

(19) HU

# SZABADALMI LEÍRÁS

(11) 191 895

MAGYAR  
NÉPKÖZTÁRSASÁG



ORSZÁGOS  
TALÁLMÁNYI  
HIVATAL

A bejelentés napja: (22) 81. 10. 13.

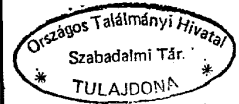
(21) 3918/83

A bejelentés elsőbbsége: (33) US (32) 80. 10. 14. (31) (196,231),  
81. 03. 20. (293,574)

A közzététel napja: (41) (42) 84. 11. 28.

Megjelent: (45) 88. 04. 20.

Nemzetközi  
osztályjelzet:  
(51) NSZO<sub>4</sub>  
C 07 D 417/04;  
A 61 K 31/425



Feltaláló(k): (72)

La Mattina John Lawrence, vegyész, Ledyard, Lipinski Christopher Andrew, vegyész, Waterford, Connecticut, US

Szabadalmas: (73)

Pfizer Inc., New York, N. Y., US

(54) ELJÁRÁS ÚJ 2-GUANIDINO-4-IMIDAZOLIL-TIAZOL-SZÁRMAZÉKOK ELŐÁLLÍTÁSÁRA

## (57) KIVONAT

A találmány tárgya eljárás új (I) általános képletű 2-guanidino-4-heteroaril-tiazol-származékok és gyógyászatban alkalmazható savaddíciós sóik előállítására, amely képletben

Y jelentése metilidin- vagy etilidincsoport,

R jelentése hidrogénatom, hidroxil- vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport.

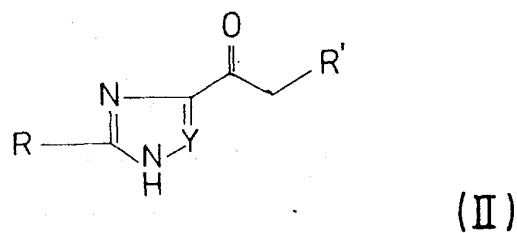
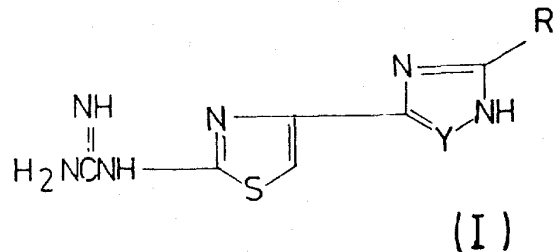
A találmány szerinti eljárást az jellemzi, hogy valamely (II) általános képletű vegyületet, ahol

R és Y jelentése a fenti,

R' jelentése halogénatom,

0 és 75 °C közötti hőmérsékleten reagáltatunk N-guanidino-tiokarbamidral és az előállított (I) általános képletű vegyületet kívánt esetben gyógyászatban alkalmazható savaddíciós sóvá alakítjuk át.

Az (I) általános képletű vegyületek a gyomornedv kiválasztást gátló gyógyszerkészítmények előállítására alkalmasak.



A találmány tárgya eljárás az új (I) általános képletű 2-guanidino-4-imidazolil-tiazol-származékok előállítására. Ezek az új vegyületek gyomorsav-kiválasztást gátló és hisztamin  $H_2$  antagonisták hatásúak és így a vékonybél és a gyomorfekély, valamint hiperaciditás megelőzésére és kezelésére alkalmazhatók.

A krónikus gyomor- és vékonybélfekély elterjedt betegsége, amelynek kezelésére többféle módszer ismeretes, a diéta, a gyógyszeres kezelés és a sebészet, a beteg állapotának súlyosságától függően. Különösen értékes gyógyszerek, amelyek a gyomorfekély és a hiperaciditás kezelésében alkalmazhatók, a hisztamin  $H_2$  receptor antagonisták, amelyek a  $H_2$  receptorban blokkolják a fiziológiailag aktív hisztamin hatását és ezáltal gátolják a gyomornedv-kiválasztást.

A találmány tárgya eljárás az új (I) általános képletű 2-guanidino-4-imidazolil-tiazol-származékok előállítására, amelyek hisztamin  $H_2$  antagonisták, gyomornedv-kiválasztást gátló szerek, ezért értékesek a vékonybél és a gyomorfekély és más betegségek kezelésében, amelyeket a gyomor hiperaciditása vált ki vagy súlyosbít.

A találmány szerinti eljárással előállítható új (I) általános képletű vegyületek, amelyek képletében

Y jelentése metilidín- vagy etilidínsoport,  
R jelentése hidrogénatom, hidroxil-, 1-4 szénatomos alkilsoport.

Az (I) általános képletű vegyületeket úgy állítjuk elő, hogy valamely (II) általános képletű vegyületet, ahol

R és Y jelentése az (I) általános képletű vegyületnél megadottakkal egyezik, egy N-amidino-tiokarbamidral reagáltatunk és kívánt esetben a kapott (I) általános képletű vegyületet gyógyászatban alkalmazható savaddíciós sóvá alakítjuk át.

Az (I) általános képletű vegyületek közül azok a vegyületek különösen jelentősek, amelyek képletében Y jelentése metilidínsoport, amelyek 2-guanidino-4-imidazolil-tiazol és ennek származékai. Előnyösek ezek közül azok a vegyületek, amelyek képletében R jelentése hidrogénatom, hidroxil- vagy metilsoport.

Az (I) általános képletű vegyületek közül előnyösek még azok, amelyek képletében Y jelentése etilidínsoport, ezek a 2-guanidino-4-(4-metil-5-imidazolil)-tiazol és ennek származékai. Előnyösek ezek közül azok a vegyületek, melyek (I) általános képletében R jelentése hidrogénatom vagy metilsoport.

