



SZABADALMI LEÍRÁS

176328

Bejelentés napja: 1976. XI. 29. (SI-1553)

Elsőbbsége: 1975. XII. 1. (49248/75)
Nagy-Britannia

Közzététel napja: 1980. VII. 28.

Megjelent: 1981. VI. 1.

Nemzetközi osztályozás:

C 07 C 157/14

Feltalálók:

DURANT Graham John kutatóvegyész
GANELLIN Charon Robin kutatóvegyész
Welwyn Garden City,
IFE Robert John kutatóvegyész, Stevenage,
Hertfordshire, Nagy-Britannia

Szabadalmas:

Smith Kline and French Laboratories
Limited, Welwyn Garden City, Hertfordshire,
Nagy-Britannia

Eljárás izotiokarbamid-származékok előállítására

1

A találmány tárgya eljárás új, farmakológiailag aktív izotiokarbamid-származékok és az azokat tartalmazó gyógyászati készítmények előállítására. A találmány szerinti eljárással előállítható vegyületek előfordulhatnak savaddíciós és hidratált sók alakjában, egyszerűség kedvéért azonban a leírásban az alapvegyületekre hivatkozunk.

Sok fiziológiailag aktív anyag úgy fejt ki biológiai hatásait, hogy a receptorokként ismert specifikus helyekkel lép kapcsolatba. Ilyen anyag például a hisztamin, amelynek számos biológiai hatása van. A hisztaminnak azokat a biológiai hatásait, amelyeket az általánosságban „antihisztaminok”-nak nevezett gyógyszerek gátolnak, a hisztamin H_1 -receptorok közvetítik (Ash és Schild, Brit. J. Pharmac. Chemother., 27., 427., (1966.)), az ilyen antihisztaminok tipikus példái a mepiramin, difenhidramin és klórfeniramin. A hisztamin egyéb biológiai hatásait azonban nem gátolják az antihisztaminok, az ilyen típusú hatásokat, amelyeket a burimamidnak elnevezett és Black és munkatársai által leírt vegyület (Nature, 236., 385. (1972.)) gátol, az olyan receptorok közvetítik, amelyeket Black és munkatársai hisztamin H_2 -receptorokként definiáltak. Az ilyen hisztamin H_2 -receptorok úgy definálhatók, mint olyan hisztamin receptorok, amelyeket nem blokkol a mepiramin, a burimamid azonban igen. Azokat a vegyületeket, amelyek blokkolják a hisztamin H_2 -receptorokat, hisztamin H_2 -antagonistáknak nevezik.

A hisztamin H_2 -receptorok blokkolása a hiszta-

2

min olyan biológiai hatásainak gátlására használható, amelyeket az „antihisztaminok” nem gátolnak. Így a hisztamin H_2 -antagonisták például gyomorsav elválasztás inhibitoraiként, gyulladásgátló szerekként és olyan szerekként használhatók, amelyek a kardiovaszkuláris rendszerre hatnak, például a hisztamin vérnyomásra kifejtett hatásainak inhibitoraiként. Bizonyos állapotok kezelésében, így például gyulladás kezelésében és a hisztamin vérnyomásra gyakorolt hatásának gátlásában előnyös, ha a H_1 - és H_2 -antagonistákat kombináljuk.

A találmány szerinti eljárással előállított izotiokarbamid-származékok új vegyületek és az első olyan hisztamin H_2 -antagonisták, amelyeknek a farmakológiai aktivitást meghatározó szerkezetükre nem a nitrogén-tartalmú heterociklusos gyűrű jellemző.

A találmány szerinti eljárással előállítható vegyületek tehát hisztamin H_2 -antagonisták; ezek a vegyületek az I általános képletnek felelnek meg, ahol a képletben n jelentése egész szám 3 és 6 között, R rövidszénláncú alkilcsoportot és X kénatomot vagy =NCN csoportot jelent. Belátható, hogy az I általános képlettel magadott szerkezet csak egyike a számtalan lehetséges ábrázolásnak és a találmány magában foglalja az egyéb tautomer alakokat is. A leírásban „rövidszénláncú alkilcsoport” kifejezésen 1-4 szénatomos alkilcsoportot értünk.

X jelentése előnyösen =NCN csoport.

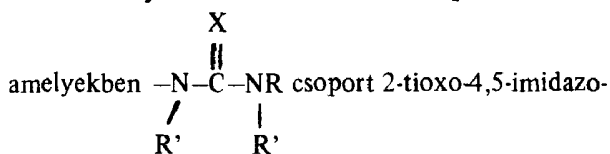
Különösen értékesek azok a vegyületek, amelyek-

ben n értéke 5 vagy 6. A találmány oltalmi körébe tartozó különösen értékes vegyületek az alábbiak: S-[6-(N'-metiltioureido)-hexil]-izotiokarbamid, S-[5-(N'-metiltioureido)-pentil]-izotiokarbamid, S-[5-(N'-ciano-N''-metilguanidino)-pentil]-izotiokarbamid és S-[6-(N'-ciano-N''-metilguanidino)-hexil]-izotiokarbamid.

