 4 C 07 D 417/04, C 07 C 129/08//,
A 61 K 31/415, 31/425

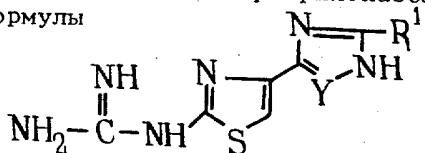
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ КОМИТЕТ СССР
ПО ДЕЛАМ ИЗОБРЕТЕНИЙ И ОТКРЫТИЙ

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

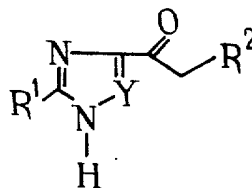
К ПАТЕНТУ



- (21) 3493197/23-04
(62) 3344744/23-04
(22) 17.09.82
(23) 13.10.81
(31) 196231
(32) 14.10.80
(33) US
(46) 07.03.86. Бюл. № 9
(71) Пфайзер Инк. (US)
(72) Лоренс Ламаттина и Кристофер Эндрю Липински (US)
(53) 547.781.1' 789.1.07(088.8)
(56) Гетероциклические соединения. Под ред. Д.Эльдерфильда. - М.: Иностранная литература, 1961, т.5, с. 456-458.
(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ПРОИЗВОДНЫХ 2-ГУАНИДИНО-4-ГЕТЕРОАРИЛТИАЗОЛА ИЛИ ИХ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИ ПРИЕМЛЕМЫХ КИСЛОТНО-АДДИТИВНЫХ СОЛЕЙ
(57) Способ получения производных 2-гуанидино-4-гетероарилтиазола формулы



где Y - группа -CH- или >C-CH₃;
R¹ - атом водорода, оксиметил или алкил с 1-6 атомами углерода,
или их фармацевтически приемлемых кислотно-аддитивных солей, о т л и ч а ю щ и й с я тем, что соединение формулы



где R¹ и Y имеют указанные значения,
R² - атом брома,
подвергают взаимодействию с N-амидинотиомочевинной в среде органического растворителя, такого как ацетон, при температуре кипения реакционной массы, и целевой продукт выделяют в свободном виде или в виде фармацевтически приемлемой кислотно-аддитивной соли.

(19) **SU** (11) **1217258** **A**

Изобретение относится к способу получения новых биологически активных химических соединений, а именно к способу получения производных 2-гуанидино-4-гетероарилтиазола или их фармацевтически приемлемых кислотно-аддитивных солей, которые проявляют активность как противосекреторные агенты и антагонисты гистамина - H_2 и могут быть полезны для предотвращения и лечения повышенной желудочной кислотности и пептических язв.

Цель изобретения - получение новых производных ряда гетероарилгуанидина, обладающих повышенной противосекреторной активностью и являющихся активными антагонистами гистамина - H_2 .

Пример 1. 4-Ацетилимидазол.

Смесь 6,0 г (54 ммоль) 1 - ацетилимидазола в 60 мл тетрагидрофурана подвергают фотолизу в реакторе Rayonet с использованием кварцевого сосуда при 30°C в течение 16 ч. Смесь концентрируют, остаток хроматографируют на 100 г силикагеля с использованием смеси 19:1 хлороформа и метанола в качестве элюента. Менее полярный продукт представляет собой 2-ацетилимидазол, т.пл. 133-135°C (0,32 г; 5%). Более полярный продукт насчитывает 1,1 г (19%) 4-ацетилимидазола, т.пл. 165-168°C.

Пример 2. Гидробромид 2-бром-1-(4-имидазоил)-этанона.

Раствор 0,50 г (4,5 ммоль) 4-ацетилимидазола в 10 мл метанола перемешивают при комнатной температуре и добавляют десять капель 48%-ного бромистого водорода. После перемешивания при комнатной температуре в течение 15 мин добавляют 50 мл абсолютного простого эфира. Образующийся в результате осадок собирают фильтрованием и сушат, получая 0,54 г гидробромидной соли, т.пл. 214°C (разл.). Данное вещество растворяют в 10 мл 48%-ного бромистого водорода, подогрывают до 60°C и добавляют 0,15 мл (3,0 ммоль) брома. После перемешивания при 60°C в течение 1 ч смесь концентрируют, остаток растворяют со смесью изопропанола и простого эфира. Белый кристаллический осадок отфильтровывают, промывают простым эфиром и сушат, получая 0,42 г (35%)

гидробромид 2-бром-1-(4-имидазоил)-этанона, т.пл. 188-192°C.

