



ГОСУДАРСТВЕННЫЙ КОМИТЕТ СССР
ПО ДЕЛАМ ИЗОБРЕТЕНИЙ И ОТКРЫТИЙ

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

К ПАТЕНТУ

- (21) 3700902/23-04
(22) 06.02.84
(31) 464296
(32) 07.02.83
(33) US
(46) 07.04.87. Бюл. № 13
(71) Эли Лилли энд Компани (US)
(72) Чарльз Виллур Риан (US)
(53) 547.789.1.07(088.8)
(56) Патент США № 4282234,
кл. C 07 D 277/28, опублик. 1981.
Патент США № 4025527,
кл. C 07 D 277/28, опублик. 1977.
Patel H.W. et al. Pharmacology ac-
tive of guanidine derivatives. Brit.-
J. Pharmacol, 1975, 53, p. 435.
(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ N-МЕТИЛ-N'-[2-
-(2-ДИМЕТИЛАМИНОМЕТИЛТИАЗОЛ-4-ИЛМЕ-
ТИЛТИО)-ЭТИЛ]-2-НИТРО-1,1-ЭТЕНДИ-
АМИНА

(57) Изобретение касается гетероцик-
лических соединений, в частности
N-метил-N'-[2-(2-диметиламинометил-
тиазол-4-илметилтио)-этил]-2-нитро-
-1,1-этендиамин (ТД), который может
быть применен в медицине как потен-
циальный антагонист рецепторов H_2 ,
т.е. как средство для лечения язвы.
Для выявления активности среди сое-
динений указанного класса был полу-
чен новый ТД из N-метил-S-метил-N'-
-[2-(2-диметиламинометилтиазол-4-ил-
метилтио)-этил]-изопропилмочевин и
нитрометана в среде вторичного алка-
нола, например 2-бутанола, при 90-
100°C. После упаривания выделяют ТД,
который очищают хроматографией до
степени чистоты 96,7%. ТД имеет т.пл.
134-136°C. Испытания ТД показывают,
что он обладает лучшим воздействием
на рецепторы H_2 , чем известный ци-
метидин (в 11 раз).

Изобретение относится к способу получения нового химического соединения, конкретнее N-метил-N'-[2-(2-диметиламинометилтиазол-4-илметилтио)-этил]-2-нитро-1,1-этендиамин, которое является потенциальным антагонистом рецепторов H_2 , и может найти применение в медицине в качестве средств для борьбы с язвой.

Цель изобретения - получение нового соединения, обладающего новыми биологически активными свойствами в ряду производных тиазола.

Пример. N-Метил-N'-[2-(2-диметиламинометилтиазол-4-илметилтио)-этил]-2-нитро-1,1-этендиамин (низатидин).

В течение 20 ч в водяной бане при 95°C перемешивают 9 г N-метил-N'-метил-N'-[2-(2-диметиламинометилтиазол-4-илметилтио)-этил]-изотиночевинки в 45 мл нитрометана и 45 мл 2-бутанола. Затем реакционную смесь упаривают досуха в тепловой водяной бане в вакууме, остаток растворяют в 50 мл этилацетата и перемешивают при окружающей температуре. Твердое вещество выпадает в кристаллическом состоянии, и раствор охлаждают в ледяной бане в течение 30 мин. Затем смесь фильтруют, твердое вещество промывают холодным этилацетатом и сушат на воздухе. В результате получают 6,5 г целевого продукта в виде сырого вещества. Чистота продукта по данным жидкостной хроматографии высокого разрешения 88,6%. Продукт содержит шесть примесных компонентов, 6 г сырого продукта растворяют в 50 мл теплого денатурированного этанола и раствор перемешивают пока он охлаждается до комнатной температуры. Кристаллы фильтруют, промывают денатурированным этанолом и сушат на воздухе в течение 8 ч. В результате получают 4,61 г очищенного низатидина, т.пл. 134-136°C. Чистота продукта по данным жидкостной хроматографии 96,7%.