A találmány értelmében úgy állítjuk elő az I általános képletű vegyületeket, hogy valamely II általános képletű vegyületet – ahol n és X a fenti jelentésű, és R_2 rövidszénláncú alkilcsoportot képvisel és A jelentése halogénatom, R' jelentése hidrogénatom, amikor $X = \text{NCN}$ csoportot képvisel és R' valamely alkalmas tiokarbamid védőcsoportot jelent, amikor X jelentése kénatom, tiokarbamiddal kezelünk és ha X jelentése kénatom, ezt követően az R' védőcsoportokat eltávolítjuk.

A tiokarbamiddal végzett reakciót előnyösen lényegében vízmentes körülmények között valósítjuk meg. A reakciót előnyösen valamely alkalmas közömbös oldószer, például aceton jelenlétében végezzük, megnövelt, például 50°C és 100°C közötti hőmérsékleten.

Az előnyös tiokarbamid védőcsoportok azok,



enyhén lúgos körülmények között, például valamely vizes alkoholban ammóniumhidroxiddal végzett kezeléssel távolítjuk el.

A kiindulási anyagként alkalmazott olyan II általános képletű vegyületeket, ahol $X = \text{NCN}$ csoportot és R^2 rövidszénláncú alkilcsoportot jelent, a csatolt rajz szerinti 1. reakcióvázlat szerint állíthatjuk elő. A IV, V és VI általános képletben Alk rövidszénláncú alkilcsoportot jelent. Eljárhatunk úgy, hogy valamely IV általános képletű vegyületet – ahol $X = \text{NCN}$ csoportot jelent – valamely III általános képletű aminoalkanollal reagáltatunk és a kapott V általános képletű vegyületet ismert módszerekkel, például piridinben p -toluolszulfonilkloriddal végzett kezeléssel VI általános képletű vegyületté alakíthatjuk. A IV általános képletű vegyületeket előállíthatjuk úgy is, hogy dimetil-N-cianoditioimidokarbonátot vagy 1-nitro-2,2-bisz(metiltio)etilént először egy egyenérték III általános képletű aminnal, majd valamely rövidszénláncú alkilamin feleslegével reagáltatunk.

Azokat a II általános képletű kiindulási anyagokat, amelyekben X kénatomot jelent és mindkét R' csoport 2-tioxo-4,5-imidazolidindion gyűrű részét képezi, a csatolt rajz szerinti 2. reakcióvázlat értelmében állíthatjuk elő. Ekkor valamely IX általános képletű vegyületet – ahol R^3 hidrogénatomot vagy rövidszénláncú alkilcsoportot jelent – oxalilkloriddal reagáltatunk, és a kapott X általános képletű vegyületet vízmentes lúgos körülmények között valamely $A(\text{CH}_2)_n A$ általános képletű vegyülettel hozzuk reakcióba, ahol n és A a fenti jelentésű, így valamely XI vagy XII általános képletű vegyületet kapunk, ahol Alk rövidszénláncú alkilcsoportot jelent. Nyilvánvaló, hogy legalább két mol ekvivalens $A(\text{CH}_2)_n A$

általános képletű vegyületet kell felhasználni a XI általános képletű vegyületek előállítására, ha kiindulási anyagként olyan X általános képletű vegyületet alkalmazunk, amelyben R^3 hidrogénatomot jelent.

Azokat a II általános képletű vegyületeket, amelyeket mindkét R' csoport 5,5-dialkil-2-tiobarbiturát gyűrű részét képezi, oly módon állítjuk elő, hogy valamely IX általános képletű vegyületet dietil-2,2-dialkilmalonáttal reagáltatunk, majd az előző bekezdésben ismertetett reakciókat valósítjuk meg.

