



(12) Ausschließungspatent

Erteilt gemäß § 17 Absatz 1 Patentgesetz

(19) DD (11) 263 772 A5

4(51) C 07 D 417/14
C 07 D 513/04

AMT FÜR ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21)	AP C 07 D / 304 534 3	(22)	02.07.87	(44)	11.01.89
(31)	8609728	(32)	04.07.86	(33)	FR

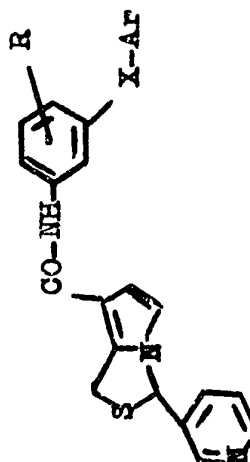
(71) siehe (73)
 (72) Fabre, Jean-Louis; James, Claude; Lavo, Daniel, FR
 (73) Rhone-Poulenc Sante „Les Miroirs“, Courbevoie, FR
 (74) Internationales Patentbüro Berlin, Wallstraße 21/24, Berlin, 1020, DD

(54) Verfahren zur Herstellung neuer 1H,3H-Pyrrolo-[1,2-c]thiazolderivate

(55) Herstellung, 1H,3H-Pyrrolo[1,2-c]thiazolderivate, aktive Substanz, Arzneimittel, therapeutischer Effekt, allergische Reaktionen, Asthma, Bronchitis

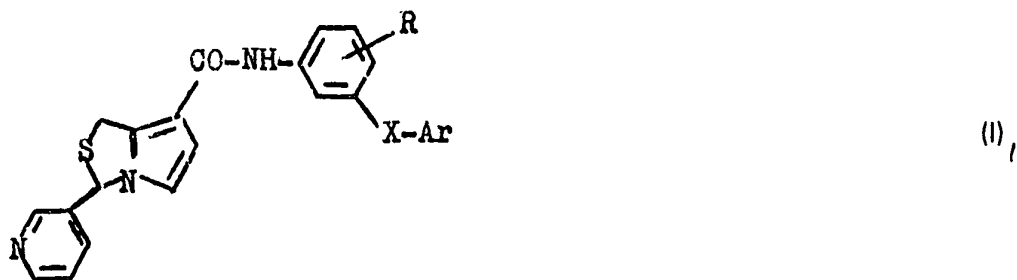
(57) Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung neuer 1H,3H-Pyrrolo[1,2-c]thiazolderivate und ihrer therapeutisch einsetzbaren Salze der allgemeinen Formel (I), worin X, Ar und R die in der Beschreibung angegebene Bedeutung haben, durch Umsetzung eines entsprechenden Amins mit einer racemischen optisch aktiven Säure. Die Erfindung umfaßt die racemischen Produkte, die reinen Enantiomeren und ihre Gemische sowie die pharmazeutisch verwendbaren Salze. Die Verbindungen werden als aktive Substanz in Medikamenten zur Behandlung aller pathologischen Zustände, bei denen PAF-Acether direkt oder indirekt beteiligt ist, eingesetzt. Formel (I)

(I)



Patentanspruch:

Verfahren zur Darstellung eines neuen 1H, 3H-pyrrolo [1,2-c]thiazolderivats der allgemeinen Formel



