



Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 81 10 14 (P. 233430)

Pierwszeństwo: 80 10 14 Stany Zjednoczone
Ameryki

Zgłoszenie ogłoszono: 83 11 21

Opis patentowy opublikowano: 1987 01 31



Int. Cl.³ C07D 417/04
/A61K 31/425

Twórca wynalazku: _____

Uprawniony z patentu: Pfizer Inc., Nowy Jork
(Stany Zjednoczone Ameryki)

Sposób wytwarzania nowych 2-guanidyno-4-heteroarylotiazoli

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych 2-guanidyno-4-heteroarylotiazoli o ogólnym wzorze 1, w którym Y oznacza grupę CH, a R oznacza grupę -NH₂ lub grupę o wzorze -NHR₁, w którym R₁ oznacza rodnik alkilowy o 1—6 atomach węgla lub grupę o wzorze -(CH₂)_mAr, w którym m oznacza liczbę zero albo liczbę całkowitą 1—4, a Ar oznacza rodnik fenyłowy z jednym podstawnikiem, takim jak atom chloru, bromu lub fluoru albo rodnik alkilowy lub alkoksylowy o 1-3 atomach węgla. W zakres wynalazku wchodzi również wytwarzanie farmakologicznie dopuszczalnych soli addycyjnych związków o wzorze 1 z kwasami.

Związki wytwarzane sposobem według wynalazku przeciwdziałają wydzielaniu histaminy H₂ i są jej antagonistami, toteż są one użyteczne jako środki zapobiegawcze i lecznicze w przypadkach nadkwaśności żołądkowej i wrzodów trawiennych.

Przewlekłe wrzody żołądka i dwunastnicy, znane ogólnie pod nazwą wrzodów trawiennych, są pospolitym schorzeniem, które zwalczą się różnymi sposobami, takimi jak dieta, podawanie leków i zabiegi chirurgiczne, w zależności od nasilenia schorzenia. Szczególnie cennymi środkami leczniczymi do zwalczania nadkwaśności żołądkowej i wrzodów trawiennych są środki działające antagonistycznie na chwytniki histaminy H₂, gdy blokują one działanie fizjologicznie czynnego związku histaminy H₂ w miejscach chwytników w ciele zwierzęcia, a tym samym hamują wydzielanie kwasów

2

żołądkowych. Takie właśnie cenne właściwości mają związki wytwarzane sposobem według wynalazku.

Związki wytwarzane sposobem według wynalazku można stosować w postaci środków zawierających związek o wzorze 1 lub jego farmakologicznie dopuszczalną sól addycyjną z kwasem w dawce przeciwdziałającej skutecznie wydzielaniu kwasu żołądkowego oraz farmakologicznie dopuszczalny nośnik lub rozcieńczalnik.

Zgodnie z wynalazkiem, związki o wzorze 1 wytwarza się w ten sposób, że związek o wzorze 2, w którym R₂ oznacza grupę o wzorze COCH₂NH₂ poddaje się reakcji ze związkiem o wzorze R'CN w którym R' oznacza grupę -NH₂ lub grupę o wzorze -NHR₁, w którym R₁ ma wyżej podane znaczenie. Reakcję tę prowadzi się zwykle w temperaturze 15—100°C, korzystnie 70—100°C, w środowisku wodnym o wartości pH 4—5, po czym dodaje się zasady, takiej jak wodorotlenek albo węglan metalu alkalicznego, korzystnie węglan sodowy lub potasowy.

Stosowane w tej reakcji związki o wzorze 2 są związkami nowymi i wytwarza się je przez redukcję odpowiednich 2-azydo-1/2-guanidyno-4-tiazolilo/-etanonów. Redukcję tę prowadzi się np. przez uwodornianie w obecności katalizatora z szlachetnego metalu, np. palladu na węglu albo tlenku platyny, w wodnym roztworze niższego alkanolu, zwłaszcza metanolu lub etanolu, w obecności mo-

anego kwasu, takiego jak stężony kwas solny, kwas siarkowy, lub kwas p-toluenosulfonowy, w temperaturze 15—50°C, korzystnie 20—35°C.