ЯМР (DMSO- d_6), (δ): 9,02 (с, 1H); 8,45 (с, 1H); 4,84 (с, 2H).

Пример 3. Гидробромид 2-гуанидино-4-(4-имидазоил)-тиазола.

Смесь 0,38 г (1,4 ммоль) гидробромид 2-бром-1-(4-имидазоил)-этанона в 10 мл ацетона нагревают до тех пор, пока она не становится гомогенной, затем добавляют 0,17 г (1,4 ммоль) амидинотиомочевины и нагревают с обратным холодильником в течение 0,5 ч. Смесь охлаждают, белый осадок собирают, промывают эфиром и сушат, получая 0,24 г (60%) гидробромид 2-гуанидино-4-(4-имидазоил)-тиазола, т.пл. 225°C (разл.).

ЯМР (DMSO - d_6), (δ): 8,20 (с, 1H); 8,0 (с, 4H); 7,77 (с, 1H); 7,36 (с, 1H); масс-спектр высокой разрешающей способности:

Вычислено для $C_7H_8N_6S$ 208,0531; найдено 208,0517.

Найдено, %: С 27,23; Н 36,57; N 27,64.

$C_7H_8N_6S$

Вычислено, %: С 27,37; Н 3,60; N 27,36.

Пример 4. 2-Гуанидино-4-(4-имидазоил)-тиазол.

Смесь 42 мл концентрированной серной кислоты и 21 мл воды охлаждают до -10°C и добавляют 1,56 г (22,7 ммоль) нитрата натрия. После перемешивания при -5°C в течение 10 мин добавляют 8,1 мл (78 ммоль) холодной 50%-ной гипохлоритной кислоты и продолжают перемешивание еще в течение 10 мин при -5°C. На протяжении 0,5 ч по каплям добавляют раствор 2,5 г (8,4 ммоль) дигидрохлорида 2-гуанидино-4-(2-амино-4-имидазоил)-тиазола в 100 мл воды. Реакционную смесь перемешивают при 50°C в течение 2 ч, затем при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляют 500 мл воды, подщелачивают твердым карбонатом натрия и экстрагируют три раза 150 мл порциями этилацетата. Объединенные этилацетатные экстракты сушат над сульфатом натрия, фильтруют и упаривают, получая твердое вещество. Данное твердое вещество добавляют в кипящий метанол, обесцвечивают активированным углем и

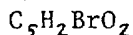
концентрируют до небольшого объема. Образующееся в результате твердое вещество собирают и сушат, получая таким образом 90 мг (5%) 2-гуанидино-4-(4-имидазоил)-тиазола, аналогичного веществу примера 3 по данным тонкослойной хроматографии и по масс-спектроскопии высокой разрешающей способности.

Пример 5. 3-Бром-4-метокси-3-бутен-2-он.

5,0 г (30 ммоль) 3-бром-4-окси-3-бутен-2-она растворяют в смеси 100 мл тетрагидрофурана и 10 мл воды. К раствору добавляют 8,7 мл (90 ммоль) диметилсульфата и 8,3 г (100 ммоль) бикарбоната натрия. Суспензию перемешивают при 25°C в течение 75 мин и растворитель удаляют в вакууме. Получающееся в результате масло и твердое вещество перемешивают в течение ночи в смеси 20 мл диэтилового эфира и 150 мл 0,1 н. раствора бикарбоната натрия. Водный слой отделяют и экстрагируют двумя порциями по 50 мл эфира объединенные эфирные экстракты промывают насыщенным раствором хлористого натрия, сушат над безводным сульфатом натрия, концентрируют в вакууме до желтого масла, которое вскоре затвердевает, и получают 3,21 г (59%) 3-бром-4-метокси-3-бутен-2-она, т.пл. 53-56°C.

ЯМР (DMSO - d₆), (δ): 8.02 (с, 1H); 4.03 (с, 3H); 2.87 (с, 3H).

Найдено, %: С 33,27; Н 3,85; Br 43,46.



Вычислено, %: С 33,55; Н 3,94; Br 44,64.