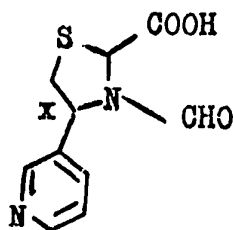
worin R ein Wasserstoff- oder Halogenatom oder eine Alkyl-, Alkyloxy-, Alkylthio-, Trifluormethyl-, Amino-, Alkylamino-, Dialkylamino-, Hydroxy-, Cyan-, Carboxy-, Alkylsulfinyl-, Alkylsulfonyl-, Sulfamoyl-, Alkylsulfamoyl-, Dialkylsulfamoyl-, Carbamoyl-, Alkylcarbamoyl-, Dialkylcarbamoyl-, Phenylcarbamoyl-, Diphenylcarbamoyl-, Pyridylcarbamoyl-, Dipyridylcarbamoyl-, Benzyl-, Alkanoyl-, Benzoyl-, Alkoxycarbonyl-, Phenoxy-, Alkanoyloxy-, Benzoyloxy-, Alkanoylamino-, Benzoylamino-, Phenyl-, Phenoxy- oder Phenylthiogruppe bedeutet, X ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder eine Imino-, Alkylimino-, Phenylimino-, Benzylimino-, Sulfinyl-, Sulfonyl-, Carbonyl-, Carbonylmethylen-, Methylen-, Carbonylvinylen oder Vinylencarbonylgruppe oder eine Valenzbindung oder einen unverzweigten Alkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen bedeutet und Ar einen Phenyl-, Naphthyl-, Pyridyl-, Chir:olyl-, Isochinolyl-, Thienyl-, Benzothienyl-, Thieno 3,2-b thien-2-yl- oder Thieno 2,3-b thien-2-ylrest bedeutet, welche Reste entweder unsubstituiert sein können oder einen oder mehrere Substituenten tragen können, welche ausgewählt werden unter den Halogenatomen oder den Resten Alkyl, Alkoxy, Alkylthio, Trifluormethyl, Amino, Alkylamino, Dialkylamino, Hydroxy, Cyan, Carboxy, Alkylsulfinyl, Alkylsulfonyl, Sulfamoyl, Alkylsulfamoyl, Dialkylsulfamoyl, Carbamoyl, Alkylcarbamoyl, Dialkylcarbamoyl, Phenylcarbamoyl, Diphenylcarbamoyl, Pyridylcarbamoyl, Dipyridylcarbamoyl, Benzyl, Alkanoyl, Benzoyl, Alkoxycarbonyl, Phenoxy-, Alkanoyloxy, Benzoyloxy, Alkanoylamino, Benzoylamino, wobei die Alkylreste oder Alkylanteile 1 bis 4 Kohlenstoffatome in gerader oder verzweigter Kette enthalten und die Erfindung die racemischen Produkte, die Enantiomeren, die auf das Vorhandensein eines asymmetrischen Kohlenstoffatoms in 3-Stellung des Pyrrolothiazolringes zurückzuführen sind, und die Gemische dieser Enantiomeren sowie ihre Additionssalze mit pharmazeutisch verwendbaren Säuren umfaßt, **dadurch gekennzeichnet**, daß A = ein Amin der allgemeinen Formel



worin R, X und Ar wie oben definiert sind, mit einer racemischen oder optisch aktiven Säure der Formel

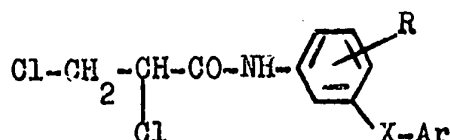


oder einem reaktionsfähigen Derivat dieser Säure umgesetzt wird, das erhaltene Produkt isoliert und gegebenenfalls in ein pharmazeutisch verträgliches Salz umgewandelt wird, oder daß B = das Reaktionsprodukt von p-Toluensulfonylchlorid, Triethylamin und der Säure der Formel



(V),

worin das Symbol x das Vorzeichen (+), das Vorzeichen (−) oder das Vorzeichen ($\pm$) bedeutet, je nachdem, ob man das rechtsdrehende, das linksdrehende oder das racemische Produkt einsetzt, mit dem Reaktionsprodukt von Triethylamin und einem Produkt der allgemeinen Formel



(VIII),

worin die Symbole wie oben definiert sind, umgesetzt wird, das erhaltene Produkt isoliert wird und gegebenenfalls in ein pharmazeutisch verwendbares Salz umgewandelt wird.

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung neuer 1H, 3H-Pyrrolo [1,2-c] thiazolderivate, die als aktive Substanz in Arzneimitteln zur Behandlung von Asthma oder Bronchitis u. ä. eingesetzt werden.

Charakteristik des bekannten Standes der Technik

Aus der europäischen Patentschrift 115979 ist ein Verfahren zur Herstellung von Pyrrolothiazolderivaten bekannt. Die nach diesem Verfahren hergestellten Verbindungen zeigen aber nur eine geringe inhibierende Wirkung bei ihrem Einsatz in Arzneimitteln für die Behandlung von asthmatischen Krankheiten.