A találmány szerinti új (I) általános képletű vegyületek gyógyszerkészítmények alakjában alkalmazhatók, amelyek egy (I) általános képletű vegyület vagy gyógyászatban alkalmazható savaddíciós sója gyomornedv kiválasztást gátló mennyiségű, valamint a gyógyszer-technológiában szokásos segédanyagokat tartalmaznak. Előnyösek azok a gyógyszerkészítmények, amelyek olyan (I) általános képletű vegyületet tartalmaznak, amelyekben Y jelentése metilidínsoport, és R jelentése hidrogénatom, hidroxil- vagy metilsoport.

Az (I) általános képletű vegyületek a gyomor hiperaciditásának kezelésére alkalmazhatók. Az ilyen kezelések esetében jelentősek azok az (I) általános képletű vegyületek, amelyeket a fentiekben különösen hatásos vegyületekként ismertettünk.

Az (I) általános képletű vegyületek előállításánál hasznos közti termékek valamely (II) általános képletű vegyület és savaddíciós sói, amelyek képletében

Y jelentése metilidínsoport vagy etilidínsoport,

R jelentése hidrogénatom, hidroxil-, metilsoport vagy 1-4 szénatomos alkilsoport,

R' jelentése halogénatom, előnyösen klór- vagy bróm-atom.

5 Előnyösek azok a (II) általános képletű kiindulási vegyületek, amelyek képletében

R jelentése hidrogénatom vagy metilsoport és

R' jelentése klór- vagy bróm-atom.

A találmány szerinti eljárásban egy (II) általános képletű kiindulási vegyületeket, amelynek képletében R, Y és R' a fentiekben megadott, N-amidino-tiokarbamidral reagáltatunk, előnyösen szerves oldószerben, így tetrahidrofuranban, éterben, vagy rövidszénláncú alkanolban, így metanolban vagy etanolban 0 °C és 75 °C közötti hőmérsékleten.

A (II) általános képletű kiindulási vegyületeket a megfelelő 2-R-5-R''-4-acetil-imidazol, amely képletben R jelentése a fenti, és R'' jelentése hidrogénatom vagy metilsoport, halogénezésével, például egy vizes hidrogén-halogenid-oldatban lévő halogénnel, előnyösen vizes hidrogén-bromid-oldatban lévő brómmal.

Ebben a reakcióban alkalmazott 2-R-5-R''-4-acetil-imidazol 1-acetil-2-R-5-R''-imidazol UV fényel történő besugárzásával állíthatjuk elő. A 2-R-4-acetil-imidazol más eljárással úgy állítunk elő, hogy egy 3-halogén-4-n-alkoxi-3-buten-2-ont, elsősorban 3-klór- vagy 3-bróm-vegyületet egy  $RC(NH_2)_2NH$  általános képletű, amidinál vagy sójával reagáltatjuk, amelynek képletében R jelentése a fentiekben megadott, bázis, így trialkilamin, előnyösen trietil-amin jelenlétében, szerves oldószerben, így acetonban, tetrahidrofuranban, dioxánban vagy más szerves oldószerben 0 °C és 100 °C közötti hőmérsékleten, előnyösen a visszafolytatás hőmérsékletén tetrahidrofuranban.

A 3-halogén-4-n-alkoxi-3-buten-2-on kiindulási vegyületeket úgy állítjuk elő, hogy az ismert 3-halogén-4-hidroxi-3-buten-2-ont reagáltatunk diakil-szulfáttal vagy diazo-alkánnal, például vizes tetrahidrofuranban vagy dioxánban gyenge bázis, így alkálifém-hidrogén-karbonát jelenlétében, 0 °C és 60 °C közötti hőmérsékleten, előnyösen 15 °C és 30 °C között. A 3-halogén-4-n-alkoxi-3-buten-2-ont más módszerrel úgy állíthatjuk elő, hogy 3 halogén-4-hidroxi-3-buten-2-ont megfelelő n-alkanolban forralunk a visszafolytatás hőmérsékletén, toluol-oldatban.

Az (I) általános képletű új vegyületek gyógyászatban alkalmazható savaddíciós sóinak előállítása ugyancsak a találmány oltalmi körébe tartozik. A sók előállíthatók oly módon, hogy a szabad bázis vizes oldatához, vagy megfelelő szerves oldószeres oldatához egy megfelelő szerves vagy szervetlen savat adunk. A szilárd sót ezután kálciummal vagy az oldószer eltávolításával nyerhetjük ki. A találmány szerinti eljárással előállítható (I) általános képletű vegyület gyógyászatban alkalmazható savaddíciós sói a következők, de nem korlátozódnak ezekre: hidroklorid, szulfát, biszulfát, mezilát, nitrát, foszfát, acetát, laktát, maleát, fumarát, citrát, tartarát, szukcinát és glukonát. Előnyös só a hidroklorid és a dihidroklorid. A találmány szerinti (I) általános képletű vegyületek kívánt esetben szabad bázis alakjában állíthatók elő savaddíciós sóikból, egy megfelelő bázissal való kezeléssel, amelyet a szabad bázis egy megfelelő szerves oldószerrel való extrahálása követ.

Az (I) általános képletű vegyületek és gyógyászatban alkalmazható savaddíciós sói szekréciót gátló és hiszta-

min  $H_2$  antagonisták hatásúak, ennek megfelelően a vékonybél- és gyomorfekély, valamint hiperaciditás kezelésére alkalmasak.