Az I általános képletű vegyületek blokkolják a hisztamin H_2 -receptorokat, azaz gátolják a hisztamin olyan biológiai hatásait, amelyeket az „antihisztaminok”, így a mepiramin nem gátol, a burimamid azonban igen. Azt találtuk például, hogy a találmány szerinti eljárással előállítható vegyületek gátolják a gyomorsav hisztaminnal serkentett elválasztását uretánal érzéstelenített patkányok átáramoltatott gyomrában $0,5\text{-}256 \mu\text{mol/kg}$ adagok intravénás beadása esetén. Ezt az eljárást ismertetik Ash és Schild a fentiekben ismertetett irodalmi helyen. A találmány szerinti vegyületek hisztamin H_2 -antagonista hatását az is szemlélteti, hogy a hisztamin egyéb olyan hatásait is képesek gátolni, amelyeket Ash és Schild fentiekben ismertetett cikke szerint nem a hisztamin H_1 -receptorok közvetítenek. Így például gátolják a hisztamin hatását izolált tengerimalac pitvaron és izolált patkány uteruson.

A találmány szerinti eljárással előállítható vegyületek gátolják az alap gyomorsav elválasztását és azt is, amelyet a pentagasztrin vagy élelem serkent.

Ezen túlmenően a találmány szerinti eljárással előállítható vegyületek a szokásos próbákon, így a patkánymancs ödémában vagy a tengerimalac ultraibolya sugárzás hatására létrejött erythema próbájában gyulladásgátló hatást is mutatnak. Az elsőként említett próbában az ödémát valamely ingerlő szerrel váltjuk ki és az utóbbiban a tengerimalac szőrtelenített bőrét ultraibolya sugárzás hatásának tesszük ki, amely erythemát okoz. Az I általános képletű vegyületek bőr alá injektált adagjai csökkentik az első próbában a patkánymancs térfogatát, és az utóbbi próbában csökkentik a tengerimalac erythema intenzitását.

A tengerimalac ultraibolya erythema próba egy módosítása szerint csak a fül teljes felületét sugározzuk be és természetesen mérjük a fül hőmérsékletét. Körülbelül $0,1 \text{ mmol/kg}$ mennyiségű I általános képletű vegyület bőr alá történő injektálása esetén tengerimalacon csökken a fül ultraibolya sugárzás által kiváltott hőmérséklet emelkedése.

A találmány szerinti eljárással előállítható vegyületek aktivitásának mértékét azzal a hatásos adaggal szemléltetjük, amely a gyomorsav elválasztás 50%-os gátlását eredményezi érzéstelenített patkányon és azzal az adaggal, amely a hisztaminnal indukált tachycardia 50%-os gátlását váltja ki izolált tengerimalac pitvaron.

Gyógyászati célra a találmány szerinti eljárással előállítható farmakológiailag aktív vegyületeket általában gyógyászati készítmény alakjában adagoljuk, amely hatóanyagként vagy főhatóanyagként legalább egy ilyen vegyületet tartalmaz gyógyászatilag elfogadható savval alkotott addíciós só alakjában, vala-

mely gyógyászatilag elfogadható hordozóanyaggal együtt. Az ilyen savaddíciós sók magukban foglalják a sósavval, brómhidrogénsavval, jódhidrogénsavval, kénsavval, ecetsavval és maleinsavval alkotott sókat és ezek a sók ismert eljárásokkal egyszerűen előállíthatók, így például a kívánt só előállítására ioncserélő gyantákat használhatunk.

A találmány tárgyát képezi az olyan gyógyászati készítmények előállítása is, amelyek valamely gyógyászati hordozóanyagot és valamely I általános képzetű vegyület gyógyászatilag elfogadható savaddíciós sóját tartalmazzák. A gyógyászati hordozóanyag például szilárd vagy folyékony lehet. A szilárd hordozóanyagok példái a laktóz, terra alba, szacharóz, talkum, agar, zselatin, pektin, acacia, magnézium-sztearát, sztearinsav és hasonlók. A folyékony hordozóanyagok példái a szirupok, földimogyoróolaj, olívaolaj, víz és hasonlók.

A gyógyászati készítményeket számos különböző alakban alkalmazhatjuk. Így például, ha szilárd hordozóanyagot használunk, a készítményt tablettázhatjuk, por vagy szemcse alakjában szilárd zselatin kapszulába helyezhetjük vagy készíthetünk belőle különböző, így például szögletes pilulákat. A szilárd hordozóanyag mennyiségét széles határokon belül változtathatjuk, az előnyös mennyiség azonban körülbelül 25 mg – körülbelül 500 mg. Ha folyékony hordozóanyagot alkalmazunk, a készítményt elkészíthetjük szirup, emulzió, lágy zselatin kapszula, például ampullában levő steril injektálható folyadék vagy pedig vizes vagy nem vizes szuszpenzió alakjában.

A gyógyászati készítményeket a szokásos módszerekkel állíthatjuk elő, így keveréssel, szemcsézéssel és sajtolással vagy a hatóanyagok feloldásával, ahogyan az a kívánt készítmény szempontjából megfelel.