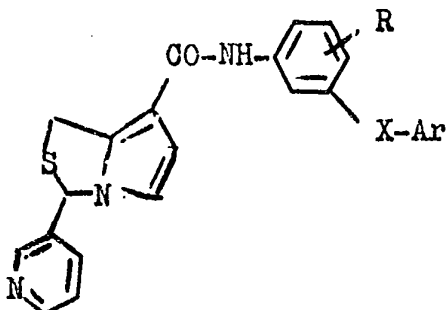
Ziel der Erfindung

Ziel der Erfindung ist es, Verbindungen zu finden, die als Wirkstoff in Arzneimitteln zur Behandlung von allergischen Reaktionen einen guten therapeutischen Effekt bewirken.

Darlegung des Wesens der Erfindung

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, ein Verfahren zur Herstellung von neuen 1H, 3H-Pyrrolo [1,2-c]-thiazolderivaten zu schaffen, das einfach in seiner Durchführung ist und die gewünschte Verbindung in guter Ausbeute ergibt.

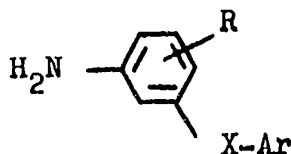
Erfindungsgemäß wird die Aufgabe dadurch gelöst, daß zur Herstellung der neuen 1H, 3H-Pyrrolo [1,2-c]thiazolderivate der allgemeinen Formel



(II),

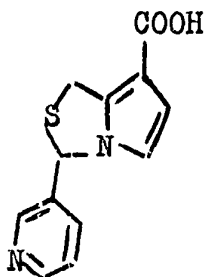
worin R ein Wasserstoff- oder Halogenatom oder eine Alkyl-, Alkoxy-, Alkylthio-, Trifluormethyl-, Amino-, Alkylamino-, Dialkylamino-, Hydroxy-, Cyan-, Carboxy-, Alkylsulfinyl-, Alkylsulfonyl-, Sulfoamoyl-, Alkylsulfamoyl-, Dialkylsulfamoyl-, Carbamoyl-, Alkylcarbamoyl-, Dialkylcarbamoyl-, Phenylcarbamoyl-, Diphenylcarbamoyl-, Pyridylcarbamoyl-, Dipyridylcarbamoyl-, Benzyl-, Alkylcarbonyl-, Benzoyl-, Alkoxy-carbonyl-, Phenoxy-carbonyl-, Alkoxy-carbonyloxy-, Benzoyloxy-, Alkoxy-carbonylamino-, Benzoylamino-, Phenyl-, Phenoxy- oder Phenylthiogruppe bedeutet, X ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder eine Imino-, Alkylimino-, Phenylimino-, Benzylimino-, Sulfinyl-, Sulfonyl-, Carbonyl-, Carbonylmethylen-, Methylencarbonyl-, Carbonylvinylen- oder Vinylencarbonylgruppe oder eine Valenzbindung oder einen verzweigten Alkylrest mit 1–4 Kohlenstoffatomen bedeutet und Ar einen Phenyl-, Naphtyl-, Pyridyl-, Chinolyl-, Isochinolyl-, Thienyl-, Benzothienyl-, Thieno[3,2-b]thien-2-yl- oder Thieno[2,3-b]thien-2-ylrest bedeutet, welche Reste unsubstituiert sein können oder einen oder

mehrere Substituenten tragen können, die aus der Gruppe der Halogenatome oder der Alkyl-, Alkoxy-, Alkylthio-, Trifluormethyl-, Amino-, Alkylamino-, Dialkylamino-, Hydroxy-, Cyan-, Carboxy-, Alkylsulfinyl-, Alkylsulfonyl-, Sulfamoyl-, Alkylsulfamoyl-, Dialkylsulfamoyl-, Carbamoyl-, Alkylcarbamoyl-, Dialkylcarbamoyl-, Phenylcarbamoyl-, Diphenylcarbamoyl-, Pyridylcarbamoyl-, Dipyridylcarbamoyl-, Benzyl-, Alkylcarbonyl-, Benzoyl-, Alkoxy-carbonyl-, Phenoxy-carbonyl-, Alkylcarbonyloxy-, Benzoyloxy-, Alkylcarbonylamino-, Benzoylamino-gruppen ausgewählt werden, wobei die Alkylreste oder Alkylanteile 1-4 Kohlenstoffatome in gerader oder verzweigter Kette enthalten können ein Amin der allgemeinen Formel



(II)

worin R, X und Ar wie oben definiert sind, mit einer Säure der Formel



(III)

oder einem reaktionsfähigen Derivat dieser Säure umgesetzt werden.

