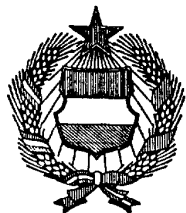


(19) HU

MAGYAR
NÉPKÖZTÁRSASÁG



ORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATAL

SZABADALMI LEÍRÁS

B

(11) 191 496

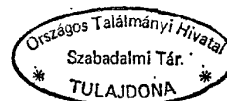
A bejelentés napja: (22) 1981. 10. 13. (21) 3917/83

A bejelentés elsőbbsége: (33) (32) (31)
US: 1980. 10. 14. (196 231)

A közzététel napja: (41) (42) 1984. 06. 28.

Megjelent: (45) 1989. I. 31.

Nemzetközi
osztályjelzet:
(51) NSZO₄
C 07 D 277/48
A 61 K 31/425



Feltaláló(k): (72)

LaMATTINA John Lawrence, vegyész, Ledyard, LIPINSKI Christopher Andrew, vegyész, Waterford, Connecticut, US

Szabadalmaz: (73)

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

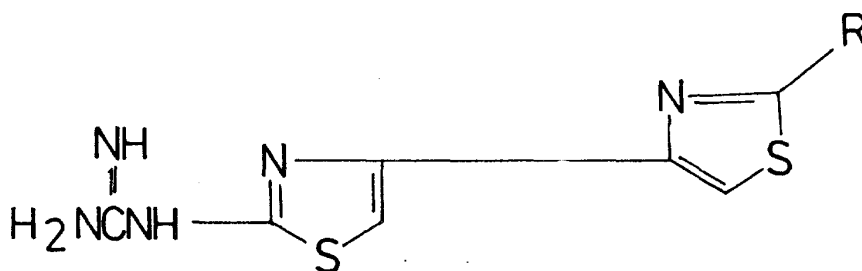
(54) ELJÁRÁS ÚJ 2-GUANIDINO-4-TIAZOLIL-TIAZOL-SZÁRMAZÉKOK ELŐÁLLÍTÁSÁRA

(57) KIVONAT

A találmány tárgya eljárás (I) általános képletű 2-guanidino-4-tiazolil-tiazol-származékok és a gyógyászatban alkalmazható savaddíciós sóik előállítására, e képletben

R jelentése hidrogénatom, aminocsoport, —NHR₁ vagy —NHCOR₁ általános képletű csoport, ahol R₁ jelentése 1-4 szénatomos alkilcsoport.

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



(I)

A találmány tárgya eljárás új, (I) általános képletű 2-guanidino-4-tiazolil-tiazol-származékok előállítására. Ezek az új vegyületek gyomorsav-kiválasztást gátló és hisztamin- H_2 -antagonista hatásúak és ennek megfelelően a gyomor- és vékonybélfekély, valamint hiperaciditás megelőzésére és kezelésére alkalmazhatók.

A krónikus gyomor- és vékonybélfekély elterjedt betegség, amelynek kezelésére többféle módszer ismeretes: a diéta, a gyógyszeres kezelés és a sebészet, a beteg állapotának súlyosságától függően. A gyomor- és vékonybélfekély, valamint a hiperaciditás kezelésére különösen értékes terápiás szerek a hisztamin- H_2 -antagonisták, amelyek a H_2 -receptorban blokkolják a fiziológiailag aktív hisztamin hatását és ezáltal gátolják a gyomorsav-kiválasztást.

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

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

R jelentése hidrogénatom, aminocsoport, —NHR₁ vagy —NHCOR₁ általános képletű csoport, ahol R₁ jelentése 1-4 szénatomos alkilcsoport.

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

R' jelentése hidrogénatom vagy metilcsoport és R'' jelentése halogénatom, vagy sóját valamely RC(S)NH₂ általános képletű vegyülettel reagáltatjuk, ahol

R jelentése a fentiekben megadott és kívánt esetben egy kapott (I) általános képletű vegyületet savval reagáltatva gyógyszerészetben alkalmazható savaddíciós sóvá alakítunk át, illetve egy kapott sóból a bázist felszabadítjuk.

Előnyösek azok az (I) általános képletű vegyületek, amelyek képletében R jelentése hidrogénatom, aminocsoport, metilaminocsoport vagy acetylaminocsoport.