A hatóanyag a készítményekben a hisztamin H_2 -receptorok blokkolására alkalmas mennyiségben van jelen. Az adagolás orálisan vagy parentálisan történhet.

Az egyes adagolási egységek a hatóanyagot körülbelül 50 mg – körülbelül 250 mg mennyiségben tartalmazzák előnyös esetben.

A hatóanyagot előnyösen naponta 1–6 alkalommal adagoljuk. A napi össz mennyiség előnyösen körülbelül 150 mg – körülbelül 1500 mg.

A készítményt előnyösen olyan adagolási egység alakjában készítjük el, amely a kívánt adagolási mód szempontjából megfelelő, így például tablettá, kapszula, injektálható oldat vagy helyi alkalmazás céljára krém vagy kenőcs alakjában.

A találmány szerinti eljárás foganatosítására az alábbi kiviteli példákat adjuk meg.

1. példa

S-[5-(N'-Metiltioureido)-pentil]-izotiorónium-acetát-monohidrát

(i) 88 g (0,61 mól) 1-metil-2-tioxo-imidazolidin-4,5-dion és 264 g (1,20 mól) 1,5-dibrómpentán 650 ml dimetilszulfoxiddal készített oldatához keverés közben, szobahőmérsékleten 6 óra alatt cseppenként hozzáadunk 84 ml (0,60 mól) trietilamint. A reakcióelegyet éjszakán át állni hagyjuk, majd 3 liter, 1 ml tömény brómhidrogénsavat tartalmazó je-

ges vízbe öntjük. A reakcióelegyet kloroformmal extraháljuk, az extraktumokat vízzel mossuk, magnéziumszulfát felett szárítjuk és bepároljuk. A kapott olajszerű anyagot hexánnal kezeljük, így 82,3 g 1-(5-brómpentil)-3-metil-2-tioxo-imidazolidin-4,5-

diont kapunk sárgaszínű kristályok alakjában, amelyeknek olvadáspontja 48–50 °C.

(ii) 81 g (0,276 mól) 1-(5-brómpentil)-3-metil-2-tioxo-imidazolidin-4,5-diont és 21 g (0,276 mól) tiokarbamidot 21 órán át forralunk visszafolyató hűtő alkalmazásával 450 ml acetonban. Jéggel való hűtéskor a termék sárgaszínű kristályok alakjában keletkezik, így 77,6 g S-[5-(1-/3-metil-4,5-dioxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-pentil]-izotioikarbamid-hidrobromidot kapunk. A termék metanol-éter elegyből átkristályosított próbája 169–171 °C-on olvad. Elemzési eredmények $C_{10}H_{16}N_4O_2 \cdot HBr$ összegképletre:

számított: C 32,5%, H 4,6%, N 15,2%, S 17,4%. Br 21,6%,

talált: C 32,6%, H 4,7%, N 15,4%, S 17,5%, Br 21,5%.

(iii) 23 g S-[5-(1-/3-metil-4,5-dioxo-2-tioxo-1,3-imidazolidinil)-pentil]-izotioikarbamid-hidrobromidot feloldunk 100 ml metanol és 10 ml víz elegyében, és ehhez az oldathoz 220 ml ammóniumhidroxidot adunk. A reakcióelegyet 10 percen át állni hagyjuk, majd további 50 ml ammóniumhidroxidoldatot adunk hozzá. További 5 perc múlva az elegyet szárazjég-aceton elegyben lehűtjük és 0,005 Hgmm nyomáson fagyaszttva szárítjuk. A maradékot vízben felvesszük, brómhidrogénsavval 3-as pH-értékre megsavanyítjuk, és az oldhatatlan anyagot kiszűrjük. A szennyezések eltávolítása céljából az oldatot éterrel extraháljuk, majd 50 °C hőmérsékleten ioncserélő oszlopon (acetát alakban levő Amberlite IRA 400) bocsátjuk keresztül és az eluens térfogatát körülbelül 150 ml-re csökkentjük. Éjszakán át 5 °C hőmérsékleten állni hagyjuk, így fehér színű kristályokat kapunk, amelyeket kevés ecetsavat tartalmazó vízből átkristályosítunk. Így a címben szereplő vegyületet kapjuk (hozam: 10,0 g; 51,6%), amelynek olvadáspontja 101–104 °C.

Elemzési eredmények $C_8H_{18}N_4S_2 \cdot CH_3CO_2H \cdot H_2O$ összegképletre:

számított: C 38,4%, H 7,7%, N 17,9%, S 20,5%

talált: C 38,5%, H 7,8%, N 18,1%, S 20,5%

2. példa

S-[6-(N'-Metiltioureido)-hexil]-izotiorónium-acetát-monohidrát

(i) Ha az 1. (i) példa szerinti módon járunk el és 1,5-dibrómpentán helyett 1,6-dibrómhexánt alkalmazunk, 1-(6-brómhexil)-3-metil-2-tioxo-imidazolidin-4,5-

diont kapunk, amelynek olvadáspontja (hexánból végzett átkristályosítás után) 63–65 °C.

