



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

199255
(11) (B2)

(51) Int. Cl.³
C 07 C 129/12
C 07 C 157/07

(22) Přihlášeno 12 07 74
(21) (PV 4991-74)

(32) (31) (33) Právo přednosti od 13 07 73
(33428/73) Velká Británie

(40) Zveřejněno 17 09 79

(45) Vydáno 15 06 83

(72)
Autor vynálezu

DURANT GRAHAM JOHN a GANELLIN CHARON ROBIN,
WELWYN GARDEN CITY (Velká Británie)

(73)
Majitel patentu

SMITH KLINE & FRENCH LABORATORIES LIMITED,
WELWYN GARDEN CITY (Velká Británie)

(54) Způsob přípravy farmakologicky účinných sloučenin

1

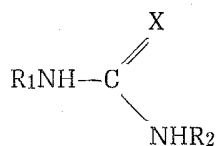
Vynález se týká způsobu přípravy farmakologicky účinných sloučenin. Sloučeniny podle vynálezu se mohou vyskytovat ve formě solí, pro jednoduchost se však v popisu bude mluvit o základních sloučeninách.

Dlouhou dobu je již známo, že mnohé z fyziologicky aktivních sloučenin se v těle živočichů v důsledku své aktivity spojují s určitými místy, známými jako receptory. Histamin je sloučenina, o které se předpokládá, že tímto způsobem účinkuje, ale vzhledem k tomu, že se vyskytuje více než jeden typ účinku, předpokládá se, že existuje více než jeden typ histaminového receptoru. O typu účinku histaminu, který je blokován léčivými běžně nazývanými „antihistamin“ (z nichž mepyramin je typickým příkladem) se předpokládá, že funguje jako receptor, který byl označován jako H-1. Další skupinou sloučenin, které popsal Black aj. (Nature 1972 **236**, 385) jsou sloučeniny, které se odlišují tím, že působí na jiné receptory histaminu než jsou receptory H-1, přičemž tyto receptory jsou označovány jako H-2 receptory. Tato posledně uvedená skupina sloučenin, ke které patří sloučeniny podle vynálezu, se používá k inhibici určitých účinků histaminu, které nejsou inhibovány výše uvedenými „antihistamin“, neboť se týkají inhibice H-2 histamin

2

receptorů. Inhibitory H-2 histaminových receptorů jsou použitelné například jako inhibitory sekrece žaludečních kyselin. Sloučeniny podle vynálezu se mohou též použít jako inhibitory některých účinků gastrinu.

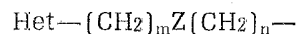
Sloučeniny, kterých se předložený vynález týká, jsou znázornitelné následujícím obecným vzorcem I



(I),

kde

R₁ a R₂ jsou skupiny stejné nebo různé z nichž každá je skupina struktury znázorněné ve vzorci II



(II),

kde

Het je imidazolyl, pyridyl nebo thiazolyl,

popřípadě substituovaný alkylem s 1 až 4 atomy uhlíku nebo atomem halogenu,

Z je atom síry nebo methylenová skupina, m je 0 nebo 1,

n je 2 nebo 3,

X je atomy síry, nebo NY, kde Y je atom vodíku nebo kyanoskupina, přičemž jestliže X je NH, R₁ a/nebo R₂ jsou takové, že Het je imidazolyl, pak součet m a n v imidazolovém postranním řetězci je 3 nebo 4.

Rozumí se, že struktura znázorněná vzorcem I je pouze jednou z několika stavů a ostatní tautomerní formy jsou zahrnuty ve vynálezu.

Výhodnými sloučeninami jsou ty, ve kterých jsou skupiny R₁ a R₂ stejné. U další výhodné skupiny je součet m a n 3 nebo 4 a zvláště výhodné jsou ty, kde m je 1 a n je 2, a rovněž tak výhodné jsou sloučeniny, kde Z je atom síry, tedy důležitou částí sloučenin podle vynálezu jsou sloučeniny, kde R₁ a/nebo R₂ jsou Het—CH₂—S(CH₂)₂—. Het může zejména být imidazolyl, thiazolyl nebo pyridyl, popřípadě substituovaný methylem nebo atomem halogenu.

Použitelnou skupinou sloučenin jsou ty, kde X je atom síry a dále, kde X je NY a Y je atom vodíku nebo kyanoskupina.

Příklady určitých sloučenin spadajících do rozsahu vynálezu jsou:

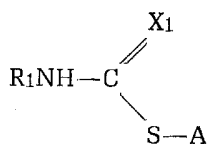
N,N'-bis[2-/(4-methyl-5-imidazolyl)-methylthio/ethyl]thiomocovina,

N,N'-bis[2-/(4-methyl-5-imidazolyl)-methylthio/ethyl]-N''-kyanoguanidin,

N,N'-bis[2-/(4-methyl-5-imidazolyl)-methylthio/ethyl]guanidin a

N,N'-bis-[2-/(2-thiazolyl)methylthio/ethyl]-N''-kyanoguanidin.