Пример 6. 1-(2-Метил-1-имидазолил)-этанон.

6,3 г (35 ммоль) 3-бром-4-метокси-3-бутен-2-она, 16,7 г гидрохлорида ацетамида (175 ммоль) и 29,2 мл триэтиламина (210 ммоль) объединяют в 300 мл тетрагидрофурана и нагревают с обратным холодильником в течение 6 ч. Растворитель удаляют в вакууме до неочищенного оранжевого твердого вещества. Неочищенное твердое вещество растворяют в 200 мл этилацетата и концентрируют до 25 мл путем освобождения от растворителя кипячением. Охлаждение льдом приводит к кристаллизации желтого твердого вещества, которое собирают фильтрованием, промывают сначала этилаце-

татом, затем простым эфиром и сушат при 25°C в вакууме, получая 9,995 г (23%) 1-(2-метил-1-имидазолил)-этанола, т.пл. 124-127°C.

5 ЯМР (DMSO - d₆), (δ): 4,61, (с, 1H); 1,41 (с, 3H); 1,39 (с, 3H).

Пример 7. 1-(2-Метил-4-имидазолил)-этанон.

5,75 г (46,3 ммоль) 1-(2-метил-1-имидазолил)-этанола растворяют в 600 мл тетрагидрофурана и подвергают фотолизу в кварцевой колбе с использованием источника ультрафиолетового света с короткой длиной волны (253 нм) в течение 18 ч. Тетрагидрофурановый раствор концентрируют в вакууме до масла и хроматографируют на силикагеле с использованием 5%-ного метанола в хлороформе в качестве элюента, получая 2,6 г (45%) 1-(2-метил-4-имидазолил)-этанола, т.пл. 123-125°C.

Пример 8. Гидробромид 1-(2-метил-4-имидазолил)-2-бромэтанола.

2,40 г (19,3 ммоль) 1-(2-метил-4-имидазолил)-этанола растворяют в 30 мл 48%-ного бромистого водорода. К перемешиваемому раствору при 25°C добавляют на протяжении 5-минутного периода 3,36 г (21 ммоль) брома, растворенного в 5 мл 48%-ного бромистого водорода. Реакционную смесь нагревают до 70°C в течение 2,5 ч, а затем концентрируют в вакууме до темного масла. Добавляют смесь изопропилового спирта и простого эфира, и растирание масла дает твердое вещество. Данное вещество собирают фильтрованием и промывают простым эфиром, получая 268 г (51%) гидробромид 1-(2-метил-4-имидазолил)-2-бромэтанола, т.пл. 181°C (разл.).

45 ЯМР (DMSO - d₆), (δ): 8,71 (с, 1H); 4,77 (с, 2H); 2,63 (с, 3H).

Пример 9. 2-Гуанидино-4-(2-метил-4-имидазолил)-тиазол.

2,8 г (9,86 ммоль) гидробромид 1-(2-метил-4-имидазолил)-2-бромэтанола растворяют в 10 мл воды, добавляют насыщенный раствор бикарбоната натрия до pH 10. Получающееся в результате твердое вещество собирают фильтрованием и промывают 15 мл воды. Высушенное свободное основание нагревают с обратным холодильником в 50 мл ацетона.

К получающемуся в результате свет-
лому ацетоновому раствору добавляют
1,2 г (9,86 ммоль) амидинотиомочеви-
ны. Немедленно происходит растворе-
ние и за 1 мин начинает образовы-
ваться твердое вещество. После од-
ночасового нагревания с обратным
холодильником суспензию охлаждают,
собирают твердое вещество фильтрова-
нием и промывают ацетоном с последу-
ющей промывкой эфиром, получая 2,37 г
(79%) гидробромида 2-гуанидино-4-
-(2-метил-4-имидазолил)-тиазола,
т.пл. 158°C (разл.).

ЯМР(ДМСО - d_6), (δ): 6,71, (с,
плечо на широком с, 1H); 7,56 (ши-
рокий с, 4H); 4,32 (с, 1H); 2,51
(с, 3H).

Найдено, %: С 31,46; Н 4,30;
N 27,28.

Вычислено, %: С 31,69; Н 3,66,
N 27,72.

$C_8H_{10}N_6S \cdot HBr$

П р и м е р 10. 1-Ацетил-4-ме-
тилимидазол.