A „gyomor hiperaciditásának kezelése” kifejezést abban az értelemben alkalmazzuk, hogy az magában foglalja a gyomorfekélyek és minden más olyan megbetegedés kezelését, amelyet a gyomorsav-kiválasztás okoz vagy súlyosbít. Az (I) általános képletű vegyületek alkalmazása különböző hagyományos gyógyszerforma, orális és parenterális készítmények segítségével történhet. A vegyületek előnyösen szájon át vihetők be. Ezeket a vegyületeket általában szájon át, 0,1–20 mg/testsúly kilogramm/nap, előnyösen 0,2–2,5 mg/kg/nap dózisban adagoljuk a betegeknek. Ha a parenterális alkalmazás előnyös, úgy ezeket a vegyületeket 0,1–1,0 mg/testsúly kilogramm napi dózisban adagolhatjuk a betegeknek. Az adagolás azonban szükség esetén változtatható, a kezelendő egyén állapotától és az alkalmazott konkrét vegyület tulajdonságaitól függően.

A vegyület önmagában vagy a gyógyszerkeletológiában szokásosan alkalmazott segédanyagokkal keverve vihető be és alkalmazhatunk egyszeres vagy többszörös dózist. Megfelelő segédanyagoknak tekinthetők a közömbös hígítószerkelet vagy töltőanyagok, a steril vizes oldatok és a különböző szerves oldószerkelet. A gyógyszerkeletológiában szokásos segédanyagokkal keverjük össze, különböző adagolási formában, így tabletták, por, kapszula, pasztilla vagy szirup alakjában. Ezek a gyógyszerkeletológiák kívánt esetben további komponenseket, például izanyagokat, kötőanyagokat vagy vívőanyagokat tartalmazhatnak. Így orális bevitel céljából a tabletták különböző vívőanyagokat, például nátrium-citrátot, valamint különböző szétesést elősegítő szereket, például algin-savat, keményítőt és komplex szilikátokat tartalmazhatnak, kötőanyagokkal, például poli(vinil-pirrolidon)-nal, szacharózzal, zselatinnal vagy arabmégzával együtt. Tablettázási célokra ezen kívül gyakran hasznosan alkalmazhatók a lubrikánsok, így magnézium-sztearát, nátrium-laurilszulfát vagy talkum. Hasonló típusú szilárd keverékek töltőanyagként is alkalmazhatók lágy- és keményzselatin kapszulákban. Ebben az esetben előnyös a laktóz, a nagymolekulájú poli(etilén-glikol)-ok. Orális alkalmazás céljából szuszpenziók vagy elixírek előállításához a hatóanyagokat különböző édesítő vagy színező anyagokkal, izanyagokkal vagy festékekkel és kívánt esetben emulgeáló vagy szuszpendáló szerekekkel, hígítókkal, így vízzel, etanollal, propilén-glikollal, glicerinnel vagy csek elegyével keverjük.

A találmány szerinti (I) általános képletű új vegyületek orálisan előnyösen egység-adagokban alkalmazhatók, azaz egyszeri, fizikailag elkülönült dózis egységként, amely a hatóanyag megfelelő mennyiségét tartalmazza a gyógyszerkeletológiában ismert vívőanyaggal vagy hígítószerrel együtt. Ilyen egység-dózis például a tabletták vagy kapszula, amely 5–1000 mg mennyiségű hatóanyagot, (I) általános képletű vegyületet tartalmaz, amely a dózis egység összsúlyának 10–90 %-át teszi ki.

Az (I) általános képletű vegyületek parenterális alkalmazásához steril vizes oldatait használhatjuk, amelyek például propilén-glikol, nátrium-klorid, dextróz- vagy nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal tartalmazhatnak. Ezekhez az oldatokhoz szükség esetén megfelelő puffert kell adni és az oldatot izotóniássá kell tenni, megfelelő

mennyiségű nátrium-klorid vagy glükóz adagolásával. A parenterális készítményekhez a megfelelő steril oldatok előállítására a szakember számára jól ismert.

A találmány szerinti (I) általános képletű vegyületek gyomornedv kiválasztást gátló és hisztamin  $H_2$  antagonisták hatását standard farmakológiai vizsgálatokkal határozzuk meg, a következő módon:

(1) a hisztamin azon hatásának gátlására irányuló képesség mérése, amelyet egy antihisztamin, így a mepiramin nem blokkol, és

(2) a gyomorsav-kiválasztás gátlására irányuló képesség mérése olyan Heidenhain bulldogok gyomrának felhasználásával, amelyeket előzetesen – a gyomorsav-kiválasztás fokozására – pentagastrinnal kezeltünk.

A találmányt a következő példákkal illusztráljuk. A hőmérsékleteket egyöntetűen Celsius fokokban adjuk meg.

### 1. példa

#### 4-Acetilimidazol

0,0 g (54 mmól) 1-acetilimidazol 60 ml tetrahydrofuranal készített oldatát Rayonet reaktorban fotolízisnek vetjük alá (UV sugárzás, 254 nm), 30°-on 16 órán át, kvarc edényzet felhasználásával. Az elegyet betöményítjük és a maradékot 100 g szilikagélén kromatografáljuk, eluensként kloroform: metanol 19:1 arányú elegyet használjuk. A kevésbé poláros termék a 2-acetilimidazol, op.: 133–135° (0,32 g, 5%). A nagyobb mértékben poláros termék 1,1 g (19%) 4-acetilimidazol, op.: 165–168°.

### 2. példa

#### 4-(Bróm-acetil)imidazol-hidrobromid

0,50 g (4,5 mmól) 4-acetilimidazol 10 ml metanolban oldunk és az oldatot szobahőmérsékleten keverjük, 10 csepp 48 %-os hidrogén-bromid-oldatot adunk hozzá. Szobahőmérsékleten 15 percen át keverjük, majd 50 ml vízmentes étert adunk hozzá, a keletkezett csapadékot szűrésel összegyűjtjük és szárítjuk. Ily módon 0,54 g hidrobromid sóját kapjuk, op.: 214° (bomlás közben). A terméket 10 ml 48 %-os hidrogén-bromid-oldatban oldjuk. 60°-ra melegítjük és hozzáadunk 0,15 ml (3,0 mmól) brómot. 1 órán át 60°-on való keverés után az elegyet betöményítjük és a maradékot izopropanol/éter eleggyel dörzsöljük el. A fehér kristályos csapadékot szűrjük, éterrel mossuk és szárítjuk, 0,42 g (35%) 4-(bróm-acetil)imidazol-hidrobromidot kapunk, op.: 188–192°.

