



[B] (11) **KUULUTUSJULKAISU**
UTLÄGGNINGSSKRIFT 57750

C (45) Patenti myöntetty 10.10.1980
Patent meddelat

(51) Kv.kl.³/Int.Cl.³ C 07 D 233/64

SUOMI—FINLAND

(FI)

Patentti- ja rekisterihallitus
Patent- och registerstyrelsen

(21) Patentihakemus — Patentansökan	782177
(22) Hakemispäivä — Ansökningsdag	05.07.78
(23) Alkuperäisyys — Giltighetsdag	05.07.78
(41) Tulot julkiseksi — Blivit offentlig	06.01.80
(44) Nähtävölkäpönon ja kuul.julkalsun pvm. — Ansökan utlagd och utskriften publicerad	30.06.80
(32)(33)(31) Pyydetty etuolkous — Begärd prioritet	

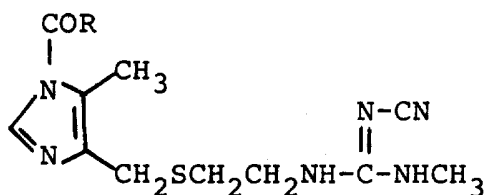
(71) Orion-yhtymä Oy, Nilsiäkatu 10-14, 00510 Helsinki 51, Suomi-Finland(FI)

(72) Erkki Juhani Honkanen, Helsinki, Aino Kyllikki Pippuri, Espoo,
Maija Katriina Koivisto, Helsinki, Joachim Ernst Alberty, Helsinki,
Suomi-Finland(FI)

(74) Berggren Oy Ab

(54) Menetelmä histamiinin H₂-reseptorien antagonisteina käytettävien N-syano-N'-metyyli-N"-[2-((5-metyyli-1-asyyli-4-imidatsolyyli)-metyylitio)etyyli]-guanidiinien valmistamiseksi - Förfarande för framställning av såsom histamin H₂-receptorantagonister användbara N-cyano-N'-metyl-N"-[2-((5-metyl-1-acyl-4-imidazolyl)metyltio)etyl]guanidiner

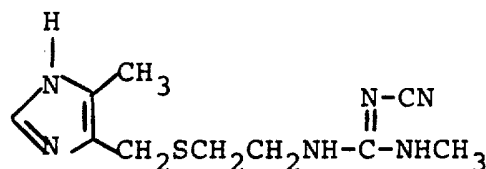
Tämä keksintö koskee menetelmää histamiinin H₂-reseptorien antagonisteina käytettävien N-syano-N'-metyyli-N"-[2-((5-metyyli-1-asyyli-4-imidatsolyyli)metyylitio)etyyli]-guanidiinien valmistamiseksi joilla on kaava



I

jossa R tarkoittaa 1-4 hiiliatomia sisältävää alkyyliryhmää, 2-5 hiiliatomia sisältävää alkoksiryhmää tai fenyyli-, fenoksi- tai bentsyylloksiryhmää.

Eräiden syanoalkyyliguanidiinijohdosten, kuten cimetidiinin, on todettu olevan tehokkaita histamiinin H₂-reseptorien antagonisteja (Durant et al.: J.Med.Chem. 20 901 1977). Nämä antagonistit ehätkisevät histamiinin indusoimaa mahahapon eritystä ja ne ovat saavuttaneet huomattavaa käyttöä mahahaavan hoidossa. Cimetidiinin kaava on



II

Cimetidiinin käyttöön liittyy kuitenkin eräitä haittatekijöitä. Yhdisteen erittäin polaarista ja hydrofiilistä luonteesta johtuen on sen imeytyminen oraalisesti annettaessa melko huonoa. Lääkeaineen biologinen puoliintumisaika elimistössä on myös melko lyhyt, vain n. 2 tuntia. Näiden seikkojen takia joudutaan cimetidiiniä käyttämään melko suuria määriä ja useita kertoja vuorokaudessa tahtuvana annosteluna.