Az (I) általános képletű vegyületek vagy gyógyszerészetben alkalmazható savaddíciós sóik a gyomornedvszekréciót gátló gyógyszerkészítmények alakjában alkalmazhatók, ha az (I) általános képletű vegyületek hatásos mennyiségét a gyógyszerészetben ismert segédanyagokkal összekeverve gyógyszerkészítménnyé alakítjuk. Előnyösek a fentiekben ismertetett (I) általános képletű vegyületek, főleg azok, amelyek képletében R jelentése aminocsoport.

Az (I) általános képletű vegyületek a gyomor hiperaciditásának kezelésére használhatók a hiperacid állapotokban oly módon, hogy az állatnak egy (I) általános képletű vegyület vagy gyógyszerészetben alkalmazható sója gyomornedv-kiválasztást gátló hatásos mennyiségét adagoljuk be. Az ilyen kezelések esetében jelentősek azok az (I) általános képletű vegyületek, amelyeket a fentiekben előnyös vegyületekként leírtunk.

A találmány szerinti eljárással az új (I) általános képletű vegyületeket a megfelelő új (II) általános

képletű köztitermékből állítjuk elő, ahol R'' jelentése halogénatom, előnyösen klór- vagy brómatom, különösen előnyös a brómatom. Azokat a (II) általános képletű köztitermékeket, amelyek képletében R' jelentése hidrogénatom az 1,4-dihalogén-bután-2,3-dionból, előnyösen az 1,4-dibróm-bután-2,3-dionból állítjuk elő trialkil-ortoformiát feleslegével reagáltatva, előnyösen ortohangyasav-trietilészterrel, katalitikus mennyiségű erős sav, így tömény kénsav vagy p-toluol-szulfonsav jelenlétében, 0 °C és 55 °C közötti hőmérsékleten, előnyösen 15 °C és 25 °C között. A keletkezett 1,4-dihalogén-2,2-dialkoxi-3-butanont N-amidino-tiokarbamidval reagáltatjuk szerves oldószerben, így tetrahidrofuranban, dioxánban vagy éterben, 0 °C és 55 °C közötti hőmérsékleten, előnyösen 20 °C és 50 °C között, 2-guanidino-4-(2-halogén-1,1-dialkoxi-etil)-tiazol keletkezik. Ez utóbbi vegyületet hidrogén-halogenid-oldatban, előnyösen hidrogén-bromid-oldatban hevítjük 0 °C és 50 °C közötti hőmérsékleten, előnyösen 20 °C és 30 °C között és ekkor a 2-halogén-1-(2-guanidino-4-tiazolil)-etanont kapjuk, a (II) általános képletű köztiterméket, amelynek képletében R' jelentése hidrogénatom és R'' jelentése halogénatom, előnyösen brómatom. Azokat a (II) általános képletű vegyületeket, amelyek képletében R' jelentése metilcsoport, R'' jelentése a fentiekben megadott, úgy állíthatjuk elő, hogy egy 1-halogén-pentán-2,3-diont reagáltatunk N-amidino-tiokarbamidval, a fentiekben leírtak szerint és az 1-(2-guanidino-4-tiazolil)-propanont kapjuk, amelyet egy halogén vizes hidrogén-halogenid-oldatával, előnyösen bróm vizes hidrogén-bromid-oldatával reagáltatva kapjuk meg a (II) általános képletű köztiterméket, amelynek képletében R' jelentése metilcsoport és R'' jelentése halogénatom, előnyösen brómatom.

Az (I) általános képletű vegyületeket úgy állíthatjuk elő, hogy egy (II) általános képletű 2-halogén-1-(2-guanidino-4-tiazolil)-alkanont egy megfelelő RC(S)NH₂ általános képletű vegyülettel reagáltatunk, ahol R jelentése a fentiekben megadott. Ha a (II) általános képletű 2-halogén-1-(2-guanidino-4-tiazolil)-etanont tiokarbamidval reagáltatjuk, akkor olyan (I) általános képletű vegyületet kapunk, ahol R jelentése aminocsoport, ha viszont egy N-szubsztituált-tiokarbamidval reagáltatjuk, akkor a kapott (I) általános képletű vegyületben R jelentése —NHR₁ általános képletű csoport. A (II) általános képletű 2-halogén-1-(2-guanidino-4-tiazolil)-alkanont az RC(S)NH₂ általános képletű vegyülettel 0 °C és 30 °C közötti, előnyösen 20 °C és 30 °C közötti hőmérsékleten reagáltatjuk, inert oldószerben, így, dimetil-formamidban vagy más poláros oldószerben.

