



СОЮЗ СОВЕТСКИХ
СОЦИАЛИСТИЧЕСКИХ
РЕСПУБЛИК

(19) **SU** (11) **1303027** **A3**

(51) 4 C 07 D 231/38 // A 61 K 31/415

ГОСУДАРСТВЕННЫЙ КОМИТЕТ СССР
ПО ДЕЛАМ ИЗОБРЕТЕНИЙ И ОТКРЫТИЙ

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

К ПАТЕНТУ

ВСЕСОЮЗНОЕ

НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКОЕ

ЦЕНТРАЛЬНОЕ

УПРАВЛЕНИЕ

- (21) 3640700/23-04
(22) 06.09.83
(31) 8225509
(32) 07.09.82
(33) GB
(46) 07.04.87. Бюл. № 13
(71) Империял Кемикал Индастриз ПЛС (GB)
(72) Нейл Джеймс Хейлз и Деррик Майкл Мант (GB)
(53) 547.772.207 (088.8)
(56) Патент СССР № 301919, кл. С 07 С 129/12, опублик. 29.07.71.
(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ПРОИЗВОДНЫХ ГУАНИДИНА ИЛИ ИХ СОЛЕЙ (ЕГО ВАРИАНТЫ)
(57) Изобретение касается производных гуанидина, в частности 5-{3-[2-(2,2,2-трифторэтил)-гуанидино]-пиразол-1-ил}-валерамида (I), который является антагонистом гистамина H-2-рецептора и может быть использован

в медицине. Для выявления физиологической активности получено новое производное указанного класса. Процесс ведут: а) из хлористоводородного 5-{3-[2-(4-нитрофенил)-изоуреидо]-пиразол-1-ил}-валерамида, триэтиламина и 2,2,2-трифторэтиламина в среде ацетонитрила при кипении; б) из 5-(3-аминопиразол-1-ил)-валерамида и 1-(4-метилфенил)-2-(2,2,2-трифторэтил)-изомочевины в среде ацетонитрила при 80-100°C. Выход 70 (а) и 17% (б). Соединение I может быть выделено в виде фармацевтически приемлемых солей или в свободном виде, т.пл. I 130°C. Соль малеиновой кислоты и I имеет т.пл. 183-184°C, а хлористоводородная соль I - т.пл. 180-182°C. В сравнении с аминопирином I обеспечивает 50%-ное торможение при концентрации 0,0036 мкм против 0,057 мкм. 2 с.п. ф-лы.

(19) **SU** (11) **1303027** **A3**

Изобретение относится к способам получения новых производных гуанидина или его солей, которые являются антагонистами гистамина H-2-рецептора и могут найти применение в медицине.

Целью изобретения является синтез новых производных гуанидина или его солей, обладающих улучшенными свойствами.

Пример 1. Смесь хлористоводородного 5-{3-[2-(4-нитрофенил)-изоуреидо]-пиразол-1-ил} валерамида (0,16 г), триэтиламина (0,06 мл), 2,2,2-трифторэтиламина (0,2 г) и ацетонитрила (5 мл) нагревают с обратным холодильником в течение ночи. Растворитель выпаривают, и остаток очищают жидкостной хроматографией среднего давления на силикагеле, используя в качестве элюанта сначала смесь CHCl_3 (MeOH) водного аммиака (уд.вес 0,88) 9:1:0,1 объем/объем/объем, а затем MeOH, получая 0,09 г (70%) 5-{3-[2-(2,2,2-трифторэтил)-гуанидино]-пиразол-1-ил}-валерамида, т.пл. 130°C при перекристаллизации из Et OAc (этилацетат).

Исходный материал можно получить следующим образом.