On yleisesti tunnettua, että monien plaaristen ja vaikeasti imeytyvien lääkeaineiden ominaisuuksia tässä mielessä on voitu huomattavasti parantaa, jos niistä on valmistettu sellaisia vähemmän polaarista johdoksia, jotka imeytymisen jälkeen elimistöön jouduttuaan hajoavat entsymaattisesti takaisin alkuperäiseksi vaikuttavaksi aineeksi. Esimerkkinä voidaan mainita ampisilliini, jonka imeytymistä on voitu parantaa valmistamalla siitä pivaloyylioksimetyyliesteri, pivampisilliini. Tämä hajoaa elimistössä esteraasien vaikutuksesta takaisin ampisilliiniksi.

Tämän keksinnön tarkoituksena on aikaansaada sellaisia cimetidiinin "prodrug"-johdoksia, joissa edellä mainittuja haittatekijöitä on saatu vähennetyksi. Keksinnön mukaisissa imidatsolijohdoksissa on imidatsolirenkaan 1-asemaan viety asyyliiryhmä, minkä ansiosta alkuperäisen aineen polaarisuutta on onnistuttu tehokkaasti alentamaan ja samalla muuttamaan yhdisteet lipidiliukoiksi. Tämä seikka on voitu selvästi osoittaa vertaamalla toisiinsa cimetidiinin ja keksinnön mukaisten yhdisteiden jakautumiskertoimia 1-oktanolin ja veden välillä, joka vertailu on esitetty alla olevassa taulukossa.

Taulukko

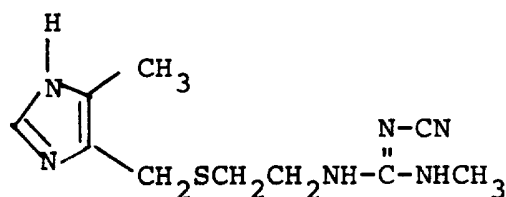
Cimetidiinin ja kaavan I mukaisten asyloitujen imidatsolijohdosten jakautumiskertoimet (K) 1-oktanolin ja veden välillä 20°C:ssa.

<u>Yhdiste</u>	<u>K</u>
Cimetidiini	2,3
R = C ₂ H ₅ O-	10,1
R = i-C ₄ H ₉ O-	18,7
R = (CH ₃) ₃ CH ₂ O-	20,9
R = C ₆ H ₅ O-	9,9
R = C ₆ H ₅ CH ₂ O-	12,6
R = CH ₃ -	3,7
R = (CH ₃) ₃ C-	5,2
R = C ₆ H ₅ -	4,5

Suoritetuissa oraalisissa imeytymiskokeissa sekä koe-eläimillä että ihmisillä on voitu todeta, että keksinnön mukaiset yhdisteet imeytyvät huomattavasti nopeammin ja täydellisemmin kuin cimetidiini. Kun cimetidiiniä annettaessa maksimi konsentraatio seerumissa saavutetaan n. 1,5-2 tunnin kuluttua, saavutetaan se keksinnön mukaisilla pro-drug johdoksilla jo 20-30 min kuluttua.

Oraalisesti annettaessa imeytyy cimetidiinistä vain n. 60 % muun osan tuhoutuessa mahanesteen alhaisen pH:n ja entsyymien vaikutuksesta. Koska keksinnön mukaisten johdosten lipidiliukoisuus on huomattavasti parempi, kuten ilmenee taulukosta, on niiden imeytymisen myös huomattavasti täydellisempää, yhdisteestä riippuen 75-95 %. Paremman ja nopeamman imeytymisen ansiosta saavutetaan näillä pro-drug-johdoksilla myös korkeampi cimetidiinipitoisuus seerumissa, 1,3-1,6 kertainen verrattaessa cimetidiinin antoon. Keksinnön mukaiset yhdisteet hajoavat nimittäin imeytymisen jälkeen erittäin nopeasti seerumissa olevien entsyymien vaikutuksesta cimetidiiniksi. Ko. pro-drug-johdoksia ei ole voitu osoittaa olevan todettavia määriä seerumissa. Cimetidiinikonsentraatio säilyy seerumissa pitempään korkeana, mikä seikka mahdollistaa keksinnön mukaisten lääkeaineiden vähäisemmän ja harvemmin tapahtuvan annostelun.