NMR (DMSO- $d_6$ ) ( $\delta$ ): 9,02 (s, 1H); 8,45 (s, 1H); 4,84 (s, 2H).

### 3. példa

#### 2-Guanidino-4-(4-imidazolil)-tiazol-hidrobromid

0,38 g (1,4 mmól) 4-(bróm-acetil)imidazol-hidrobromidot 10 ml acetont elegyítünk, és addig melegítjük,

amíg homogén lesz, majd hozzáadunk 0,17 g (1,4 mmól) amidino-tiokarbamidot és az elegyet 0,5 órán át visszafolyatató hűtő alatt forraljuk. A reakcióelegyet lehűtjük, a fehér csapadékot összegyűjtjük, éterrel mossuk és szárítjuk. Ily módon 0,24 g (60 %) 2-guanidino-4-(4-imidazolil)-tiazol-hidrobromidot kapunk, op.: 225° (bomlás közben).

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) (delta): 8,20 (s, 1H); 8,0 (b, 4H); 7,77 (s, 1H); 7,36 (s, 1H); nagyfeloldású tömegspektrum:

Molekulasúly C<sub>7</sub>H<sub>8</sub>N<sub>6</sub>S összegképletre

számított: 208,0531;  
talált: 208,0517.

Elemanalízis: C<sub>7</sub>H<sub>8</sub>N<sub>6</sub>S · HBr · H<sub>2</sub>O összegképletre

számított: C 27,37, H 3,60, N 27,36;  
talált: C 27,23, H 3,57, N 27,64.

#### 4. példa

##### 3-Bróm-4-metoxi-3-buten-2-on

5,0 g (30 mmól) 3-bróm-4-hidroxi-3-buten-2-ont 100 ml tetrahidrofuran és 10 ml víz elegyében oldunk. Az oldathoz hozzáadunk 8,7 ml (90 mmól) dimetil-szulfátot és 8,3 g (100 mmól) nátrium-hidrogén-karbonátot. A szuszpenziót 25°-on 75 percen át keverjük és az oldószert vákuumban bepároljuk. A kapott olajat és szilárd anyagot egy éjszakán át 20 ml dietiléter és 150 ml 0,1n nátrium-hidrogén-karbonát-oldat elegyében keverjük. A vizes réteget elkülönítjük, kétszer 50–50 ml éterrel extraháljuk és az egyesített éteres kivonatokat telített nátrium-klorid-oldattal mossuk, vízmentes nátrium-szulfát fölött szárítjuk és vákuumban betöményítjük. Sárga olajat kapunk, amely gyorsan megszilárdul és 3,21 g (59 %) 3-bróm-4-metoxi-3-buten-2-ont kapunk, op.: 53–56°.

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) (delta): 8,22 (s, 1H); 4,03 (s, 3H), 2,37 (s, 3H).

Elemanalízis C<sub>5</sub>H<sub>7</sub>BrO<sub>2</sub> összegképletre

számított: C 33,55, H 3,94, Br 44,64,  
talált: C 33,27, H 3,85, Br 43,46.

#### 5. példa

##### 4-Acetil-2-metil-imidazol

6,3 g (35 mmól) 3-bróm-4-metoxi-3-buten-2-on, 16,7 g acetamidin-hidroklorid (175 mmól) és 29,2 ml (210 mmól) trietilamin 300 ml tetrahidrofuranal készített elegyét 6 órán át visszafolyatató hűtő alatt forraljuk. Az oldószert vákuumban eltávolítjuk, így narancsszínű szilárd nyers terméket kapunk. A szilárd nyers terméket 200 ml etil-acetátban oldjuk és az oldószert eltávolításával 25 ml-re töményítjük be. Jéghűtés hatására sárga szilárd anyag kristályosodik ki. Ezt szűrővel összegyűjtjük, először etil-acetáttal, majd éterrel mossuk és 25°-on vá-

kuumban szárítjuk. 9,995 g (23 %) 4-acetil-2-metil-imidazol kapunk, op.: 124–127°.

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) (delta): 4,61 (s, 1H); 1,41 (s, 3H); 1,39 (s, 3H).

#### 6. példa

##### 4-Acetil-2-metil-imidazol

5,75 g (46,3 mmól) 1-acetil-4-metil-imidazol 600 ml tetrahidrofuranban oldunk és kvarc edényben 18 órán át rövidhullámú UV fényforrással (254 nm) fotolízisnek vetjük alá. A tetrahidrofuranos oldatot vákuumban betöményítjük, olajat kapunk és szilikagélen kromatografáljuk, eluensként 5 % metanolt tartalmazó kloroform alkalmazásával. 2,6 g (45 %) 4-acetil-2-metil-imidazol kapunk, op.: 123–125°.

#### 7. példa

##### 4-(Bróm-acetil)-2-metil-imidazol-hidrobromid

2,40 g (19,3 mmól) 4-acetil-2-metil-imidazol 30 ml 48 %-os hidrogén-bromidban oldunk. Az oldathoz keverés közben 25°-on 5 perc alatt 5 ml 48 %-os hidrogén-bromid-oldatot adunk, amely 3,36 g (21 mmól) brómot tartalmaz. A reakcióelegyet 2,5 órán át 70°-on tartjuk, majd vákuumban betöményítjük és sötét színű olajat kapunk. Izopropanol/éter eleggyel eldörzsöljük és az olaj megszilárdul. Ezt szűrővel összegyűjtjük és éterrel mossuk. 2,8 g (51 %) 4-(bróm-acetil)-2-metil-imidazol-hidrobromidot kapunk, op.: 181° (bomlás közben).