Пасту гидрида натрия (6,16 г, 61% вес/вес суспензии в жидком парафине) добавляют порционно в течение 30 мин к раствору 3-нитропиразола (17,4 г) в безводном ДМФ (150 мл) при внешнем охлаждении льдом, чтобы поддерживать температуру 20-30°C. Смесь перемешивают 45 мин, к почти прозрачному раствору добавляют 5-бромвалеронитрил (25 г) в течение 30 мин при 25-30°C и смесь перемешивают 4 ч. Добавляют воду (450 мл) и EtOAc (450 мл), верхний слой отделяют, высушивают (MgSO_4) и выпаривают под вакуумом до масла, которое представляет собой смесь 5-(3-нитропиразол-1-ил)-валеронитрила и 5-(5-нитропиразол-1-ил)-валеронитрила. Масло разделяют на две порции по 15 г, которые фракционируют на колонке силикагеля (диаметр 3,5 см, длина 100 см), элюируя при давлении 2 атм смесью EtOAc/60-80° петролейный эфир (3:7 объем/объем). Сначала элюируют 1:5 изомер, а затем 1:3 изомер. 5-(3-Нитропиразол-1-ил)-валеронитрил имеет т.пл. 32-33°C.

Раствор 5-(3-нитропиразол-1-ил)-валеронитрила (0,2 г) в концентри-

рованной серной кислоте (1 мл) выдерживают при 20°C в течение 19 ч. Смесь разбавляют водой (4 мл), подщелачивают до pH 10 с помощью 10,8 н. раствора гидрата окиси натрия и экстрагируют EtOAc (3*5 мл). Экстракты высушивают (MgSO_4) и выпаривают под вакуумом до белого твердого вещества, которое перекристаллизовывают из этанола, чтобы получить 5-(3-нитропиразол-1-ил)-валерамид, т.пл. 129-131°C.

Смесь 5-(3-нитропиразол-1-ил)-валерамида (3,6 г) и 3%-ного (вес/вес) палладия на угле (0,54 г) перемешивают в изопропанол (20 мл) в атмосфере водорода. Температуру поддерживают ниже 40°C при внешнем охлаждении льдом. Через 4 ч водород больше не поглощается.

Смесь отфильтровывают, и фильтрат выпаривают под вакуумом, чтобы получить 5-(3-аминопиразол-1-ил)-валерамид в виде масла, которое кристаллизуется.

Смесь хлористоводородного 5-(3-аминопиразил-1-ил)-валерамида, полученного в EtOH с эфирным HCl с последующим выпариванием (0,22 г), 4-нитрофенилцианата (0,16 г) и ацетонитрила (2 мл) перемешивают при комнатной температуре в течение ночи. Затем добавляют еще 0,08 г 4-нитрофенилцианата, и смесь перемешивают при комнатной температуре в течение ночи. Затем добавляют еще 0,15 г 4-нитрофенилцианата и 5 мл ацетонитрила, и смесь перемешивают при комнатной температуре в течение ночи. Смесь отфильтровывают. Задержанное твердое вещество промывают ацетонитрилом и высушивают на воздухе, чтобы получить 0,16 г (42%) хлористоводородного 5-{3-[2-(4-нитрофенил)-изоуреидо]-пиразол-1-ил}-валерамида, который используют без дальнейшей очистки.

ЯМР в d_6 DMSO: 7,39 (дублет 1H); 5,66 (дублет, 1H); 4,03 (квартет, 2H); 3,94 (триплет, 2H); 2,08 (триплет, 2H); 1,6 (мультиплет, 4H).

Соль малеиновой кислоты получена в ацетоне, т.пл. 183-184°C.

Пример 2. Смесь 5-(3-аминопиразол-1-ил)-валерамида (1,0 г), 1-(4-метилфенил)-2-(2,2,2-трифторэтил)-изомочевина (2,0 г) и ацетонитрила (10 мл) нагревают при 80°C в течение 3 дней. Смесь дважды обра-

батывают порциями по 0,5 г хлористоводородной 1-(4-метилфенил)-2-(2,2,2-трифторэтил)-изомочевины и порциями по 0,5 мл триэтиламина и нагревают при 100°C в течение 1 дня. Растворитель выпаривают, и смесь очищают жидкостной хроматографией среднего давления на силикагеле, используя смесь $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}/\text{водный аммиак}$ (уд. вес. 0,88) 19:1:0,1 объем/объем/10 /объем в качестве элюанта, чтобы получить 0,28 г (17%) 5-{3-[2-(2,2,2-трифторэтил)-гуанидино]-пиразол-1-ил}-валерамида, который идентичен образцу, полученному в примере 1.