Keksinnön mukainen menetelmä on tunnettu siitä, että N-syano-N'-metyyli-N"- $\frac{1}{2}$ -(5-metyyli-1H-imidatsol-4-yyli)metyyli $\frac{1}{2}$ -guanidiini, jolla on kaava



II

saatetaan reagoimaan happokloridin kanssa, jolla on kaava



III

jossa R tarkoittaa samaa kuin yllä, inertissä liuottimessa, kuten asetonitriilissä, etyyliasetaatissa tai 1,2-dimetoksietaanissa, or-

gaanisen emäksen, kuten trietyyliamiinin tai pyridiinin läsnäollessa lämpötila-alueella 10-20°C käyttäen 10-20 tunnin reaktioaikaa.

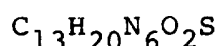
On voitu mm. NMR-spektrometriaa apuna käyttäen todeta, että keksinnön mukaisessa menetelmässä asyloituminen tapahtuu yksinomaan cimetidiini-molekyylin 1-asemassa olevaan typpi-atomiin.

Seuraavat esimerkit havainnollistavat keksintöä.

Esimerkki 1

N-syano-N'-metyyli-N"- β -(5-metyyli-1-etoksikarbonyyli-4-imidatsolyyli)metyyllitio)etyyli γ guanidiini.

Suspensioon, jossa on 25,2 g (0,1 moolia) cimetidiiniä ja 15 ml trietyyliamiinia 250 ml:ssa etyyliasetaatia, lisätään sekoittaen ja lievästi jäädyttäen 10-20°C:ssa vähitellen 13,0 g (0,12 moolia) etyyliklooriformiaattia 50 ml:ssa etyyliasetaatia. Sekoitusta jatketaan 20 tuntia huoneen lämpötilassa. Saostuma suodatetaan ja liuotetaan veteen sekä uutetaan dikloorimetaanilla. Liuotin haihdutetaan pois alennetussa paineessa ja jäännös kiteytetään asetonitriilistä. Saanto 19,0 g (59 %). Sp. = 143-145°C.



Lask. C = 48,13
H = 6,21
N = 25,91
S = 9,88

Hav. C = 48,24
H = 6,23
N = 25,81
S = 9,75

1H -NMR (CDCl₃-DMSO-d₆): δ = 8,07 (s, 1H), 6,98 (m, 2H), 4,42 (q, 2H, J = 7 Hz), 3,64 (s, 2H), 3,30 (m, 2H), 2,75 (d, 3H, J = 5,5 Hz), 2,60 (m, 2H), 2,39 (s, 3H), 1,41 (t, 3H, J = 7 Hz).

Esimerkki 2

N-syano-N'-metyyli-N"- β -(5-metyyli-1-isobutoksikarbonyyli-4-imidatsolyyli)metyyllitio)etyyli γ guanidiini.

Suspensioon, jossa on 25,2 g (0,1 moolia) cimetidiiniä ja 15 ml trietyyliamiinia 250 ml:ssa asetonitriiliä, lisätään sekoittaen ja lievästi jäädyttäen 10-20°C:ssa vähitellen 15,0 g (0,11 moolia)

isobutyyliklooriformiaattia 50 ml:ssa asetonitriiliä. Sekoitusta jatketaan 20 tuntia huoneen lämpötilassa. Saostunut trietyyliamiinihydrokloridi suodatetaan pois ja pestään pienellä määrällä asetonitriiliä. Suodos haihdutetaan kuiviin alennetussa paineessa ja jäännös liuotetaan 100 ml:an dikloorimetaania sekä pestään 3 kertaa vedellä. Liuotin poistetaan ja jäännös kiteytetään asetonitriilistä. Saanto 25,3 g (71,9 %). Sp. = 103-104°C.