Az (I) általános képletű új vegyületek gyógyszerészetben alkalmazható savaddíciós sóinak előállítására 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 kicsapással vagy az oldószer eltávolításával nyerhetjük ki. A találmány szerinti eljárással előállítható (I) általános képletű vegyületek gyógyszerészetben alkalmazhatók

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 oldószerezrel való extrahálása követ.

Az (I) általános képletű vegyületek és gyógyászatan alkalmazható savaddíciós sóik szekréciógátló és hisztamin- H_2 -antagonista 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 szükséges esetben változtatható, a kezelendő egyén állapotától és az alkalmazott konkrét vegyület tulajdonságaitól függően.

A vegyület önmagában vagy a gyógyszertechnológiában szokásosan alkalmazott segédanyagokkal keverve vihető be és alkalmazhatunk egyszeres vagy többszörös dózist. Megfelelő segédanyagoknak tekinthetők a különböző hígítószerkezetek vagy töltőanyagok, a steril vizes oldatok és a különböző szerves oldószerek. A gyógyszerkészítmények, amelyeket úgy állítunk elő, hogy az új (I) általános képletű vegyületeket vagy sóikat gyógyszertechnológiában szokásos segédanyagokkal keverjük össze, különböző adagolási formában, így tabletták, por, kapszula, pasztilla vagy szirup alakjában. Ezek a gyógyszerkészítmények kívánt esetben további komponenseket, például izanyagokat, kötőanyagokat vagy vivőanyagokat tartalmazhatnak. Így orális bevitel céljából a tabletták különböző vivőanyagokat, például nátrium-citrátot, valamint különböző szétesést elősegítő szereket, például alginátot, keményítőt és komplex szilikátokat tartalmazhatnak, kötőanyagokkal, például poli(vinilpirrolidon)-nal, szacharózzal, zselatinnal vagy arabmézgával együtt. Tablettázási célokra ezenkívül 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 tejcukor és 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 emulgeá-

ló vagy szuszpendáló szerekkel, hígítókkal, így vízzel, etanollal, propilén-glikollal, glicerinnel vagy ezek elegyeivel keverjük.

A találmány szerinti (I) általános képletű új vegyületek orálisan előnyösen egység-adagokban alkalmazhatók, azaz egyszeri, fizikailag elkülönült dózisegységként, amely a hatóanyag megfelelő mennyiségét tartalmazza a gyógyszertechnológiában ismert vivőanyaggal vagy hígítószerezrel együtt. Ilyen egység-dózis például a tabletták vagy kapszula, amely 5–1000 mg mennyiségű hatóanyagot, (I) általános képletű vegyületet tartalmaz, amely a dózisegység 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-oldatot 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 szer és hisztamin- H_2 -antagonista hatása standard farmakológiai vizsgálatokkal határozható 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 – pentagastinnel kezeltünk.

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

1. példa

1,4-Dibróm-2,2-dietoxi-3-butanon

45 40 g (0,164 mól) 1,4-dibróm-2,3-butándion, 60 ml (0,36 M) orto-hangyasav-trietilészter és 2 ml tömény kénsav elegyét szobahőmérsékleten 14 órán át keverjük, majd 600 ml kloroformmal hígítjuk az elegyet és egymás után 100 ml vízzel, 0,5 n sósavval és telített nátrium-klorid-oldattal mossuk. A szerves fázist vízmentes nátrium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük, bepároljuk és olajat kapunk. Az olajat 300 ml hexánnal felvesszük és szűrjük az oldhatatlan anyagok eltávolítására. A hexános szűrletet szárazjég/aceton fürdőben lehűtjük és a keletkezett csapadékot szűrjük, majd szárítjuk. 44 g (84%) 1,4-dibróm-2,2-dietoxi-3-butanont kapunk fehér kristályos szilárd anyagként; op.: 40–41,5°; NMR ($CDCl_3$) (delta): 4,50 (s, 2H); 3,6–3,2 (m, 60 6H); 1,22 (t, 6H).

