



[B] (11) **KUULUTUSJULKAISU** 64800
UTLÄGGNINGSSKRIFT

C (45) Patentti ja Rekisteri 10.01.1984
Patentti ja Rekisteri

(51) Kv.Ik.³/Int.Cl.³ C 07 C 157/14

SUOMI—FINLAND

(FI).

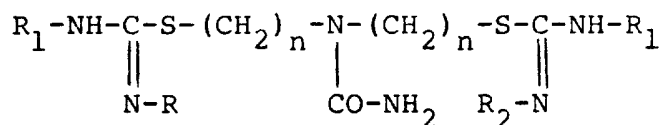
Patentti- ja rekisterihallitus
Patent- och registerstyrelsen

(21) Patentihakemus — Patentansöknings 763458
(22) Hakemispäivä — Ansökningsdag 01.12.76
(23) Alkuperä — Giltighetsdag 01.12.76
(41) Tulit julkaiksi — Blivit offentlig 02.06.77
(44) Nähtävöispanon ja kuuljulkaisun pvm. —
Ansökan utlagd och utl.skriften publicerad 30.09.83
(32)(33)(31) Pyydetty etuoikeus — Begärd prioritet 01.12.75
Englanti-England(GB) 49248/75

- (71) Smith Kline & French Laboratories Limited, Mundells, Welwyn Garden City, Hertfordshire, Englanti-England(GB)
(72) Graham John Durant, Welwyn Garden City, Hertfordshire, Charon Robin Ganellin, Welwyn Garden City, Hertfordshire, Robert John Ife, Stevenage, Hertfordshire, Englanti-England(GB)
(74) Oy Kolster Ab
(54) Menetelmä histamiini H₂-antagonisteina käytettävien isotiourea-johdannaisien valmistamiseksi - Förfarande för framställning av isotiourinämmederivat användbara som histamin H₂-antagonister

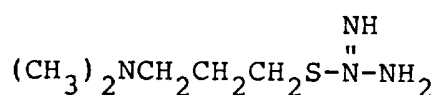
Esillä olevan keksinnön kohteena on menetelmä histamiini H₂-antagonisteina käytettävien isotiourea-johdannaisien valmistamiseksi.

US-patenttijulkaisussa 2 867 660 on kuvattu alifaattisia bisisotiouroniumyhdisteitä, joilla on kaava



jossa R₁ ja R₂ ovat vetyatomeja, alempia alkyylejä tai alempia alkenyylejä ja n on kokonaisluku 2 tai 3, sekä niiden suoloja, jotka ovat käyttökelpoisia anti-inflammatorisina aineina esimerkiksi reumatautien hoidossa.

US-patenttijulkaisussa 3 116 327 on kuvattu γ-dimetyyli-aminopropyyli-isotiourea, joilla on kaava



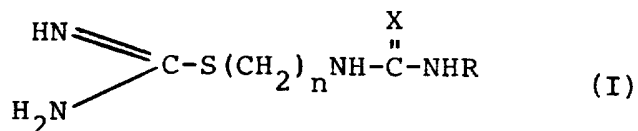
sekä sen happoadditiosuoloja, jotka ovat käyttökelpoisia haluttaessa aikaansaada hypotensiivisiä tiloja.

Nyt on valmistettu uusia isotioureyhdisteitä, jotka rakenteellisesti eroavat edellä mainituista yhdisteistä ja jotka ovat käyttökelpoisia histamiini H_2 -antagonisteina.

Monet fysiologisesti aktiiviset aineet suorittavat biologiset toimintansa tiettyjen reseptoreina tunnettujen kohtien välityksellä. Histamiini on tällainen aine ja sillä on joukko biologisia vaikutuksia. Ne histamiinin biologiset vaikutukset, jotka yleisesti inhiboivat "antihistamiineiksi" kutsuttujen kemiallisten aineiden vaikutuksesta (tyypillisiä esimerkkejä mepyramiini, difenhydraamiini ja klorfeniramiini), välittyvät histamiini H_1 -reseptorien kautta (Ash ja Schild, Brit. J. Pharmac. Chemother., 27, 427, (1966)). Muut histamiinin biologiset vaikutukset eivät kuitenkaan inhiboidu "antihistamiinien" vaikutuksesta ja tämän tyyppiset vaikutukset, joita ehkäisee Black et al.'n (Nature, 236, 385, (1972)) kuvaama yhdiste (burimamidi), välittyvät reseptorien kautta, jotka Black et al. määrittelee histamiini H_2 -reseptoreiksi. Siten histamiini- H_2 -reseptorit voidaan määritellä niiksi histamiini-reseptoreiksi, joita mepyramiini ei salpaa, mutta burimamidi salpaa. Yhdisteitä, jotka salpaavat histamiini H_2 -reseptorit, nimitetään histamiini- H_2 -antagonisteiksi.

