



SZABADALMI LEÍRÁS

181960

Bejelentés napja: 1979. V. 29.

(SI—1694)

Elsőbbsége: 1978. V. 30. (24116/78)
Nagy-Britannia

Közzététel napja: 1982. XII. 28.

Megjelent: 1985. VIII. 31.

Nemzetközi osztályozás:

NSZO,
C 07 D 401/12
C 07 D 403/12

Feltalálók:

Roantree, Michael Laurence, kutató vegyész, Welwyn Garden City, Hertfordshire,
Young, Rodney Christopher, kutató vegyész, Bengoe,
Hertfordshire, Nagy-Britannia

Szabadalmas:

Smith Kline and
French Laboratories Limited,
Welwyn Garden City,
Hertfordshire, Nagy-Britannia

Eljárás helyettesített imidazolilmetiltio-vegyületek előállítására

1

A találmány H_2 -hisztamin-receptor-antagonista hatású, új, helyettesített imidazolilmetiltio-vegyületek előállítására alkalmas eljárásra vonatkozik.

Egyes fiziológiailag aktív anyagok biológiai hatásukat bizonyos, receptorokként ismert, különleges területekkel való kölcsönhatásuk útján fejtik ki. A hisztamin egy ilyen anyag és összetett biológiai hatásokkal rendelkezik. A hisztamin ilyen biológiai hatásait, amelyeket egyes — szokásosan „antihisztamin”-oknak nevezett — anyagok gátolnak és amelyek jellegzetes képviselői a mepiramin, difenhidramin és a klórfeniramin, H_1 -hisztamin-receptorok közvetítik. A hisztamin más biológiai hatásait azonban az „antihisztaminok” nem gátolják és az ilyen jellegű hatásokat, amelyeket a burimamid gátol, olyan receptorok közvetítik, amelyeket H_2 -hisztamin-receptoroknak neveznek, és ezek olyan H_2 receptorok, amelyeket olyan hisztamin-receptorokként definiálnak, amelyeket nem blokkol a mepiramin, de blokkol a burimamid. Az olyan vegyületekre, amelyek blokkolják a H_2 -hisztamin-receptorokat, mint H_2 -hisztamin-receptor-antagonistákra hivatkozunk.

A H_2 -hisztamin-receptorok blokkolásának nagy jelentősége van a hisztamin olyan biológiai hatásainak a gátlásánál, amelyeket az „antihisztaminok” nem gátolnak. A H_2 -hisztamin-receptorantagonisták ezért például hasznosak, mert akadályozzák a gyomorsavkiválasztást, továbbá értékesek, mint gyulladásgátló szerek hatóanyagai, valamint olyan anyagokként, amelyek hatnak a szív-ér-rendszerre, például gátolják a hisztaminnak a vérnyomásra kifejtett hatását.

2

A találmány tárgya eljárás (1) általános képletű nitrovegyületek előállítására, ahol

Het 5-metil-4-imidazolil-csoport

B 1,2-etándiil-, 1,3-propándiil-csoport, vagy $-CH_2NR^3CH_2-$ -csoport, amelyben R^3 benzilcsoport.

A találmány szerinti eljárással előállítható vegyületek jellegzetes példáiként a következő származékokat nevezzük meg:

- 2-[2-(5-metil-4-imidazolil-metil-tio)-etil-amino]-3-nitro-1,4,5,6-tetrahidro-piridin,
- 2-[2-(5-metil-4-imidazolil-metil-tio)-etil-amino]-3-nitro-4,5-dihidro-pirrol.

Az (1) általános képletű vegyületeket a találmány értelmében úgy állítjuk elő, hogy valamely Het— CH_2 —Y általános képletű vegyületet, ahol Het jelentése a fenti és Y $-S(CH_2)_2NH_2$ csoport vagy egy lehasítható csoport, például halogénatom, triszubsztituált foszfónium- (például trifenilfoszfónium-) csoport vagy helyettesített szulfoniloxi- (például p-toluolszulfoniloxi-, metánszulfoniloxi-, vagy trifluormetánszulfoniloxi-) csoport, egy (2) általános képletű vegyülettel reagáltatunk, ahol X halogénatom, vagy QS- vagy QO-csoport, ahol Q valamely rövidszénláncú alkil-aralkil- vagy aril-csoport, vagy X jelentése $HS(CH_2)_2NH$ -képletű csoport akkor, ha Y egy, a fentiekben definiált lehasítható csoport. Ezt a reakciót előnyösen valamely oldószer, például rövidszénláncú alkanol vagy piridin jelenlétében végezzük ki. Általában emelt hőmérsékleten, például a reakcióelegy forráshőmérsékletén dolgozunk. A reakciót azonban oldószer jelenléte nélkül is lejárthatjuk.