Биологические испытания низатидина в качестве антагониста рецептора H_2 .

Низатидин является потенциальным антагонистом рецепторов H_2 , и средством для борьбы с язвой.

Для определения активности блокирования активности рецепторов H_2 используют следующую методику. Самки белых мышей проходят обработку эстро-

пом за 24 ч до начала эксперимента. Затем мышей умерщвляют и удаляют части матки, которые помещают при комнатной температуре в бани, содержащие раствор по Де-Жалону. После наступления равновесия полоски тканей матки помещают в водный раствор хлористого калия (50 ммоль), что дает возможность поддерживать сокращение.

После соответствующего сокращения матки гистамин вызывает релаксацию, зависящую от дозы рецепторов H_2 .

Для каждой ткани строится также контрольная кривая по гистамину в зависимости от дозы. После тщательной отмывки гистамина и получения контрольной кривой в зависимости от дозы исследуемые антагонисты вводят в течение 30 мин при молярной концентрации 10^{-5} . Затем производят обработку полосок ткани матки водным раствором хлористого калия в присутствии антагониста, и получают вторую кривую по гистамину в зависимости от дозы.

В присутствии испытуемого антагониста соответствующая кривая по гистамину в зависимости от дозы сдвигается параллельно вправо без понижения положения максимума относительно контрольной кривой. Отношение доз (ОД) рассчитывается для каждой из концентраций антагониста в результате деления ED_{50} для гистамина в присутствии испытуемого антагониста на значение ED_{50} для гистамина. Константу диссоциации (K_B) для антагониста рассчитывают из соотношения доз по уравнению $K_B = (\text{антагонист}) : (ОД - 1)$.

В качестве внутреннего стандарта используют циметидин.

Из результатов, полученных при испытании N-метил-N'-[2-(2-диметиламинометилтиазол-4-илметилтио)-этил]-2-нитро-1,1-этендиамин следует, что указанное соединение имеет в 11 раз большее средство по отношению к рецепторам H_2 , чем циметидин, значение K_B в наномолярном растворе низатидина равно 87 по сравнению с $K_B = 871$ для циметидина, что соответствует относительной величине средства, равной 10:1 согласно графику.

Второй опыт по изучению блокирующей активности низатидина по отношению к рецептам H_2 проводят на отдельной слизистой оболочке желудка большой болотной лягушки (лягушки-быка).

Слизистую оболочку желудка пятаки-быка (*Rana catesbeiana*) отделяют от мускулатуры желудка и помещают между парой камер Юссинга, изготовленных из пущита. Камеры заполняют раствором Рингера и стимулируют секрецию кислоты в результате добавления гистамина на серозную сторону слизистой оболочки при конечной концентрации 10^{-5} моль/л. Количество кислоты автоматически титруется до pH 4,5. После установления устойчивого ответа на 10^{-5} моль/л гистамина вводят испытуемый антагонист (низатидин) на серозную сторону камеры и регистрируют максимальную степень ингибирования для каждой из концентраций антагониста — H_2 . Из соответствующей кривой зависимости от дозы получают значение ЭД₅₀ для соответствующего соединения. Относительная активность каждого нового антагониста рассчитывается в результате деления значения ЭД₅₀ для циметидина на ЭД₅₀ исследуемого соединения. При этом N-метил-N'-[2-(2-диметиламинометилтиазол-4-илметилтио)-этил]-2-нитро-1,1-этендиамин обладает относительной активностью, равной 17,78 по сравнению с 1,0 для циметидина.