Związki o wzorze RCN wytwarza się łatwo przez reakcję podstawionych amin z halogenkiem cyjanu, np. bromkiem lub chlorkiem cyjanu.

Wytworzone związki o wzorze 1 ewentualnie przeprowadza się w ich farmakologicznie dopuszczalnie sole addycyjne z kwasami, działając na wolne zasady o wzorze 1 odpowiednimi kwasami mineralnymi lub organicznymi w środowisku wodnym lub w rozpuszczalniku organicznym. Sole w postaci stałej wytwarza się przez wytrącanie ich lub przez odparowywanie ich roztworów. Przykładami farmakologicznie dopuszczalnych soli addycyjnych związków o wzorze 1 z kwasami są sole z takimi kwasami jak solny, siarkowy, azotowy, fosforowy, octowy, mlekowy, maleinowy, fumarowy, cytrynowy, winowy, bursztynowy i glikonowy. Korzystnymi solami są zwłaszcza chlorowodorki i dwuchlorowodorki. W razie potrzeby, z soli addycyjnej można uwalniać związek o wzorze 1 przez działanie odpowiednią zasadą i następnie ekstrakcję wolnego związku zasadowego o wzorze 1 za pomocą odpowiedniego rozpuszczalnika organicznego.

Jak wspomniano wyżej, związki o wzorze 1 i ich farmakologicznie dopuszczalne sole mogą być stosowane do zwalczania nadkwaśności żołądkowej i wrzodów trawiennych. Związki te podaje się zwykłymi sposobami, np. doustnie lub pozajelitowo. Przy podawaniu doustnym dzienna dawka tych związków wynosi 0,1—20 mg, korzystnie 0,2—2,5 mg na 1 kg masy ciała pacjenta. Przy podawaniu pozajelitowym dawka taka wynosi 0,1—1,0 mg/kg. W zależności od potrzeby można jednak stosować i inne dawki.

Związki te podaje się z odpowiednimi nośnikami lub rozcieńczalnikami, w postaci dawek jednorazowych lub wielokrotnych. Jako nośniki stosuje się znane wypełniacze lub rozcieńczalniki, albo stosuje się wyjąłowane roztwory wodne albo w organicznych rozpuszczalnikach. Preparaty takie wytwarza się zwykłymi sposobami przez mieszanie lub rozpuszczanie.

Preparaty te mają postać odpowiednią do sposobu ich podawania, np. postać tabletek, proszku, kapsulek lub syropów. Mogą one zawierać jako dodatki substancje zapachowe, smakowe, wiążące lub ułatwiające rozkruszanie się np. tabletek. Jako rozcieńczalnik stosuje się np. cytrynian sodu, a jako substancje rozkruszające można stosować np. skrobię, kwas alginowy i niektóre kompleksowe krzemiany, a jako środki wiążące np. poliwinylpiperolidon, sacharozę, żelatynę lub gumę akacjową.

Preparaty te mogą też zawierać substancję zwiększającą poślizg, np. takie jak stearynian magnezu, siarczan laurylosodowy lub talk. Jako wypełniacze w preparatach mających postać kapsulek w miękkiej lub twardej powłoce żelatynowej stosuje się substancje takie jak np. laktoza i wielkocząsteczkowe poliglikole etylenowe. Preparaty w postaci wodnych zawiesin do podawania doustnego mogą zawierać oprócz czynnej substancji dodatki takie jak substancje słodzące, zapachowe i/lub barwiące oraz ewentualnie substancje ułatwiające wytwarzanie zawiesin w wodzie lub w rozpuszczalnikach organicznych, np. w etanolu, glikolu propylenowym, glicerynie albo w mieszaninach tych substancji.

Preparaty zawierające związki wytwarzane sposobem według wynalazku mają korzystnie postać dawek jednostkowych, zawierających odpowiednią ilość czynnej substancji. Na przykład, pojedyncze tabletki lub kapsułki zawierają 5—1000 mg związku o wzorze 1, przy czym ilość ta stanowi 10—90% masy całej tabletki lub kapsułki.

