



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

233426

(11)

(B1)

(51) Int. Cl.³

C 07 D 233/64

(22) Přihlášeno 20 05 83
(21) (PV 3583-83)

(40) Zveřejněno 17 07 84

(45) Vydáno 15 08 86

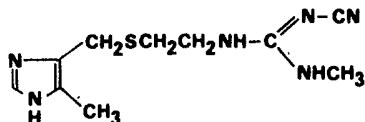
(75)

Autor vynálezu

VEJDELEK ZDENĚK ing. CSc., SMRŽ RUDOLF ing. CSc., PRAHA

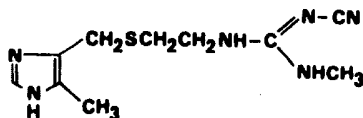
(54) Způsob přípravy N-kyan-N'-methyl-N''-[2-(5-methyl-4-imidazolylmethylthio)ethyl]-guanidinu

Vynález se týká způsobu přípravy N-kyan-N'-methyl-N''-[2-(5-methyl-4-imidazolylmethylthio)ethyl]-guanidinu vzorce I jako významného léčiva při terapii žaludečních vředů.



Tuto látku lze připravit nepřetržitým sledem reakcí tak, že se nejprve kondenzací solí 4-merkaptomethyl-5-methylimidazolu a 2-halogenethylaminů za přítomnosti alkálií získaný roztok báze 4-(2-aminoethylthiomethyl)-5-methylimidazolu zbaví filtrací anorganických solí, filtrát se poodpaří a získaný roztok se nechá reagovat s alkoholickým roztokem dimethylesteru kyseliny kyanimino-dithiouhličitě a na vzniklou suspenzi N-kyan-N'-[2-(5-methyl-4-imidazolylmethylthio)ethyl]-S-isothiomočoviny se přímo působí roztokem methylaminu, roztok se odpaří a surový produkt se krystaluje z vody, acetonitrilu nebo jiného vhodného rozpouštědla, čímž se získá látka vzorce I ve výtěžku 65 až 90 %.

Vynález se týká způsobu přípravy N-kyan-N'-methyl-N'-[2-(5-methyl-4-imidazolylmethylthio)ethyl]guanidinu vzorce I



Látka vzorce I podle vynálezu je významným léčivem při terapii žaludečních vředů.

Podle dosavadních literárních údajů se látka vzorce I získává mj. reakcí N-kyan-N'-[2-(5-methyl-4-imidazolylmethylthio)ethyl]-S-methylisothiomočoviny vzorce II s roztokem methylaminu za teploty místnosti (G. J. Durant a spol.: J. Med. Chem. **20**, 901, 1977; G. J. Durant a spol.: DOS 2 344 779, 1972; DOS 2 344 833, 1972; US pat. 4 022 797, 1977; J. J. Lewis, R. L. Webb: Belg. pat. 853 954, 1977; J. M. Grande: Špan. pat. 476 073, 1979 aj.) s výtěžky 80 až 90 %.

Uvedený isothiomočovinový derivát vzorce II se většinou připravuje reakcí 5-methyl-4-(2-aminoethylthiomethyl)-imidazolu vzorce III s dimethylesterem kyseliny kyaniminodithio-uhličitě vzorce IV za teploty místnosti s výtěžky 70 až 75 % (G. J. Durant a spol.: J. Med. Chem. **20**, 901, 1977; T. Brown, G. Shaw, G. J. Durant: J. Chem. Soc., Perkin Trans. I, **1980**, 2 310, aj.), přičemž v některých patentech jsou udávány výtěžky i vyšší (G. J. Durant a spol.: DOS 2 344 779, 1972; DOS 2 344 833, 1972; US pat. 4 022 797, 1977; J. J. Lewis, R. L. Webb: Belg. pat. 853 954, 1977, aj.).

Potřebný aminoderivát vzorce III se většinou získává dlouhodobým (18 h) varem 4-hydroxymethyl-5-methylimidazolu s 2-aminoethanthiolem (cysteaminem) v prostředí kyseliny octové a chlorovodíkové nebo bromovodíkové postupy, popsány v uvedené literatuře.

Metody získávání látky vzorce I uvedeným sledem reakcí mají tyto nevýhody:

1. Jako jednu z reakčních komponent užívají nestálého cysteaminu, jenž se získává nepohodlnou reakcí drahého, toxického a explozivního ethyleniminu se sirovodíkem ve výtěžcích kolem 70 % (W. O. Foye, R. N. Duvell, J. Mickles: J. Pharm. Sci. **51**, 168, 1962, aj.).