Histamiini H_2 -reseptorien salpaaminen on käyttökelpoinen ehkäistäessä niitä histamiinin biologisia toimintoja, joita "antihistamiinit" eivät ehkäise. Histamiini H_2 -antagonistit ovat siksi hyödyllisiä esimerkiksi mahahappojen erityksen inhibiittoreina, tulehduksia ehkäisevinä aineina ja aineina, jotka vaikuttavat kardiovaskulaariseen systeemiin, esim. inhibiittoreina histamiinin vaikutuksiin verenpaineeseen. Tiettyjen tilojen käsittelyssä, esim. tulehduksessa ja inhiboitaessa histamiinin vaikutuksia verenpaineeseen, on H_1 - ja H_2 -antagonistien yhdistelmä hyödyllinen.

Tämän keksinnön mukaiset yhdisteet ovat histamiini H_2 -antagonisteja. Näitä yhdisteitä esittää seuraava kaava I:



kaava 1

jossa n on kokonaisluku 3-6; R on C₁₋₄-alkyyli-ryhmä; ja X on rikki-atomi tai ryhmä NCN.

Kaavan I kuvaama rakenne on vain yksi useista mahdollisista esitysmuodoista ja esillä oleva keksintö kattaa myös muut tautomeeriset muodot.

X on erittäin edullisesti ryhmä NCN.

Erittäin hyödyllisiä yhdisteitä ovat ne, joissa n on 5 tai 6. Erityisiä keksinnön piiriin kuuluvia hyödyllisiä yhdisteitä ovat:

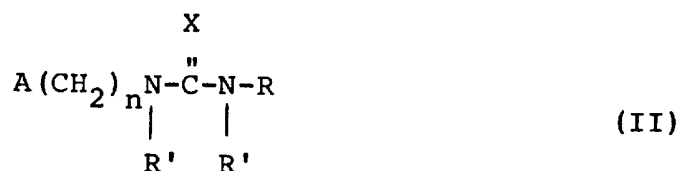
S- $\sqrt{6}$ -(N'-metyylitioureidi)heksyyli/isotiourea

S- $\sqrt{5}$ -(N'-metyylitioureidi)pentyyli/isotiourea

S- $\sqrt{5}$ -(N'-syaani-N"-metyyliguanidiini)pentyyli/isotiourea ja

S- $\sqrt{6}$ -(N'-syaani-N"-metyyliguanidiini)heksyyli/isotiourea

Kaavan I mukaisia yhdisteitä valmistetaan käsittelemällä kaavan II mukaista yhdistettä



jossa R, n ja X ovat kuten kaavassa I on määritelty, A on kloori-, bromi- tai jodiatomi, tai p-tolueenisulfonyylioksi- tai metaanisulfonyylioksiryhmä, R' on vetyatomi X:n ollessa NCN ja R' on tioureasuojaryhmä X:n ollessa rikkiatomi, tiourealla ja X:n ollessa rikkiatomi poistamalla seuraavaksi suojaryhmät R'.

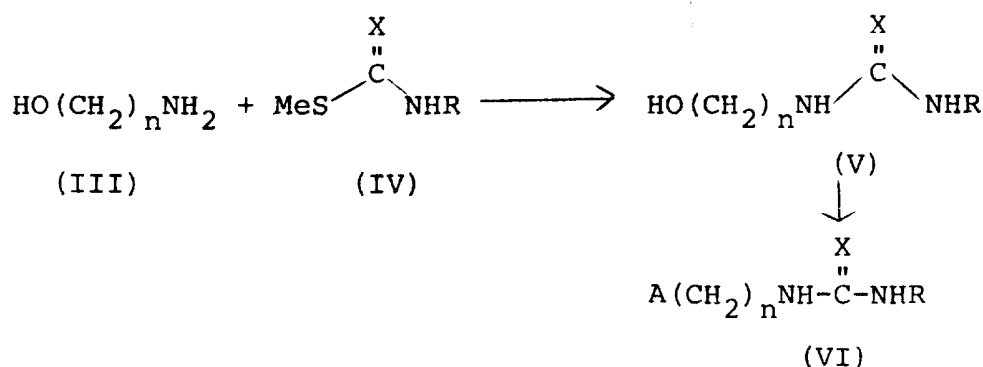
Edullisesti reaktio tiourean kanssa suoritetaan täysin vedettömissä olosuhteissa.