Исходный материал можно получить следующим образом.

Смесь хлористоводородного 2,2,2-трифторэтиламина (7,0 г), 4-метилфенилцианата и ДМФ (50 мл) перемешивают при комнатной температуре в течение 4 дней. ДМФ удаляют перегонкой при пониженном давлении. Остаток растирают с простым эфиром и фильтруют, чтобы получить 10,8 г твердого вещества. Порцию этого твердого вещества (9,5 г) обрабатывают избытком насыщенного раствора бикарбоната натрия и экстрагируют эфиром. Экстракт высушивают (MgSO_4) и выпаривают. Полученное твердое вещество растирают с легким петролейным эфиром (т.кип. 40-60°C) и фильтруют, чтобы получить 4,7 г 1-(4-метилфенил)-2-(2,2,2-трифторэтил)-изомочевины, т.пл. 83-85°C. 4,2 г этого вещества обрабатывают эфирным хлористым водородом. Смесь фильтруют, чтобы получить 4,2 г (39,5%) продукта в виде хлористоводородной соли, т.пл. 180-182°C.

Биологические испытания.

Соединение, полученное в примерах 1 и 2, испытывали с применением теста с аминопиридином в сравнении с 2-гуанидино-4-[2-(2-циано-3-метилгуанидино)-этилтиометил]-тиазолом (соединение А). Соединение А позволяет получить 50%-ное торможение при концентрации 0,057 мкм. Соответствующее значение для соединения по примерам 1 и 2 равнялось 0,0036 мкм.

Соединение, полученное в примерах 1 и 2, вводили внутривенно двум анестезированным крысам и четырем находящимся в сознании мышам в дозах, которые соответственно в десять и в сто раз превышали дозу (мг/кг), которая позволяла получить примерно

50%-ное торможение желудочной секреции у анестезированной крысы. У всех животных, которым были введены эти дозы, не было обнаружено каких-либо токсических симптомов.

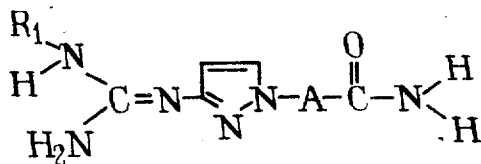
Тест с аминопиридином выполнялся следующим образом.

Желудочную мукозу, взятую у новозеландского белого кролика, отделяли от нижележащей мышцы и промывали в буферном растворе 1, содержащем, г/л: NaCl 8,007; KCl 0,201; Na_2HPO_4 0,113; K_2HPO_4 0,204; $\text{CaCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 0,132; MgCl_2 0,101 и глюкозу 1, доведенном до pH 7,4 с помощью NaOH . Эту ткань мелко нарезали, суспендировали в буферном растворе 1 и три раза промывали буферным раствором 1. Ткань затем суспендировали в дисперсионной среде - коллагеназа (Сигма хемикал компани, тип V, 100 мг) и бычий сывороточный альбумин (Майлз лабораториз лимитед, фракция V, 100 мг) в буферном растворе 1 (100 мл); 50 мл дисперсионной среды на 10 г чистого веса ткани инкубировали при температуре 30°C и pH 7,4 (удерживаемого на этом уровне в результате непрерывного контроля) с перемешиванием в атмосфере кислорода. Через 30 мин ткани давали осесть, и всплывающую жидкость удаляли. Добавляли свежую дисперсионную среду (50 мл на 10 г чистого веса ткани) и продолжали инкубацию, в результате в которой через 40-60 мин ткань в основном диспергировалась в железы и целые клетки. Оставшиеся крупные кусочки ткани удаляли фильтрованием через нейлоновую сетку. Смесь желез и клеток собирали центрифугированием при 200 г и суспендировали в буферном растворе 1, содержащем 1% бычьего сывороточного альбумина (Майлз лабораториз лмт., фракция V). И, наконец, клетки и железы промывали 3 раза буферным раствором 1 и суспендировали в буферном растворе 2 [содержащем бутан фирмы "Иглз" (MEM) (500 мл), аprotинин (Сигма хемикал компани, 10 мл) и $\text{HEPE S 2-[4-(2-оксиэтил)-пиперазин-2-ил]-этансульфо-}$ кислоту (150 мМ, 20 мл), доведенном до pH 7,4 с помощью NaOH] (150 мл на 10 г чистого веса ткани). Суспензию ткани перемешивали в атмосфере кислорода при 32°C в течение, по крайней мере, 1 ч перед использованием. Суспензию ткани инкубировали

