(19) DANMARK

(12) **FREMLÆGGELSESSKRIFT** (11) **149890 B**

DIREKTORATET FOR
PATENT- OG VAREMÆRKEVÆSENET

(21) Patentansøgning nr.: **3200/81**

(51) Int.Cl.⁴: **C 07 D 277/46**

(22) Indleveringsdag: **17 jul 1981**

(41) Alm. tilgængelig: **20 jan 1982**

(44) Fremlagt: **20 okt 1986**

(86) International ansøgning nr.: –

(30) Prioritet: **19 jul 1980 DE 3027527**

(71) Ansøger: ***BASF AKTIENGESELLSCHAFT; Ludwigshafen, DE.**

(72) Opfinder: **Heinz *Eilingsfeld; DE, Peter *Neumann; DE, Guenther *Seybold; DE, Dieter *Lenke; DE, Ludwig *Friedrich; DE.**

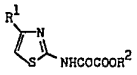
(74) Fuldmægtig: **Patentbureauet Hofman–Bang & Boutard**

(54) Analogifremgangsmåde til fremstilling af N–(4–phenyl–2–thiazolyl)–oxamidsyre–2–ethoxyethylester

(57) Sammendrag:

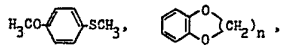
3200-81

4-substituerede thiazolyl-2-oxamidsyreestere

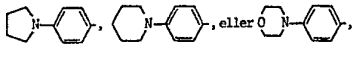


I,

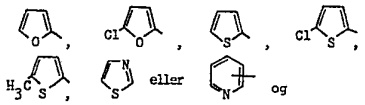
hvor R^1 er en phenyl-, biphenyl- eller 4-cyclohexylphenylgruppe, en en eller to gange med halogen, alkyl, alkoxy, acetoxy, benzyloxy, phenoxy, methylthio, dialkylamino, nitro, cyano, carbalkoxy eller carboxamido substitueret phenylgruppe, en tre gange med alkyl, hydroxy, alkoxy eller acetoxy substitueret phenylgruppe, en gruppe med formlen:



hvor n = 1 eller 2, en gruppe med formlen:



en eventuelt med alkoxy substitueret naphthylgruppe, eller en gruppe med formlen:



R^2 er en eventuelt alkylsubstitueret phenylgruppe, en eventuelt alkylsubstitueret cyclopentyl- eller cyclohexylgruppe, en eventuelt alkyl- eller alkoxysubstitueret phenylalkylgruppe, en gruppe med formlen:

$$-(CH_2CH_2O)_m-CH_2CH_2OR^3 ,$$

hvor m = 0 til 9, og R^3 er H, phenyl, alkyl eller alkylcarbonyl, en gruppe med formlen:

$$-(CHR^4-CHR^5O)_n-CHR^4-CHR^5OR^3 ,$$

hvor R^4 eller R^5 er H eller alkyl, og R^3 og n er som ovenfor, en gruppe med formlen:

$$-CH_2-CH_2SR^6,$$

hvor R^6 er alkyl, en gruppe med formlen:

$$-(CH_2)_pNR^7R^8,$$

hvor p = 2 eller 3, og R^7 og R^8 er alkyl, eller $-NR^7R^8$ er pyrrolidyl, piperidyl, morpholinyl eller (N'-methyl)-piperazinyl, eller en gruppe med formlen:

$$CH_2CH_2OCH_2CH_2NR^7R^8,$$

hvor R^7 og R^8 er som ovenfor, fremstilles f.eks. ved omsætning af en aminothiazol med formlen:



II,

hvor R^1 er som ovenfor, med et oxalsyreesterhalogenid med formlen:

$$R^2O-\overset{\overset{O}{\|}}{C}-\overset{\overset{O}{\|}}{C}-Hal \qquad III,$$

hvor R^2 er som ovenfor, og Hal er et halogenatom, fortrinsvis et opløsningsmiddel og i nærværelse af et syrebindende middel.