Preparaty do podawania pozajelitowego mają postać roztworów związków o wzorze 1 w wyjąłownych roztworach wodnych np. glikolu propylenowego, chlorku sodowego, dekstrozy lub wodorowęglanu sodowego. Roztwory te mogą być w razie potrzeby buforowane i ciekły rozcieńczalnik może być uprzednio uczyniony izotonicznym przez dodanie chlorku sodowego lub glikozy. Preparaty takie wytwarza się znanymi sposobami.

Aktywność związków wytwarzanych sposobem według wynalazku jako środków hamujących wydzielanie wewnętrzne i przeciwdziałających H₂ określa się znanymi sposobami, np. mierząc ich zdolność przeciwdziałania histaminie, która nie została zablokowana takim środkiem jak np. mepyramina, albo mierząc ich zdolność hamowania wydzielania soków żołądkowych u psów rasy Heidenhain, którym uprzednio podano pentagastrynę, to jest substancję pobudzającą wydzielanie kwasów żołądkowych.

Zdolność związków o wzorze 1 hamowania wydzielania kwasów żołądkowych określano na psach Heidenhain przegłodzonych w ciągu nocy. W celu wywołania prawie możliwie największego wydzielania kwasów żołądkowych psom wlewano w sposób ciągły do powierzchniowej żyły podudzia pentagastrynę (Pentavlon-Ayerst) w dawkach uprzednio określanych. Sok żołądkowy zbierano w odstępach 30 minut od chwili rozpoczęcia wlewania pentagastryny i mierzono jego objętość z dokładnością do 0,1 ml. W czasie próby od każdego psa pobrano 10 porcji soku żołądkowego i stężenie kwasu oznaczano przez miareczkowanie 1,0 ml soku do wartości pH 7,4 za pomocą 0,1n NaOH, stosując szklaną elektrodę z potencjometrem.

Badaną substancję lub nośnik podawano dożylnie w dawkach 1 mg/kg, rozpoczynając podawanie po upływie 90 minut od rozpoczęcia wlewania pentagastryny. Zdolność hamowania wydzielania kwasu żołądkowego określano przez porównywanie najmniejszej ilości kwasu wydzielonego po rozpoczęciu podawania badanego związku z średnią ilością kwasu wydzielanego bezpośrednio przed podaniem tego związku. Próby wykazały, że związki opisane w przykładach, podawane w ilości 1 mg/kg hamują wydzielanie kwasu żołądkowego co najmniej o 15%.

Antagonistyczne działanie związków o wzorze 1 na histaminę — H₂ badano na świnkach morskich, które zabijano uderzeniem w głowę, po czym usuwano serce i uwalniano prawy przedsionek serca każdej ze świnek. Przedsionki te umieszczano izometrycznie w 10 ml kąpeli o regulowanej temperaturze (32°C±2°C) i zawierającej utleniony (95% O₂; 5% CO₂) roztwór buforowy Krebs-Henseleita (wartość pH 7,4). W kąpeli tej utrzymywano przedsionki w ciągu około 1 godziny, poruszając kąpiel co pewien czas i obserwowano poszczególne skurcze przedsionków i za pomocą przekąźnika siły połączonego z kardiotałometrem i rejestratorem Grass'a rejestrowano.

Po sporządzeniu krzywej wykazującej reakcję na histaminę, kąpiele zawierające przedsonki traktowano kilkakrotnie świeżym roztworem buforowym i ponownie doprowadzano przedsonki do stanu początkowego, po czym dodawano do kąpeli badane związki w określonych dawkach i rejestrowano skurcze, sporządzając krzywą jak poprzednio. Określano wyniki dla poszczególnych dawek badanego środka jako stosunek stężenia histaminy niezbędnego dla pobudzenia przedsonki w połowie pobudzenia maksymalnego w obecności badanego środka i bez jego stosowania. Na tej podstawie określano stałą pozornej dysocjacji pA_2 antagonisty receptora H_2 . Wyniki prób wykazały, że wartość pA_2 dla związków wytworzonych sposobami podanymi w przykładach, są większe niż 5,7.