2. Kondenzace cysteaminu s 4-hydroxymethyl-5-methylimidazolem na amin III vyžaduje dlouhodobé zahřívání v silně agresivním prostředí na teploty 100 až 120 °C.

3. Amin III se nakonec izoluje v podobě hydrochloridu nebo jiných solí ve výtěžku 70 až 90 %; pro jeho další reakci s esterem IV je nutno amin nejdříve uvolnit přidávkou vodných roztoků alkalických uhličitů nebo hydroxidů. Vzhledem ke značné rozpustnosti aminu III ve vodě je nutno směs odpařovat zcela do sucha a bázi aminu oddělit od anorganických podílů nepohodlnou opakovanou extrakcí organickými rozpouštědly a tyto extrakty pak znovu odpařovat, čímž též vznikají nemalé ztráty.

4. Po provedené kondenzaci aminu III s esterem IV se nakonec isothiomočovinový derivát II izoluje a pak teprve podrobí závěrečné reakci s methylaminem, při níž rezultuje látka vzorce I.

Postu pro přípravu aminu III bez nutnosti použití cysteaminu a založený na kondenzaci bázi 4-merkaptomethyl-5-methylimidazolu V a 2-halogenethylaminu VI (B. Jenko, I. Lengof: AO ČS 214 047, 1981) se jeví pro získávání aminu III jako výhodnější. Báze V a VI se při něm kondenzují v ethanolovém nebo vodně ethanolovém prostředí za přítomnosti louhu sodného a přídavku kvartérních amoniových či fosfoniových solí, směs se odpaří, anorganické soli se oddělí extrakcí alkoholem a odpařením filtrátů, neutralizací plynným chlorovodíkem, se získá dihydrochlorid aminu III ve výtěžku kolem 90 %.

Tento postup však má následující nevýhody:

1. Do reakce je nutno použít obě komponenty V a VI ve formě bází; jejich uvolňování ze solí je opět velice nepohodlné vzhledem k velké rozpustnosti obou bází ve vodě, a je proto spojeno se ztrátami. Kromě toho je o bázi 2-chlorethylaminu známo, že je již i při teplotě místnosti značně nestálá a na základě autokondenzace rychle polymeruje, což může být spojeno i s explozí (G. D. Jones a spol.: J. Org. Chem. 9, 125, 1944); báze thiolu V se naproti tomu rychle oxiduje vzdušným kyslíkem za vzniku disulfidu. Tyto vlastnosti obou látek vedou zvláště při práci ve větším měřítku, kdy doby jednotlivých operací jsou nezbytně delší, ke značným ztrátám a tím poklesu výtěžků;

2. postup předepisuje použití přísadky katalyzátorů fázového přesunu, jež nelze prakticky regenerovat a tím stoupají i náklady;

3. amin III se nakonec izoluje v podobě dihydrochloridu, což pro další stupeň syntézy látky vzorce I je nevýhodné vzhledem k nutnosti použití aminu III pro reakci s esterem IV ve formě báze.

Nyní bylo zjištěno, že látku vzorce I je možno získat z thiolu V v dobrém výtěžku nepřetržitým sledem reakcí dle níže uvedeného schématu, přičemž se odstraní všechny zmíněné nevýhody; tím, že se eliminují značné ztráty vznikající při uvolňování vodorozpustných bází z jejich solí, celý proces se značně urychluje, zjednodušuje, snižuje se jeho energetická náročnost a značně se zvyšuje konečný výtěžek látky vzorce I. Výhody předloženého postupu lze formulovat takto:

1. Protože se nevychází z cysteaminu, odpadá práce s ethyleniminem a dále kondenzace cysteaminu a 4-hydroxymethyl-5-methylimidazolu v agresivním kyselém prostředí na amin III;