Způsob přípravy sloučenin podle předloženého vynálezu se vyznačuje tím, že se sloučenina obecného vzorce III



(III),

kde

R₁ má význam uvedený výše, A je nižší alkyl a X₁ má stejný význam jako X výše nebo je N-benzoyl, nechá reagovat s aminem vzorce R₂NH₂, kde R₂ má výše uvedený význam bez přítomnosti rozpouštědla nebo v přítomnosti rozpouštědla, jako je ethanol, pyridin, voda nebo dimethylformamid a jestliže X₁ je N-benzoyl, podrobí se získaný prokukt kyselé hydrolyze a získá se sloučenina vzorce I, kde X je NH.

Příprava aminů vzorce R₂NH₂ je popsána v anglickém patentním spise č. 1 305 547 a 1 338 169.

Jak bylo uvedeno výše, sloučeniny vzorce I mají farmakologický účinek, který v těle živočicha slouží jako antagonist určitých účinků histaminu, který není blokovan „antihistamin“, jako je mepyramin. Například bylo nalezeno, že selektivně inhibuje sekreci žaludečních šťáv stimulovanou histaminem z perfusovaných žaludků krys anestezovaných urethanem v dávkách od 0,5 do 256 mikromolů na kg intravenosně. Obdobně účinek těchto sloučenin byl demonstrován antagonistickým účinkem na histamin u ostatních tkání, které podle výše uvedené práce Blacka aj. jsou H-2 receptory. Příklady těchto tkání jsou izolované perfusované srdeční komory morčat a izolované dělohy krys. Sloučeniny podle vynálezu také inhibují sekreci žaludečních šťáv stimulovanou pentagastrinem nebo potravou.

Stupeň aktivity sloučenin podle vynálezu je objasněn rozmezím účinné dávky u anesthetizovaných krys intravenosně, jak bylo uvedeno výše od 0,5 do 256 mikromolů na kg. Mnohé ze sloučenin podle předloženého vynálezu produkují 50 % inhibice při tomto testu v dávce od 1 do 10 mikromolů na kg.

Pro terapeutické použití se farmakologicky aktivní sloučeniny podle vynálezu běžně aplikují jako farmaceutické směsi obsahující jako základní aktivní složku alespoň jednu takovou sloučeninu ve formě báze nebo ve formě soli s farmaceuticky vhodnou kyselinou spolu s farmaceutickým nosičem.

Takovými solemi jsou soli s kyselinou chlorovodíkovou, bromovodíkovou, jodovodíkovou, kyselinou sírovou a maleinovou, které se mohou z odpovídajících bází vzorce I připravit běžnými postupy, například reakcí báze s kyselinou v nižším alkanolu, nebo použitím iontoměničových pryskyřic za vzniku požadovaných solí přímo z báze nebo z jiné soli s kyselinou.

Farmaceutické směsi obsahující farmaceutický nosič a sloučeninu vzorce I nebo farmaceuticky vhodnou sůl s kyselinou a způsoby inhibice H-2 receptorů histaminu aplikací sloučenin vzorce I nebo farmaceuticky vhodných solí jsou též zahrnuty do vynálezu. Jako farmaceutický nosič se může použít například buď nosič pevný, nebo kapalný. Příklady pevných nosičů, jsou laktóza, sacharóza, talek, želatinový agar, pektin, akacia, stearat hořečnatý, kyselina stearová apod. Příklady kapalných nosičů jsou sirup, arašídový olej, olivový olej, voda apod. Přitom se mohou použít různé farmaceutické formy. Tak jestliže se používá pevný nosič, je možno připravit tablety, práškové formy nebo granule se mohou naplnit do tvrdých želatinových kapslí nebo se mohou připravit pastilky nebo pilulky. Množství pevného nosiče může být různé, ale s

výhodou se pohybuje od asi 25 mg do asi 1 gramu. Jestliže se používá kapalný nosič připravují se preparáty ve formě sirupu, emulze, měkké želatinové kapsle, sterilní injekční kapaliny, jako jsou ampule nebo vodné nebo nevodné kapalně suspenze.

Farmaceutické směsi se připravují běžnými způsoby jako je míšení, granulace, lisování nebo rozpouštění složek za vzniku požadovaného preparátu.

Aktivní složky jsou přítomny ve směsích v množství, které je účinné pro inhibici histaminové aktivity. Způsob aplikace může být orální nebo parenterální.