2. példa

2-Guanidino-4-(2-bróm-1,1-dietoxi-etil)-tiazol

25,5 g (80 mmól) 1,4-dibróm-2,2-dietoxi-3-butanon, 11,8 g (100 mmól) N-amidino-tiokarbamid és 150 ml tetrahidrofuran elegyét visszafolyatással 3 órán át forraljuk. Az elegyet az oldhatatlan anyagok eltávolítására szűrjük és a szűrletet betöményítjük. A maradékot 200 ml telített nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal dörzsöljük el, majd négyszer extraháljuk, összesen 500 ml etil-acetáttal. Az egyesített etil-acetátos kivonatokat nátrium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük és bepároljuk; szilárd anyagot kapunk. A 250 ml acetonitrilből végzett átkristályosítás – aktív szénnel végzett derítés után – 9,7 g (36%) 2-guanidino-4-(2-bróm-1,1-dietoxi-etil)-tiazolt kapunk, fehér szilárd anyagként; op.: 157–158°.

Elemanalízis $C_{10}H_{17}N_4O_2SBr$ összegképletre:

Számított:

C 35,62; H 5,08; N 16,61; Br 23,69; S 9,51;

Talált:

C 35,60; H 4,97; N 16,99; Br 23,75; S 9,59.

3. példa

2-Bróm-1-(2-guanidino-4-tiazolil)-etanon-hidrobromid

9,5 g (28 mmól) 2-guanidino-4-(2-bróm-1,1-dietoxi-etil)-tiazol és 50 ml 48%-os hidrogénbromid elegyét szobahőmérsékleten 15 órán át keverjük. Az elegyet teljesen szárazra pároljuk; így 10,1 g (100%) 2-bróm-1-(2-guanidino-4-tiazolil)-etanon-hidrogénbromidot kapunk, op.: 247° (bomlás közben). Ez az anyag oly módon alakítható át a szabad bázissá, hogy telített nátrium-karbonát-oldattal eldörzsöljük, 15 percen át keverjük, a szilárd anyagot kiszűrjük és vákuumban szárítjuk. Így 3,0 g hidrogénbromidsót 1,7 g (83%) szabad bázissá alakíthatunk; op.: 210° (bomlik); NMR (DMSO- d_6) (delta): 7,84 (s, 1H); 6,92 (s, 4H); 4,78 (s, 2H).

4. példa

2-Guanidino-4-(2-amino-4-tiazolil)-tiazol-dihidrobromid

688 mg (2,0 mmól) 2-bróm-1-(2-guanidino-4-tiazolil)-etanon-hidrobromidot és 183 mg tiokarbamidot 5 ml dimetil-formamidban oldunk és az oldatot szobahőmérsékleten keverjük. Rövid idő múlva csapadékkiválás indul meg. 4 óra elteltével a szilárd anyagot szűrjük, etil-acetáttal mossuk és szárítjuk. Ily módon 595 mg (74%) 2-guanidino-4-(2-amino-4-tiazolil)-tiazol-dihidrobromidot kapunk fehér porként; op.: 320° (bomlás közben), tömegspektrum: 240-nél. Ez az anyag a szabad bázissá alakítható úgy, hogy telített nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal eldörzsöljük, 15 percen át keverjük, a szilárd anyagot szűrjük és vákuumban szárítjuk. Kristályos szilárd anyagként 2-guanidino-4-(2-amino-4-tiazolil)-tiazolt kapunk, op.: 274°. Elemanalízis $C_7H_8N_6S_2$ összegképletre:

Számított: C 34,99; H 3,36; N 34,97;

Talált: C 34,94; H 3,41; N 34,80.