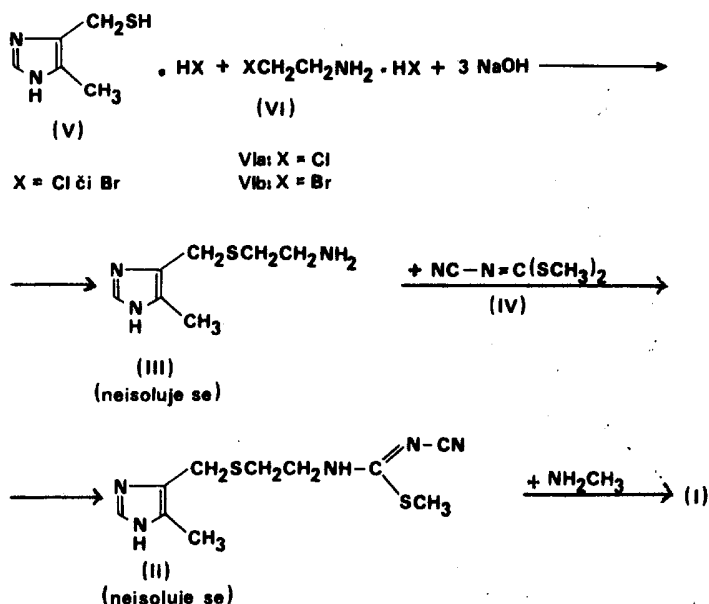
2. při reakci thiolu V s halogenethylaminu VI není nutno tyto komponenty užívat ve formě bází, nýbrž jejich solí, čímž odpadá práce spojené s izolací bází těchto látek. Dále: kondenzace obou těchto komponent se provádí bez přísadky katalyzátorů fázového přesunu;

3. amin III se po provedené reakci neizoluje ve formě soli, ale použije se přímo v podobě koncentrovaného alkoholického roztoku jeho báze pro kondenzaci s esterem IV;

4. postupem dle bodu 3 získaný isothiomočovinový derivát II se opět neizoluje, nýbrž nechá přímo v suspenzi reagovat s vodným nebo alkoholickým roztokem methylaminu;

5. výtěžky takto získané látky vzorce I se pohybují mezi 65 až 90 % počítáno na výchozí thiol V; protože jde o sled tří reakčních stupňů, pohybuje se průměrný výtěžek jednoho reakčního stupně mezi 87 až 97 %.

Syntéza látky vzorce I tedy probíhá podle schématu:



Potřebné výchozí látky IV, V, VIa či VIb se připraví podle v literatuře popsaných způsobů. Hydrochlorid 4-mercaptomethyl-5-methylimidazolu V (X = Cl) lze získat např. reakcí 4-chlormethyl-5-methylimidazolu s alkalickým hydrogensulfidem, hydrobromid téže látky V (X = Br) pak reakcí 4-hydroxymethyl-5-methylimidazolu s roztokem bromovodíku v kyselině octové (R. Toso a spol.: Gazz. chim. ital. 109, 529, 1979 aj.). - Hydrochlorid 2-chlorethylaminu VIa se připraví z ethenolaminu po jeho převedení na hydrochlorid a jeho reakcí s thionylchloridem (K. Ward, Jr.: J. Am. Chem. Soc. 57, 915, 1935; G. W. Raizis, L. W. Clemence: J. Am. Chem. Soc. 63, 3 126, 1941; P. D. Jones a spol.: J. Org. Chem. 9, 125, 1944; G. I. Braz: Žurn. obšč. chim. 25, 763, 1955, aj.). - Hydrobromid 2-bromethylaminu VIb lze připravit přímo reakcí ethenolaminu s 48% kyselinou bromovodíkovou (F. Cortese a spol.: Org. Synth., Coll. Vol. 2, 91, 1946). - Syntéza dimethylesteru kyseliny kyanimidodithio-uhličitě IV spočívá v tom, že se reakcí kyanamidu, sirouhlíku a louhu draselného připraví dvojdraselná sůl uvedeně kyseliny, jež se po izolaci převádí působením methyljodidu na ester IV (A. Hantsch, M. Wolwekamp: Ann. Chem. 331, 281, 1904; B. T. Heitke, C. G. McCarthy: J. Org. Chem. 39, 1 522, 1974), nebo se uvedená dvojdraselná sůl neizoluje a převádí se v roztoku přímo dimethylsulfátem na žádaný ester (ČS AO 226 930).

Prinčip nového způsobu přípravy látky vzorce I spočívá v tom, že se suspenze soli thiolu V v nižších alkoholech smísí v atmosféře dusíku s vodným nebo alkoholickým roztokem alkalického hydroxidu či alkoholickým roztokem alkoxidu, čímž se ze soli nejprve uvolní báze thiolu V a tato přejde současně přebytkem alkálií na thiolát alkalický. Při teplotě místnosti se přidá sůl 2-halogenethylaminu VIa či VIb a nechá se reagovat nejprve za pokojové a pak za mírně zvýšené teploty (40 až 60 °C). Vyloučená anorganická sůl se odfiltruje, filtrát se zahustí a přikape při teplotě místnosti k alkoholickému roztoku esteru IV a reakce se nechá dokončit stáním reakční směsi přes noc, přičemž se vyloučí derivát isothio-močoviny II. K získané suspenzi se pak při teplotě místnosti přikape buď přímo nebo po zahustění vodný či alkoholický roztok methylaminu; vyloučený II přitom vchází postupně do roztoku a reakce se opět dokončí stáním reakční směsi po dobu 24 až 48 h. Zfiltrovaný roztok se nakonec odpaří do sucha a odparek se krystaluje z vody, acetonitrilu či jiného vhodného rozpouštědla. Podle způsobu provedení, použitého rozpouštědla a kvanta a koncentrace methylaminového roztoku v posledním reakčním stupni se získá látka vzorce I ve výtěžku 65 až 90 %.

