



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

⑤① Int. Cl.³: C 07 D 277/18

Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein
Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978



⑫ **PATENT SCHRIFT** A5

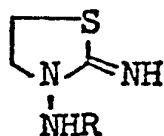
⑪

628 037

⑮① Gesuchsnummer:	6822/77	⑮③ Inhaber:	Merck & Co., Inc., Rahway/NJ (US)
⑮② Anmeldungsdatum:	02.06.1977		
⑮③ Priorität(en):	15.06.1976 US 696244	⑮② Erfinder:	Joshua Rokach, Chomedey/Laval/Quebec (CA) Clarence Stanley Rooney, Beaconsfield/Quebec (CA) Grant William Reader, Montreal/Quebec (CA) Edward Jethro Cragoe, jun., Lansdale/PA (US)
⑮④ Patent erteilt:	15.02.1982		
⑮⑤ Patentschrift veröffentlicht:	15.02.1982	⑮④ Vertreter:	E. Blum & Co., Zürich

⑮④ **Verfahren zur Herstellung neuer 2-Imino-3-aminothiazolidine.**

⑮⑤ Es werden neue 2-Imino-3-aminothiazolidine der Formel



oder pharmazeutisch annehmbarer Salze davon, worin R Wasserstoff, Methyl oder Äthyl bedeutet, hergestellt. Diese Verbindungen werden erhalten, indem man 2-Amino-2-thiazolin mit einem den Rest R abgebenden Mesitylen-sulfonylhydroxylamin umsetzt.

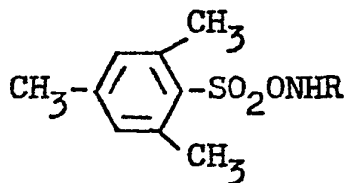
Die neuen Verbindungen können zur Inhibierung der Indolamin-N-methyl-Transferase verwendet werden.

PATENTANSPRUCH

Verfahren zur Herstellung neuer 2-Imino-3-aminothiazolidine der Formel



oder pharmazeutisch annehmbarer Salze davon, worin R Wasserstoff, Methyl oder Äthyl bedeutet, dadurch gekennzeichnet, dass man 2-Amino-2-thiazolin mit einer Verbindung der Formel

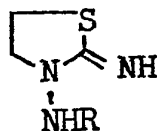


behandelt und erhaltene Verbindungen gegebenenfalls in die entsprechenden Salze überführt.

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung neuer 2-Imino-3-aminothiazolidine, die Inhibitoren von Indolamin-N-methyl-Transferase in vivo sind.

Die neuen Verbindungen sind wegen ihrer Fähigkeit, die Indolamin-N-methyl-Transferase zu inhibieren, bei der Behandlung bestimmter Gemütsstörungen bzw. Geistesverwirrungen bei Menschen, wie Schizophrenie, nützlich.

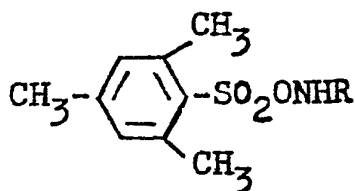
Die neuen Verbindungen weisen die folgende Formel auf



worin R Wasserstoff, Methyl oder Äthyl bedeutet.

N,N-Dimethylindolamine, wie Dimethylserotonin und Dimethyltryptamin, sind psychotomimetische Mittel, und man nimmt an, dass sie in überschüssigen Mengen von Lebewesen mit bestimmten Geistesverwirrungen gebildet werden, die am häufigsten als Schizophrenie bezeichnet werden. Indolamin-N-methyltransferase ist ein Enzym, das die Methylierungsstufen bei der Biosynthese dieser Verbindungen katalysiert. Daher nehmen Fachleute an, dass Inhibitoren dieses Enzyms von therapeutischem Wert bei der Beeinflussung der Körperchemie von Patienten sind, die an Geistesverwirrungen, wie Schizophrenie leiden, und somit einige Symptome dieser Krankheit beseitigen können. Der vorliegenden Erfindung liegt daher die Aufgabe zugrunde, ein Verfahren zur Herstellung der oben beschriebenen Imine und ihrer pharmazeutisch annehmbaren Säureadditionssalze zu schaffen.