Przykład I. 2-guanidyno-4/2-amino-4-imidazolilo/-tiazol. Do mieszaniny 43 g (0,15 mola) dwuchlorowodoru 2-amino-1-/2-guanidyno-4-tiazolilo/-etanonu, 12,6 g (0,30 mola) cyjanoaminy i 400 ml wody wkrapla się 20% roztwór wodorotlenku sodowego aż do uzyskania wartości pH mieszaniny 4,5, po czym utrzymuje się mieszaninę w temperaturze 50–60°C w ciągu 16 godzin, a następnie chłodzi i alkalizuje wodnym roztworem węgla sodowego. Wytworzony osad odsącza się, przemywa kolejno zimną wodą, acetonem i eterem, suszy i oczyszcza surowy produkt przez rozpuszczenie go w możliwie małej ilości dwumetyloformamidu i powolne dodawanie octanu etylu.

Wytrącający się początkowo smolisty produkt oddziela się przez dekantację, po czym dodaje się dalej octan etylu, otrzymując 16 g stałego produktu o barwie brązowej. Produkt ten oczyszcza się ponownie za pomocą dwumetyloformamidu i octanu etylowego, otrzymując 12 g produktu o barwie brązowej. Próbkę do analizy oczyszcza się przekrystalizowując z metanolu z wodą. Czysty produkt ma postać iglastych kryształów, topniejących z objawami rozkładu w temperaturze 267°C.

Analiza.	Wzór $C_7H_9N_7S$.		
	%C	%H	%N
obliczono:	37,66	4,06	43,91
znaleziono:	37,81	4,31	43,76

Stosowany w tym przykładzie związek wyjściowy wytwarza się w następujący sposób.

Mieszaninę 50 g (0,14 mola) bromowodoru 2-bromo-1-/2-guanidyno-4-tiazolilo/-etanonu, 23,6 g (0,36 mola) azydku sodowego i 250 ml dwumetyloformamidu miesza się w temperaturze pokojowej w ciągu 1,5 godziny, po czym wlewa do 1,5 litra wody i alkalizuje otrzymany roztwór dodając stały wodorowęglan sodowy. Wytworzony osad odsącza się, przemywa wodą i suszy, otrzymując 30,6 g (93% wydajności teoretycznej) 2-azydo-1-/2-guanidyno-4-tiazolilo/-etanonu w postaci krystalicznego produktu o barwie jasnobrązowej i temperaturze topnienia 177°C (objawy rozkładu). Czystą próbkę do analizy uzyskuje się przekrystalizowując surowy produkt z bezwodnego etanolu.

Analiza.	Wzór $C_8H_7N_7OS$.			
	%C	%H	%N	%S
obliczono:	32,00	3,13	43,53	14,24
znaleziono:	32,22	3,43	41,93	13,97

Mieszaninę 12,0 g (53 milimola) 2-azydo-1-/2-guanidyno-4-tiazolilo/-etanonu, 1,0 g 10% palladu na węglu, 100 ml etanolu, 50 ml wody i 20 ml stężonego kwasu solnego uwodornia się pod ciśnieniem 3040 hPa w temperaturze pokojowej w ciągu 1 godziny, po czym dodaje się jeszcze 50 ml wody i 300 mg 10% palladu na węglu i uwodornia dalej w ciągu 3/4 godziny. Otrzymaną mieszaninę rozcieńcza się 200 ml wody, odsącza katalizator i odparowuje przesącz, uzyskując 13,1 g (92% wydajności teoretycznej) dwuchlorowodoru 2-amino-1-/2-guanidyno-4-tiazolilo/-etanonu w postaci proszku o barwie białej i temperaturze topnienia powyżej 270°C.
NMR (DMSO- d_6) δ : 8,58 (b, 4H); 8,44 (s, 1H); 4,58 (b, 4H).

Przykład II. Dwuchlorowodorek 2-guanidyno-4-/2-N-metyloamino-4-imidazoilo/-tiazolu

Do mieszaniny 2,0 g (7,3 milimola) dwuchlorowodoru 2-amino-1-/2-guanidyno-4-tiazolilo/-etanonu, 0,62 g (11 milimoli) N-metylocyjanoaminy i 10 ml wody wkrapla się 20% roztwór wodorotlenku sodowego aż do uzyskania wartości pH mieszaniny 4,5, po czym utrzymuje się mieszaninę w temperaturze 50°C w ciągu 16 godzin, a następnie chłodzi, alkalizuje przez dodanie wodnego roztworu węgla sodowego, odsącza wydzielony osad i przemywa go kolejno zimną wodą, acetonem i acetonitrylem. Otrzymany surowy produkt przeprowadza się w jego dwuchlorowodorek przez rozpuszczenie w małej ilości nasyconego roztworu chlorowodoru w metanolu i powolne dodawanie eteru.