X jelentése előnyösen QS-csoport, különösen metiltio- vagy benziltio-csoport.

Az olyan (2) általános képletű közbenső vegyületeket, ahol X jelentése QS-csoport és B 1,2-etándiil- vagy 1,3-propándiil-csoport, az A) reakcióvázlalon bemutatott reakció-sor szerint állíthatjuk elő. Valamely (3) általános képletű vegyületet, ahol X^1 jelentése QS-csoport, egy H_2N -B-Hal általános képletű vegyülettel reagáltatunk, ahol Hal jelentése klór-, bróm- vagy jódatom, és így (4) általános képletű vegyületet kapunk. Ezt a reakciót előnyösen valamely oldószerben, például tetrahidrofuranban vagy dimetilformamidban vég-
 5
 10
 15
 20
 25
 30
 35
 40
 45
 50
 55
 60
 65

gezzük. Általában emelt hőmérsékleten, például a reakció-elegy forráspontján dolgozunk.

Egy más változat olyan (2) általános képletű közbenső vegyületek előállítására, ahol X jelentése QS-csoport és B jelentése 1,2-etándiil- vagy 1,3-propándiil-csoport, abban áll, hogy valamely (3) általános képletű vegyületet aziridinnel vagy azetidinnel reagáltatunk és a kapott (6) általános képletű vegyületet valamely katalizátor, például káliumjodid, jelenlétében melegítjük és így (5) általános képletű vegyülethez jutunk. Ez utóbbi reakciót előnyösen száraz protonmentes poláros oldószerben, például acetonban vagy 2-butanonban hajtjuk végre.

Az olyan (2) általános képletű közbenső vegyületeket, ahol X jelentése QS-csoport és B jelentése 2-aza-1,3-propándiil-csoport, úgy állíthatjuk elő, hogy valamely (7) általános képletű vegyületet formaldehiddel és egy R^3NH_2 általános képletű aminnal reagáltatunk.

A (7) általános képletű vegyületeket úgy készíthetjük, hogy valamely (3) általános képletű vegyületet ammóniával reagáltatunk.

Olyan (2) általános képletű közbenső vegyületeket, ahol X jelentése $HS(CH_2)_2NH$ - általános képletű csoport, úgy állíthatunk elő, hogy olyan (2) általános képletű vegyületet, ahol X valamely aminnal reagáló, megfelelő lehasítható csoportot jelent, egy $HS(CH_2)_2NH_2$ képletű aminnal reagáltatunk.

Az (1) általános képletű vegyületek blokkolják a H_2 -hisztamin-receptorokat, azaz ezek a vegyületek gátolják a hisztamin olyan biológiai akcióit, amelyeket nem gátolnak az „antihisztaminok”; így a mepiramin, de gátolja a burimamid. Ezek a vegyületek például gátolják a hisztamin által stimulált gyomorsav-kiválasztást uretánnal elkábított patkányok átöblített gyomorüregeiből 0,5–256 mikromól/kg-os adagoknál intravénás beadás esetén. E vegyületek H_2 -hisztamin-receptor-antagonista hatását az is mutatja, hogy képesek gátolni a hisztamin egyéb olyan hatásait, amelyeket a H_1 -hisztamin-receptorok nem közvetítenek. Így például gátolják hisztaminnak izolált tengerimalac-szívpitvarra és izolált patkány-uterusra kifejtett hatását. E hatóanyagok gátolják a gyomorsav bazális kiválasztását és a pentagasztrin vagy a táplálék által stimulált szekréciót is. Hagyományos kísérleteknél, így az elkábított macska vérnyomásának a mérésénél, 0,5–256 mikromól/kg-os adagok intravénás beadása esetén e vegyületek gátolják a hisztamin értágító hatását. E hatóanyagok aktivitását a gyomorsavkiválasztás 50%-os gátlása mutatja elkábított patkányoknál és az izolált tengerimalac-szívpitvaron hisztaminnal kiváltott tachycar-

dia ugyancsak 50%-os gátlása szemlélteti (kisebb mint 10^{-4} mól).