Es ist allerdings besonders vorteilhaft, die Säure der Formel (III) in einer aktivierten Form, z. B. als Säurechlorid zu verwenden oder sie vor der Reaktion mit dem Amin der allgemeinen Formel (II) mit N,N'-Carbonyl-diimidazol oder einem Alkylchlorformiat umzusetzen.

Allgemein wird es vorgezogen, das Säurechlorid zu verwenden und die Reaktion in einem organischen Lösungsmittel wie Chloroform, Methylenchlorid oder Dioxan bei einer Temperatur zwischen 0°C und der Rückflußtemperatur des Reaktionsgemisches in Gegenwart eines Säureakzeptors wie Triethylamin durchzuführen. Die Erfindung bezieht sich auch auf racemische Produkte, die auf das Vorhandensein eines asymmetrischen Kohlenstoffatoms in 3-Stellung des Pyrrolothiazolrings zurückzuführenden Enantiomeren und die Gemische dieser Enantiomeren sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Salze. Die racemische Säure der Formel (III) kann nach dem Verfahren der in der europäischen Patentschrift 0 115 979 beschriebenen Methode dargestellt werden.

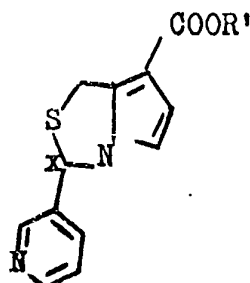
Die Amine der allgemeinen Formel (II) können durch direkte Anwendung oder Modifizierung von in der Literatur beschriebenen Methoden dargestellt werden.

Das Vorhandensein eines asymmetrischen Kohlenstoffatoms in 3-Stellung des Pyrrolo[1,2-c]thiazolrings bewirkt, daß die erfindungsgemäßen Produkte der allgemeinen Formel (I) in racemischer Form oder als Enantiomere vorliegen können. Im allgemeinen führt das oben beschriebene Verfahren zu racemischen Produkten, es versteht sich jedoch, daß man direkt die entsprechenden Enantiomeren erhalten kann, wenn man das Verfahren mit einer optisch aktiven Säure der Formel (III) durchführt.

Die optisch aktive Säure der Formel (III) kann nach einem der nachfolgenden Verfahren dargestellt werden.

Verfahren A

Ein optisch aktiver Ester der allgemeinen Formel

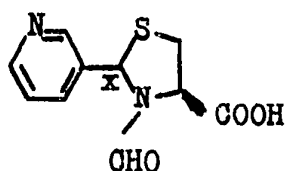


(IV)

worin R' einen verzweigten oder unverzweigten Alkylrest mit 1-4 Kohlenstoffatomen bedeutet und das Symbol x das Zeichen (+) oder (-) bedeutet, abhängig davon, ob das verwendete Produkt rechts- oder linksdrehend ist, wird verseift.

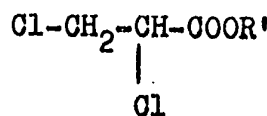
Allgemein erfolgt die Verseifung nach irgendeiner dem Fachmann bekannten milden Methode zur Umwandlung eines Esters in die Säure ohne Racemisierung der im Molekül vorhandenen chiralen Zentren. Es ist besonders vorteilhaft, die Verseifung in einem Alkalimetallhydroxid wie Natriumhydroxid oder Kaliumhydroxid bei einer Temperatur zwischen 20 und 50°C durchzuführen.

Der Ester der allgemeinen Formel (IV) kann durch Umsetzung des Reaktionsproduktes von p-Toluensulfonylchlorid, Triethylamin und der Säure der Formel



(V),

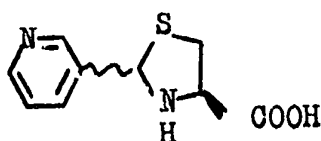
worin das Symbol x dieselbe Bedeutung wie in dem entsprechenden oben definierten Ester (IV) hat, mit dem Reaktionsprodukt aus Triethylamin und einem 2,3-Dichlor-propionsäurealkylester der allgemeinen Formel



(VI),

worin R' wie oben definiert ist, in einem organischen Lösungsmittel wie 1,2-Dichlor-ethan oder Methylenchlorid bei einer Temperatur zwischen 20°C und der Rückflußtemperatur des Reaktionsgemisches erhalten werden.