$C_{15}H_{24}N_6O_2S$	Lask.	C = 51,11	Hav.	C = 51,33
		H = 6,86		H = 7,08
		N = 23,85		N = 23,49
		S = 9,09		S = 8,95

1H -NMR ($CDCl_3$): δ = 8,09 (s, 1H), 6,66 (m, 2H), 4,23 (d, 2H, J = 6 Hz), 3,66 (s, 2H), 3,49 (m, 2H), 2,89 (d, 3H, J = 5,5 Hz), 2,72 (m, 2H), 2,44 (s, 3H), 2,10 (m, 1H), 1,05 (d, 6H, J = 7 Hz).

Esimerkki 3

N-syano-N'-metyyli-N"- $\sqrt{2}$ -(5-metyyli-1-neopentyylioksikarbonyyli-4-imidatsolyyli)-metyyllitioetyyli $\sqrt{7}$ guanidiini.

Suspensioon, jossa on 7,56 g (0,03 moolia) cimetidiiniä ja 4,5 ml trietyyliamiinia 75 ml:ssa 1,2-dimetoksietaania, lisätään sekoittaen ja lievästi jäähdyttäen 10-20°C:ssa vähitellen 5,0 g (0,033 moolia) neopentyyliiklooriformiaattia 15 ml:ssa 1,2-dimetoksietaania. Sekoitusta jatketaan 20 tuntia huoneen lämpötilassa. Saostunut trietyyliamiinihydrokloridi suodatetaan pois ja pestään pienellä määrällä 1,2-dimetoksietaania. Suodos haihdutetaan kuiviin alennetussa paineessa ja jäännös liuotetaan 30 ml:an dikloorimetaania sekä pestään 3 kertaa vedellä. Liuotin poistetaan ja jäännös kiteytetään asetonitriilistä. Saanto 6,8 g (61,9 %). Sp. = 117-119°C.

$C_{16}H_{26}N_6O_2S$	Lask.	C = 52,44	Hav.	C = 51,96
		H = 7,15		H = 7,13
		N = 22,93		N = 23,09
		S = 8,74		S = 8,80

1H -NMR ($CDCl_3$): δ = 8,10 (s, 1H), 6,67 (m, 2H), 4,11 (s, 2H), 3,64 (s, 2H), 3,35 (m, 2H), 2,87 (d, 3H, J = 5,5 Hz), 2,70 (m, 2H), 2,42 (s, 3H), 1,03 (s, 9H).

Esimerkki 4

N-syano-N'-metyyli-N"- $\sqrt{2}$ -(5-metyyli-1-bentsyylioksikarbonyyli-4-imidatsolyyli)metyyliitietyyli $\sqrt{7}$ guanidiini.

Suspensioon, jossa on 7,56 g (0,03 moolia) cimetidiiniä ja 6,9 g pyridiiniä 75 ml:ssa asetonitriiliä, lisätään sekoittaen ja lievästi jäähdyttään 10-20°C:ssa vähitellen 5,7 g (0,033 moolia) bentsyyliklooriformiaattia 15 ml:ssa asetonitriiliä. Sekoitusta jatketaan 10 tuntia huoneen lämpötilassa. Saostunut pyridiinihydrokloridi suodatetaan pois ja pestään pienellä määrällä asetonitriiliä. Suodos haihdutetaan kuiviin alennetussa paineessa ja jäännös liuotetaan 30 ml:an dikloorimetaania sekä pestään 3 kertaa vedellä. Liuotin poistetaan ja jäännös kiteytetään asetonitriilistä. Saanto 3,6 g (31 %).
Sp. = 110-113°C.