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) (delta): 8,71 (s, 1H); 4,77 (s, 2H); 7,63 (s, 3H).

#### 8. példa

##### 2-Guanidino-4-(2-metil-4-imidazolil)-tiazol

2,8 g (9,86 mmól) 4-(bróm-acetil)-(2-metil)-imidazol-hidrobromidot 10 ml vízben oldunk. Telített nátrium-hidrogén-karbonát-oldatot adagolunk pH 10 eléréseig és a kapott szilárd terméket szűrővel összegyűjtjük, majd 15 ml vízzel mossuk. A megszáritott szabad bázist visszafolyatató hűtő alatt forraljuk, 50 ml acetonnal. A tiszta acetonos oldathoz visszafolyatás közben 1,2 g (9,86 mmól) amidino-tiokarbamidot adagoltunk. Azonnali oldódás következik be és 1 percen belül szilárd anyag képződése indul meg. 1 órán át tartó visszafolyatás után a szuszpenziót lehűtjük, a szilárd anyagot szűrővel összegyűjtjük és acetonnal, majd éterrel mossuk. 2,37 g (79 %) 2-guanidino-4-(2-metil-4-imidazolil)-tiazol-hidrobromidot kapunk, op.: 158° (bomlás közben).

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) (delta): 7,71 (s váll széles s-en, 1H); 7,56 (széles s, 4H); 4,32 (s, 1H); 2,51 (s, 3H).

Elemanalízis C<sub>8</sub>H<sub>10</sub>N<sub>6</sub>S · HBr összegképletre

számított: C 31,69, H 3,66, N 27,72;  
talált: C 31,46, H 4,30, N 27,28.

## 9. példa

## 1-Acetil-4-metil-imidazol

50 g (609 mmól) 4-metil-imidazol 250 ml toluollal készített oldatát szobahőmérsékleten nitrogénatmoszférában keverjük és hozzáadunk 239 g (304 mmól) acetil-kloridot. Az elegyet 5 órán át szobahőmérsékleten keverjük, az oldhatatlan anyagok eltávolítására szűrjük és a szűrletet betöményítjük. Így 19 g (50 %) 1-acetil-4-imidazolt kapunk sárga olajként, amely állás közben kikristályosodik.

NMR (CDCl<sub>3</sub>) (delta): 8,06 (s, 1H); 7,17 (s, 1H); 2,57 (s, 3H); 2,23 (s, 3H).

## 10. példa

## 4-Acetil-5-metil-imidazol

5,0 g (40,3 mmól) 1-acetil-4-metil-imidazol 700 ml vízmentes tetrahydrofuranban oldunk és az oldatot kvarclombikban fotolízisnek vetjük alá 24 órán át, rövidhullámú UV fényforrás (254 nm) alkalmazásával. A tetrahydrofuranos oldatot vákuumban betöményítjük; így olajat kapunk, amelyből szilikagélen végzett kromatografálással, eluensként 5 % metanolt tartalmazó kloroform alkalmazásával 1,91 g (38 %) 4-acetil-5-metil-imidazolt kapunk, fehér szilárd anyagként, op.: 140–142°.

NMR (CDCl<sub>3</sub>) (DMSO-d<sub>6</sub>) (delta): 7,45 (s, 1H); 2,52 (s, 3H); 2,48 (s, 3H).

## 11. példa

## 4-(Bróm-acetil)-5-metil-imidazol

1,57 g (12,6 mmól) 4-acetil-5-metil-imidazol 15 ml tömény hidrogén-bromidban oldunk, az oldatot 50°-ra melegítjük és 0,75 óra alatt hozzáadunk 15 ml tömény hidrogén-bromidot, amely 2,01 g (12,6 mmól) brómot tartalmaz. Az elegyet 1,25 órán át keverjük 50°-on, majd betöményítjük. A maradékot eldörzsöljük izopropilalkohollal és a fehér szilárd anyagot szűrővel összegyűjtjük. Ez 2,78 g (78 %) 4-(bróm-acetil)-5-metil-imidazol-hidrobromid. NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) (delta): 9,40 (s, 1H); 4,87 (s, 2H); 2,65 (s, 3H). Ezt az anyagot szabad bázissá alakítjuk oly módon, hogy 15 percen át 50 ml telített nátrium-hidrogén-karbonát-oldatban keverjük. A szűrővel való összegyűjtés és szárítás után fehér por alakjában 4-(bróm-acetil)-5-metil-imidazolt kapunk.

## 12. példa

## 2-Guanidino-4-(5-metil-4-imidazolil)-tiazol-hidrobromid

1,65 g (8,13 mmól) 4-(bróm-acetil)-5-metil-imidazol 165 ml acetonban addig melegítünk, amíg az elegy homogénné válik. Hozzáadunk 0,96 g (8,13 mmól) amidino-tiokarbamidot és az elegyet visszafolyató hűtő alatt 1 órán át forraljuk. Az elegyet szobahőmérsékletre hagy-

juk lehűlni és a kapott csapadékot szűrővel összegyűjtjük. Az így kapott szilárd termék 0,98 g (40 %) 2-guanidino-4-(5-metil-4-imidazolil)-tiazol-hidrobromid, op.: 245° (bomlás közben).

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) (delta): 8,52 (s, 1H); 7,67 (b, 4H); 7,20 (s, 1H); 2,49 (s, 3H).

Elemanalízis C<sub>8</sub>H<sub>10</sub>N<sub>6</sub>S · HBr összegképletre:

számított:	C 31,69,	H 3,66,	N 27,72;
talált:	C 31,80,	H 3,90,	N 26,90.