Die Säure der allgemeinen Formel (V) kann durch Reaktion eines Gemisches von Ameisensäure und Acetanhydrid mit einer Säure der Formel



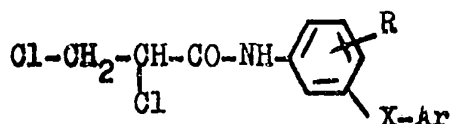
(VII)

und anschließende Trennung der rechts- und linksdrehenden Form nach herkömmlichen Methoden, z. B. durch Umkristallisation und/oder Bildung von Salzen mit optisch aktiven Basen wie 1'-Methylenbenzylamin, Trennung dieser Salze und Freisetzung der entsprechenden Säure erhalten werden.

Verfahren B

Die Enantiomeren der Säure der Formel (III) werden nach irgendeiner, dem Fachmann bekannten, Methode getrennt, insbesondere durch Salzbildung mit einer optisch aktiven Base wie den optisch aktiven Formen von 1'-Methylenbenzylamin, Umkristallisation des erhaltenen Salzes und Zersetzung desselben durch eine Säure wie Salzsäure.

Erfindungsgemäß können die Produkte der allgemeinen Formel (I), rechtsdrehend, linksdrehend oder racemisch, auch durch Umsetzung des Reaktionsproduktes von p-Toluensulfonylchlorid, Triethylamin und der entsprechenden rechtsdrehenden, linksdrehenden oder racemischen Säure der Formel (V) mit dem Reaktionsprodukt von Triethylamin und einer Verbindung der allgemeinen Formel



(VIII),

worin die Symbole wie oben definiert sind, dargestellt werden.

Allgemein wird in einem organischen Lösungsmittel wie 1,2-Dichlor-ethan oder Methylenchlorid bei einer Temperatur zwischen 20°C und der Rückflußtemperatur des Reaktionsgemisches gearbeitet.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel (VIII) können durch direkte Anwendung oder Modifizierung von in der Literatur bekannte Methoden dargestellt werden, speziell durch Reaktion von 2,3-Dichlor-propionylchlorid mit einem wie oben definierten Amin der allgemeinen Formel (II) in Toluol bei einer Temperatur zwischen 20°C und der Rückflußtemperatur des Reaktionsgemisches.

Für den Fachmann versteht es sich, daß es für die Durchführung der beschriebenen Verfahren bei bestimmten Resten Ar und R der verschiedenen eingesetzten Produkte notwendig sein kann, Schutzgruppen einzuführen. Die Schutzgruppe kann anschließend an einem geeigneten Punkt der Synthese abgespalten werden. So kann, wenn in dem Rest Ar und/oder R eine Amino- oder Alkylaminogruppe vorhanden ist, diese z. B. durch eine tert-Butoxycarbonylgruppe geschützt werden, welche dann nach der Reaktion in einer wäßrigen Säure, z. B. in wäßriger Salzsäure oder besser in einer Lösung von Chlorwasserstoff in Essigsäure abgespalten wird. Wenn im Rest Ar und/oder R eine Hydroxygruppe vorhanden ist, kann diese vorteilhaft als Tetrahydropyranyloxy- oder als Methoxymethoxygruppe geschützt werden und nach der Reaktion durch Hydrolyse wieder freigesetzt werden. Wenn in dem Rest Ar und/oder R eine Carboxyfunktion vorhanden ist, kann diese vorteilhaft als Alkylester geschützt werden, der nach herkömmlichen Methoden zur entsprechenden Säure verseift werden kann.

Die neuen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) können durch Reaktion mit einer Säure in einem organischen Lösungsmittel wie einem Alkohol, einem Keton, einem Ether oder in einem chlorhaltigen Lösungsmittel in ein Additionssalz mit einer Säure übergeführt werden. Im allgemeinen fällt das Salz nach Einengen der Lösung aus, es wird abfiltriert oder dekantiert.