Początkowo wytrąca się smolisty osad, który oddziela się przez dekantację i dalej dodaje eter, powodując wytrącenie się krystalicznego osadu. Osad ten odsącza się i suszy, a następnie przekrystalizowuje z metanolu z eterem, otrzymując 190 mg (10% wydajności teoretycznej) produktu podanego w tytule przykładu, topniejącego w temperaturze 280°C.

NMR (DMSO- d_6) wolnej zasady δ : 6,86 (b, 5H); 6,77 (s, 1H); 6,45 (s, 1H); 5,60 (b, 1H); 2,68 (d, 3H).

Analiza.	Wzór $C_8H_{11}N_7S \cdot 2HCl \cdot H_2O$.		
	%C	%H	%N
obliczono:	29,27	4,61	29,87
znaleziono:	30,01	4,81	29,78

Przykład III. Dwuchlorowodorek 2-guanidyno-4-/2-N-etyloamino-4-imidazoilo/-tiazolu

Do mieszaniny 4,0 g (15 milimoli) dwuchlorowodoru 2-amino-1-/2-guanidyno-4-tiazolilo/-etanonu, 1,54 g (22 milimole) N-etylocyjanoaminy i 20 ml wody wkrapla się 20% roztwór wodorotlenku sodowego aż do uzyskania wartości pH mieszaniny 4,5, po czym utrzymuje się mieszaninę w temperaturze 50°C w ciągu 16 godzin, a następnie chłodzi, alkalizuje wodnym roztworem węgla sodowego i odsącza wydzielony osad.

Osad ten przemywa się kolejno zimną wodą i acetonem, po czym otrzymany produkt surowy przeprowadza się w dwuchlorowodorek przez rozpuszczenie go w możliwie małej ilości nasyconego roztworu chlorowodoru w metanolu, odsączenie substancji nie rozpuszczonych i powolne dodawanie eteru, co powoduje wytrącenie się osadu. Osad ten odsącza się, przemywa eterem i suszy, otrzymując po przekrystalizowaniu z etanolu z eterem 0,46 g

(10% wydajności teoretycznej) związku podanego w tytule przykładu. Produkt topnieje w temperaturze 235°C.

NMR (DMSO- d_6) δ : 8,42 (b, 5H); 7,99 (7, 1H); 7,87 (s, 1H); 7,65 (s, 1H); 3,43 (m, 2H); 1,19 (t, 3H).

Analiza.	Wzór $C_9H_{13}N_7S \cdot 2HCl \cdot H_2O$.		
	%C	%H	%N
obliczono:	31,58	4,71	28,65
znaleziono:	31,11	5,38	27,79

Przykład IV. Dwuchlorowodorek 2-guanidyno-4-/2-N-n-propyloamino-4-imidazoilo/-tiazolu

Do mieszaniny 2,0 g (7,3 milimola) dwuchlorowodoru 2-amino-1-/2-guanidyno-4-tiazolilo/-etanonu, 0,9 g (11 milimoli) N-n-propyloaminy i 20 ml wody wkrapla się 20% roztwór wodorotlenku sodowego aż do uzyskania wartości pH 4,5, po czym utrzymuje się mieszaninę w temperaturze 50°C w ciągu 16 godzin, a następnie chłodzi, alkalizuje wodnym roztworem węgla sodowego i przesącza, oddzielając niewielką ilość substancji nie rozpuszczonych.