Každá dávkovací jednotka obsahuje aktivní složku v množství od asi 50 mg do 250 mg, s výhodou asi 100 mg do asi 200 mg.

Aktivní složky se s výhodou aplikují ve stejných dávkách, jednou až třikrát za den. Denní dávkový režim se s výhodou pohybuje od asi 150 mg do asi 750 mg, s výhodou od 300 mg do asi 600 mg.

Ve směsích mohou být v určitých případech přítomny i jiné farmakologicky aktivní sloučeniny. S výhodou se směs připravuje v dávkové jednotkové formě vhodné k požadovanému způsobu aplikace, například ve formě tablet, kapslí nebo injekčních roztoků.

Vynález je dále objasněn, nikoli však omezen následujícími příklady:

Příklad 1

N,N'-bis-[2-/(4-methyl-5-imidazolyl)-methylthio/ethyl]thiomocovina

i) Roztok 4-methyl-5-[(2-aminoethyl)-thiomethyl]imidazolu (10,2 g) v ethanolu (75 ml) se pomalu za míchání přidává k sirouhlíku (200 ml). Směs se pak nechá stát při teplotě místnosti přes noc a vzniklý pevný podíl se jímá a překrystaluje z vodného isopropylalkoholu. Získá se tak N-[2-/(4-methyl-5-imidazolyl)methylthio/ethyl]-dithiokarbamová kyselina (9,8 g), t. t. 127 až 129 °C.

Pro $C_8H_{13}N_3S_3$

nalezeno:

38,6 % C, 5,5 % H, 16,7 % N

vypočteno:

38,8 % C, 5,3 % H, 17,0 % N

ii) 4,0 methyljodidu se přidá k suspenzi dithiokarbamové kyseliny (7,0 g) v methanolu (100 ml). Po 1,5hodinovém míchání při teplotě místnosti se získá roztok, který se zahustí a krystalizací odparku ze směsi isopropylalkoholu a etheru se získá S-methyl-N-[2-/(4-methyl-5-imidazolyl)-methylthio/ethyl]dithiokarbamat hydrojodid (8,6 gramu). Teplota tání 167 až 169 °C.

iii) Roztok připravený z S-methyl-N-[2-/(4-methyl-5-imidazolyl)methylthio/ethyl]dithiokarbamat hydrojodidu (15,6 g), 4-methyl-5-[(2-aminoethyl)thiomethyl]-

imidazolu (6,8 g) v ethanolu (200 ml) obsahující sodík (0,9 g) se zahřívá 8 hodin k varu. Zahuštěním a chromatografickým čištěním produktu na koloně silikagelu ethylacetátem a isopropylalkoholem (5:1) jako eluční činidlo se získá sloučenina uvedená v nadpisu, která se převede na dihydrochlorid působením ethanolického chlorovodíku. Získá se tak 2,5 g produktu t. t. 115 až 120 st. Celsia.

Pro $C_{15}H_{24}N_6S_3 \cdot 2 HCl$

nalezeno:

39,1 % C, 5,7 % H, 17,8 % N,
20,6 % S, 15,3 % Cl

vypočteno:

39,4 % C, 5,7 % H, 18,4 % N,
21,0 % S, 15,5 % Cl

Příklad 2

N-kyano-N'-bis-[2-/(4-methyl-5-imidazolyl)methylthio/ethyl]guanidin

i) Roztok 4-methyl-5-[(2-aminoethyl)-thiomethyl]imidazolu (23,4 g) v ethanolu se pomalu za míchání přidá k roztoku dimethylcyanodithioimidokarbonátu (20,0 g) v ethanolu při teplotě místnosti. Směs se pak nechá stát přes noc při teplotě místnosti. Filtrací se získá N-kyano-N'-[2-/(4-methyl-5-imidazolyl)methylthio/ethyl]-S-methyl-methylisothiomocovina (10,0 g) t. t. 148 až 150 °C. Filtrát se zahustí za sníženého tlaku, směs smísí se studenou vodou a získaná pevná látka se odfiltruje a překrystaluje dvakrát ze směsi isopropylalkoholu a etheru. Získá se tak další produkt (27 g) t. t. 148 až 150 °C.