Edullisesti reaktio tiourean kanssa suoritetaan sopivan inertin liuottimen läsnäollessa (esim. aseton) korotetussa lämpötilassa esim. 50-150°.

Edullisia tioureasuojaryhmiä ovat ne, joissa ryhmä $\begin{array}{c} \text{X} \\ \text{N}-\overset{\text{''}}{\text{C}}-\text{NR} \\ | \quad | \\ \text{R}' \quad \text{R}' \end{array}$

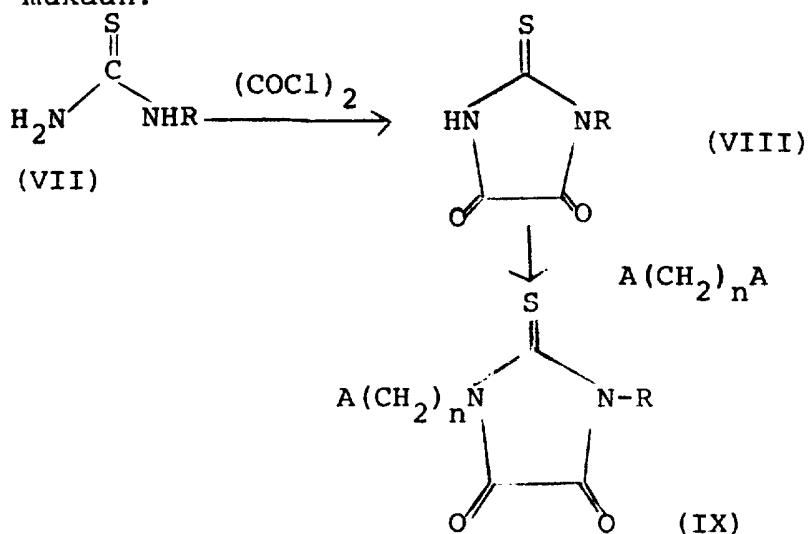
muodostaa 2-tioksi-4,5-imidatsolidiinidioni tai 5,5-dialkyyli-2-tiobarbituraattirenkaan. Nämä suojaryhmät voidaan poistaa lievästi emäksisissä olosuhteissa, esim. käsittelemällä ammoniumhydroksidilla alkoholin vesiliuoksessa, ja 5,5-dialkyyli-2-tiobarbituraattirengas voidaan myös lohkaista palautusjäähdyttämällä alkoholin vesiliuoksessa hapon läsnäollessa.

Ne kaavan II mukaiset lähtöaineet, joissa X on NCN
(kaava VI) voidaan valmistaa seuraavan kaavion mukaan:



Kaavan IV mukainen yhdiste, jossa X on NCN, voidaan saattaa reagoimaan kaavan III mukaisen aminoalkanolin kanssa, jolloin saadaan kaavan V mukainen yhdiste, joka voidaan muuttaa kaavan VI mukaiseksi yhdisteeksi tavallisilla menetelmillä, esim. käsittelemällä p-tolueenisulfonyylikloridilla pyridiinissä. Kaavan V mukaisten yhdisteiden vaihtoehtoinen valmistusmenetelmä on käsitellä dimetyyli-N-syaaniditioimidikarbonaattia tai 1-nitro-2,2-bis(metyylitio)etyleenä ensin yhdellä ekvivalentilla kaavan III mukaista amiinia ja sitten ylimäärällä alempaa alkyyliamiinia.