## 14. példa

## 1-Acetil-2,4-dimetil-imidazol

9,6 g (0,10 mól) 2,4-dimetil-imidazol 50 ml kloroform és 50 ml toluol elegyében oldunk, szobahőmérsékleten keverjük és fecskendővel 1 perc alatt hozzáadunk 3,6 ml (0,05 mól) acetil-kloridot. Az elegyet szobahőmérsékleten 2 órán át keverjük, majd az oldhatatlan anyagok eltávolítására szűrjük és a szűrletet betöményítjük. 6,9 g (100 %) 1-acetil-2,4-dimetil-imidazolt kapunk fehér kristályos szilárd anyagként.

NMR (CDCl<sub>3</sub>) (delta): 7,00 (s, 1H); 2,68 (s, 3H); 2,5° (s, 3H); 2,21 (s, 3H).

## 15. példa

## 4-Acetil-2,5-dimetil-imidazol

6,9 g (0,05 mól) 1-acetil-2,4-dimetil-imidazol 700 ml vízmentes tetrahydrofuranal készített oldatát kvarc edényzetben rövidhullámú UV fényforrással (254 nm) 40 órán át fotolízisnek vetjük alá. A tetrahydrofuranos oldatot vákuumban betöményítjük, olajat kapunk, amelyet szilikagélen kromatografálunk, eluensként 5 % metanolt tartalmazó kloroform alkalmazásával. 2,8 g (41 %) 4-acetil-2,5-dimetil-imidazolt kapunk fehér szilárd anyagként, op.: 83–87°. Izopropanolból átkristályosítva analitikailag tiszta anyagot kapunk, op.: 87–88°.

NMR (CDCl<sub>3</sub>) (delta): 2,53 (s, 6H); 2,40 (s, 3H).

Elemanalízis C<sub>7</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>O összegképletre:

számított:	C 60,85,	N 7,30,	N 20,27;
talált:	C 60,66,	N 7,26	N 20,09.

## 15. példa

## 4-(Bróm-acetil)-2,5-dimetil-imidazol

1,0 g (7,24 mmól) 4-acetil-2,5-dimetil-imidazol 15 ml tömény hidrogén-bromiddal készített oldatát 50°-ra melegítjük és cseppenként, 1 perc alatt 1,16 g (7,25 mmól) brómot adunk hozzá. Az elegyet 1 órán át 50–60°-on tartjuk, majd betöményítjük és a szilárd maradékot 30 ml telített nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal eldörzsöljük. Az oldhatatlan anyagot kiszűrjük, vízzel

mossuk és vákuumban szárítjuk. 1,12 g (71 %) 4-(bróm-acetil)-2,5-dimetil-imidazol kapunk, fehér szilárd anyag alakjában, op.: 128–132°.

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) (delta): 4,40 (s, 2H); 2,27 (s, 3H); 2,13 (s, 3H).

### 16. példa

2-Guanidino-4-(2,5-dimetil-4-imidazolil)-tiazol-hidrobromid, 1/2 H<sub>2</sub>O

1,0 g (4,6 mmól) 4-(bróm-acetil)-2,5-dimetil-imidazol 50 ml acetonban oldunk és az oldatot felmelegítjük, majd hozzáadunk 0,55 g (4,6 mmól) amidino-tiokarbamidot. Az elegyet 1 órán át visszafolyatós hűtő alatt forraljuk: ezalatt fehér szilárd anyag csapódik ki. A csapadékot összegyűjtjük, acetonnal mossuk és szárítjuk. 1,12 g (77 %) 2-guanidino-4-(2,5-dimetil-4-imidazolil)-tiazol-hidrobromid · 1/2 H<sub>2</sub>O-t kapunk, fehér szilárd anyagként, op.: 273° (bomlás közben).

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) (delta): 8,4–7,2 (b, 7H); 7,00 (s, 1H); 2,50 (s, 3H); 2,38 (s, 3H).

Elemanalízis C<sub>7</sub>H<sub>12</sub>N<sub>8</sub>S · HBr · 1/2 H<sub>2</sub>O összegképletre:

számított: C 33,14, H 4,33, N 25,76, S 9,83;  
talált: C 33,47, H 4,19, N 25,93, S 9,91.

### 17. példa

3-Bróm-4-etoxi-3-buten-2-on

400 ml vízmentes etanol és 60 ml toluol elegyét visszafolyatásig melegítjük és egy Dean Stark csapda segítségével 20 ml azeotrópot eltávolítunk. Az etanol-toluol-oldathoz 33,0 g (0,2 mól) 3-bróm-4-hidroxi-3-buten-2-ont adunk és 2 órán át visszafolyatással forraljuk; ezalatt 3 részletben 20-20 ml etanol-toluol elegyet távolítunk el a csapda segítségével. Az oldatot vákuumban betöményítjük: 38,6 g (100 %) 3-bróm-4-etoxi-3-buten-2-ont kapunk, illékony olajként.

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) (delta): 8,21 (s, 1H); 4,23 (q, 2H); 2,33 (s, 3H); 1,31 (s, 3H).

### 18. példa

4-Acetil-2-(hidroxi-metil)-imidazol

9,7 g (0,05 mól) 3-bróm-4-etoxi-3-buten-2-ont és 5,53 g (0,05 mól) hidroxi-acetamidin-hidrokloridot 100 ml acetonban szuszpendálunk. A szuszpenzióhoz 25°-on 11,5 g (0,1 mól) 1,1,3,3-tetrametil-guanidint adunk 5 perc alatt. 48 órán át keverjük a szuszpenziót, szűrjük és az anyalúgot vákuumban betöményítjük, így olajat kapunk, amelyet szilikagélen („60” E. Merck) kromatografálunk, eluensként kloroformot alkalmazunk. 1,48 g (21 %) 4-acetil-2-(hidroxi-metil)-imidazol kapunk, op.: 147–148°.

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) (delta): 7,73 (s, 1H); 5,46 (nagyon széles s, 1H); 4,5 (széles s, 2H); 2,4 (s, 3H).