Die neuen Verbindungen der allgemeinen Formel (I), die eine Säurefunktion enthalten, können in Metallsalze oder Additionssalze mit stickstoffhaltigen Basen überführt werden, wobei jede dem Fachmann bekannte Methode der Salzbildung ohne Veränderung des Rests des Moleküls angewendet werden kann.

Wenn in der vorliegenden Beschreibung ein bestimmtes Produkt mit seinem chemischen Namen genannt wird, ohne daß das Isomer besonders spezifiziert wird, ist immer das entsprechende racemische Produkt gemeint.

Die erfindungsgemäßen neuen Produkte sowie ihre Additionssalze haben bei geringer Toxizität interessante pharmakologische Eigenschaften. Bei Inhibitorkonzentrationen (Cl_{50}) zwischen 1 und 1000 nM erweisen sie sich als aktiv im Antagonismustest der

Bildung von [³H]-1-O-Octadecyl-2-O-acetyl-3-ns-glycerophosphorylcholin (tritierte PAF-Acether) an ihren Rezeptorplätzen der Blutplättchen nach folgender Technik.

a) Herstellung von gewaschenen Kaninchenblutplättchen

Männliche Neuseeland-Kaninchen (Hybrid HY 2000) mit einem Gewicht von etwa 2,5 kg werden an der Ohrarterie punktiert. Das Blut wird in einem Gemisch von Citronensäure (1,9 mM), Trinatriumcitrat (9 mM), Mononatriumphosphat (1,75 mM) und Dextrose (5,6 mM) aufgefangen. Das Blut wird 20 Minuten bei 15°C mit 120 g zentrifugiert. Man erhält so blutplättchenreiches Plasma (PRP). Dieses Plasma wird 15 Minuten bei 15°C mit 1000 g zentrifugiert. Der so erhaltene aus Blutplättchen bestehende Bodensatz wird das erste Mal mit einer modifizierten Tyrode-Lösung, die 0,35% Rinderalbumin, 2 mM/l MgCl₂ und 0,2 mM/l EGTA enthält, gewaschen, danach mit einer Tyrode-Lösung ohne EGTA. Die Blutplättchen werden dann in einem Testpuffer (Puffer A) mit folgender Zusammensetzung suspendiert: NaCl (140 mM), KCl (2,7 mM), NaH₂PO₄ (0,4 mM), MgCl₂ (2 mM), NaHCO₃ (12 mM), Tris-HCl-Puffer (10 mM), Dextrose (6,2 mM) und Rinderalbumin (0,25%). Die Endkonzentration der Suspension wird auf $4 \cdot 10^8$ Blutplättchen/cm³ in diesem Puffer eingestellt.

b) Durchführung des eigentlichen Tests

In ein Reagenzglas von 5 cm³ werden nacheinander der oben beschriebene Puffer A, das zu untersuchende Produkt, der tritierte PAF-Acether (0,5 nMol; spezifische Aktivität 80 Ci/mMol) und die wie oben beschrieben erhaltenen Blutplättchen ($0,5 \cdot 10^8$ Blutplättchen) gegeben, so daß ein Gesamtvolumen von 0,5 cm³ erhalten wird, und das Gemisch eine Stunde bei 20°C inkubiert. Dann werden 2 cm³ auf 4°C gekühlter Puffer A zugegeben, der Inhalt des Reagenzglases über ein Filter Whatmann GF/C filtriert und das Reagenzglas sehr rasch dreimal mit 2 cm³ auf 4°C gekühltem Puffer A gespült. Das Filter wird getrocknet und in einen Kolben mit 4,5 cm³ Szintillationsflüssigkeit Ready Solv. MP (N. D. Beckmann) gegeben und die Radioaktivität mit einem Universalzähler Rack Beta 1218 LKB gemessen. So wird die gebundene Gesamtradioaktivität gemessen. Die spezifische Bindung von tritiiertem PAF-Acether wird bestimmt, indem von der gebundenen Gesamtradioaktivität die Restradioaktivität auf dem Filter nach Zugabe von 10 µMol N-(3-Methoxyphenyl)-3-(pyrid-3-yl)-1H,3H-pyrrolo[1,2-c]thiazol-7-carbamid abgezogen wird. Für jedes zu untersuchende Produkt wird der Versuch dreimal mit wachsenden Konzentrationen zwischen 10^{-10} und 10^{-4} M wiederholt. Für jedes Produkt wird graphisch die Cl₅₀ aus dem log Probit der Inhibitionskurve bestimmt.