Gyógyászati használatra a farmakológiailag hatásos vegyületeket rendes körülmények között gyógyszerkészítmények alakjában adjuk be, amelyek legalább egy ilyen vegyületet tartalmaznak.

A gyógyszerészeti vivőanyag szilárd vagy folyékony lehet. Szilárd vivőanyagok például a laktóz, terra alba, szacharóz, talkum, zselatin, agar, pektin, arabgumi, magnéziumsztearát és a sztearinsav. Folyékony vivőanyagok például a szirup, földimogyoróolaj, olívaolaj és a víz.

Szilárd vivőanyagok használata esetén a készítményt tabletták, kapszulák, pilulák vagy pasztillák formájában állíthatjuk elő. A szilárd vivőanyag mennyisége az egységadagban általában 25 mg és 300 mg között változik. Abban az esetben, ha folyékony vivőanyagot használunk, akkor a készítmény szirup, emulzió, lágy-zselatinkapszula, ampullákba töltött steril befecskendezhető folyadék, továbbá vizes vagy nem vizes folyadékkal készített szuszpenzió lehet. A gyógyszerkészítményeket hagyományos módszerekkel, így keveréssel, granulálással és sajtolással állíthatjuk elő vagy a hatóanyagokat feloldjuk a kívánt készítmény előállításához.

A hatóanyagokat előnyösen egységadagokként előállított készítmények alakjában dolgozzuk fel, ahol mindegyik egységadag elegendő hatóanyagot tartalmaz ahhoz, hogy blokkolja a H_2 -hisztamin-receptorokat. Az egyes egységadagok előnyösen körülbelül 50–250 mg mennyiségben tartalmazzák a hatóanyagot.

A H_2 -hisztamin-receptorok blokkolhatók az (1) általános képletnek megfelelő hatóanyagok gyógyszerkészítmények alakjában történő beadása útján.

A megfelelő hatóanyagtartalmú gyógyszerkészítményeket előnyösen 1–6 alkalommal adjuk be naponta. A napi adag általában körülbelül 150 mg és körülbelül 1500 mg hatóanyagmennyiség között változik.

A készítmények beadása orális vagy parenterális úton történik.

A találmány szerinti eljárást a következő példák is bemutatjuk. A hőmérsékletértékeket Celsius-fokokban adjuk meg.

1. példa

a) 0,09 g (0,004 mól) nátrium 10 ml metanollal készített oldatát cseppenként és keverés közben hozzáadjuk 0,5 g (0,003 mól) 1-nitro-2-metiltio-2-metilszulfonil-etilén és 0,9 g (0,004 mól) 3-bróm-propilamin-hidrobromid 30 ml metanollal készített oldatához. Az elegyet 5 óra hosszat keverjük és utána az oldószert vákuumban eltávolítjuk. A maradékot 20 ml vízben oldjuk és 2×30 ml kloroformmal extraháljuk. A kivonatot egyesítjük, szárítjuk és vákuumban betöményítjük. A szilárd maradékot propán-2-olból átkristályosítjuk és így 0,3 g 1-nitro-2-metiltio-2-(3-bróm-propil-amino)-etilén kapunk 43%-os kitermeléssel.

Op. 92–92,5°.