Elemzési eredmények $C_{10}H_{15}BrN_2O_2S$ összegképletre:

számított: C 39,1%, H 4,9%, N 9,1%, S 10,4%, Br 26,0%,

talált: C 39,4%, H 4,9%, N 9,2%, S 10,2% Br 26,2%.

(ii) Ha az 1. (ii) példa szerinti módon 1-(6-brómhexil)-3-metil-2-tioxo-imidazolidin-4,5-diont tiokarbamid-dal reagáltatunk és a terméket metanol-éter

60 számított: C 39,1%, H 4,9%, N 9,1%, S 10,4%, Br 26,0%,

talált: C 39,4%, H 4,9%, N 9,2%, S 10,2% Br 26,2%.

(ii) Ha az 1. (ii) példa szerinti módon 1-(6-brómhexil)-3-metil-2-tioxo-imidazolidin-4,5-diont tiokarbamid-dal reagáltatunk és a terméket metanol-éter

65 számított: C 39,1%, H 4,9%, N 9,1%, S 10,4%, Br 26,0%,

talált: C 39,4%, H 4,9%, N 9,2%, S 10,2% Br 26,2%.

elegyből átkristályosítjuk, S-[6-(1-/3-metil-4,5-dioxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-hexil]-izotioikarbamid-hidrobromidot kapunk, amelynek olvadáspontja 131–133 °C.

Elemzési eredmények $C_{11}H_{18}N_4O_2S_2 \cdot HBr$ összegképletre:

számított: C 34,5%, H 5,0%, N 14,6%, S 16,7%,

talált: C 34,8%, H 5,0%, N 14,7%, S 16,5%.

(iii) Az S-[6-(1-/3-metil-4,5-dioxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-hexil]-izotioikarbamidot az 1. (iii) példában leírt módon lúgos hidrolízisnek vetünk alá, majd vízből átkristályosítjuk a terméket, S-[6-(N'-metiltioureido)-hexil]-izotioúrónium-acetát-monohidrátot kapunk az 1. példa szerinti kitermeléssel, amelynek olvadáspontja 105–108 °C.

Elemzési eredmények $C_9H_{20}N_4S_2 \cdot CH_3CO_2H \cdot H_2O$ összegképletre:

számított: C 40,5%, H 8,0%, N 17,2%, S 19,6%,

talált: C 40,3%, H 8,0%, N 17,0%, S 19,6%.

3. példa

S-[3-(N'-Metiltioureido)-propil]-izotioúrónium-acetát

Az 1. (i) példa szerinti módon eljárva 1,3-dibrompropánt reagáltunk 1-metil-2-tioxoimidazolidin-4,5-dionnal, így 1-(3-brómpropil)-3-metil-2-tioxoimidazolidin-4,5-diont kapunk. Ezt az 1. (ii) példa szerinti módon tiokarbammiddal reagáltatjuk, így S-[6-(1-/3-metil-4,5-dioxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-propil]-izotioikarbamid-hidrobromidot kapunk. Ez utóbbi vegyületet az 1. (iii) példa szerinti módon hidrolizáljuk és a terméket vízből átkristályosítjuk, így az 1. példa szerinti kitermeléssel a címben szereplő vegyületet kapjuk, amelynek olvadáspontja 141–143 °C.

Elemzési eredmények $C_6H_{14}N_4S_2 \cdot CH_3COOH$ összegképletre:

számított: C 36,1%, H 6,8%, N 21,0%, S 24,1%,

talált: C 36,2%, H 6,8%, N 21,2%, S 23,8%.

4. példa

S-[4-(N'-Metiltioureido)-butil]-izotioúrónium-hemisulfát

Az 1. (i) példa szerinti módon eljárva 1,4-dibrombutánt 1-metil-2-tioxoimidazolidin-4,5-dionnal reagáltatunk, így 1-(4-brómbutil)-3-metil-2-tioxoimidazolidin-4,5-diont kapunk, ezt tiokarbammiddal reagáltatjuk az 1. (ii) példa szerinti módon, ekkor S-[4-(1-/3-metil-4,5-dioxo-2-tioxoimidazolidin-1-il)-butil]-izotioikarbamid-hidrobromidot kapunk, amelynek olvadáspontja 113–114 °C. Ez utóbbi vegyületet az 1. (iii) példa szerinti módon hidrolizáljuk és feldolgozzuk, és ioncserélő oszlop segítségével (szulfát alakú Amberlite IRA 400) szulfáttá alakítjuk, így a címben szereplő vegyületet kapjuk higroszkopikus amorf szilárd anyag alakjában, amelynek olvadáspontja 63–65 °C.