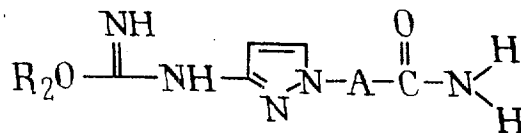
вместе с испытуемым соединением и аминопирином (10 мкм), меченным атомом C^{14} в диметиламиногруппе (0,1 мкС/мл), в течение 20 мин. Поглощение аминопирина затем стимулировали посредством добавления гистамина и ингибитора на основе диэстеразы IC1 63197 до получения конечных концентраций, соответственно равных 10^{-5} М и $5 \cdot 10^{-7}$ М. Через 18 мин клетки и железы отделяли от инкубационной среды фильтрованием суспензии через фильтры из пористого стекла с микроволокнистой структурой. Клетки и железы быстро (10 с) промывали охлажденным в ледяной бане буферным раствором 1 в течение трех раз. Аминопирид, меченный атомом C^{14} и сохранившийся в ткани, измеряли при помощи сцинтилляционного счетчика и степень торможения, вызываемую поглощенным количеством испытуемого соединения, высчитывали в применении к контрольному образцу. Концентрацию испытуемого соединения, позволяющую получить 50%-ное торможение, затем высчитывали графически, исходя из серии испытаний, выполненных при различных концентрациях.

Ф о р м у л а и з о б р е т е н и я

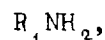
1. Способ получения производных гуанидина общей формулы



где R_1 - 2,2,2-трифторэтил;
А - тетраметилен,
или их солей, отличающийся тем, что изомочевину общей формулы

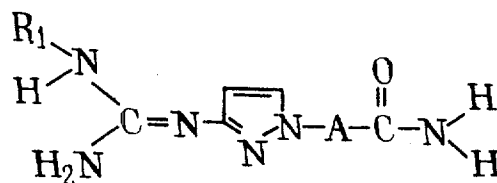


где R_2 - нитрофенил, подвергают взаимодействию с амином общей формулы

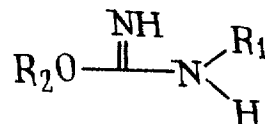


в присутствии растворителя - ацетонитрила при температуре кипения растворителя и выделяют целевой продукт в свободном виде или в виде соли.

2. Способ получения производных гуанидина общей формулы



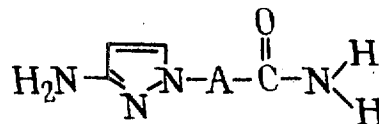
где R_1 - 2,2,2-трифторэтил;
А - тетраметилен,
или их солей, отличающийся тем, что изомочевину общей формулы



где R_1 имеет указанные значения;

R_2 - нитрофенил;

подвергают взаимодействию с амином формулы



в присутствии растворителя - ацетонитрила при 80-100°C и выделяют целевой продукт в свободном виде или в виде соли.

Редактор Н.Егорова

Составитель Н.Пивницкая

Техред И.Попович

Корректор А.Зимокосов

Заказ 1227/57

Тираж 372

Подписное

ВНИИПИ Государственного комитета СССР

по делам изобретений и открытий

113035, Москва, Ж-35, Раушская наб., д. 4/5

Производственно-полиграфическое предприятие, г. Ужгород, ул. Проектная, 4