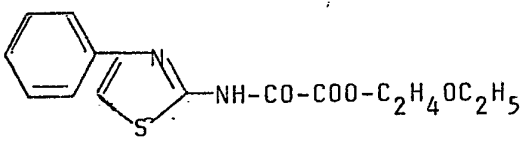
Forbindelserne I er lægemidler til anvendelse mod forskellige allergiske tilstande.

DK 149890 B

Opfindelsen angår en analogifremgangsmåde til fremstilling af den hidtil ukendte N-(4-phenyl-2-thiazolyl)-oxamidsyre-2-ethoxyethylester, der er et lægemiddel, der kan anvendes ved behandlingen af allergiske sygdomme.

Der kendes en hel række derivater af oxamidsyre og estere heraf, idet der f.eks. i tysk offentliggørelsesskrift nr. 24 13 966 er beskrevet aryl- og hetaryl-derivater, thiazol-derivater i tysk offentliggørelsesskrift nr. 28 28 091 og i den offentliggjorte europæiske patentanmeldelse nr. 0006368 og benzothiazol-derivater i de tyske offentliggørelsesskrifter nr. 27 51 441 og 26 56 486, idet forbindelserne finder anvendelse ved bekæmpelse eller undertrykkelse af allergiske reaktioner. Deres virkning er imidlertid ikke altid tilfredsstillende.

Det har nu vist sig, at N-(4-phenyl-2-thiazolyl)-oxamidsyre-2-ethoxyethylester (formel I)

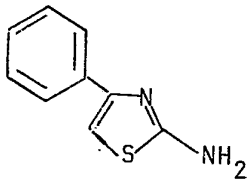


I

udviser særdeles værdifulde egenskaber, specielt som antiallergikum, og er 200 gange kraftigere virkende end f.eks. forbindelsen fra ovennævnte europæiske patentanmeldelse.

Fremgangsmåden ifølge opfindelsen er ejendommelig ved det i kravets kendetegnende del angivne.

Ved fremgangsmåde a) omsætter man på i og for sig kendt måde 2-amino-4-phenylthiazol med formlen II



II

med et oxalsyreesterhalogenid med formlen III

$$C_2H_5OC_2H_4\text{-}O\text{-}\underset{\underset{O}{\|}}{C}\text{-}\underset{\underset{O}{\|}}{C}\text{-}Hal \qquad III,$$

hvori Hal betegner et halogenatom, fortrinsvis et chloratom, hensigtsmæssigt i et opløsningsmiddel og i nærværelse af en syreacceptor.

Velegnede opløsningsmidler er f.eks. methylenchlorid, chloroform, carbontetrachlorid, 1,2-dichlorethan, 1,1,1-trichlorethan, eddikesyreethylester, dimethylformamid, dimethylacetamid, N-methylpyrrolidon, tetrahydrothiophendioxid, hexamethylphosphorsyretriamid, tetrahydrofuran, dioxan eller blandinger heraf. Eksempler på syreacceptorer er triethylamin, tributylamin og pyridin. Reaktionen mellem aminothiazolen II og oxalylhalogeniderne III gennemføres fortrinsvis ved forholdsvis lave temperaturer, idet temperaturer mellem 0 °C og 30 °C er velegnede. I stedet for de frie aminothiazoler kan man anvende hydrochlorider, dersom man anvender et yderligere ækvivalent base.

Den omhandlede oxamidsyreester I kan også fremstilles ved fremgangsmåde b) på i og for sig kendt måde ud fra den tilsvarende frie oxamidsyre efter overførsel til oxamidsyrechloridet ved forestring med 2-ethoxyethanol i nærværelse af et syrebindende middel, som triethylamin.