Смесь 50 г (609 ммоль) 4-метил-
имидазола в 250 мл толуола переме-
шивают при комнатной температуре в
атмосфере азота и добавляют 239 г
(304 ммоль) ацетилхлорида. Смесь
перемешивают при комнатной темпера-
туре в течение 5 ч, фильтруют для
удаления нерастворимых веществ,
фильтрат концентрируют, получая 19 г
(50%) 1-ацетил-4-метилимидазола в
виде желтого масла, которое кристал-
лизуется при стоянии.

ЯМР(СДС l_3), (δ): 8,06, (с, 1H);
7,17 (с, 1H); 2,57 (с, 3H); 2,23
(с, 3H).

П р и м е р 11. 4-Ацетил-4-метил-
имидазол.

Раствор 5,0 г (40,3 ммоль) 1-аце-
тил-4-метилимидазола в 700 мл су-
хого тетрагидрофурана подвергают фо-
толизу в кварцевой колбе с исполь-
зованием источника ультрафиолетово-
го света с короткой длиной волны
(254 нм) в течение 24 ч. Тетрагидро-
фурановый раствор концентрируют в ва-
кууме, получая масло, которое хрома-
тографируют на силикагеле с исполь-
зованием 5%-ного метанола в хлоро-
форме в качестве элюента. Образуется
1,91 г (38%) 5-ацетил-4-метилимида-
зола в виде белого твердого вещества,
т.пл. 140-142°C.

ЯМР(СДС l_3 , T_d -ДМСО), (δ): 7,45 (с, 1H);
2,52 (с, 3H); 2,48 (с, 3H).

П р и м е р 12. 1-(4-Метил-5-ими-
дазолил)-2-бромэтанон.

Раствор 1,57 г (12,6 ммоль) 5-
-ацетил-4-метилимидазола в 15 мл
концентрированной бромистоводород-
ной кислоты нагревают до 50°C и на
протяжении 0,75 ч добавляют раствор
2,01 г (12,6 ммоль) брома в 15 мл
концентрированной бромистоводородной
кислоты. Смесь перемешивают при 50°C
в течение 1,25 ч, затем концентриру-
ют. Остаток растирают с изопропило-
вым спиртом, белое твердое вещество
собирают фильтрованием, получая
2,78 г (78%) гидробромида 1-(4-метил-
5-имидазолил)-2-бромэтанона.

ЯМР(Д $_6$ ДМСО), (δ): 9,40 (с, 1H);
4,87 (с, 2H); 2,65 (с, 3H).

Данное вещество превращают в его
свободное основание перемешиванием
в течение 15 мин в 50 мл насыщен-
ного раствора бикарбоната натрия,
получая после сбора фильтрованием
и сушки 1-(4-метил-5-имидазолил)-
2-бромэтанон в виде белого порошка.

П р и м е р 13. Гидробромид 2-
-гуанидино-4-(4-метил-5-имидазолил)-
тиазола.

Смесь 1,65 г (8,13 ммоль) 1-(4-
-метил-5-имидазолил)-2-бромэтанона
в 165 мл ацетата нагревают до тех
пор, пока она не становится гомо-
генной. Добавляют 0,96 г (8,13 ммоль)
амидинотиомочевины и смесь нагрева-
ют с обратным холодильником в тече-
ние 1 ч. Затем смесь охлаждают до
комнатной температуры, получающий-
ся в результате осадок собирают
фильтрованием. Данное вещество пред-
ставляет собой 0,98 г (40%) гидробро-
мида 2-гуанидино-4-(4-метил-5-имида-
золил)-тиазола, т.пл. 245°C (разл.).

ЯМР(Д $_6$ ДМСО), (δ): 8,52 (с, 1H);
7,67 (с, 4H); 7,20 (с, 1H); 2,49
(с, 3H).

Найдено, %: С 31,80; Н 3,90,
N 26,90.

Вычислено, %: С 31,69; Н 3,66;
N 27,72

$C_8H_{10}N_6S \cdot HBr$

П р и м е р 14. 1-Ацетил-2,4-
диметилимидазол.