Ne kaavan II mukaiset lähtöaineet, joissa X on rikkiatomi ja molemmat R'-ryhmät muodostavat osan 2-tioksi-4,5-imidatsolidiinidionirenkaasta (kaava IX), voidaan valmistaa seuraavan kaavion mukaan:



Ne kaavan II mukaiset yhdisteet, joissa molemmat ryhmät R' mudostavat osan 5,5-dialkyyli-2-tiobarbituraattirenkaasta, voidaan valmistaa käsittelemällä kaavan VII mukaista yhdistettä dietyyli-2,2-dialkyyylimalonaatilla, jota seuraavat välittämästi yllä esitettyjen reaktioiden kanssa analogiset reaktiot.

Kaavan I mukaiset yhdisteet salpaavat histamiini H_2 -reseptorit, toisin sanoen ne inhiboivat histamiinin biologisia vaikutuksia, joita "antihistamiinit" kuten mepyramiini eivät inhiboi, mutta burimamidi inhiboi. Esim. tämän keksinnön mukaisten yhdisteiden on todettu inhiboivan histamiinin stimuloivaa mahahapon eritystä uretaanilla 0,5-256 mikromooli/kg laskimonsisäisesti nukutettujen rottien perfusoiduista mahoista. Tähän menettelyyn viitataan yllämainitussa Ash'n ja Schild'n julkaisussa. Näiden yhdisteiden aktiivisuus histamiini H_2 -antagonisteina osoitetaan myös niiden kyvyllä inhiboida muita histamiinin vaikutuksia, jotka yllämainitun Ash'n ja Schild'n julkaisun mukaan eivät välty histamiini H_1 -reseptorien kautta. Esim. ne inhiboivat histamiinin vaikutukset eristettyyn marsun sydämen eteiseen ja eristettyyn rotan kohtuun.

Tämän keksinnön mukaiset yhdisteet inhiboivat mahahapon peruserityksen ja myös sen, joka aiheutuu pentagastriinista tai ruoasta. Lisäksi tämän keksinnön mukaisilla yhdisteillä on, tulehduksia ehkäisevä vaikutus tavallisten kokeiden mukaan, kuten rotan käpälän ödeema- tai marsun UV-eryteema-kokeet. Edellisessä ödeema aiheutetaan ärsyttävällä aineella ja jälkimmäisessä marsun ajeltu iho saatetaan alttiiksi UV-säteilylle ja eryteema on tuloksena. Ihonalainen ruiske kaavan 1 mukaisen yhdisteen annoksella pienentää rotan käpälän tilavuutta edellisessä kokeessa ja pienentää marsun eryteeman intensiteettiä jälkimmäisessä kokeessa.

Marsun UV-eryteemakokeen hyödyllinen muunnos on säteilyttää vain kokokorvaa ja mitata korvan lämpötila termistorisondilla. Ihonalainen ruiske noin 0,1 mmoolia/kg annoksilla kaavan 1 mukaista yhdistettä UV-säteilyn aiheuttaman marsulle pienentää korvan lämpötilan nousun.

Keksintöä kuvaavat seuraavat esimerkit, joissa kaikki lämpötilat ovat Celsius-asteina.

Esimerkki 1S- $\sqrt{5}$ -(N'metyyllitioureidi)pentyyli/isotiouroniumasetaat-
ti monohydraatti

(i) Trietyyliamiinia (84 ml, 0,60 moolia) lisättiin tipot-
tain 6 tunnin aikana 1-metyyli-2-tioksi-4,5-imidatsolidiinidionin
(88 g, 0,61 moolia) ja 1,5-dibromipentaanin (264 g, 1,20 moolia)
sekoitettuun liuokseen dimetyylisulfoksidissa (650 ml) huoneen läm-
pötilassa. Seoksen annettiin seistä yli yön, ja se kaadettiin sitten
jääveteen (3 litraa), joka sisälsi väkevää bromivetyhappoa (1 ml).
Seos uutettiin kloroformilla ja uutteen pestiin vedellä, kuivat-
tiin magnesiumsulfaattilla ja haihdutettiin, jolloin saatiin öljy,
joka käsiteltiin heksaanilla, jolloin saatiin keltaisia 1-(5-bromi-
pentyyli)-3-metyyli-2-tioksi-4,5-imidatsolidiinidionikiteitä
(82,3 g), sp. 48-50°.