5. példa

S-(5-N'-Ciano-N''-metilguanidino)-pentil]-izotioúrónium-acetát

(i) 20 g 5-aminopentán-1-ol és 25 g N-ciano-N',S'-dimetilizotioikarbamid 130 ml piridinnel készített elegyét 14 órán át melegítjük gőzfürdőn, majd szárazra pároljuk és a maradékot kloroform-metanol

5 elegyből átkristályosítjuk. Így 15,7 g N-ciano-N'-(5-hidroxi-pentil)-N''-metilguanidint kapunk. Az átkristályosított minta olvadáspontja 116–119 °C.

Elemzési eredmények $C_8H_{16}N_4O$ összegképletre:

számított: C 52,2%, H 8,8%, N 30,4%,

10 talált: C 51,9%, H 8,8%, N 30,3%.

(ii) 8,0 g N-ciano-N'-(5-hidroxi-pentil)-N''-metilguanidin 40 ml piridinnel készített oldatához keverés közben, – 10 °C-on részletekben hozzáadjuk 9,11 g p-toluol-szulfonilklorid 40 ml piridinnel készített oldatát. A reakcióelegyet 40 órán át keverjük 2 °C hőmérsékleten, majd jeges vízbe öntjük. A vizes keveréket kloroformmal extraháljuk, az extraktumokat 15 híg sósav-oldattal mossuk és bepároljuk. Így 6,3 g 5-(N'-ciano-N''-metilguanidino)-pentil-p-toluolszulfonátot kapunk narancsszínű olajszerű anyag alakjában.

(iii) 6,3 g 5-(N'-ciano-N''-metilguanidino)-pentil-p-toluolszulfonát, 1,42 g tiokarbamid és 50 ml acetonelegyét 18 órán át forraljuk visszafolyató hűtő alkalmazásával. Az acetont dekantáljuk, a visszamaradó olajszerű anyagot kis térfogatmennyiségű vízben feloldjuk és ioncserélő oszlopon bocsátjuk át (acetát alakú Amberlite 400). A kívánt terméket tartalmazó frakciókat bepároljuk és a maradékot izopropanolból átkristályosítjuk. Így 2,1 g (hozam: 37%) a címben szereplő vegyületet kapunk, amelynek olvadáspontja 142–144 °C.

6. példa – Gyógyászati készítmény

Alkotórész	Mennyiség
S-[6-(N'-metiltioureido)-hexil]-izotioúrónium-hemisulfát	100 mg
szacharóz	50 mg
40 keményítő	15 mg
talkum	4 mg
sztearinsav	2 mg

Az alkotórészeket megszitáljuk, összekeverjük és kemény zselatin kapszulába töltjük.

7. példa – Gyógyászati készítmény

Alkotórész	Mennyiség
S-[6-(N'-metiltioureido)-hexil]-izotioúrónium-hemisulfát	125 mg
laktóz	75 mg

Az alkotórészeket megszitáljuk, összekeverjük és kemény zselatin kapszulába öntjük.

A többi I általános képletű vegyületet is a 6. és 7. példa szerinti módon készíthetjük el gyógyászati készítménnyé.

A fenti példákban ismertetett módon készített gyógyászati készítményeket a fentiekben megadott adagokban alkalmazhatjuk hisztamin H_2 -receptorok 60 blokkolására és gyulladás megszüntetésére.

Szabadalmi igénypontok

1. Eljárás az I. általános képletű izotioikarbamid-65 származékok és sóik előállítására – ahol

n egész számot jelent 3–6-ig.

R rövidszénláncú alkilcsoportot képvisel és

X jelentése kénatom, vagy =NCN csoport –, azzal jellemezve, hogy valamely II általános képletű vegyületet – ahol

n és X a fenti jelentésű,

R² rövidszénláncú alkilcsoportot jelent,

A jelentése halogénatom,

R' jelentése hidrogénatom, amikor X =NCN csoportot képvisel és R' valamely alkalmas tiokarbamid

védőcsoportot, előnyösen $\begin{array}{c} \diagup \\ \text{O}=\text{C} - \text{C} = \text{O} \\ \diagdown \end{array}$ csoportot

jelent, amikor X jelentése kénatom – tiokarbamiddal kezelünk, és ha X jelentése kénatom, ezt követően az R' védőcsoportokat eltávolítjuk és adott esetben a kapott vegyületeket sóvá alakítjuk.