Раствор 9,6 г (0,10 ммоль) 2,4-
диметилимидазола в 50 мл хлоро-
форма и 50 мл толуола перемешивают

при комнатной температуре, добавляют 3,6 мл (0,05 моль) ацетилхлорида с помощью спринцовки на протяжении 1 мин. Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 2 ч, затем фильтруют для удаления нерастворимых твердых веществ, фильтрат концентрируют, получая 6,9 г (100%) 1-ацетил-2,4-диметилимидазола в виде белого кристаллического твердого вещества.

ЯМР(CDCl_3), (δ): 7,00 (с, 1H); 2,68 (с, 3H); 2,57 (с, 3H); 2,21 (с, 3H).

Пример 15. 5-Ацетил-2,4-диметилимидазол.

Раствор 6,9 г (0,05 моль) 1-ацетил-2,4-диметилимидазола в 700 мл сухого тетрагидрофурана подвергают фотолизу в кварцевой колбе с использованием источника ультрафиолетового света с короткой длиной волны (254 нм) в течение 10 ч. Тетрагидрофурановый раствор концентрируют в вакууме, давая масло, которое хроматографируют на силикагеле с использованием 5%-ного метанола в хлороформе в качестве элюента, получая 2,8 г (41%) 5-ацетил-2,4-диметилимидазола в виде белого твердого вещества, т.пл. 83-87°C. Перекристаллизация из изопропилового эфира дает аналитически чистый материал, т.пл. 87-88°C.

ЯМР(CDCl_3), (δ): 2,53, (с, 6H); 2,40 (с, 3H).

Найдено, %: С 60,66; Н 7,26; N 20,09.

Вычислено, %: С 60,85; Н 7,30; N 20,27.

$\text{C}_7\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}$

Пример 16. 1-(2,4-Диметил-5-имидазолил)-2-бромэтанон.

Раствор 1,0 г (7,24 ммоль) 5-ацетил-2,4-диметилимидазола в 15 мл концентрированной бромистоводородной кислоты подвергают до 50°C, по каплям в течение 1 мин добавляют 1,16 г (7,25 ммоль) брома. Затем смесь нагревают при 50-60°C в течение 1 ч. Смесь концентрируют, твердый остаток растирают с 30 мл насыщенного раствора бикарбоната натрия. Нерастворимое вещество собирают фильтрованием, промывают водой и сушат в вакууме, получая 1,12 г (71%) 1-(2,4-диметил-5-имидазолил)-

-2-бромэтанона в виде белого твердого вещества, т.пл. 128-132°C.

ЯМР(D_6DMCO), (δ): 4,40 (с, 2H); 2,27 (с, 3H); 2,13 (с, 3H).

Пример 17. Полугидрат гидробромида 2-гуанидино-4-(2,4-диметил-4-имидазолил)-тиазола.

Раствор 1,0 г (4,6 ммоль) 1-(2,4-диметил-5-имидазолил)-2-бромэтанона в 50 мл ацетона подогревают и добавляют 0,55 г (4,6 ммоль) амидинотиомочевин. Смесь нагревают с обратным холодильником в течение 1 ч, в течение которого выпадает в осадок белое твердое вещество. Осадок собирают, промывают ацетоном и сушат, получая 1,12 г (77%) полугидрата гидробромида 2-гуанидино-4-(2,4-диметил-5-имидазолил)-тиазола в виде белого твердого вещества, т.пл. 273°C (разл.).

ЯМР(D_6DMCO), (δ): 8,4 - 7,2 (с, 7H); 7,00 (с, 1H); 2,50 (с, 3H); 2,38 (с, 3H).

Найдено, %: С 33,47; Н 4,19; N 26,93; S 9,91.

Вычислено, %: С 33,14; Н 4,33; N 25,75; S 9,83.

$\text{C}_7\text{H}_{12}\text{N}_6\text{S} \cdot \text{HBr} \cdot 1/2 \text{H}_2\text{O}$

Пример 18. 3-Бром-4-этокси-3-бутен-2-он.

Смесь 400 мл абсолютного этанола и 60 мл толуола нагревают до температуры дефлегмации и 20 мл азеотропного раствора удаляют через ловушку Дина - Старка. К этанолтолуольному раствору добавляют 33,0 г (0,2 ммоль) 3-бром-4-окси-3-бутен-2-она и нагревание с обратным холодильником продолжают в течение 2 ч, в течение этого периода удаляют три порции по 20 мл смеси этанола и толуола через ловушку. Раствор концентрируют в вакууме, получая 38,6 г (100%) 3-бром-4-этокси-3-бутен-2-она в виде подвижного масла.