Das erfindungsgemäße Verfahren ist dadurch gekennzeichnet, dass man 2-Amino-2-thiazolin mit einer Verbindung der Formel



behandelt und erhaltene Verbindungen gegebenenfalls in die entsprechenden Salze überführt.

Die erfindungsgemäss herstellbaren pharmazeutisch annehmbaren Salze sind Säureadditionssalze, die aus Mineralsäuren oder organischen Säuren, wie sie normalerweise auf dem pharmazeutischen Gebiet verwendet werden, wie Bromwasserstoffsäure, Chlorwasserstoffsäure, Fumarsäure, Äthandisulfonsäure o.ä., hergestellt werden können.

Bei dem Behandlungsverfahren können die neuen Verbindungen oral, rektal, intravenös, intramuskulär oder intraperitoneal verabreicht werden. Dosismengen von 0,10 bis 10 mg/kg/Tag sind im allgemeinen geeignet, und es ist bevorzugt, dass sie in unterteilten Dosen zwei bis viermal täglich verabreicht werden.

Die genaue Einheitsdosisform und die Dosismenge werden von der Fallgeschichte des zu behandelnden Individuums abhängen und dementsprechend vom Therapeuten bestimmt werden.

Pharmazeutische Zubereitungen, die eine neue Verbindung enthalten, die bei dem Behandlungsverfahren als aktiver Bestandteil nützlich ist, können in irgendeiner an sich bekannten Form, die für die orale Verwendung geeignet ist, wie in Form von Tabletten, Pastillen, Lutschbonbons, wässrigen oder öligen Suspensionen, dispergierbaren Pulvern oder Granulaten, Emulsionen, harten oder weichen Kapseln, Sirupen oder Elixieren, vorliegen. Für die intravenöse und intramuskuläre und die intraperitoneale Verwendung können die pharmazeutischen Zubereitungen in irgendeiner Form einer sterilen, injizierbaren Zubereitung, wie einer sterilen, wässrigen oder ölhaltigen Lösung oder Suspension, vorliegen. Die Menge an aktivem Bestandteil, die in einer Einheitsdosis der oben beschriebenen pharmazeutischen Zubereitungen eingearbeitet wird, kann von 1 mg bis 500 mg betragen.

Bei dem erfindungsgemässen Verfahren wird 2-Aminothiazolin mit einem Mesitylensulfonylhydroxylamin, bevorzugt in einem Lösungsmittel, wie Chloroform, Methylenchlorid, Tetrachloräthan o.ä., insbesondere bei -10 bis +10°C vermischt und anschliessend kann 1 bis 6 h bei 15 bis 30°C umgesetzt werden.

Die Ausgangsmaterialien für das erfindungsgemäße Verfahren und das Verfahren selbst wird in dem folgenden Beispiel erläutert.

Beispiel

2-Imino-3-methylaminothiazolidin und Maleatsalz

Stufe A: Herstellung von N-t-Butoxycarbonyl-N-methylhydroxylamin

14,6 g N-Methylhydroxylamin in 20 ml Wasser werden in einem Eisbad gekühlt und mit 20 g t-Butylazidoformiat behandelt. Eine Lösung aus 22,4 g Natriumhydroxid in 80 ml Wasser wird tropfenweise unter Rühren im Verlauf von 45 min zugegeben, wobei die Temperatur so kontrolliert wird, dass sie unter 10°C bleibt. Das Gemisch kann sich nach der Zugabe im Verlauf von 60 min unter Rühren auf Zimmertemperatur erwärmen. Während dieser Zeit werden etwas mehr Natriumhydroxidlösung und N-Methylhydroxylamin zugegeben. Die Lösung wird mit 2 x 50 ml Äther extrahiert und die Extrakte werden verworfen. Der pH-Wert der wässrigen Phase wird unter Kühlen mit 6n Chlorwasserstoffsäure auf 3,5 eingestellt, und dann wird mit 5 x 60 ml Äther extrahiert. Die vereinigten Ätherextrakte werden über Magnesiumsulfat getrocknet und eingedampft; man erhält 16 g öliges N-t-Butoxycarbonyl-N-methylhydroxylamin.