(ii) 1-(5-bromipentyyli)-3-metyyli-2-tioksi-4,5-imidatsoli-
diinidionia (81 g, 0,276 moolia) ja tioureaa (21 g, 0,276 moolia)
kuumennettiin yhdessä palautusjäähdyttämällä asetonissa (450 ml)
21 tunnin ajan. Jäähdytettäessä jäissä saatiin keltaisia S- $\sqrt{5}$ -
(1-(3-metyyli-4,5-dioksi-2-tioksimidatsolidinyyli))pentyyli/iso-
tiourea hydrobromidikiteitä (77,6 g). Näyte kiteytettiin uudelleen
metanoli/eetteristä, jolloin sulamispiste oli 169-171°.

(saatu: C 32,6; H, 4,7; N, 15,4; S, 17,5; Br, 21,5 %

$C_{10}H_{16}N_4O_2 \cdot HBr$ tarvitsee: C, 32,5; H, 4,6; N, 15,2; S, 17,4; Br, 21,5 %.

(iii) S- $\sqrt{5}$ -(1-(3-metyyli-4,5-dioksi-2-tioksimidatsolidinyy-
li))pentyyli/isotiourea hydrobromidia (23 g) liuotettiin metano-
liin (100 ml) ja veteen ja tähän liuokseen (10 ml) lisättiin ammo-
niumhydroksidia (220 ml). Seoksen annettiin seistä 10 minuutin ajan
ja edelleen 50 ml ammoniumhydroksidia lisättiin. Edelleen 5 minuut-
til kuluttua seos jäähdytettiin kuiva jää/asetonissa ja pakaste-
kuivattiin 0,005 mm Hg:ssä. Jäännös liuotettiin veteen, tehtiin
happamaksi pH:hon 3 bromivetyhapolla ja luokenematon aine suodatet-
tiin pois. Kun epäpuhtauksien poistamiseksi oli uutettu eetterillä,
vesiliuos ajettiin ioninvaihtohartsipylvään läpi (Amberlite IRA 400,
asetaattimuoto) 50°C:ssa ja eluentti konsentroitiin noin 150 ml:ksi.
Seisotettaessa yli yön 5°C:ssa saatiin valkeita kiteitä, jotka
kiteytettiin uudelleen vedestä, joka sisälsi hiukan etikkahappoa,
jolloin saatiin otsikkoyhdiste, sp. 101-104°.

(Saatu: C, 38,5; H, 7,8; N, 18,1; S, 20,5;

$C_8H_{18}N_4S_2 \cdot CH_3CO_2H \cdot H_2O$ tarvitsee; C, 38,4; H, 7,7; N, 17,9; S, 20,5 %).

Esimerkki 2S- $\sqrt{6}$ -(N'-metyylitioureidi)heksyyli/isotiouroniumasetaatti monohydraatti

(i) Käytettäessä esimerkin 1 (i) menettelyssä 1,6-dibromi-heksaania 1,5-dibromipentaanin asemesta oli tuote 1-(6-bromiheksyyli)-3-metyyli-2-tioksi-4,5-imidatsolidiinidioni, sp. 63-65° (heksaanista).

(Saatu: C 39,4; H, 4,9; N, 9,2; S, 10,2; Br, 26,2 %

$C_{10}H_{15}BrN_2O_2S$ tarvitsee: C, 39,1; H, 4,9; N, 9,1; S, 10,4; Br, 26,0 %).

(ii) 1-(6-bromiheksyyli)-3-metyyli-2-tioksi-4,5-imidatsolidiinidionin ja tioureaan reaktio esimerkin 1 (ii) menettelyllä ja tuotteen uudelleen kiteyttäminen metanoli/eetteristä tuotti S- $\sqrt{6}$ -(1-(3-metyyli-4,5-dioksi-2-tioksimidatsolidinyyli))heksyyli]-isotiourea hydrobromidin, sp. 131-133°.

(Saatu: C, 34,8; H, 5,0; N, 14,7; S, 16,5;

$C_{11}H_{18}N_4O_2S_2 \cdot HBr$ tarvitsee: C, 34,5; H, 5,0; N, 14,6; S, 16,7 %).

(iii) S- $\sqrt{6}$ -(1-(3-metyyli-4,5-dioksi-2-tioksimidatsolidinyyli))heksyyli]-isotioureaan emäksinen hydrolyysi esimerkissä 1 (iii) kuvattua menetelmää käyttäen tuotti vedestä uudelleen kiteytetynä S- $\sqrt{6}$ -(N'-metyylitioureidi)-heksyyli]-isotiouroniumasetaatti monohydraattia, sp. 105-108°.