Przesąc odparowuje się, pozostałość rozciera się z 50 ml etanolu, przesącza i odparowuje przesąc, otrzymując surowy produkt, który przeprowadza się w dwuchlorowodorek przez rozpuszczenie w nasyconym roztworze chlorowodoru w etanolu, przesączenie i wytrącenie dwuchlorowodoru eterem. Osad odsącza się, przemywa eterem i suszy, po czym przekształca się z etanolu z eterem, otrzymując 180 g (7% wydajności teoretycznej) czystego związku podanego w tytule przykładu. Produkt topnieje w temperaturze 227 - 229°C.

NMR (DMSO- d_6) δ : 8,40 (b, 6H); 7,86 (s, 1H); 7,64 (s, 1H); 3,40 (m, 2H); 1,62 (m, 2H); 0,09 (t, 3H).

Analiza.	Wzór $C_{10}H_{15}N_7S \cdot 2HCl \cdot H_2O$.		
	%C	%H	%N
obliczono:	33,71	5,38	27,52
znaleziono:	33,75	5,03	26,41.

Przykład V. Dwuchlorowodorek 2-guanidyno-4-/2-N-izopropylamino-4-imidazoilo/-tiazolu

Do mieszaniny 2,0 g (7,3 milimola) dwuchlorowodoru 2-amino-1-/2-guanidyno-4-tiazolilo/-etanonu, 0,92 g (11 milimoli) N-izopropylaminy i 20 ml wody wkrapla się 20% roztwór wodorotlenku sodowego aż do uzyskania wartości pH 4,5, po czym utrzymuje się mieszaninę w temperaturze 60°C w ciągu 16 godzin i następnie dodaje jeszcze 0,30 g (3,7 milimola) N-izopropylaminy i utrzymuje mieszaninę w temperaturze 110°C w ciągu 3 godzin.

Następnie alkalizuje się mieszaninę wodnym roztworem węgla sodowego, przesącza i odparowuje. Pozostałość rozciera się z 50 ml etanolu, ponownie przesącza i odparowuje otrzymując surowy produkt, który przeprowadza się w dwuchlorowodorek przez rozpuszczenie w nasyconym roztworze chlorowodoru w etanolu, przesączenie i rozcieńczenie przesącza eterem, co powoduje wytrącenie osadu. Osad ten odsącza się, przemywa eterem, suszy i przekształca się z etanolu z eterem, otrzymując 0,34 g (13% wydajności teoretycznej) czystego związku podanego w tytule przykładu. Produkt ten topnieje w temperaturze 138°C.

NMR (DMSO- d_6) δ : 8,39 (b, 6H); 7,82 (s, 1H); 7,59 (s, 1H); 3,10 (m, 1H); 1,05 (d, 6H).

Analiza.	Wzór $C_{10}H_{15}N_7S \cdot 2HCl \cdot H_2O$.		
	%C	%H	%N
obliczono:	33,71	5,38	27,52
znaleziono:	33,71	5,97	26,15.

Przykład VI. Dwuchlorowodorek 2-guanidyno-4-/2-N-n-butyloamino-4-imidazoilo/-tiazolu

Mieszaninę 2,0 g (7,3 milimola) dwuchlorowodoru 2-amino-1-/2-guanidyno-4-tiazolilo/-etanonu, 1,08 g (11 milimoli) N-n-butyloaminy i 20 ml roztworu wodorotlenku sodowego utrzymuje się w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 60 godzin, po czym chłodzi, alkalizuje wodnym roztworem węgla sodowego i odparowuje. Stałą pozostałość rozciera się z metanolem, przesącza w celu usunięcia substancji nie rozpuszczonych i przesącza odparowuje.

Oleistą pozostałość rozpuszcza się w 20 ml etanolowego roztworu chlorowodoru, przesącza i przesącza traktuje eterem, powodując wytrącenie się osadu. Osad ten odsącza się, przemywa eterem i suszy pod zmniejszonym ciśnieniem, otrzymując 0,25 g (10% wydajności teoretycznej) dwuchlorowodoru 2-guanidyno-4-/2-n-butyloamino-4-imidazoilo/-tiazolu o temperaturze topnienia 224 - 228°C.

NMR (DMSO- d_6) δ : 8,40 (b, 6H); 7,82 (s, 1H); 7,60 (s, 1H); 3,40 (s, 2H); 1,8 - 1,3 (m, 4H); 0,97 (t, 3H).