### 19. példa

4-(Bróm-acetil)-2-(hidroxi-metil)-imidazol-hidrobromid

1,826 g (0,013 mól) 2-(hidroxi-metil)-4-acetil-imidazol 40 ml 48 %-os hidrogén-bromidban oldunk és hozzáadunk 2,1 g (0,013 mól) brómot. A reakcióelegyet 2 órán át 80°-on tartjuk, majd vákuumban betöményítjük. A kapott szilárd anyagot izopropiléterrel eldörzsöljük, a szilárd terméket szűrjük és éterrel mossuk. 2,2 g (56 %) 4-(bróm-acetil)-2-(hidroxi-metil)-imidazol-hidrobromidot kapunk, op.: 183° (bomlás közben).

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) (delta): 8,8 (s, 1H); 4,8 (s, 2X 2H).

### 20. példa

2-Guanidino-4-(2-hidroxi-metil-4-imidazolil)-tiazol-hidrobromid

1,78 g (0,0059 mól) 4-(bróm-acetil)-2-(hidroxi-metil)-imidazol-hidrobromidot vízben oldunk és a szabad bázis kicsapására telített nátrium-hidrogén-karbonát-oldatot adagolunk. Ezt az anyagot szűréssel összegyűjtjük és szárítjuk, ezt követően 956 mg (0,0081 mól) amidino-tiokarbamid 60 ml acetonnal elkészített oldatát adjuk hozzá és 70°-ra melegítjük az oldatot. 15 perces melegítés után szilárd anyag keletkezik. A reakcióelegyet lehűtjük, a keletkezett szilárd anyagot szűréssel összegyűjtjük. 1,65 g (87 %) 2-guanidino-4-(2-hidroxi-metil-4-imidazolil)-tiazol-hidrobromidot kapunk, op.: 310° felett. Az anyag egy részét a szabad bázissá alakítjuk oly módon, hogy forró vízben oldjuk és pH 10-ig szilárd nátrium-hidrogén-karbonátot adagolunk. Ekkor kicsapódik a 2-guanidino-4-(2-hidroxi-metil-4-imidazolil)-tiazol. Ezt az anyagot toluol fölött szárítjuk, nagy vákuumban; így egy világos barna színű szilárd anyagot kapunk, op.: 208–209° (bomlás közben).

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) (delta): 7,16 (s, 1H); 6,83 (széles s, 4H); 6,68 (s, 1H); 4,45 (s, 2H); 3,46 (nagyon széles s, 1H). Nagy feloldású tömegspektrum. Molekulásúly C<sub>8</sub>H<sub>10</sub>N<sub>6</sub>OS összegképletre: számított: 238,0638, talált: 238,0654.

### 22. példa

A találmány szerinti eljárással előállított (I) általános képletű vegyületek gyomorsav-kiválasztást gátló hatását egy éjjelen át éheztetett, Heidenhain bulldogokban határoztuk meg. Pentagastrint (Pentavlon-Ayerst) használtunk a savtermelés fokozására oly módon, hogy előzetesen meghatározott koncentrációjú infúziót vezettünk be folyamatosan egy felületi lábvénába a megközelítően maximális gyomorsav-kiválasztásnak az elérésére. A pentagastrin-infúzió megkezdésétől számított 30 percenként levettük a gyomornedv-tartalmát és annak mennyiségét

0,1 ml pontossággal mértük. Egy kísérlet folyamán mindegyik kutyából 10 mintát vettünk. A savkoncentrációt úgy határoztuk meg, hogy 1,0 ml gyomornedvet pH 7,4-re titrálunk 0,1 n nátrium-hidroxiddal, automatikus büréta és üvegelektrod pH-mérő (Radiometer) felhasználásával.

A gyógyszert vagy a vívíányagot intravénásan adagolunk, 90 perccel a pentagastrin infúzió kezdetét követően, 1 mg/kg dózisban. A gyomorsav-kiválasztást gátló hatást úgy számítottuk ki, hogy összehasonlítottuk a gyógyszer beadagolása után észlelt legalacsonyabb savkiválasztást a közvetlenül a gyógyszer beadagolása előtt mért átlagos savkiválasztással.

A kapott eredmények arra mutattak, hogy a 3., 9., 13., 17. és 21. példa szerinti eljárással előállított vegyületek 1 mg/kg dózisban legalább 15 %-kal gátolták a gyomorsav-kiválasztást.

### 23. példa

A találmány szerinti eljárással előállított (I) általános képletű vegyületek hisztamin  $H_2$  antagonistá hatását a következő eljárással határoztuk meg.

Tengerimalacokat gyorsan, a fejre mért csapással elpusztítottunk, a szívet eltávolítottuk és szabaddá tettük a jobb pitvart. A pitvarokat nem izotóniás, ellenőrzött hőmérsékletű ( $32 \pm 2^\circ$ ) szövetfürdőbe helyeztük (10 ml; oxigénnel dúsított – 95 %  $O_2$ ; 5 %  $CO_2$  – Krebs–Henseleit puffert – pH 7,4 – tartalmaz) és kb. 1 órán át stabilizálódni hagytuk, amely idő alatt a szövetfürdőt többször átöblítettük. Az egyes pitvar-összehúzóásokat egy kardio-tachométerrel és egy Grass poligráf regisztrálóval összekötött erőátviteli szerkezettel követtük. Miután a hisztaminadagra bekövetkező válaszgörbét felvettük, az egyes pitvarokat tartalmazó fürdőket friss pufferrel többször átöblítettük és a pitvarokat az eredeti viszonyok mellett újra egyensúlyba helyeztük. Az eredeti viszonyokhoz való visszatérés után kiválasztott végkoncentrációban vizsgálendő vegyületeket adagoltunk és az antagonistá jelenlétében újra meghatároztuk a hisztamin adag hatására bekövetkező válaszgörbét. Az eredményeket dózisarány alakjában fejeztük ki (az arány a maximális stimulálás felének antagonistá nélkül vagy annak jelenlétében való eléréséhez szükséges hisztamin koncentrációk aránya) és meghatároztuk a  $H_2$  receptor antagonistá látszólagos disszociációs állandóját ( $pA_2$ ). A kapott eredmények arra mutatnak, hogy a 3., 9., 13., 17. és 21. példák szerinti eljárással előállított vegyületek  $pA_2$  értékei 5,7-nél nagyobbak.