Pro $C_{10}H_{14}N_5S_2$

nalezeno:

44,4 % C, 5,6 % H, 26,0 % N,
24,3 % S

vypočteno:

44,6 % C, 5,6 % H, 26,0 % N,
23,8 % S

ii) Roztok dusičnanu stříbrného (3,06 g) v dimethylformamidu (20 ml) se přidá k roztoku N-kyano-N'-[2-/(4-methyl-5-imidazolyl)methylthio/ethyl]-S-methylisothiomocoviny (4,9 g) v dimethylformamidu (30 ml). Vzniklý roztok se jednu hodinu udržuje při teplotě místnosti, filtrací se odstraní methylmerkaptid stříbrný a 4-methyl-5-[(2-aminoethyl)thiomethyl]imidazol (3,07 g) v dimethylformamidu (10 ml) se přidá k tomuto roztoku a reakční směs se zahřívá přes noc na parní lázni. Zahuštěním a následujícím čištěním produktu na koloně silikagelu se získá sloučenina uvede-

ná v nadpisu, (1,2 g), t. t. 90 až 94 °C, obsahující malé množství vody.

Pro $C_{16}H_{24}N_3S_2 + 3 \% H_2O$

nalezeno:

47,4 % C, 5,9 % H, 27,6 % N,
15,5 % S

vypočteno:

47,5 % C, 6,3 % H, 27,7 % N,
15,8 % S

Příklad 3

N-[2-(2-pyridylmethylthio)ethyl]-
-N'-[2-(4-methyl-5-imidazolylmethyl-
thio)ethyl]thiomocovina dihydrochlorid

Roztok připravený z S-methyl-N-[2-(4-methyl-5-imidazolyl)methylthio/ethyl]-dithiokarbamat hydrojodidu (7,8 g), 2-(2-aminoethylthiomethyl)pyridinu, (6,6 g) v ethanolu obsahujícím sodík (0,45 g) se zahřívá 20 hodin k varu. Zahuštěním a chromatografickým čištěním produktu na koloně silikagelu se získá sloučenina uvedená v nadpisu, která se zahustí na hygroskopický dihydrochlorid.

Pro $C_{16}H_{23}N_5S_3 \cdot 2 HCl$

nalezeno: 15,4 % Cl

vypočteno: 15,6 % Cl

Příklad 4

N-[2-(3-pyridylmethylthio)ethyl]-N'-
-[2-(4-methyl-5-imidazolylmethylthio)-
ethyl]thiomocovina

Reakcí 3-[(2-aminoethyl)thiomethyl]-pyridinu (6,6 g) s S-methyl-N'-[2-(4-methyl-5-imidazolylmethylthio/ethyl)-dithiokarbamat hydrojodidem (7,8 g) způsobem popsaným v příkladu 3 se získá sloučenina uvedená v nadpisu ve formě nekrystalické báze obsahující malé množství ethylacetátu.

Pro $C_{16}H_{23}N_5S_3 + 3 \% CH_3COOC_2H_5$

nalezeno:

50,2 % C, 6,3 % H, 17,5 % N

vypočteno:

50,5 % C, 6,2 % H, 17,8 % N

Příklad 5

N,N'-bis-[4-(5-imidazolyl)butyl]thiomocovina

i) Roztok N-[4-(5-imidazolyl)-butyl]-thiomocoviny (6 g) v methanolu (100 ml) obsahujícím 55% vodnou kyselinu jodovodíkovou (4 g) a methyljodid (9,4 g) se za-

hřívá 4 hodiny k varu. Směs se zahustí a zbytek se rozpustí ve vodě a převede na sulfát prolitím iontoměničovou pryskyřicí (IRA 401, SO_4^{2-}) a eluuje vodou. Zahuštěním a krystalizací ze směsi ethanolu a etheru se získá S-methyl-N-[4-(5-imidazolyl)butyl]thiuronium sulfát (7 g) t. t. 199 až 201 °C.

ii) Roztok thiuronium sulfátu (6,2 g) a 4-(5)-(4-aminobutyl)imidazolu (3,0 g) v ethanolu se zahřívá dvě hodiny k varu. Zahuštěním a následující krystalizací z acetonitrilu se získá sloučenina uvedená v nadpisu (4,1 g) t. t. 137 až 138 °C.

Pro $C_{15}H_{24}N_3S$

vypočteno:

56,2 % C, 7,6 % H, 26,2 % N,
10,0 % S

nalezeno:

56,1 % C, 7,4 % H, 26,1 % N,
9,8 % S

Příklad 6

N,N'-bis-[2-(3-brom-2-pyridylmethylthio)-ethyl]-N'-kyanoguanidin

i) Roztok dusitanu sodného (2,38 g) ve vodě (10 ml) se přikape k míchané směsi 3-amino-2-hydroxymethylpyridinu (4,8 g) ve vodné kyselině bromovodíkové (48 %, 10 ml) a vodě (5 ml) při teplotě 0 až 5 °C. Tento roztok diazoniové soli se přidá k horkému roztoku bromidu měďného (2,5 g) v 60% kyselině bromovodíkové a po skončení vývinu dusíku se směs zahřívá 0,5 hodin na parní lázni, zředí se vodou a nasatí sirovočkem. Filtrací, zahuštěním na malý objem a extrakcí chloroformem se získá 3-brom-2-hydroxymethylpyridin (4,8 g). Ten se pak rozpustí ve vodné kyselině bromovodíkové (48 %, 50 ml), přidá se cysteamin hydrochlorid (3,22 g) a získaný roztok se zahřívá 6 hodin k varu. Zahuštěním a následující krystalizací z vodného ethanolu se získá 2-[(2-aminoethyl)-thiomethyl]-3-bromopyridindihydrobromid (6,1 g), t. t. 252 až 254 °C.