(Saatu: C, 40,3; H, 8,0; N, 17,0; S, 19,6;

$C_9H_{20}N_4S_2 \cdot CH_3CO_2H \cdot H_2O$ tarvitsee: C, 40,5; H, 8,0; N, 17,2; S, 19,6 %).

Esimerkki 3S- $\sqrt{3}$ -(N'-metyylitioureidi)propyyli/isotiouroniumasetaatti

1,3-dibromipropaani saatettiin esimerkin 1 (i) menettelyllä reagoimaan 1-metyyli-2-tioksi-4,5-imidatsolidiinidionin kanssa, jolloin saatiin 1-(3-bromipropyyli)-3-metyyli-2-tioksi-4,5-imidatsolidiinidionia, joka reagoidessaan tioureaan kanssa esimerkin 1 (ii) menetelmällä tuotti S- $\sqrt{6}$ -(1-(3-metyyli-4,5-dioksi-2-tioksimidatsolidinyyli))propyyli]-isotiourea hydrobromidia. Jälkimmäisen yhdisteen hydrolyysissä esimerkin 1 (iii) menetelmällä ja kiteyttämällä tuote uudelleen vedestä saatiin otsikkoyhdiste, sp. 141-143°.

(Saatu: C, 36,2; H, 6,8; N, 21,2; S, 23,8 %;

$C_6H_{14}N_4S_2 \cdot CH_3COOH$ tarvitsee: C, 36,1; H, 6,8; N, 21,0; S, 24,1 %).

Esimerkki 4S-[4-(N'-metyylitioureidi)butyyli]isotiouronium hemisulfaatti

Esimerkin 1 (i) menetelmällä saatettiin 1,4-dibromibutaani reagoimaan 1-metyyli-2-tioksi-4,5-imidatsolidiinidionin kanssa, jolloin saatiin 1-(4-bromibutyyli)-3-metyyli-2-tioksi-4,5-imidatsolidiinidionia, joka reagoidessaan tioureaan kanssa esimerkin 1 (ii) menetelmällä tuottaa S-[4-(1-(3-metyyli-4,5-dioksi-2-tioksimidatsolidinyyli))butyyli]isotiourea hydrobromidia, sp. 113-114^o. Jälkimmäisen yhdisteen hydrolyysi ja tuotteen edelleen käsittely esimerkin 1 (iii) yleisen menetelmän mukaan ja muuttaminen sulfaatiksi ioninvaihtohartsin avulla (Amberlite IRA 400, sulfaattimuoto) tuotti otsikkoyhdisteen hygroskooppisena amorfisena kiinteänä aineena, sp. 63-65^o.

Esimerkki 5S-(5-(N'-syaani-N"-metyyliguanidiini)pentyyli)isotiouronium-asetaatti

(i) 5-aminopentan-1-olin (20 g) ja N-syaani-N',S-dimetyyliisotioureaan (25 g) seosta pyridiinissä (130 ml) kuumennettiin höyryhauteella 14 tunnin ajan, haihdutettiin kuiviin ja jäännös kiteytettiin uudelleen kloroformi/metanolista, jolloin saatiin N-syaani-N'-(5-hydroksipentyyli)-N"-metyyliguanidiinia (15,7 g). Uudelleen kiteytetyllä näytteellä oli sulamispiste 116-119^o.

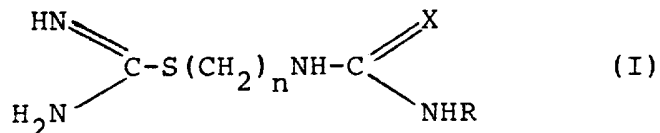
(Saatu: S, 51,9; H, 8,8; N, 30,3;
C₈H₁₆N₄O tarvitsee C, 52,5; H, 8,8; N, 30,4 %).

(ii) p-tolueenisulfonyylikloridin (9,11 g) liuos pyridiinissä (40 ml) lisättiin annoksittain N-syaani-N'-(5-hydroksipentyyli)-N"-metyyliguanidiinin (8,0 g) sekoitettuun liuokseen pyridiinissä (40 ml) -10^o:ssa. Seosta sekoitettiin 2^o:ssa 40 tunnin ajan ja se kaadettiin jääveteen. Vesipitoinen seos uutettiin kloroformilla ja uutteen pestiin laimealla kloorivetyhapolla ja haihdutettiin, jolloin saatiin 5-(N'-syaani-N"-metyyliguanidiini)pentyyli p-tolueenisulfonaattia (6,3 g) oranssina öljynä.