Es ist bekannt, daß PAF-Acether bei einer großen Zahl von Krankheiten und Störungen wie allergischen Reaktionen (Asthma oder Bronchitis) oder entzündlichen Reaktionen der Magen- oder Darmschleimhaut verschiedenen Ursprungs beteiligt ist, speziell bei entzündlichen Reaktionen auf Grund von Strahleneinwirkungen und Endotoxinschocks sowie bei Beschwerden auf Grund von Blutplättchenaggregation. Der im Laufe dieser Störungen freigesetzte PAF-Acether bindet sich an die spezifischen Rezeptoren dieses Vermittlers. Der oben beschriebene Bindungstest an die Rezeptoren der Blutplättchen ist eines der möglichen experimentellen Modelle zur Untersuchung der Fähigkeit der Produkte, sich an diese Rezeptoren zu binden.

Die erfindungsgemäß hergestellten Verbindungen verdrängen in Arzneimitteln den PAF-Acether von seinen Bindungsplätzen. Sie treten so mit diesem in Konkurrenz und wirken ihm entgegen. Daher ist es absehbar, daß die Produkte gemäß der Erfindung einen therapeutischen Wert bei der Behandlung der obengenannten Krankheit und Zustände haben.

Aus der europäischen Patentschrift 0 115 979 sind bereits Pyrrolothiazole bekannt, die eine gewisse inhibierende Wirkung gegenüber PAF-Acether haben, jedoch binden sich die Produkte gemäß der vorliegenden Erfindung bei viel niedrigeren Dosen an die Rezeptoren der Blutplättchen und sind daher geeigneter, die Wirkung von PAF-Acether zu inhibieren.

Außerdem besitzen die erfindungsgemäßen Produkte eine geringe Toxizität. Ihre LD₅₀ liegt allgemein zwischen 300 und 900 mg/kg oral bei Mäusen.

Von speziellem Interesse sind die Produkte der allgemeinen Formel (I), worin R ein Wasserstoff- oder Halogenatom oder eine Akoxy- oder Dialkylaminogruppe bedeutet, X ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder eine Imino-, Carbonyl-, Carbonylmethylen-, Vinylencarbonyl-, oder Methylengruppe bedeutet, Ar einen Phenyl-, Naphthyl-, Pyridyl-, Thien-2-ylrest bedeutet, welche Reste unsubstituiert sein können oder durch ein Halogenatom, einen Alkyl-, Alkoxy-, Dialkylamino-, Carboxy- oder Alkoxy-carbonylrest substituiert sein können, wobei die Alkylreste oder Alkylbestandteile 1–4 Kohlenstoffatome in gerade oder verzweigter Kette enthalten und die betreffenden Produkte racemisch sind oder Enantiomere auf Grund des Vorhandenseins eines asymmetrischen Kohlenstoffatoms in 3-Stellung des Pyrrolothiazolrings oder Gemische dieser Enantiomeren.

Besonders interessant sind Produkte der allgemeinen Formel (I), worin R ein Wasserstoffatom bedeutet, X ein Sauerstoffatom oder eine Carbonylgruppe bedeutet und Ar einen Phenyl- oder Pyridylrest bedeutet, welche Reste unsubstituiert sein können oder durch ein Halogenatom oder einen Alkyl- oder Alkoxyrest substituiert sein können, wobei die Alkylreste oder Alkylbestandteile 1–4 Kohlenstoffatome in gerader oder verzweigter Kette enthalten und die betreffenden Produkte racemisch sind oder Enantiomere auf Grund des Vorhandenseins eines asymmetrischen Kohlenstoffatoms in 3-Stellung des Pyrrolothiazolrings oder Gemische dieser Enantiomeren.