### Szabadalmi igénypontok

1. Eljárás (I) általános képletű 2-guanidino-4-imidazolil-tiazol-származékok és gyógyászatban alkalmazható savaddíciós sóik előállítására – amely képletben  
Y jelentése metilidin- vagy etilidincsoport,  
R jelentése hidrogénatom, hidroxil- vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport,

azzal jellemezve, hogy valamely (II) általános képletű vegyületet, ahol  
R és Y jelentése a tárgyi kör szerinti,  
R' jelentése halogénatom –  
O és  $75^\circ C$  közötti hőmérsékleten reagáltatunk N-amidino-tiokarbamiddal és kívánt esetben az előállított (I) általános képletű vegyületet gyógyászatban alkalmazható savaddíciós sójává alakítjuk át.

(Elsőbbsége: 1981. 08. 20.)

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás az (I) általános képletű vegyületek szűkebb körét képező vegyületek és savaddíciós sóinak előállítására, amelyek képletében

R jelentése hidrogénatom, hidroxil- vagy metilcsoport,  
Y jelentése metilidincsoport,  
azzal jellemezve, hogy egy (II) általános képletű vegyületet, – ahol  
R jelentése a tárgyi kör szerinti,  
Y jelentése metilidincsoport és  
R' jelentése halogénatom –,  
N-amidino-tiokarbamiddal reagáltatunk 0 és  $75^\circ C$  közötti hőmérsékleten és kívánt esetben a kapott vegyületet gyógyászatban alkalmazható savaddíciós sójává alakítjuk át.

(Elsőbbsége: 1980. 10. 14.)

3. Az 1. igénypont szerinti eljárás az (I) általános képletű vegyületek szűkebb körét képező vegyületek és gyógyászatban alkalmazható savaddíciós sóinak előállítására, amelyek képletében

Y jelentése etilidincsoport és  
R jelentése hidrogénatom,  
azzal jellemezve, hogy egy (II) általános képletű vegyületet ahol  
Y és R jelentése a tárgyi kör szerinti,  
R' jelentése halogénatom,  
N-amidino-tiokarbamiddal reagáltatunk 0 és  $75^\circ C$  közötti hőmérsékleten és kívánt esetben a kapott vegyületet gyógyászatban alkalmazható savaddíciós sójává alakítjuk.

(Elsőbbsége: 1981. 08. 20.)

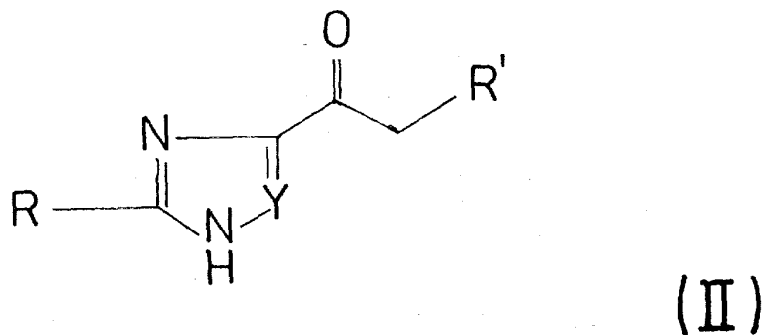
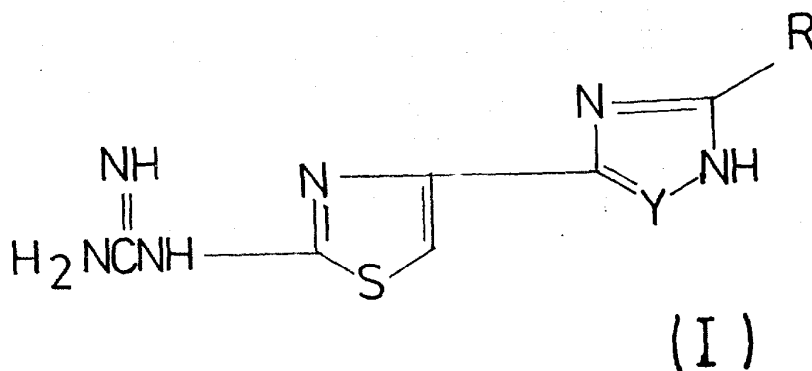
4. Az 1. igénypont szerinti eljárás az (I) általános képletű vegyületek szűkebb körét képező vegyületek és gyógyászatban alkalmazható savaddíciós sói előállítására, amelyek képletében

Y jelentése metilidincsoport és  
R jelentése metil- vagy hidroxil-metil-csoport,  
azzal jellemezve, hogy egy (II) általános képletű vegyületet, ahol  
Y és R jelentése a tárgyi kör szerinti és  
R' jelentése halogénatom,  
N-amidino-tiokarbamiddal reagáltatunk 0 és  $75^\circ C$  közötti hőmérsékleten, és kívánt esetben a kapott vegyületet gyógyászatban alkalmazható savaddíciós sójává alakítjuk.

(Elsőbbsége: 1980. 10. 14.)

191 895

NSZO<sub>4</sub>: C 07 D 417/04;  
A 61 K 31/425



Kiadja az Országos Talál mányi Hivatal  
A kiadásért felel: Himer Zoltán osztályvezető  
Megjelent: a Műszaki Könyvkiadó gondozásában

COPYLUX Nyomdaipari és Sokszorosító Kiszövetkezet