Pro $C_8H_{11}BrN_2S \cdot 2 HBr$

vypočteno:

23,5 % C, 3,2 % H, 6,9 % N,
7,8 % S

nalezeno:

23,7 % C, 3,4 % H, 6,7 % N,
7,9 % S

ii) Reakcí dimethylkvanodithioimido-karbonátu s 2-[(2-aminoethyl)thiomethyl]-3-brompyridinem postupem popsaným v příkladu 2i) se získá N-kyano-N'-[2-(3-brom-2-pyridyl)methylthio/ethyl]-S-

-methylisothiomočovina a směs této sloučeniny (1,4 g) a 3-brom-2-[(2-aminoethyl)-thiomethyl]pyridinu (2,0 g) se zahřívá 6 hodin na 140 °C. Působením isopropylacetátu produkt vykristaluje a krystalizací z vodného isopropanolu se získá sloučenina uvedená v nadpisu (1,1 g), t. t. 118 až 119 st. Celsia.

Pro $C_{16}H_{20}Br_2S_2$

vypočteno:

39,7 % C, 3,7 % H, 15,4 % N,
29,4 % Br, 11,8 % S

nalezeno:

40,0 % C, 3,8 % H, 15,9 % N,
29,5 % Br, 11,9 % S

Příklad 7

N,N'-bis-[2-(2-pyridylmethylthio)-ethyl]-N''-kyanoguanidin

i) Reakcí 2-[(2-aminoethyl)thiomethyl]-pyridinu s dimethylkvanodithioimidokarbonátem postupem popsaným v příkladu 2i) se získá N-kyano-N'-[2-(2-pyridylmethylthio)ethyl]-S-methylisothiomočovina, t. t. 85 až 88 °C. (Ze směsi isopropanol—ether).

Pro $C_{11}H_{14}N_4S_2$

vypočteno:

49,6 % C, 5,3 % H, 21,0 % N,
24,1 % S

nalezeno:

49,6 % C, 5,4 % H, 21,0 % N,
24,0 % S

ii) Reakcí N-kyano-N'-[2-(2-pyridylmethylthio)ethyl]-S-methylisothiomočoviny s 2-(2-aminoethyl)pyridinem způsobem popsaným v příkladu 6 se získá sloučenina uvedená v nadpisu, t. t. 78 až 80 °C.

Pro $C_{18}H_{22}N_6S_2$

vypočteno:

55,9 % C, 5,7 % H, 21,7 % N,
16,6 % S

nalezeno:

56,2 % C, 5,7 % H, 21,9 % N,
16,5 % S

Příklad 8

N,N'-[2-(2-thiazolylmethylthio)-ethyl]-N''-kyanoguanidin

Reakcí 2-[(2-aminoethyl)thiomethyl]-thiazolu (1,2 g) a dimethylkvanodithioimidokarbonátu (1,0 g) postupem podle příkladu 7i) se získá N-kyano-N'-[2-(2-thiazo-

lylmethylthio)ethyl]guanidin (1,3 g), který reakcí s dalším množstvím (1,0 g) 2-[(2-aminoethyl)thiomethyl]thiazolu poskytne sloučeninu uvedenou v nadpisu (1,1 g), t. t. 66 až 68 °C.

Pro $C_{14}H_{18}N_6S_4$

vypočteno:

42,2 % C, 4,6 % H, 21,1 % N

nalezeno:

42,0 % C, 4,6 % H, 21,0 % N

Příklad 9

N,N'-bis-[2-(4-methyl-5-imidazolyl)-methylthio)ethyl]guanidin sulfát

i) Roztok N-[2-(4-methyl-5-imidazolyl)-methylthio/ethyl]thiomočoviny (2,29 g) a methyljodidu (1,56 g) v methanolu (5 ml) se udržuje 18 hodin při teplotě místnosti a získá se S-methyl-N-[2-(4-methyl-5-imidazolyl)methylthio/ethyl]-thiuronium jodid (2,3 g), t. t. 128 až 131 °C. Jodid se převede na odpovídající sulfát výměnou iontů na iontoměničové pryskyřici (IRA 401) v sulfátové formě.

ii) Roztok thiuroniumsulfátu (20,0 g) a 4-methyl-5-[(2-aminoethyl)thiomethyl]-imidazolu (9,2 g) ve vodě se zahřívá dvě hodiny k varu. Zahuštěním a krystalizací ze směsi ethanol—methanol se získá sloučenina uvedená v nadpisu (9,8 g) t. t. 138 až 139 °C.