Przykład VII. Dwuchlorowodorek 2-guanidyno-4-/2-N-benzyloamino-4-imidazoilo/-tiazolu

Do mieszaniny 2,0 g (7,3 milimola) dwuchlorowodoru 2-amino-1-/2-guanidyno-4-tiazolilo/-etanonu, 1,45 g (11 milimoli) N-benzyloaminy i 20 ml wody wkrapla się 20% roztwór wodorotlenku sodowego aż do uzyskania wartości pH 4,5, po czym utrzymuje się mieszaninę w temperaturze 60°C w ciągu 16 godzin, następnie dodaje się jeszcze 0,48 g (3,7 milimola) N-benzyloaminy i utrzymuje mieszaninę w temperaturze 110°C w ciągu 20 godzin, chłodzi do temperatury pokojowej i alkalizuje wodnym roztworem węgla sodowego.

Wytworzony osad odsącza się, przemywa wodą, suszy i miesza z 60 ml metanolu, przesącza w celu oddzielenia substancji nie rozpuszczonych i odparowuje. Pozostałość miesza się z 40 ml etanolowego roztworu chlorowodoru i odsącza osad, otrzymując 1,5 g (51% wydajności teoretycznej) czystego związku podanego w tytule przykładu. Produkt topnieje w temperaturze 174°C.

NMR (DMSO- d_6) δ : 8,41 (b, 6H); 7,94 (s, 1H); 7,72 (s, 1H); 7,6 - 7,1 (m, 5H); 4,72 (d, 2H);

Analiza.	Wzór $C_{14}H_{15}N_7S \cdot 2HCl \cdot H_2O$.		
	%C	%H	%N
obliczono:	41,58	4,74	24,25
znaleziono:	41,97	5,43	23,80.

Przykład VIII. Dwuchlorowodorek 2-guanidyno-4-/2-N-fenyletyloamino-4-imidazoilo/-tiazolu

Do mieszaniny 2,0 g (7,3 milimola) dwuchlorowodoru 2-amino-1-/2-guanidyno-4-tiazolilo/-etanonu, 1,61 g (11 milimoli) N-fenyletyloaminy i 20 ml wody wkrapla się 20% roztwór wodorotlenku sodowego aż do uzyskania wartości pH 4,5, po czym mieszaninę utrzymuje się w temperaturze 60°C w

ciągu 16 godzin i następnie dodaje jeszcze 0,54 g (3,7 milimola) N-feniloetylocyjanoaminy i utrzymuje mieszaninę w temperaturze 110°C w ciągu 20 godzin. Otrzymaną mieszaninę chłodzi się do temperatury pokojowej, alkalizuje wodnym roztworem węgla sodowego, odsącza wytworzony osad, suszy go, miesza z 60 ml metanolu, przesącza w celu oddzielenia substancji nie rozpuszczonych i przesącza odparowuje.

Pozostałość rozpuszcza się w 40 ml etanolowego roztworu chlorowodoru, odsącza substancje nie rozpuszczone i do przesącza dodaje 200 ml eteru, powodując wytrącanie osadu. Osad ten odsącza się, otrzymując 0,62 g (20% wydajności teoretycznej) czystego związku podanego w tytule przykładu. Produkt topnieje w temperaturze 187°C.

NMR (DMSO- d_6) δ : 8,48 (b, 6H); 7,94 (s, 1H); 7,70 (s, 1H); 7,38 (s, 5H); 3,72 (m, 2H); 2,96 (t, 3H).

Analiza.	Wzór $C_{15}H_{17}N_7S \cdot 2HCl \cdot H_2O$		
	%C	%H	%N
obliczono:	43,06	5,06	23,44
znaleziono:	42,36	5,13	23,30.

Przykład IX. 2-guanidyno-4-/N-acetamido-4-imidazoilo/-tiazol

Mieszaninę 1,0 g (4,5 mola) 2-guanidyno-4-/2-amino-4-imidazoilo/-tiazolu, 0,35 (4,5 milimola) chlorku acetylu i 10 ml pirydyny miesza się w pokojowej temperaturze w ciągu 2,5 godziny, po czym dekantuje się ciecz z nad osadu i wlewa do 20 ml wody. Otrzymany roztwór wodny odparowuje się, stałą pozostałość rozciera z 4 ml wody i odsącza osad, otrzymując po wysuszeniu 0,18 g (16% wydajności teoretycznej) związku podanego w tytule przykładu, topniejącego w temperaturze 151 - 155°C.