Analízis $C_6H_{11}BrN_2O_2S$ képletre:

számított: C 28,2; H 4,35; N 11,0; S 12,6; Br 31,3%;

talált: C 28,2; H 4,3; N 10,9; S 12,5; Br 31,3%.

b) 3,2 g (0,012 mól) 1-nitro-2-metiltio-2-(3-bróm-propil-amino)-etilén és 0,9 g (0,019 mól nátriumhidrid 50%-os olajos oldatának 50 ml száraz tetrahidrofuránnal készített elegyét 18 óra hosszat visszafolytatás közben forraljuk. Az elegyet szűrjük és a szűrletet szárazra pároljuk. A maradékot

mint

s ve-
tmé-
gyü-het.
röz,
arát
rup,tab-
illit-
lag-
az
ké-
ba
agy
gy-
ve-
tő-ott
gy-
ok-
ok-
az-os
ek
et
ag
ó-on
e-
lktt
g
l-
is
yt
c-
z-
t-
)-

szilikagél-oszlopon kromatografáljuk és a terméket etilacetáttal eluáljuk, majd etanol és propán-2-ol elegyből átkristályosítjuk. Ily módon 0,6 g 2-metil-3-nitro-1,4,5,6-tetrahidropiridint kapunk 29%-os kitermeléssel.

Op. 230,5—231,5°.

Analízis $C_6H_{10}N_2O_2S$ képletre
számított: C 41,4; H 5,8; N 16,1; S 18,4%,
talált: C 41,5; H 5,7; N 16,1; S 18,25%.

c) 0,51 g (0,003 mól) 2-(5-metil-4-imidazolil-metil-tio)-etilamin és 0,49 g (0,003 mól) 2-metil-3-nitro-1,4,5,6-tetrahidropiridin 50 ml etanollal készített oldatát 6 óra hosszat visszafolytatás közben forraljuk. Ezután az elegyet lehűtjük és az oldószert vákuumban eltávolítjuk. A maradékot meleg propán-2-olban oldjuk, a termék hűtés közben kikristályosodik, amelyet propán-2-ol-metanol-elegyből átkristályosítunk. Ily módon 0,66 g 2-[2-(5-metil-4-imidazolil-metil-tio)-etil-amino]-3-nitro-1,4,5,6-tetrahidropiridint kapunk 82%-os kitermeléssel.

Op. 205,5—206,5°.

Analízis $C_{12}H_{19}N_3O_2S$ képletre
számított: C 48,5; H 6,4; N 23,55; S 10,8%,
talált: C 48,6; H 6,5; N 23,6; S 10,8%.

2. példa

a) (i) 2 g (0,011 mól) 1-nitro-2-metil-2-metilszulfonil-etilén és 0,5 g (0,0116 mól) aziridin 20 ml metanollal készített oldatát 1 óra hosszat szobahőmérsékleten keverjük. A kikristályosuló szilárd anyagot szűrővel elkülönítjük és így módon 1,3 g 1-nitro-2-metil-2-aziridin-etilént kapunk 74%-os kitermeléssel.

Op. 107,5—110°.

1H NMR ($CDCl_3$) δ : 2,4 (S, 4H, $-CH_2CH_2-$), 2,56 (S, 3H, $-CH_3$), 7,15 (S, 1H, H^+).

a) (ii) 0,5 g (0,003 mól) 1-nitro-2-metil-2-aziridin-etilén 15 ml száraz acetonnal készített oldatán nitrogéngázt vezetünk át 15 percig és az oldatot ezután 35°-ra melegítjük. Ezt követően 2,5 g (0,015 mól) káliumjodidot adunk az oldathoz, amikor sárga színű csapadék válik ki gyors ütemben. A szilárd anyagot szűrővel elkülönítjük, vízzel mossuk először, amelyet acetonos mosás követ. Ily módon 0,17 g 2-metil-3-nitro-4,5-dihidropirrolt kapunk 34%-os kitermeléssel.

Op. 207—209°.

Analízis $C_5H_8N_2O_2S$ képletre
számított: C 37,5; H 5,0; N 17,5; S 20,0%,
talált: C 37,3; H 4,9; N 17,3; S 19,75%.

b) (i) 0,3 g (0,013 mól) nátriummetoxid 10 ml metanollal készített oldatát 10 perc alatt, keverés közben cseppenként hozzáadjuk 2 g (0,011 mól) 1-nitro-2-metil-2-metilszulfonil-etilén és 2,7 g (0,013 mól) 2-bróm-etilamin-hidroklorid 25 ml metanollal készített elegyéhez, amelyet 0°-ra hűtünk. Az oldatot 0°-on további 15 percig keverjük és utána szobahőmérsékleten állni hagyjuk. Az oldószert 1 óra múlva vákuumban eltávolítjuk és a fészilárd maradékot 2 × 25 ml meleg kloroformmal extraháljuk. A kivonatokat egyesítjük és vákuumban betöményítjük. A szilárd maradékot propán-2-olból átkristályosítjuk. Ily módon 1,85 g 1-nitro-2-metil-2-(2-bróm-etil-amino)-etilént kapunk 71%-os kitermeléssel.