ЯМР(DMCO-D_6), (δ): 8,21 (с, 1H); 4,23 (кв, 2H); 2,33 (с, 3H); 1,31 (с, 3H).

Пример 19. 2-Оксиметил-4-ацетилимидазол.

9,7 г (0,05 моль) 3-бром-4-этокси-3-бутен-2-она смешивают с 5,3 г (0,05 моль) гидрохлорида оксиацетил-амин в 100 мл ацетона, образуя суспензию. К суспензии при 25°C добавляют 11,5 г (0,1 моль) 1,1,3,3-тетра-

метилгуанидина в течение 5 мин. После перемешивания в течение 48 ч суспензию фильтруют и маточные жидкости концентрируют в вакууме до масла, которое хроматографируют на силикагеле 60 (Е.Мерк) с использованием хлороформа в качестве элюента получая 1,48 г (21%) 2-оксиметил-4-ацетилимидазола, т.пл. 147-148°C.

ЯМР (ДМСО- d_6), (δ): 7,73 (с, 1H); 5,46 (очень широкий с, 1H); 4,5 (широкий с, 2H); 2,4 (с, 3H).

Пример 20. Гидробромид 2-оксиметил-4-бромацетилимидазола.

1,826 г (0,013 моль) 2-оксиметил-4-ацетилимидазола растворяют в 40 мл 48%-ной бромистоводородной кислоты и добавляют 2,1 г (0,013 моль) брома. Реакционную смесь нагревают при 80°C в течение 2 ч, а затем концентрируют в вакууме до твердого вещества. Данное вещество растирают с изопропиловым эфиром и получающееся в результате твердое вещество собирают фильтрованием, промывают простым эфиром и сушат, получая 2,2 г (56%) гидробромид 2-оксиметил-4-бромацетилимидазола, т.пл. 183°C (разл.).

ЯМР (ДМСО- d_6), (δ): 8,8 (м, 1H); 4,8 (с, 2 x 2H).

Пример 21. Гидробромид 2-гуанидино-4-(2-оксиметил-4-имидазолил)-тиазола.

1,78 г (0,0059 моль) 2-оксиметил-4-бромацетилимидазол гидробромид растворяют в воде, добавляют насыщенный раствор бикарбоната натрия для осаждения свободного основания. Данное вещество собирают фильтрованием, сушат и объединяют с 956 мг (0,0081 моль) амидинотиомочевины в 60 мл ацетона и нагревают до 70°C. После нагревания в течение 15 мин образуется твердое вещество. Реакционную смесь охлаждают и получающееся твердое вещество собирают фильтрованием, получая 1,65 г (87%) гидробромид 2-гуанидино-4-(2-оксиметил-4-имидазолил)-тиазола, т.пл. больше 310°C. Образец вещества превращают в свободное основание с помощью растворения в горячей воде и добавления твердого бикарбоната натрия до pH 10 для осаждения 2-гуанидино-4-(2-оксиметил-4-имидазолил)-тиазола в виде свободного основания. Данное вещество сушат над толуолом

в глубоком вакууме, получая светлое рыжевато-коричневое твердое вещество, т.пл. 208-209°C (разл.).

ЯМР (ДМСО - d_6), (δ): 7,16 (с, 1H); 6,83 (широкий с, 4H); 6,68 (с, H); 4,45 (с, 2H); 3,46 (очень широкий с, 1H). Масс-спектр высокой разрешающей способности: вычислено для $C_8H_{10}N_6OS$ 238,0638, найдено 238,0654.

Новые производные гуанидина и их фармацевтически приемлемые кислотно-аддитивные соли обладают активностью как противосекреторные агенты и антагонисты гистамина - H_2 и действуют таким образом, что блокируют действие физиологически активного гистамина на участке H_2 - рецепторов и, таким образом, ингибируют выделение желудочной кислоты. Новые соединения и их соли могут быть полезны при лечении повышенной желудочной кислотности и пептических язв, таких как хронические язвы желудка и двенадцатиперстной кишки и других болезненных состояниях, вызываемых или усугубляемых выделением желудочной кислоты.