$C_{18}H_{22}N_6O_2S$	Lask.	C = 55,94	Hav.	C = 56,14
		H = 5,74		H = 5,56
		N = 21,75		N = 22,01
		S = 8,30		S = 7,69

1H -NMR ($CDCl_3$): δ = 8,11 (s, 1H), 7,49 (s, 5H), 6,66 (m, 2H), 5,43 (s, 2H), 3,62 (s, 2H), 3,42 (m, 2H), 2,86 (d, 3H, J = 5,5 Hz), 2,79 (m, 2H), 2,40 (s, 3H).

Esimerkki 5

N-syano-N'-metyyli-N"- $\sqrt{2}$ -(5-metyyli-1-fenoksikarbonyyli-4-imidatsolyyli)metyyliitietyyli $\sqrt{7}$ guanidiini.

Suspensioon, jossa on 7,56 g (0,03 moolia) cimetidiiniä ja 4,5 ml trietyyliamiinia 75 ml:ssa asetonitriiliä, lisätään sekoittaen ja lievästi jäähdyttään 10-20°C:ssa vähitellen 5,2 g (0,03 moolia) feynyliklooriformiaattia 15 ml:ssa asetonitriiliä. Sekoitusta jatketaan 10 tuntia huoneen lämpötilassa. Saostunut trietyyliamiinihydrokloridi suodatetaan pois ja pestään pienellä määrällä asetonitriiliä. Suodos haihdutetaan kuiviin alennetussa paineessa ja jäännös liuotetaan 30 ml:an dikloorimetaania sekä pestään 3 kertaa vedellä. Liuotin poistetaan ja jäännös kiteytetään asetonitriilistä. Saanto 4,1 g (36,7 %). Sp. = 142-145°C.

$C_{17}H_{20}N_6O_2S$	Lask.	C = 54,76	Hav.	C = 54,65
		H = 5,41		H = 5,57
		N = 22,54		N = 21,33
		S = 8,60		S = 8,77

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 - DMSO-d_6): $\delta = 8,31$ (s, 1H), $7,41$ (s, 5H), $6,94$ (m, 2H), $3,70$ (s, 2H), $3,39$ (m, 2H), $2,77$ (d, 3H, $J = 5,5$ Hz), $2,74$ (m, 2H), $2,46$ (s, 3H).

Esimerkki 6

N-syano-N'-metyyli-N"- $\sqrt{2}$ -(5-metyyli-1-asetyyli-4-imidatsolyyli)-metyyllitidetyyli/guanidiini.

Suspensioon, jossa on 2,52 g (0,01 moolia) cimetidiiniä ja 1,5 ml trietyyliamiinia 25 ml:ssa asetonitriiliä, lisätään sekoittaen ja lievästi jäähdyttäen $10-20^\circ\text{C}$:ssa vähitellen 0,85 g (0,011 moolia) asetyylikloridia 5 ml:ssa asetonitriiliä. Sekoitusta jatketaan 20 tuntia huoneen lämpötilassa. Saostunut trietyyliamiinihydrokloridi suodatetaan pois ja pestään pienellä määrällä asetonitriiliä. Suodos haihdutetaan kuiviin alennetussa paineessa ja jäännös liuotetaan 30 ml:an dikloorimetaania sekä pestään 3 kertaa vedellä. Liuotin poistetaan ja jäännös kiteytetään asetonitriilistä. Saanto 1,6 g (55 %). Sp. = $144-147^\circ\text{C}$.

$\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{N}_6\text{OS}$	Lask.	C = 48,96	Hav. C = 48,81
		H = 6,16	H = 6,26
		N = 28,55	N = 28,34
		S = 10,89	S = 10,53

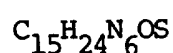
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 - DMSO-d_6): $\delta = 8,19$ (s, 1H), $6,93$ (m, 1H), $3,63$ (s, 2H), $3,30$ (m, 2H), $2,76$ (d, 3H, $J = 5,0$ Hz), $2,70$ (m, 2H), $2,65$ (s, 3H), $2,41$ (s, 3H).