Výhodou tohoto postupu je mj. i okolnost, že tak lze zpracovávat hydrochlorid thiolu V i s obsahem nad 50 %.

Podle předloženého vynálezu se tedy látka vzorce I získá postupy znázorněnými v uvedeném reakčním schématu; dále uvedené příklady některé možnosti způsobů této přípravy a provedení pouze dokumentují a vynález nijak neomezuji.

P ř í k l a d 1

K suspenzi 11,6 g 71% hydrochloridu 4-methylmerkaptu-5-methylimidazolu V v 80 ml bezvodého ethanolu se v atmosféře dusíku přikape 11 ml 50% vodného roztoku hydroxidu sodného, ochladí se na 23 °C a 15 min míchá. Pak se přisype 5,8 g hydrochloridu 2-chlorethylaminu VIa, míchá se 40 min, pak se zahřívá 40 min na 50 °C, ochladí pod 30 °C, vyloučený chlorid sodný se odfiltruje a filtrát se poodpaří ve vakuu na hmotnost 35 až 45 g. Získaný roztok se během 25 min přikape k míchanému roztoku 7,3 g dimethylesteru IV v 50 ml ethanolu, míchá se ještě 4 h a nechá přes noc stát. Pak se k vzniklé suspenzi přikape během 40 min 11 g methylaminu v podobě jeho 30 až 40% ethanolového roztoku a míchá se pak ještě 5 h; vzniklý roztok se zfiltruje, odpaří a odparek se rozpustí ve 30 až 40 ml vody a získaný roztok se nechá 24 h v lednici krystalovat. Vyloučený produkt se odsaje, promyje vodou a etherem a vysuší. Výtěžek 9,4 g (74,6 %) látky vzorce I, která meztaje v rozmezí 65 až 75 °C a taje pak při 139 až 141 °C.

P ř í k l a d 2

K suspenzi 10,3 g 80% hydrochloridu V v 70 ml 2-propanolu se v atmosféře dusíku přikape 11 ml 50% roztoku hydroxidu sodného, směs se ochladí pod 25 °C, 10 min míchá, přidá se 5,8 g hydrochloridu VIa, míchá se 30 min při teplotě místnosti a pak 45 min při 52 °C, ochladí, odfiltruje se chlorid sodný a filtráty se poodpaří na hmotnost 35 až 45 g. Tento roztok se během 35 min přikape k míchanému roztoku 7,3 g esteru IV v 50 ml 2-propanolu, pak se ještě 4 h míchá a nechá přes noc stát. K vzniklé suspenzi se během 15 min přikape 15,3 g methylaminu v podobě jeho 40% vodného roztoku, míchá se ještě 7 h a nechá přes noc stát. Zfiltrovaný roztok se odpaří do sucha a odparek se krystaluje z acetonitrilu. Získá se 8,3 g (65,8 %) látky vzorce I o t. t. 140 až 142 °C.

P ř í k l a d 3

K suspenzi 113,6 g 88% hydrochloridu thiolu V v 500 ml 2-propanolu se v dusíkové atmosféře během 20 min přikape 120 ml 50% roztoku hydroxidu sodného, ochladí se na 21 °C, míchá 10 min a přisype se 71,0 g hydrochloridu VIa. Reakční směs se míchá 30 min při teplotě místnosti a 50 min při 53 °C, ochladí, vyloučený chlorid sodný se odsaje, filtráty se poodpaří na hmotnost asi 200 g a nekapou se během 35 min do míchaného roztoku 88,2 g esteru IV ve 300 ml 2-propanolu. Vzniklá suspenze se ještě 4 h míchá a nechá přes noc stát. Druhý den se k ní přikape během 60 min 96,3 g methylaminu v podobě jeho 30 až 35% roztoku v 2-propanolu, míchá se ještě 8 h a nechá pak stát přes noc. Vzniklý roztok se zfiltruje, filtráty se odpaří do sucha, odparek se rozpustí v 1 500 ml vroucího acetonitrilu, za horka se zfiltruje a nechá 4 dny v lednici krystalovat. Produkt se odsaje, promyje 100 ml acetonu a vysuší. Výtěžek 136,2 g (89 %) látky vzorce I o t. t. 137 až 140 °C.