Активность новых соединений как противосекреторных агентов и антагонистов гистамина - H_2 может быть определена с помощью стандартных фармакологических испытаний, включающих, например, измерение их способности антагонизировать действие гистамина, которое не блокируется таким антигистамином как мепирамин, и измерение их способности тормозить выделение желудочного сока в желудках собак Neidenhain, которых предварительно лечили пентагастрином для стимуляции секреции желудочного сока.

Данные по исследованию биологической активности новых соединений представлены в примерах 22 и 23.

В таблице представлены данные по биологической активности новых производных гуанидина в сравнении с циметидином (1-циано-2-метил-имидазоил-метилгуанидин), который близок по структуре с новыми соединениями и применяется как противосекреторный агент и антагонист гистамина - H_2 .

Пример 22. Активность в отношении препятствия выделению желудочной кислоты новых производных

гуанидина определяют на находящихся в сознании подопытных собаках *neiden-hain*, которых морят голодом в течении ночи.

Пентагастрин (пентавлон - Ayerst) используют для стимуляции выработки желудочной кислоты с помощью непрерывного введения в поверхностную ножную вену в дозах ранее определенных как стимулирующих почти максимальное выделение кислоты из желудочной сумки. Желудочный сок собирают с интервалами в 30 мин после начала введения пентагастрина и измеряют с точностью до 0,1 мл. От каждой собаки берут десять проб во время эксперимента. Концентрацию кислоты определяют с помощью титрования 1,0 мл желудочного сока до pH 7,4 с помощью 0,1 н. гидроокиси натрия с использованием автобюретки и pH-метра со стеклянным электродом (радиометр).

Через 90 мин после начала введения пентагастрина внутривенно дают лекарство или носитель в дозе 1 мг/кг. Эффект препятствия секреции желудочной кислоты вычисляют с помощью сравнения самого низкого выделения кислоты после введения лекарства со средним значением выделения кислоты непосредственно перед лекарством.

Полученные результаты показывают, что соединения по примерам 3, 9, 13, 17 и 21 ингибируют выделение желудочной кислоты по крайней мере на 15% при дозе 1 мг/кг.

Пример 23. Активность предполагаемого соединения как антагонистов гистамина - H_2 определяют с помощью следующей процедуры.

Морских свинок быстро забивают ударом по голове, сердце удаляют и правое предсердие анатомируют свободными. Предсердия суспендируют изометрически в тканевой ванне с регулируемой температурой ($32 \pm 2^\circ C$) (10 мл), содержащей насыщенный кислородом (95% O_2 ; 5% CO_2) буферный раствор Krebs Henseleit (pH 7,4), и им дают возможность стабилизироваться в течение приблизительно 1 ч, в течение которого тканевая ванна промывается струей воды несколько раз. За индивидуальными сокращениями предсердий следят с помощью датчика из-

менения силы сокращений, соединенного с кардиотахометром и самописцем Grass. После получения кривой, вызывающей дозы, отвечающие на гистамин, ванна, содержащая каждое предсердие, промывается несколько раз свежим буфером, и предсердия возвращаются к исходным показателям.

После возврата к основным нормам в выбранных окончательных концентрациях добавляют испытываемые соединения и снова определяется кривая доз, отвечающих на гистамин в присутствии антагониста. Результаты выражают в виде соотношения доз, соотношения концентраций гистамина, требуемых для получения половины максимальной стимуляции в присутствии и в отсутствии антагониста, и определяют кажущуюся константу диссоциации PA_2 антагониста H_2 -рецептора. Полученные результаты показывают, что соединения по примерам 3, 9, 13, 17 и 21 имеют величины PA_2 выше, чем 5,7.

Действие 2-гуанидино-4-гетероарилтиазолов как антагонистов гистамина- H_2 и антисекреторных агентов в сравнении с циметидином

Соединение по мере	Процент препятствия секреции желудочной кислоты	Кажущаяся константа диссоциации PA_2 антагониста H_2 -рецептора
3	100	7,7
9	100	7,8
13	36	6,9
17	16	6,4
21	35	7,2
Циметидин	50	6,3

Из таблицы следует, что новые производные гуанидина, как и циметидин, препятствуют выделению желудочного сока, причем некоторые из них по этой активности значительно превосходят его, и в то же время все эти соединения более активны, чем циметидин как антагонисты гистамина - H_2 .