NMR (DMSO- d_6) δ : 7,38 (s, 1H); 7,2 - 6,8 (b, 3H); 6,76 (s, 1H); 1,97 (s, 1H).

Po przekrystalizowaniu produktu z etanolu z eterem czysty związek topnieje w temperaturze 159 - 160°C.

Analiza.	Wzór $C_9H_{11}N_7OS \cdot H_2O$.		
	%C	%H	%N
obliczono:	38,15	4,62	34,60
znaleziono:	38,09	4,21	34,88.

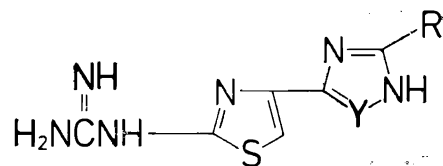
Przykład X. 2-guanidyno-4-/2-N-feniloamino-4-imidazoilo/-tiazol

Mieszaninę 2,3 g (8,5 milimola) dwuchlorowodoru 2-amino-1-/2-guanidyno-4-tiazolilo/-etanonu, 2,0 g (17 milimoli) N-fenilocyjanoaminy i 40 ml wody utrzymuje się w temperaturze 50°C w ciągu 19 godzin, po czym otrzymany roztwór o ciemnej barwie przesącza się, przesącza płucze się chloroformem i alkalizuje nasyconym roztworem wodorowęgla sodowego. Wytworzony osad odsącza się i przemywa wodą, eterem i acetonitrylem, otrzymując stały produkt o barwie brązowej. Produkt ten rozpuszcza się w etanolowym roztworze chlorowodoru i przez dodanie eteru wytrąca osad. Osad ten odsącza się i przekrystalizowuje z mieszaniny n-propanolu z acetonitrylem, otrzymując 479 g produktu podanego w tytule przykładu. Topnieje on z objawami rozkładu w temperaturze 245 - 247°C. NMR (DMSO- d_6) δ : 8,2 - 8,0 (b, 4); 7,76 (s, 1H); 7,4-7,0 (s, +b, 5H).

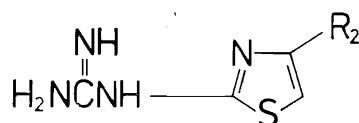
Ciężar cząsteczkowy obliczony na podstawie widma masowego wynosi 299,0964, a obliczony dla wzoru $C_{13}H_{13}N_7S$ wynosi 299,0953.

Zastrzeżenie patentowe

Sposób wytwarzania nowych 2-guanidyno-4-heteroarylotiazoli o ogólnym wzorze 1, w którym Y oznacza grupę CH, a R oznacza grupę $-NH_2$ lub grupę o wzorze $-NHR_1$, w którym R_1 oznacza rodnik alkilowy o 1-6 atomach węgla lub grupę o wzorze $-(CH_2)_mAr$, w którym m oznacza liczbę zero lub liczbę całkowitą 1-4, a Ar oznacza rodnik fenyloowy z jednym podstawnikiem, takim jak atom chloru, bromu lub fluoru albo rodnik alkilowy lub alkoksylowy o 1-3 atomach węgla, lub też farmakologicznie dopuszczalnych soli addycyjnych tych związków z kwasami, **znamienny tym**, że związek o wzorze 2, w którym R_2 oznacza grupę o wzorze $COCH_2NH_2$ ogrzewa się w roztworze i przy wartości pH środowiska wynoszącej 4-5 ze związkiem o wzorze $R'CN$, w którym R' oznacza grupę $-NH_2$ lub grupę o wzorze $-NHR_1$ w którym R_1 ma wyżej podane znaczenie, po czym otrzymany związek ewentualnie poddaje się reakcji z farmakologicznie dopuszczalnym kwasem, wytwarzając farmakologicznie dopuszczalną sól addycyjną.



Wzór 1



Wzór 2