Опыты *in vivo* по исследованию противосекреторного воздействия испытуемых лекарственных средств проводятся с использованием желудочной фистулы собак при вагустной иннервации желудочной фистулы и вагустной денервации сумки Хайдентайна. Согласно этой методике устойчивая желудочная секреция вызывается внутривенным введением гистамина. Лекарственные средства, обладающие антисекреторным воздействием, подлежащие испытаниям, вводятся либо внутривенно в течение 30-минутного промежутка времени, либо перорально за 75-75 мин до сбора желудочных секретов из фистулы. При этом найдено, что N-метил-N'-[2-(2-диметиламинометилтиазол-4-илметилтио)-этил]-2-нитро-1,1-этендиамин является в 6,5 раз более активным по сравнению с циметидином при введении внутривенно и в 11 раз более активным при пероральном введении.

В результате следует, что низатидин при пероральном способе введения поглощается лучше циметидина или других известных антагонистов

H_2 гистаминного типа. Указанное повышенное поглощение при пероральном способе введения подтверждается также относительно большей токсичностью (по сравнению с токсичностью при внутривенном введении) для низатидина. Величины ЛД-50 равны соответственно: для N-метил-N'-[2-(2-диметиламинометилтиазол-4-илметилтио)-этил]-2-нитро-1,1-этендиамин ЛД-50 равны для мышей при внутривенном введении 265 мг/кг, для мышей при пероральном введении 1685 мг/кг, для крыс при внутривенном введении — свыше 300 мг/кг, для крыс при пероральном введении 1680 мг/кг. Литературные данные по величине ЛД-50 для циметидина равны 150, 2600, 106 и 5000 мг/кг соответственно.

Приведенные значения, относящиеся как к активности, так и к токсичности, указывают на важное терапевтическое значение низатидина. Предварительные испытания также показывают, что указанное соединение обладает большей продолжительностью воздействия по сравнению с циметидином.

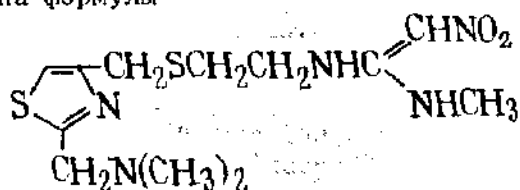
При использовании низатидина в качестве агента, обладающего антисекреторным воздействием, можно использовать его как при парэнтеральном, так и при пероральном способе введения.

Вследствие повышенного поглощения при пероральном способе введения и большей продолжительности воздействия N-метил-N'-[2-(2-диметиламинометилтиазол-4-илметилтио)-этил]-2-нитро-1,1-этилендиамин очевидно, что при пероральном введении доз по 50-80 мг трижды-четырежды в сутки достаточно для контроля над кислотной секрецией для больных язвой, что позволяет устранить симптомы язвенного заболевания. Однако в общем случае низатидин вводят в количестве 140-800 мг/сут. Можно использовать также и более мелкие дозы при более частом приеме. Предпочтительная величина дозы для перорального введения примерно 2-5 мг/сут/кг веса тела млекопитающего, хотя можно использовать также дозы в пределах 1-10 мг/кг/сут.

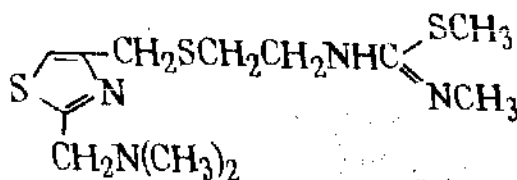
Ф о р м у л а и з о б р е т е н и я

Способ получения N-метил-N'-[2-(2-диметиламинометилтиазол-4-илме-

типтио)-этил]-2-нитро-1,1-этендиами-
на формулы



отличающийся тем, что
соединение формулы



подвергают взаимодействию с избыт-
ком нитрометана в среде вторичного
алканола при $95 \pm 5^\circ\text{C}$.

Редактор Н.Рогулич Составитель С.Кедик Техред И.Попович Корректор А.Зимокосов

Заказ 1227/57

Тираж 372

Подписное

ВНИИПИ Государственного комитета СССР
по делам изобретений и открытий

113035, Москва, Ж-35, Раушская наб., д. 4/5

Производственно-полиграфическое предприятие, г. Ужгород, ул. Проектная, 4