Предлагаемые соединения могут использоваться в виде фармацевтических композиций, включающих эффективное в желудочно-противосекреторном отношении количество данного соединения или его фармацевтически приемлемой аддитивной соли кислоты, вместе с фармацевтически приемлемым носителем или разбавителем.

Новые соединения могут использоваться для лечения повышенной желудочной кислотности у животных, нуждающихся в лечении, с помощью назначения животному эффективного в желудочно-противосекреторном отношении количества данного соединения или его кислотно-аддитивной соли.

Предлагаемые соединения могут назначаться субъекту, нуждающемуся в лечении, с помощью известных способов назначения, включающих оральный и парэнтеральный методы. Предпочтительно соединения назначаются орально. Соединения вводят орально в дозах от 0,1 до 20 мг/кг веса тела, подвергаемого лечению субъекта, в день, предпочтительно 0,2-2,5 мг/кг в день. Если требуется парэнтеральное назначение, тогда эти соединения могут даваться в дозах 0,1-1,0 мг/кг веса тела субъекта, подвергаемого лечению, в день. Однако обязательно будут иметь место некоторые вариации в дозировках в зависимости от состояния субъекта, подвергаемого лечению, и от конкретно применяемого соединения.

Предлагаемое соединение может назначаться одно или в смеси с фармацевтически приемлемыми носителями или разбавителями, в виде единичной или многократных доз. Подходящие фармацевтические носители включают инертные разбавители или наполнители, стерильные водные растворы и различные органические растворители. Фармацевтические композиции, образуемые с помощью смешения новых соединений или их солей с фармацевтически приемлемыми носителями, легко назначаются для приема в виде многообразия дозирочных форм, таких как таблетки, порошки, капсулы, лепешки или сиропы. Эти фармацевтические композиции, если необходимо, могут содержать дополнительные ингредиенты - ароматизирующие и вкусовые ве-

щества, связующие или эксципиенты. Так, для орального назначения могут применяться таблетки, содержащие различные эксципиенты, такие как цитрат натрия, вместе с различными дезинтегрирующими агентами, такими как крахмал, альгиновая кислота и некоторые комплексные силикаты, вместе со связующими агентами, такими как поливинилпирролидон, сахароза, желатин и акация.

Часто для целей таблетирования полезными являются смазывающие агенты, такие как стеарат магния, лаурилсульфат натрия и тальк. Твердые композиции аналогичного типа могут также применяться в виде наполнителей в мягких и твердых наполненных желатиновых капсулах. Предпочитаемые материалы для данной цели включают лактозу или молочный сахар и полиэтиленгликоли с высоким молекулярным весом. Когда для орального назначения требуются водные суспензии или эликсиры, основной активный ингредиент в них может сочетаться с различными подслащивающими или вкусовыми или ароматизирующими агентами, красящими веществами или красителями и, если необходимо, эмульгирующими агентами или суспендирующими агентами, вместе с разбавителями, такими как вода, этанол, пропиленгликоль, глицерин или их смеси.

Предлагаемые соединения назначаются орально в форме дозированных единиц, т.е. в виде единственной физически дискретной дозированной единицы, содержащей соответствующее количество активного соединения в сочетании с фармацевтически приемлемым носителем или разбавителем. Примерами таких форм дозированных единиц являются таблетки или капсулы, содержащие от 5 до 1000 мг активного ингредиента, соединения данного изобретения, составляющие от 10 до 90% общего веса дозированной единицы.

Для парэнтерального назначения могут применяться растворы новых соединений в стерильных водных растворах, например водных растворах пропиленгликоля, хлористого натрия, декстрозы или бикарбоната натрия.

Такие растворы должны быть подходящим образом буферированы, если необходимо, а жидкий разбавитель сначала

делается изотоническим с помощью достаточного количества солевого раствора или глюкозы.

Редактор А. Шишкина

Составитель Н. Капитанова

Техред З.Палий

Корректор Л.Патай

Заказ 1007/62

Тираж 379

Подписное

ВНИИПИ Государственного комитета СССР
по делам изобретений и открытий
113035, Москва, Ж-35, Раушская наб., д. 4/5

Филиал ИПИ "Патент", г. Ужгород, ул. Проектная, 4