Ved fremgangsmåde c) forestres den under b) nævnte oxamidsyre med 2-ethoxyethanol direkte i nærværelse af en

sur katalysator eller et carbodiimid til opnåelse af forbindelsen med formlen I som beskrevet i Chem. Ber. 100 (16) 1967 eller i Acta Chem. Scand. B 33 410 (1979).

Den som udgangsforbindelse anvendte 2-amino-4-phenylthiazol (II) er en kendt forbindelse.

Den omhandlede forbindelse I udviser antiallergiske egenskaber, hvorfor den er et værdifuldt lægemiddel ved behandlingen af allergiske sygdomme i respirations- og mave-tarm-kanalen og på huden, f.eks. af allergisk astma, allergisk rhinitis eller ved fødevare-allergier. I forhold til det velkendte antiallergikum Cromolyne udviser den omhandlede forbindelse i dyreforsøg i det passive cutane rotteanaphylaxi-forsøg sig at være oralt virksom og yderligere at have en væsentlig længere virkningstid.

Den antiallergiske virkning afprøvedes på rotter. Til afprøvningen anvendtes modellen med det passive cutane anaphylaxi-forsøg (PCA).

Narkotiserede hanrotter (100 til 140 g) sensibiliseredes ved intradermal injektion (barberet ryghud) af 0,1 ml af et ovalbumin-antiserum. Efter sensibiliseringsperioden på ca. 48 timer skete behandlingen (intraperitoneal eller peroral indgift) med forskellige doser (10 dyr/dose) af forsøgsforbindelsen. 15 eller 20 minutter efter behandlingen injiceredes en antigen/evansblå blanding (10 mg/kg ovalbumin i 2 procentig evansblå-opløsning) intravenøst i forsøgsdyrene. 30 minutter senere aflivedes dyrene, ryghuden fjernedes, og på den indre overflade måltes diameteren af de cirkelformede blåfarvninger. Farveplettens størrelse på de ubehandlede kontroldyr er standardiserbar. Den antiallergisk virkende forbindelse formindsker dosis-

afhængigt farveplettens diameter. Som ED 50 % angives den dosis, der i sammenligning med de medikamentøst ubehandlede kontroldyr formindsker farveplettens diameter med 50 %.

Ud over de antiallergiske virkninger undersøgtes den akutte toxicitet på grupper på hver 2 NMRI-mus, vægt 20-26 g, ved intraperitoneal indgift og på 2 Sprague-Dawley-rotter, vægt 120-150 g, ved peroral indgift. Bestemmelsen af LD 50 skete på grupper på hver 10 NMRI-mus, vægt 20 til 26 g, efter intraperitoneal indgift. Iagttagelsesperioden var 14 dage.

Den omhandlede forbindelse er særdeles virksom som antiallergikum. Af tabel 1 fremgår, at forbindelsen efter peroral indgift er 227 gange mere virksomme end sammenligningsforbindelsen V_1 (N-(4-phenyl-2-thiazolyl)-oxamidsyre-2-ethylester, eksempel 1 i den europæiske patentoffentliggørelse 000 6368). Handelsforbindelsen Cromolyne er i disse forsøg uvirksom indtil 100 mg/kg peroralt.

Tabel 1

Antiallergisk virkning og akut toxicitet

Eks. nr.	Hæmning af PCA., rotte per os		LD 50 mg/kg	
	ED 50 mg/kg	R.W. 1)	Mus i.p.	Rotter p.o.
I	0,0382	227	956	>2 150
V_1	8,67	1	ca. 681	>2 150
Cromolyne	100	-	-	>2 150

1) Relativ aktivitet.

På grund af den forbedrede aktivitet viser der sig en væsentlig større afstand mellem de toxiske og de virk-

somme doser.

Til terapeutiske formål anvendes enkeltdoser på fra 0,1 til 100 mg.

Følgende eksempel belyser fremgangsmåden ifølge opfindelsen nærmere.