Esimerkki 7

N-syano-N'-metyyli-N"- $\sqrt{2}$ -(5-metyyli-1-pivaloyyli-4-imidatsolyyli)-metyyllitidetyyli/guanidiini.

Suspensioon, jossa on 2,52 g (0,01 moolia) cimetidiiniä ja 1,5 ml trietyyliamiinia 25 ml:ssa asetonitriiliä, lisätään sekoittaen ja lievästi jäähdyttäen $10-20^\circ\text{C}$:ssa vähitellen 1,33 g (0,01 moolia) pivaloyylikloridia 5 ml:ssa asetonitriiliä. Sekoitusta jatketaan 20 tuntia huoneen lämpötilassa. Saostunut trietyyliamiinihydrokloridi suodatetaan pois ja pestään pienellä määrällä asetonitriiliä. Suodos haihdutetaan kuiviin alennetussa paineessa ja jäännös liuotetaan 30 ml:an dikloorimetaania sekä pestään 3 kertaa vedellä. Liuotin poistetaan jolloin tuote kiteytyy. Saanto 2,3 g (68 %). Sp. = $50-54^\circ\text{C}$.

57750



Lask. C = 53,55
H = 7,19
N = 24,98

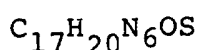
Hav. C = 53,92
H = 7,50
N = 24,67

1H -NMR ($CDCl_3$): δ = 8,17 (s, 1H), 6,72 (m, 1H), 3,65 (s, 2H), 3,45 (m, 2H), 2,90 (d, 2H, J = 5,0 Hz), 2,74 (m, 2H), 2,37 (s, 3H), 1,47 (s, 9H).

Esimerkki 8

N-syano-N'-metyyli-N"- β -(5-metyyli-1-bentsoyyli-4-imidatsolyyli)-metyyli~~ti~~etyyli~~7~~guanidiini.

Suspensioon, jossa on 2,52 g (0,01 moolia) cimetidiiniä ja 1,5 ml trietyyliamiinia 25 ml:ssa asetonitriiliä, lisätään sekoittaen ja lievästi jäähdyttäen 10-20°C:ssa vähitellen 1,4 g (0,01 moolia) bentsoyylikloridia 5 ml:ssa asetonitriiliä. Sekoitusta jatketaan 20 tuntia huoneen lämpötilassa. Saostunut trietyyliamiinihydrokloridi suodatetaan pois ja pestään pienellä määrällä asetonitriiliä. Suodos haihdutetaan kuiviin alennetussa paineessa ja jäännös liuotetaan 30 ml:an dikloorimetaania sekä pestään 3 kertaa vedellä. Liuotin poistetaan, jolloin tuote kiteytyy. Saanto 2,5 g (71 %). Sp. = 50-56°C.



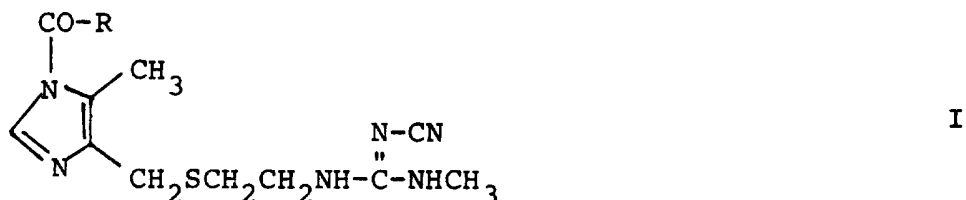
Lask. C = 57,28
H = 5,66
N = 23,58
S = 9,00

Hav. C = 57,56
H = 5,86
N = 23,25
S = 8,85

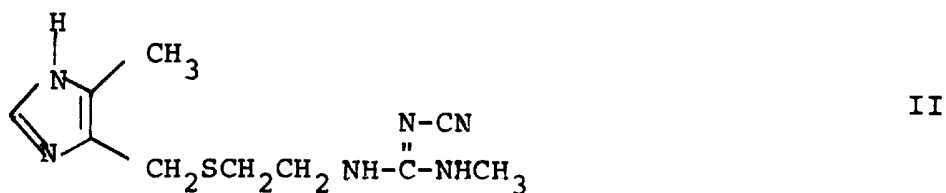
1H -NMR ($CDCl_3$): δ = 7,68 (m, 1H, 5H), 6,55 (m, 1H), 3,62 (s, 2H), 3,39 (m, 2H), 2,72 (d, 3H, J = 5,0 Hz), 2,63 (m, 2H), 2,40 (s, 3H).