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás fogantatosítási módja 5-[6-(N'-metiltioureido)-hexil]-izotiokarbamid előállítására, azzal jellemezve, hogy 1-(6-halohexil)-3-metil-2-tioxo-imidazolidin-4,5-diont tiokarbamiddal

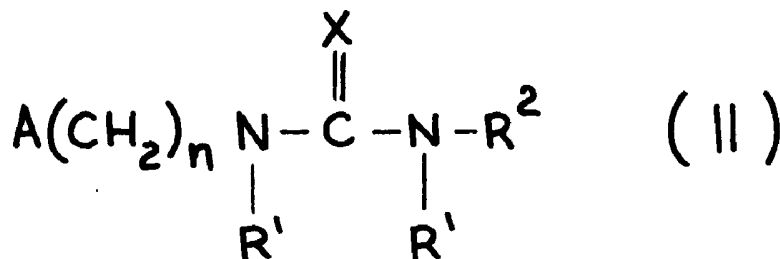
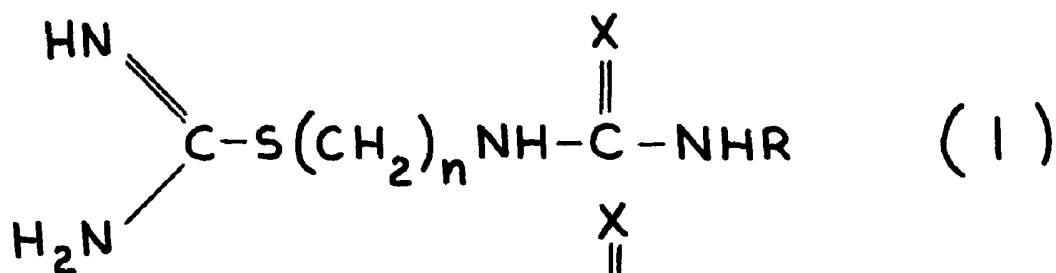
reagáltatunk és a kapott vegyületet enyhén alkálikus körülmények között hidrolizáljuk.

3. Az 1. igénypont szerinti eljárás fogantatosítási módja, S-(5-N'-metiltioureido)-pentil]-izotiokarbamid előállítására, azzal jellemezve, hogy 1-(5-halopentil)-3-metil-2-tioxo-imidazolidin-4,5-diont tiokarbamiddal reagáltatunk és a kapott vegyületet enyhén alkálikus körülmények között hidrolizáljuk.

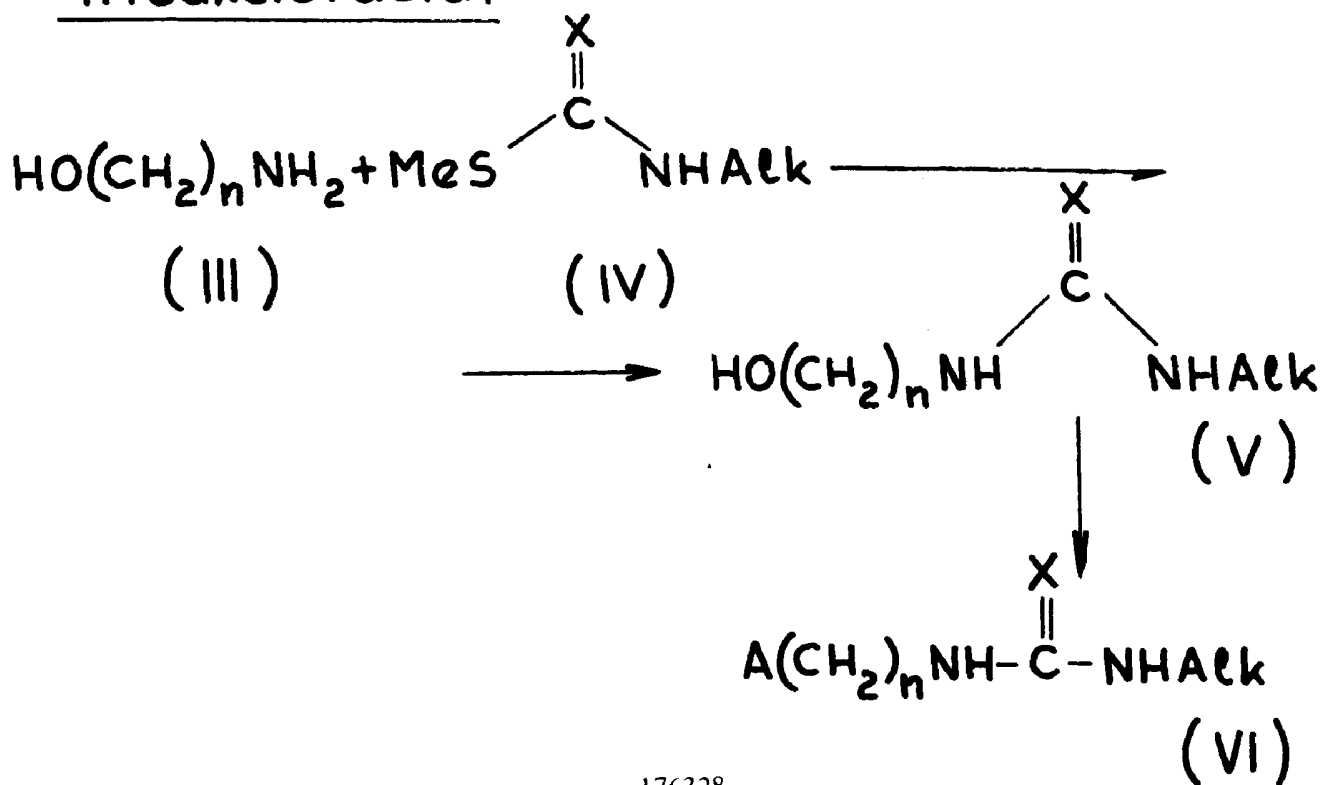
4. Az 1. igénypont szerinti eljárás fogantatosítási módja, S-(5-N'-ciano-N''-metilguanidino)-pentil]-izotiokarbamid előállítására, azzal jellemezve, hogy 5-(N'-ciano-N''-metilguanidino)-pentil-p-toluolszulfonátot tiokarbamiddal reagáltatunk.