EKSEMPEL

N-(4-phenyl-2-thiazolyl)-oxamidsyre-2-ethoxyethylester

a) Til en opløsning af 17,6 g 2-amino-4-phenylthiazol i 100 ml methylenchlorid, 16,1 ml pyridin, 20 ml dimethylformamid dryppes ved 0 - 10 °C i løbet af 2 timer 19,8 g oxalsyre-2-ethoxyethylesterchlorid. Man omrører yderligere 1 time ved 10 °C og yderligere 1 time ved stuetemperatur og frasuger bundfaldet. Filtratet inddampes under formindsket tryk, og remanensen digereres med fortyndet saltsyre. Der frasuges, vaskes med vand og tørres. Efter udkrystallisation med ethanol fås 13,4 g af forbindelsen med formlen I med smeltepunktet 110 °C.

b) 6,2 g N-(4-phenyl-2-thiazolyl)-oxamidsyre (fremstillet ud fra ethylesteren ved forsæbning med vandig kaliumacetat og frigørelse af syren med fortyndet saltsyre) opvarmes i 25 ml tør toluen med 20 ml oxalylchlorid til 60 °C i 2 timer. Efter afdestillation af det overskydende oxalylchlorid under formindsket tryk tildrypper man en opløsning af 5,6 g ethylenglycolmonoethylether, 3,5 ml triethylamin og 20 ml toluen. Man omrører 3 timer ved stuetemperatur og lader henstå natten over. Bundfaldet frasuges, vaskes med methanol og vand og omkrystalliseres med ethanol. Der fås 3,3 g af forbindelsen med formel I med smeltepunktet 109-110 °C.

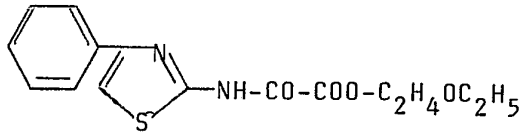
Analyse for $C_{15}H_{16}O_4N_2S$ (320).

Beregnet: C 56,24 - H 5,03 - O 19,98 - N 8,74 - S 10,01
Fundet: C 56,3 - H 5,0 - O 19,6 - N 8,9 - S 10,1.

c) En suspension af 7,4 g N-(4-phenyl-2-aminothiazolyl)-oxamidsyre, 9,4 g ethylenglycolmonoethylether, 0,6 g p-toluensulfonsyre og 70 ml toluen opvarmes 6 timer med tilbagesvaling under vandudskillelse. Herefter afkøler man kolbeindholdet til 0 °C, frasuger bundfaldet og inddamper filtratet under formindsket tryk. Remanensen omrøres med 10 ml eddikeester, der frasuges, vaskes med cyclohexan og tørres. Der opnås 2,0 g af forbindelsen med formlen I med smeltepunkt 106 - 107 °C.

P a t e n t k r a v :

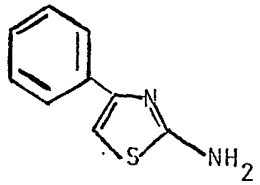
Analogifremgangsmåde til fremstilling af N-(4-phenyl-2-thiazolyl)-oxamidsyre-2-ethoxyethylester med formlen I



I

k e n d e t e g n e t ved, at man omsætter

a) 2-amino-4-phenylthiazol med formlen (II)



II

med et oxalsyreesterhalogenid med formlen (III)

$$HalCOCOOC_2H_4\text{-}O\text{-}C_2H_5 \qquad III$$

hvori Hal betegner et halogenatom, fortrinsvis et chloratom i nærværelse af et syrebindende middel, eller

b) overfører den for esteren med formel I tilgrundliggende oxamidsyre til oxamidsyrechloridet og omsætter med 2-ethoxyethanol i nærværelse af et syrebindende middel, eller

c) direkte forestrer den under b) nævnte oxamidsyre med 2-ethoxyethanol i nærværelse af en sur katalysator eller et carbodiimid.

Fremdragne publikationer:
DE 2828091 A1