5. példa

2-Guanidino-4-(4-tiazolil)-tiazol

1,8 g (5,2 mmól) 2-bróm-1-(2-guanidino-4-tiazolil)-etanon-hidrobromid, 0,34 g (5,5 mmól) tioformamid és 10 ml dimetil-formamid elegyét 2 órán át szobahőmérsékleten keverjük. Az elegyet betöményítjük és a maradékot acetonitrillel eldörzsöljük. A keletkező csapadékot szűrjük, acetonitrillel mossuk és szárítjuk. 1,74 g (85%) 2-guanidino-4-(4-tiazolil)-tiazol-dihidrobromidot kapunk. Ezt 10 ml vízben oldjuk és hozzáadunk 1 ml telített nátrium-hidrogén-karbonát-oldatot. A kapott csapadékot szűrjük, vízzel majd acetonitrillel alaposan mossuk és az anyagot vákuumban szárítjuk. 1,17 g 2-guanidino-4-(4-tiazolil)-tiazolt kapunk fehér szilárd anyagként, op.: 220–222°; NMR (DMSO- d_6) (delta): 8,96 (s, 1H); 7,96 (s, 1H); 7,18 (s, 1H); 7,0 (b, 4H).

Elemanalízis $C_7H_7N_5S_2$ összegképletre:

Számított: C 37,32; H 3,13; N 31,09;

Talált: C 36,94; H 3,52; N 29,74.

6. példa

2-Guanidino-4-[2-(N-metilamino)-4-tiazolil]-tiazol

1,77 g (5,14 mmól) 2-bróm-1-(2-guanidino-4-tiazolil)-etanon-hidrobromid, 0,49 g (5,5 mmól) N-metil-tiokarbamid és 10 ml dimetil-formamid elegyét 18 órán át szobahőmérsékleten keverjük. Az elegyet betöményítjük és a maradékot kismennyiségű acetonitrillel eldörzsöljük. A szilárd, nyers terméket szűrjük, majd vízben oldjuk. A vizes oldatot telített nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal meglúgosítjuk és a keletkező csapadékot szűrjük és hagyjuk megszáradni. Az etanol/víz elegyből végzett átkristályosítás után 0,70 g (54%) 2-guanidino-4-[2-(N-metilamino)-4-tiazolil]-tiazolt kapunk szilárd fehér anyagként, po.: 267°; NMR (DMSO- d_6) (delta): 7,44 (q, 1H); 7,0–6,9 (s+s+b, 6H); 2,85 (t, 3H);

Elemanalízis $C_8H_{10}N_6S_2$ összegképletre:

Számított: C 37,77; H 3,96; N 33,05;

Talált: C 38,01; H 4,47; N 32,84.

7. példa

2-Guanidino-4-[2-(N-acetilamino)-4-tiazolil]-tiazol

1,77 g (5,14 mmól) 2-bróm-1-(2-guanidino-4-tiazolil)-etanon-hidrobromid, 0,65 g (5,5 mmól) N-acetil-tiokarbamid és 10 ml dimetil-formamid elegyét szobahőmérsékleten 18 órán át keverjük. Az elegyet betöményítjük és a maradékot acetonitrillel eldörzsöljük. A kapott szilárd anyagot szűrjük, majd hozzáadunk 50 ml telített nátrium-hidrogén-karbonát-oldatot és 1 órán át keverjük. A szilárd

anyagot szűrjük és hagyjuk megszáradni. Az etanol/víz elegyből átkristályosítjuk és 1,0 g (68%)

2-guanidino-4-[2-(N-acetil-amino)-4-tiazolil]-tiazolt kapunk szilárd fehér anyagként, op.: 288°; NMR (DMSO-d₆) (delta): 7,40 (s, 1H); 7,0–6,9 (b, 5H); 3,2 (b, 1H); 2,22 (s, 3H);

Elemenanalízis C₉H₁₀N₆OS₂ összegképletre:

Számított: C 38,28; H 3,57; N 29,77;

Talált: C 38,13; H 4,07; N 29,41.

8. példa

A találmány szerinti eljárással előállított új, (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 láb-vénába a megközelítően maximális gyomorsav-kiválasztás elérésére. A pentagastrin-infúzió megkezdésétől számítva 30 percenként levettük a gyomornedv-tartalmat 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 titráltunk 0,1 n nátrium-hidroxiddal, automatikus buretta és üvegelektrod pH-mérő (Radiometer) felhasználásával.

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

A kapott eredmények arra mutattak, hogy a 4., 5., 6., 7. példa szerinti eljárással előállított vegyületek 1 mg/kg dózisban legalább 15%-kal gátolták a gyomorsav-kiválasztást.