Pro $C_{15}H_{25}N_7S_2 \cdot 1/2 H_2SO_4$

vypočteno:

43,2 % C, 6,3 % H, 23,5 % N,
19,2 % S

nalezeno: 42,8 % C

Příklad 10

N-[2-(4-methyl-5-imidazolyl)methylthio/ethyl]-N'-[4-(4-imidazolyl)butyl]guanidin trihydrochlorid

Roztok S-methyl-N-[2-(4-methyl-5-imidazolyl)methylthio/ethyl]thiuronium sulfátu (2,93 g) a 4-(4-aminobutyl)-imidazolu (1,39 g) ve vodě (10 ml) se zahřívá tři hodiny k varu. Následujícím zahuštěním se odparek převede na volnou bázi působením iontoměničové pryskyřice (IRA 401) v OH formě a pak se nanese na slabě kyselý katex (C 650) v H formě a eluuje se zředěnou kyselinou chlorovodíkovou. Eluát se zahustí a odparek se překrystaluje ze směsi ethanolu a etheru. Získá se tak sloučenina uvedená v nadpisu (1,9 g) t. t. 170 až 172 °C.

Pro $C_{15}H_{25}N_7S \cdot 3 HCl$

vypočteno: 23,9 % S

nalezeno: 23,8 % S

Příklad 11

N,N'-bis-[2-(2-thiazolylmethylthio)-ethyl]-guanidin trihydrochlorid

Roztok 2-[(2-aminoethyl)thiomethyl]-thiazolu (z dihydrobromidu 3,0 g) a N-benzoyl-bis-dimethylthioimidokarbonátu (2,0 g) v pyridinu (10 ml) se zahřívá 4 hodiny na 100 °C. Bez izolace se vzniklá N-benzoyl-N'-[2-(2-thiazolylmethylthio)-ethyl]-S-methylisothiomočovina smísí s dalšími 3,0 g 2-[(2-aminoethyl)thiomethyl]-thiazolu a zahřívání se provádí dalších 6 hodin. Po zahuštění se odparek extrahuje etherem a etherický extrakt se zahustí na olej, který se chromatografuje na koloně silikagelu. Elucí ethylacetátem se získá N-benzoyl-N',N''-bis-[2-(2-thiazolyl)methylthio/ethyl]guanidin (1,8 g). Tento produkt se hydrolyzuje kyselinou chlorovodíkovou při teplotě parní lázně po dobu 10 hodin a odparek získaný po zahuštění se překrystaluje ze směsi ethanol-methanol-ether. Získá se sloučenina uvedená v nadpisu ve formě bezbarvých jehliček (1,4 g), t. t. 176 až 178 st. Celsia.

Pro $C_{13}H_{19}N_5S_4 \cdot 3 HCl$

vypočteno:

32,3 % C, 4,6 % H, 14,5 % N,
22,0 % Cl

nalezeno:

32,1 % C, 4,6 % H, 14,2 % N,
21,8 % Cl

Příklad 12

N,N'-bis-[4-(4(5)-imidazolyl)butyl]guanidin trihydrochlorid

Jestliže se 4-(4-aminobutyl)imidazol použije jako výchozí materiál místo 2-[(2-aminoethyl)thiomethyl]thiazolu při postupu podle příkladu 11, získá se sloučenina uvedená v nadpisu, t. t. 204 až 206 °C.

Příklad 13

N-kyano-N'-[2-(4-methyl-5-imidazolyl)-methylthio/ethyl]-N''-[2-(2-thiazolylmethylthio)ethyl]guanidin

Reakcí dimethylkyanodithioimidokarbonátu s 2-[(2-aminoethyl)thiomethyl]-thiazolem způsobem popsáným v příkladu 2i) se získá N-kyano-N'-[2-(2-thiazolylmethylthio)ethyl]-S-methylisothiomočovina. Tavením této sloučeniny (2,15 g) s 4-methyl-5-[(2-aminoethyl)thiomethyl]-

imidazolem (2,02 g) 6 hodin na parní lázni a následujícím chromatografickým čištěním na koloně silikagelu směsí ethylacetát-iso-propyl alkohol (5:1) se získá sloučenina uvedená v nadpisu.