Op. 123—126°.

Analízis $C_5H_8BrN_2O_2S$ képletre
számított: C 24,9; H 3,8; N 11,6; S 13,3; Br 33,1%,
talált: C 25,1; H 3,7; N 11,8; S 13,6; Br 33,3%.

b) (ii) 3 g (0,012 mól) 1-nitro-2-metil-2-(2-bróm-etil-amino)-etilén és 0,62 g (0,013 mól) nátriumhidrid (50%-os olajos oldat) 100 ml tetrahydrofuránnal készített oldatát 7 óra hosszat visszafolytatás közben forraljuk. Ezután a reakcióelegyet lehűtjük és az oldószert vákuumban eltávolítjuk. A maradékot 2 × 50 ml forró etilacetáttal extraháljuk és a kivonatot aktívszénrel színtelenítjük, majd vákuumban betöményítjük, utána lehűtjük és kikristályosítjuk. Ily módon 0,5 g 2-metil-3-nitro-4,5-dihidropirrolt kapunk. Kitermelés 26%.

c) 1,3 g (0,0076 mól) 2-(5-metil-4-imidazolil-metil-tio)-etilamin és 1,2 g (0,0075 mól) 2-metil-3-nitro-4,5-dihidropirrol 50 ml etanollal készített oldatát 1½ óra hosszat visszafolytatás közben forraljuk. Az elegyet ezután lehűtjük és a szilárd anyagot szűrővel elkülönítjük, majd metanol-víz-elegyből átkristályosítjuk. Ily módon 1,4 g 2-[2-(5-metil-4-imidazolil-metil-tio)-etil-amino]-3-nitro-4,5-dihidropirrolt kapunk 66%-os kitermeléssel.

Op. 207,5—208°.

Analízis $C_{11}H_{17}N_3O_2S$ képletre
számított: C 46,6; H 6,05; N 24,7; S 11,3%,
talált: C 46,65; H 6,15; N 24,6; S 11,5%.

25

3. példa

(i) 9 ml (0,6 mól) 30 %-os (tf/ff) vizes ammóniumhidroxidot cseppenként hozzáadunk 20 g (0,11 mól) 1-nitro-2-metilszulfonil-2-metil-2-etilén 80 ml tetrahydrofuránnal készített oldatához. Az elegyet 1 óra hosszat 50°-on keverjük, az oldószert vákuumban eltávolítjuk és a maradékot szilikagél-oszlopon kromatografáljuk. A terméket (10 : 3 arányú) petroléter (Fp. 60—80°) etilacetát-eleggyel eluáljuk és a tilacetát-petroléter-elegyből átkristályosítjuk. Ily módon, 1,5 g 1-nitro-2-amino-2-metil-2-etilént kapunk 10%-os kitermeléssel.

Op. 109—110,5°.

Analízis $C_3H_6N_2O_2S$ képletre
számított: C 26,9; H 4,5; N 20,9; S 23,9%,
talált: C 27,1; H 4,5; N 20,7; S 23,7%.

(ii) 2 ml (0,03 mól) 40 s(tf %) formaldehidet és 3 ml (0,03 mól) benzilamint egymást követően hozzáadunk 1 g (0,007 mól) 1-nitro-2-amino-2-metil-2-etilén 20 ml metanollal készített oldatához keverés közben. A képződött szilárd anyagot 5 perc múlva szűrővel elválasztjuk és metanollal átkristályosítjuk. Ily módon 1,3 g 1-benzil-4-metil-5-nitro-1,2,3,6-tetrahidropirimidint kapunk 70%-os kitermeléssel.

Op. 173—173,5°.

Analízis $C_{12}H_{15}N_3O_2S$ képletre
számított: C 54,3; H 5,7; N 15,8; S 12,1%,
talált: C 54,0; H 5,6; N 15,8; S 11,8%.