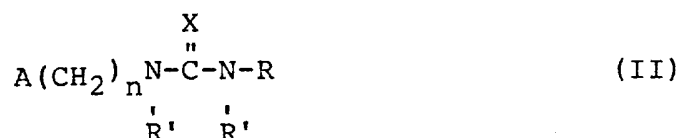
(iii) 5-N'-syaani-N"-metyyliguanidiini)pentyyli p-tolueenisulfonaatin (6,3 g) ja tioureaan (1,42 g) seosta asetonissa (50 ml) keitettiin palautusjäähdyttäen 18 tunnin ajan. Asetoni kaadettiin pois ja jäljelle jäänyt öljy liuotettiin pieneen tilavuuteen vettä ja ajettiin ioninvaihtohartsipylvään läpi (Amberlite 400, asetaattimuoto). Halutun tuotteen sisältämät fraktiot haihdutettiin ja jäännös kiteytettiin uudelleen isopropanolista, jolloin saatiin otsikkotuote (2,1 g) sp. 142-144^o.

Patenttivaatimukset

1. Menetelmä histamiini H_2 -antagonisteina käytettävien, kaavan I



mukaisten isotiourea johdannaisten valmistamiseksi, jossa n on kokonaisluku 3-6; R on C_{1-4} -alkyyli ryhmä; ja X on rikkiatomi tai NCN-ryhmä; t u n n e t t u siitä, että kaavan



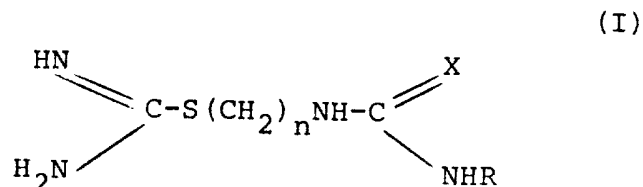
mukaista yhdistettä, jossa R, n ja X ovat kuten yllä on määritelty, A on kloori-, bromi- tai jodiatomi tai p-tolueenisulfonyylioksi- tai metaanisulfonyylioksiryhmä, R' on vetyatomi X:n ollessa NCN ja R' on tioureasuojaryhmä X:n ollessa rikkiatomi, käsitellään tioureaalla, ja kun X on rikkiatomi, sen jälkeen poistetaan suoja-ryhmät R'.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että valmistetaan

- (a) S-[6-(N'-metyyli tioureidi) heksyyli] isotioureaa,
- (b) S-[5-(N'-metyyli tioureidi) pentyyli] isotioureaa,
- (c) S-[5-(N'-syaani-N"-metyyliguanidiini) pentyyli] isotioureaa tai
- (d) S-[6-(N'-syaani-N"-metyyliguanidiini) heksyyli] isotioureaa.

Patentkrav:

1. Förfarande för framställning av isotiourinämnesderivat med formeln I användbara såsom histamin H₂-antagonister,



vari n är ett heltal från 3 till 6; R är en C₁₋₄-alkylgrupp; och X är en svavelatom eller en NCN-grupp, k ä n n e t e c k n a t därav, att en förening med formeln



vari R , n och X är som ovan definierats, A är en klor-, brom- eller jodatomb, eller en p-toluensulfonyloxi- eller metansulfonyloxi-grupp, R' är väteatom då X är NCN och R' är en tiourinämneskyddsgrupp då X är en svavelatom, behandlas med tiourinämne, och då X är en svavelatom, därefter avlägsnas skyddsgrupperna R' .

2. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att man framställer:

- S- $\overline{6}$ -(N'-metyltioureido)hexyl $\overline{7}$ isotiourea,
- S- $\overline{5}$ -(N'-metyltioureido)pentyl $\overline{1}$ isotiourea,
- S- $\overline{5}$ -(N'-cyano-N"-metylguanidino)pentyl $\overline{1}$ isotiourea, eller
- S- $\overline{6}$ -(N'-cyano-N"-metylguanidino)hexyl $\overline{7}$ isotiourea.

Viitejulkaisuja-Anförda publikationer