Pro $C_{15}H_{21}N_7S_3$

vypočteno:

45,5 % C, 5,4 % H, 24,8 % N

nalezeno:

45,7 % C, 5,4 % H, 24,5 % N

Příklad 14

N-[2-(3-brom-2-pyridylmethylthio)-ethyl]-N'-[2-(4-methyl-5-imidazolyl)-methylthio/ethyl]guanidin

Reakcí S-methyl-N-[2-(4-methyl-5-imidazolyl)methylthio/ethyl]thiouonium sulfátu (2,9 g) s 2-(2-aminoethyl)-thiomethyl-3-brompyridinem (z dihydrobromidu 4,5 g) se získá sloučenina uvedená v nadpisu, která se izoluje jako tripikrolonát t. t. 147 až 149 °C (z methanolu).

Pro $C_{16}H_{23}N_6BrS_2$

vypočteno:

44,7 % C, 3,8 % H, 20,4 % N,
5,2 % S

nalezeno:

44,4 % C, 4,1 % H, 20,2 % N,
5,0 % S

Příklad 15

N-[2-(4-methyl-5-imidazolyl)methylthio/ethyl]-N'-[3-(4-methyl-5-imidazolyl)methylthio/propyl]guanidin

Roztok S-methyl-N-[2-(4-methyl-5-imidazolyl)methylthio/ethyl]thiouonium sulfátu (2,9 g) a 4-methyl-5-[(3-amino-propyl)thiomethyl]imidazolu (z dihydrobromidu 4,0 g) ve vodě (15 ml) se zahřívá tři hodiny k varu. Produkt se převede na tripikrolonát (2,3 g), t. t. 159 až 161 °C (z methanolu).

Pro $C_{16}H_{27}N_7S_2 \cdot 3 C_{10}H_8N_4O_5$

vypočteno:

47,1 % C, 4,4 % H, 22,7 % N,
5,5 % S

nalezeno:

46,9 % C, 4,3 % H, 22,5 % N,
5,4 % S

Zpracováním tripikrolonátu ve vodném methanolu s iontoměničovou pryskyřicí IRA 400 (Cl-) poskytuje trihydrochlorid ve formě skla.

Pro $C_{16}H_{27}N_7S_2 \cdot 3 HCl$

vypočteno: 21,7 % Cl

nalezeno: 21,3 % Cl

Příklad 16

N-kyano-N',N''-bis-[2-/(3-methyl-2-pyridyl)methylthio/ethyl]-guanidin

Reakcí dimethylkvanodithioimidokarbónátu s 2-(2-aminoethyl)thiomethyl-3-methylpyridinem způsobem podle příkladu 6 ii) se získá sloučenina uvedená v nadpisu, t. t. 135 až 137 °C. (Ze směsi chloroform—ether).

Pro $C_{20}H_{26}N_6S_2$

vypočteno:

57,9 % C, 6,3 % H, 20,3 % N,
15,5 % S

nalezeno:

57,7 % C, 6,4 % H, 20,2 % N,
15,2 % S

Příklad 17

N-kyano-N'-[3-(4-imidazolyl)propyl]-N''-[2-/(4-methyl-5-imidazolyl)methylthio/ethyl]guanidin

Reakcí N-kyano-N'-[2-/(4-methyl-5-imidazolyl)methylthio/ethyl]-S-ethylisothiomočoviny (3,5 g) s přebytkem 4-(3-aminopropyl)imidazolu (5,0 g) při 120 až 130 °C se získá sloučenina uvedená v nadpisu (1,7 g), t. t. 140 až 142 °C (ze směsi isopropylalkohol-ether).

Pro $C_{15}H_{22}N_8S$

vypočteno:

52,0 % C, 6,4 % H, 32,3 % N,
9,3 % S

nalezeno:

51,8 % C, 6,5 % H, 32,1 % N,
9,2 % S

Příklad 18

N,N'-bis-[3-/(4-methyl-5-imidazolyl)methylthio/propyl]guanidin tripikrát

Postupem podle příkladu 9 i) se N-[3-/(4-methyl-5-imidazolyl)methylthio/propyl]thiomočovina nechá reagovat s methyljodidem a získá se S-methyl-N-[3-/(4-methyl-5-imidazolyl)methylthio/propyl]-isothiouronium jodid, který se převede na iontoměničové pryskyřici na chloridovou formu a pak se nechá reagovat s 4-methyl-5-(3-aminopropylthio)methylimidazo-

lem postupem podle příkladu 9 i) a získá se sloučenina uvedená v nadpisu, t. t. 230 až 235 °C.