(iii) 1 g (0,004 mól) 1-benzil-4-metil-5-nitro-1,2,3,6-tetrahidropirimidin, 0,7 g (0,004 mól) 2-(5-metil-4-imidazolil-metil-tio)-etilamin és 40 ml metanol elegyét keverés közben 10 óra hosszat 60°-on melegítjük. Ezután az oldószert vákuumban eltávolítjuk és a maradékot szilikagél-oszlopon kromatografáljuk. Az eluálást 30%-os etilacetát-propán-2-ol-eleggyel végezzük, a kapott terméket metanol-propán-2-ol-elegyből átkristályosítjuk és így módon 0,5 g 1-benzil-4-[2-(5-metil-4-imidazolil-metil-tio)-etil-amino]-5-nitro-1,2,3,6-tetrahidropirimidint kapunk 32%-os kitermeléssel.

Op.: 177—180°.

Analízis $C_{18}H_{24}N_6O_2S$ képletre
számított: C 55,65; H 6,2; N 21,6; S 8,25;
talált: C 55,5; H 6,3; N 21,4; S 8,0

Szabadalmi igénypont

Eljárás (1) általános képletű helyettesített imidazolilmetil-
tio-vegyületek előállítására, ahol

Het 5-metil-4-imidazolil-csoport

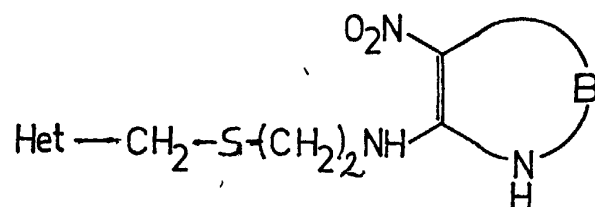
B 1,2-etándiil-, 1,3-propándiil-csoport,

vagy $-\text{CH}_2\text{NR}^3\text{CH}_2-$ -csoport, amelyben R^3 benzilcso-
port,

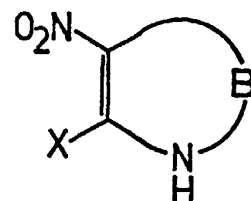
azzal jellemezve, hogy valamely $\text{Het}-\text{CH}_2-\text{Y}$ általá-
nos képletű vegyületet — ahol Het jelentése a fenti és 10

Y $-\text{S}(\text{CH}_2)_2\text{NH}_2$ csoport vagy egy lehasítható csoport,
előnyösen halogénatom, triszubsztituált foszfónium- (így tri-
fenilfoszfónium-) csoport vagy helyettesített szulfoniloxi-
(így p-toluolszulfoniloxi-, metánszulfoniloxi- vagy trifluor-
metánszulfoniloxi-) csoport- egy (2) általános képletű vegyü-
lettel — ahol X halogénatom, vagy QS- vagy QO-csoport,
ahol Q valamely rövidszénláncú alkil-, arilalkil- vagy aril-
csoport, vagy X jelentése $\text{HS}(\text{CH}_2)_2\text{NH}-$ képletű csoport
akkor, ha Y egy, a fentiekben definiált lehasítható csoport
— reagáltatunk.

Egy lap képletekkel

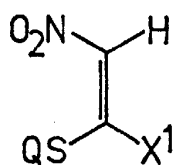


(1)

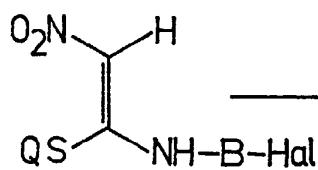


(2)

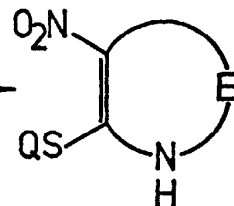
A/ reakcióvázlat:



(3)

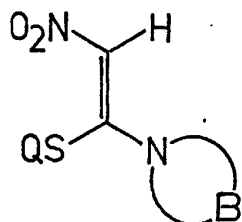


(4)

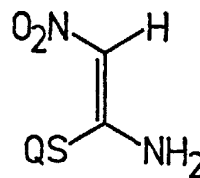


(5)

181960
Nemzetközi osztályozás:
C 07 D 401/12
C 07 D 403/12



(6)



(7)