P ř í k l a d 4

K suspenzi 10,0 g 82% hydrochloridu thiolu V v 70 ml 2-propanolu se v dusíkové atmosféře přikape během 15 min 11 ml 50% roztoku hydroxidu sodného, ochladí se pod 25 °C a míchá 10 min. Pak se přisype 10,25 g hydrobromidu 2-bromethylaminu VIb a míchá se nejprve 40 min při teplotě místnosti a pak 35 min při 50 °C a ochladí se pod 20 °C. Odsaje se anorganická sůl, filtráty se poodpaří, zfiltrují od dodatečně vyloučeného bromidu sodného a odpaří na hmotnost 30 až 35 g. Tento roztok se pak nakape do roztoku 7,3 g esteru IV v 50 ml 2-propa-

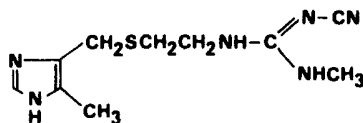
nolu, míchá se 3 h a nechá přes noc stát. Vzniklá suspenze se poodpaří na hmotnost 46 až 48 g a po ochlazení se k ní přikape 13,75 g methyleminu ve formě jeho 35% roztoku v 2-propanolu, přičemž se vše rozpustí. Míchá se ještě 4 h při teplotě místnosti, nechá se přes noc stát, zfiltruje a odpaří. Odperek se rozpustí v 50 ml vroucí vody a nechá přes 48 h krystalovat v lednici. Po odsátí a promytí vodou se získá 10,0 g (80 %) látky vzorce I.

Příklad 5

K suspenzi 117,6 g 85% hydrochloridu thiolu V v 550 ml 2-propanolu se v atmosféře dusíku přikape 116 ml 50% roztoku hydroxidu sodného, ochladí se na 24 °C, míchá se 15 min, přisype se 71,0 g hydrochloridu 2-chlorethylaminu VIa, míchá 30 min při teplotě místnosti a 45 min při 50 až 55 °C, ochladí pod 25 °C a anorganický podíl se odsaje. Filtrát se poodpaří na hmotnost 200 g a nakepe se za teploty místnosti do roztoku 88,2 g esteru IV v 320 ml 2-propanolu, míchá se 5 h a nechá přes noc stát. K získané suspenzi se během 45 min přikape 132 g methyleminu v podobě jeho 40% vodného roztoku, 8 h se míchá, nechá 48 h stát, zfiltruje a odpaří do sucha. Odperek se rozpustí v 1 600 ml vroucího acetonitrilu, horký roztok se zfiltruje od zbytku anorganických podílů a filtrát se chladí 3 dny v lednici. Vykrytalovaná látka se odsaje, promyje etherem a vysuší. Získá se tak 114,3 g (74,7 %) látky vzorce I o t. t. 137 až 140 °C.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

Způsob přípravy N-kyan-N'-methyl-N''-[2-(5-methyl-4-imidazolylmethylthio)ethyl]-guanidinu vzorce I



(I)

reakcí 4-mercaptomethyl-5-methylimidazolu s 2-halogenethylaminy, kde halogen značí chlor nebo brom, a následující reakcí vzniklého 4-(2-aminoethylthiomethyl)-5-methylimidazolu s dimethylesterem kyseliny kyaniminodithiouhličitě, přičemž se získá N-kyan-N'-[2-(5-methyl-4-imidazolylmethylthio)ethyl]-S-methylisothiomočovina, jež se nechá reagovat s methyleminem, vyznačující se tím, že se obě výchozí látky používají ve formě solí, s výhodou hydrochloridů nebo hydrobromidů, báze se z nich uvolní až v průběhu reakce přidávkou vodného roztoku alkalického hydroxidu nebo alkoholického roztoku alkoxidu, přičemž jako alkoholy se rozumí nižší alkoholy s 1 až 3 atomy uhlíku a jako alkoxidy s výhodou natriumalkoxid nebo kaliumalkoxid s 1 až 3 atomy uhlíku, reakční směs se zbeví filtrací anorganických solí, filtrát se odpaří a tento roztok se nechá přímo reagovat s roztokem dimethylesteru kyseliny kyaniminodithiouhličitě v nižším alkoholu téhož významu jako uvedeno výše, a na vzniklý isothiomočovinový derivát se působí přímo vodným nebo alkoholickým roztokem methyleminu, vzniklý roztok se odpaří a surový produkt se krystaluje z vhodného rozpouštědla, s výhodou z vody nebo acetonitrilu.