Stufe B: *Herstellung von N-t-Butoxycarbonyl-N-methyl-mesitylensulfonylhydroxylamin*

Eine Lösung aus 16 g N-t-Butoxycarbonyl-N-methylhydroxylamin und 23,8 g Mesitylensulfonylchlorid in 400 ml Äther wird auf 0°C abgekühlt und mit 15,4 ml Triäthylamin tropfenweise unter Rühren behandelt. 30 min nach Beendigung der Zugabe wird das Gemisch filtriert, und der Filterkuchen wird mit 2 Teilen Äther gewaschen. Das Filtrat und die Waschlösungen werden zu einem schweren Öl eingedampft. Das Öl wird in 40 ml Benzol gelöst, durch Kieselgur 10 filtriert und zur Trockene konzentriert. Man erhält einen kristallinen Rückstand aus N-t-Butoxycarbonyl-N-methyl-mesitylensulfonylhydroxylamin, der direkt bei der nächsten Stufe ohne Charakterisierung verwendet wird.

Stufe C: *Herstellung von N-Methylmesitylensulfonylhydroxylamin*

4 g N-t-Butoxycarbonyl-N-methyl-mesitylensulfonylhydroxylamin werden zu 15 ml Trifluoressigsäure in einem Eisbad zugegeben und dann wird gerührt, bis die Lösung beendet ist. Die Lösung wird auf 100 ml Eis-Wasser gegossen. Der Niederschlag wird gesammelt, etwa 15 min an der Luft getrocknet, in 10 ml Äther gelöst, mit 50 ml Petroläther (30 bis 60°C) behandelt und 15 min in einem Eisbad gekühlt. Der Niederschlag wird gesammelt und an der Luft getrocknet; man erhält 2 g (75%) N-Methyl-mesitylensulfonylhydroxylamin, Fp. 83 bis 84°C.

Stufe D: *Herstellung von 2-Imino-3-methylaminothiazolidin und Maleatsalz*

Eine Lösung aus 0,47 g 2-Aminothiazolin in 4 ml Methylenchlorid wird zu einer Lösung aus 1 g N-Methyl-mesitylensulfonylhydroxylamin in 4 ml Methylenchlorid unter 5 Kühlen in einem Eisbad gegeben. Das Gemisch kann sich auf Umgebungstemperatur erwärmen und wird 3 h bei dieser Temperatur gerührt. 50 ml Äther werden zugegeben. Das Lösungsmittel wird abdekantiert und der Niederschlag wird 10 in 5 bis 10 ml Methanol gelöst und mit Äther ausgefällt. Der kristalline Niederschlag wird gesammelt, mit Äther gewaschen und an der Luft getrocknet; man erhält 0,9 g 2-Imino-3-methylaminothiazolidin-mesitylsulfonsäuresalz, Fp. 115 bis 118°C.

15 Die freie Base wird in das Maleatsalz durch Behandlung mit der berechneten Menge an Maleinsäure in Isopropanol und Zugabe von Äther zur Ausfällung des Maleatsalzes, Fp. 93 bis 95°C, umgewandelt.

Arbeitet man nach dem Verfahren, wie es im wesentlichen in Beispiel 1, Stufen A bis D beschrieben wurde, ersetzt 20 jedoch das in Stufe A verwendete N-Methylhydroxylaminhydrochlorid durch eine äquimolare Menge an N-Äthylhydroxylaminhydrochlorid, so erhält man 2-Imino-3-äthylaminothiazolidinmaleatsalz.

25 Verwendet man das in Stufe D beschriebene Verfahren, ersetzt aber das darin verwendete N-Methyl-mesitylensulfonylhydroxylamin durch eine äquimolare Menge an Mesitylensulfonylhydroxylamin, so erhält man 2-Imino-3-amino-thiazolidin-maleatsalz, Fp. 122 bis 123°C.