Patenttivaatimus

Menetelmä histamiinin H_2 -reseptorien antagonisteina käytettävien N-syano-N'-metyyli-N"- $\underline{\text{2-((5-metyyli-1-asyyli-4-imidatsolyyli)metyyli-tidetyyli}}$ guanidiinien valmistamiseksi, joilla on kaava



jossa R tarkoittaa 1-4 hiiliatomia sisältävää alkyyli ryhmää, 2-5 hiiliatomia sisältävää alkoksiryhmää tai fenyyli-, fenoksi- tai bent-syylioksi ryhmää, t u n n e t t u siitä, että N-syano-N'-metyyli-N"- $\underline{\text{2-((5-metyyli-1H-imidatsol-4-yyli)metyylitidetyyli}}$ guanidiini, jolla on kaava



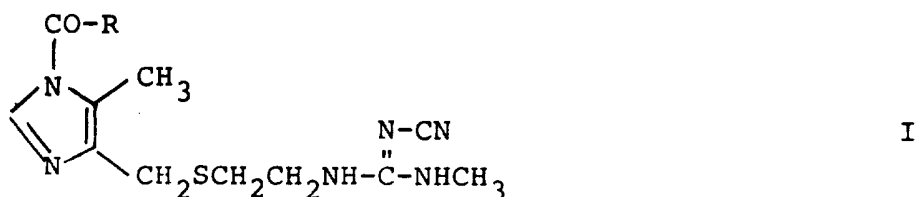
saatetaan reagoimaan happokloridin kanssa, jolla on kaava



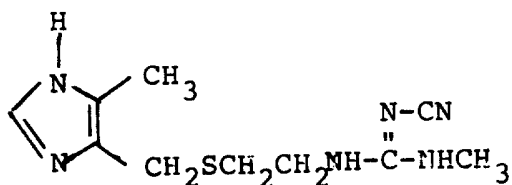
jossa R tarkoittaa samaa kuin yllä, inertissä liuottimessa, kuten asetonitriilissä, etyyliasetaatissa tai 1,2-dimetoksietaanissa, orgaanisen emäksen, kuten trietyyliamiinin tai pyridiinin läsnäollessa lämpötila-alueella 10-20°C käyttäen 10-20 tunnin reaktio-aikaa.

Patentkrav

Förfarande för framställning av såsom histamin H_2 -receptorantagonister användbara N-cyano-N'-metyl-N"- $\underline{\text{2-((5-metyl-1-acyl-4-imidazolyl)metyltidetyl}}$ guanidiner med formeln



vari R betecknar en alkylgrupp med 1-4 kolatomer, en alkoxygrupp med 2-5 kolatomer eller en fenyl-, fenoxi- eller benzyloxygrupp, k ä n n e t e c k n a t d ä r a v , a t t e n N - c y a n o - N ' - m e t y l - N " - 2 - ((5 - m e t y l - 1 H - i m i d a z o l - 4 - y l) m e t y l t i d e t y l) g u a n i d i n m e d f o r m e l n



II

omsättes med en syraklorid med formeln



III

vari R har samma betydelse som ovan, i ett inert lösningsmedel, såsom acetonitril, etylacetat eller 1,2-dimetoxietan, i närvaro av en organisk bas, såsom trietylamin eller pyridin, inom temperaturintervallet 10-20°C med användning av en reaktionstid av 10-20 timmar.

Viitejulkaisuja-Anförda publikationer

-