9. példa

A találmány szerinti eljárással előállított (I) általános képletű új vegyületek hisztamin-H₂-antagonista 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 izotoniás, ellenőrzött hőmérsékletű (32 ± 2°) szövetfürdőbe helyeztük (10 ml; oxigénnel dúsított – 95% O₂; 5% CO₂ – Krebs-Henseleit puffert – pH 7,4 – tartalmaz) és kb. 1 órán át stabilizálódni hagytuk, amely idő alatt a szövetfürdőt többször átöblítettük. Az egyes pitvar-összehúzódásokat egy kardio-tachométerrel és egy Grass poligráf regisztrálóval összekötött erő-átviteli szerkezettel követtük. Miután a hisztamin-adagra bekövetkező válaszgörbét felvettük, az egyes pitvarokat tartalmazó fürdőket friss pufferrel többször átöblítettük és a pitvarokat az alap-viszonyok mellett újra egyenúlyba helyeztük. Az eredeti viszonyokhoz való visszatérés után kiválasztott vég-koncentrációban a vizsgálandó vegyületeket adagoltuk és az antagonista jelenlétében újra meghatároztuk a hisztamin-adag hatására a válaszgörbét. Az eredményeket dózis-arány alakjában fejeztük ki (az arány a maximális stimulálás felének antagonista nélkül vagy annak jelenlétében való eléréséhez szükséges hisztamin-koncentrációk aránya) és meghatároztuk a H₂-receptor-antagonista látszólagos disszociációs állandóját (pA₂). A kapott eredmények arra mutatnak, hogy a 4., 5. és 7. példa szerinti eljárással előállított vegyületek pA₂ értékei 5,7-nél nagyobbak.

Szabadalmi igénypont

Eljárás (I) általános képletű 2-guanidino-4-tiazolil-tiazol-származékok és gyógyászatban alkalmazható savaddíciós sóik előállítására – e képletben

R jelentése hidrogénatom, aminocsoport, —NHR₁ vagy —NHCOR₁ általános képletű csoport, ahol R₁ jelentése 1–4 szénatomos alkilcsoport, azzal jellemezve, hogy valamely (II) általános képletű vegyületet, ahol

R' jelentése hidrogénatom vagy metilcsoport és R'' jelentése halogénatom, vagy sóját valamely RC(S)NH₂ általános képletű vegyülettel reagáltatjuk, ahol

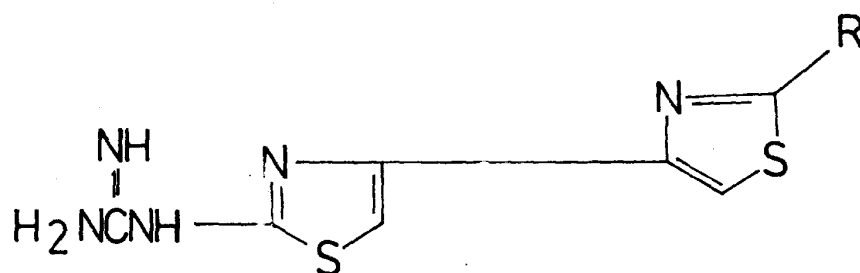
R jelentése a fentiekben megadott; és kívánt esetben egy kapott (I) általános képletű vegyületet gyógyászatban alkalmazható savval savaddíciós sóvá alakítunk, illetve egy kapott sóból a bázist felszabadítjuk.

1 oldal rajz

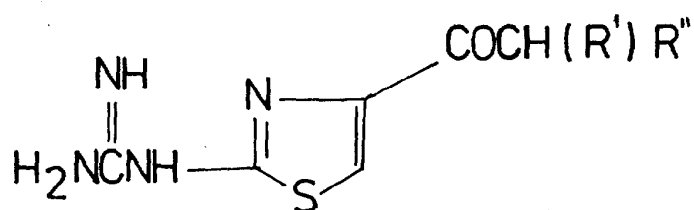
Kiadja az Országos Találmányi Hivatal
A kiadásért felel: Himer Zoltán osztályvezető
Szedte a Nyomdaipari Fényszedő Üzem (878347/09)
89-0010 — Dabasi Nyomda, Budapest — Dabas
Felelős vezető: Bálint Csaba igazgató

191 496

NSZO₄: C 07 D 277/48
A 61 K 31/425



(I)



(II)