5. Az 1–4. igénypontok bármelyike szerinti eljárás továbbfejlesztése gyógyászati készítmények előállítására, különösen hisztamin H₂-antagonisták előállítására, azzal jellemezve, hogy valamely I általános képletű vegyületet – ahol n, R és X jelentése az 1. igénypontban megadott – savaddíciós sója alajában valamely gyógyászatilag elfogadható hígítószerrel vagy hordozóanyaggal összekeverjük, és a kapott keveréket valamely szokásos gyógyszerformává készítség.

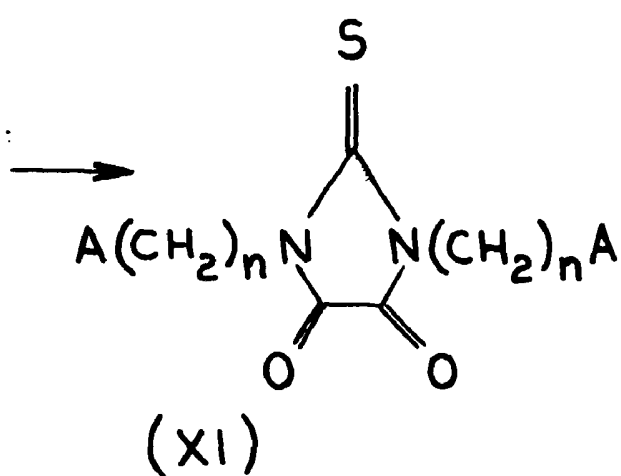
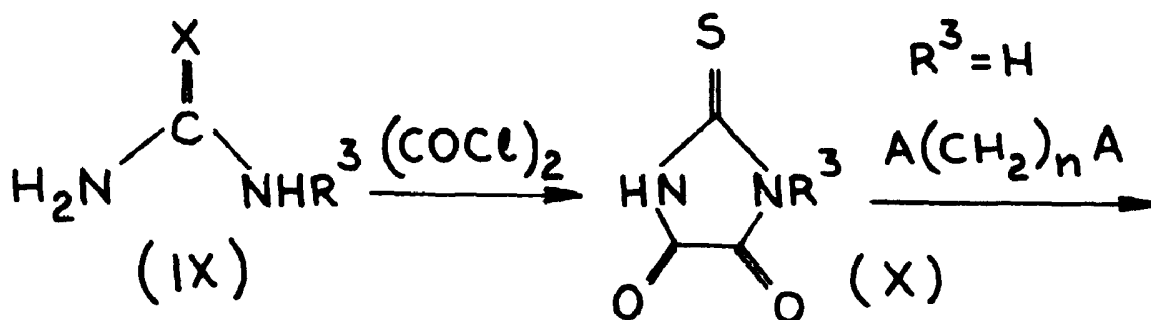
2 rajz, 11 képlettel



1. reakcióvázlat



2. reakcióvázlat



$\text{R}^3 =$ kis szénatomszámú alkil

$\text{A}(\text{CH}_2)_n\text{A}$