Příklad 19

N-kyano-N',N''-bis-[3-(5-imidazolyl)propyl]guanidin

Reakcí dimethylkvanodithioimidokarbónátu s ekvivalentním množstvím 5-(3-propylamino)imidazolu postupem podle příkladu 2i) se získá N-kyano-N'-[3-(5-imidazolylpropyl)-S-methylisothiomočovina a tavením této sloučeniny s 5-(3-propylamino)imidazolem 6 hodin na parní lázni, a následujícím chromatografickým čištěním na koloně silikagelu a rekrystalizací produktu z vody se získá sloučenina uvedená v nadpisu, t. t. 116 až 118 °C.

Příklad 20

N-kyano-N',N''-bis-[4-(2-thiazolyl)butyl]guanidin

Reakcí dimethylkvanodithioimidokarbónátu s ekvivalentním množstvím 2-(4-butylamino)thiazolu způsobem podle příkladu 2i) se získá N-kyano-N'-[2-(thiazolyl)butyl]-S-methylisothiomočovina a zahříváním této sloučeniny v pyridinu 7 hodin s 2-(4-butylamino)thiazolem se získá produkt uvedený v nadpisu, t. t. 59 až 61 °C (ether).

Příklad 21

N-[3-(2-thiazolyl)propyl]-N'-[2-/(4-methyl-5-imidazolyl)methylthio/ethyl]guanidin tripikrát

Zahříváním roztoku S-methyl-N-[2-/(4-methyl-5-imidazolyl)methylthio/ethyl]-thiouroniumsulfátu a 2-(3-aminopropyl)-thiazolu ve směsi voda-ethanol po dvě hodiny a izolací produktu ve formě tripikrátu se získá sloučenina uvedená v nadpisu, t. t. 149 až 151 °C.

Příklad 22

N,N'-bis-[2-(3-bromo-2-pyridylmethylthio)ethyl]guanidin sulfát

Postupem podle příkladu 9 i), se N-[2-(3-brom-2-pyridylmethylthio)ethyl]thiomočovina nechá reagovat s methyljodidem a získá se S-methyl-N-[2-(3-brom-2-pyridylmethylthio)ethyl]isothiouronium jodid, který se převede na iontoměničové pryskyřici na sulfátovou formu a pak nechá reagovat s 3-brom-2-(2-aminoethylthiomethyl)-pyridinem postupem podle příkladu 9 i). Získá se sloučenina uvedená v nadpisu, t. t. 153 až 155 °C.

Příklad 23

složky	množství
N,N'-bis-[2-(4-methyl-5-imidazolylmethylthio)ethyl]-thiomočovina	150 mg
sacharóza	75 mg
škrob	25 mg
talek	5 mg
kyselina stearová	2 mg

Složky se přesejí, smísí a naplní do tvrdých želatinových kapslí.

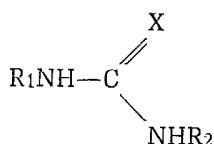
Příklad 24

složky	množství
N,N'-bis-[2-(4-methyl-5-imidazolylmethylthio)ethyl]guanidin	200 mg
laksosa	100 mg

Složky se přesejí, smísí a naplní do tvrdých želatinových kapslí.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

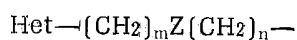
1. Způsob přípravy farmakologicky účinných sloučenin obecného vzorce I



kde

(I),

R₁ a R₂, které mohou být stejné nebo různé, jsou skupinou obecného vzorce II



(II),

kde

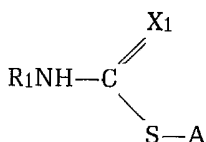
Het je imidazolyl, pyridyl nebo thiazolyl, popřípadě substituovaný alkylem s 1 až 4 atomy uhlíku nebo atomem halogenu,

Z je atom síry nebo methylenová skupina,

m je 0 nebo 1,

n je 2 nebo 3,

X je atom síry, nebo NY, kde Y je atom vodíku nebo kyanoskupina, přičemž jestliže X je NH, R₁ a/nebo R₂ jsou takové, že Het je imidazolyl, pak součet m a n v imidazolovém postranním řetězci je 3 nebo 4, vyznačený tím, že se sloučenina obecného vzorce III



kde

(III),

R₁ má význam uvedený výše, A je nižší alkyl a X₁ má stejný význam jako X výše nebo je N-benzoyl, nechá reagovat s aminem vzorce R₂NH₂, kde R₂ má výše uvedený význam, bez přítomnosti rozpouštědla nebo v přítomnosti rozpouštědla, jako je ethanol, pyridin, voda nebo dimethylformamid a jestliže X₁ je N-benzoyl, podrobí se získaný produkt kyselé hydrolýze a získá se sloučenina vzorce I, kde X je NH.