Von ganz speziellem Interesse sind die folgenden Produkte:

(+)-N-(3-Benzoyl-phenyl)-3-(pyrid-3-yl)-1H,3H-pyrrolo[1,2-c]thiazol-7-carbamid;

N-(3-Benzoyl-phenyl)-3-(pyrid-3-yl)-1H,3H-pyrrolo[1,2-c]thiazol-7-carbamid;

N-(3-Phenoxy-phenyl)-3-(pyrid-3-yl)-1H,3H-pyrrolo[1,2-c]thiazol-7-carbamid;

N-[3-(2-Methyl-phenoxy)phenyl]-3-(pyrid-3-yl)-1H,3H-pyrrolo[1,2-c]thiazol-7-carbamid;

N-[3-(Pyrid-3-yloxy)phenyl]-3-(pyrid-3-yl)-1H,3H-pyrrolo[1,2-c]thiazol-7-carbamid;

N-[3-(3-Methyl-phenoxy)phenyl]-3-(pyrid-3-yl)-1H,3H-pyrrolo[1,2-c]thiazol-7-carbamid;

N-[3-(3-Methyl-benzoyl)phenyl]-3-(pyrid-3-yl)-1H,3H-pyrrolo[1,2-c]thiazol-7-carbamid;

N-[3-(4-Chlor-phenoxy)phenyl]-3-(pyrid-3-yl)-1H,3H-pyrrolo[1,2-c]thiazol-7-carbamid;

N-(3-Nicotinoyl-phenyl)-3-(pyrid-3-yl)-1H,3H-pyrrolo[1,2-c]thiazol-7-carbamid.

Allgemein sind diejenigen erfindungsgemäßen Produkte am interessantesten, die als Racemate vorliegen, sowie die rechtsdrehenden optischen Isomeren

Zur therapeutischen Anwendung kann man die neuen Produkte der allgemeinen Formel (I) entweder als solche oder gegebenenfalls als pharmazeutisch verwendbare, d. h. in den angewendeten Dosen nichttoxische Salze verwenden.

Als pharmazeutisch verwendbare Salze können genannt werden die Additionssalze mit Mineralsäuren, wie Hydrochloride, Sulfate, Nitrate, Phosphate, oder mit organischen Säuren, wie Acetate, Propionate, Succinate, Benzoate, Fumarate, Maleate, Methansulfonate, Isothionate, Theohyllinacetate, Salicylate, Phenolphthaleinate, Methylene-bis-β-oxynaphthoate oder Substitutionsderivate dieser Verbindungen. Sofern sie existieren können, seien noch die Salze mit Alkalimetallen, wie Natrium-,

Kalium- oder Lithiumsalze, mit Erdalkalimetallen, wie Calcium- oder Magnesiumsalze und Additionssalze mit organischen Basen, wie Salze mit Ethanolamin oder Lysin genannt.

Ausführungsbeispiel

Die nachfolgenden Beispiele, die nicht als Einschränkung zu verstehen sind, zeigen, wie die Erfindung in die Praxis umgesetzt werden kann.

Beispiel 1

Zu einer auf etwa 60°C erhitzten Lösung von 2,8 g 3-Phenoxyanilin und 3,05 g Triethylamin in 100 cm³ Dioxan werden innerhalb von 5 Minuten bei einer Temperatur zwischen 60 und 68°C 4,5 g 7-Chlorformyl-3-(pyrid-3-yl)-1H,3H-pyrrolo[1,2-c]thiazol-hydrochlorid zugegeben. Die erhaltene Suspension wird unter Rühren auf eine Temperatur von etwa 100°C für 6 Stunden und 15 Minuten gebracht und dann 16 Stunden bei einer Temperatur von etwa 20°C gerührt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum (20 mm Hg; 2,7 kPa) abgedampft bei einer Temperatur von etwa 60°C. Der Rückstand wird in 250 cm³ Methylenchlorid gelöst und die erhaltene Lösung zweimal mit insgesamt 200 cm³ destilliertem Wasser, zweimal mit insgesamt 200 cm³ 4N wäßriger Natronlauge und zweimal mit insgesamt 200 cm³ destilliertem Wasser gewaschen, dann über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet, 0,5 g Aktivkohle zugegeben, filtriert und im Vakuum (20 mm Hg; 2,7 kPa) bei etwa 50°C zur Trockne eingedampft. Man erhält 6,7 g Rohprodukt. Das Produkt wird in 25 cm³ siedendem Isopropylalkohol gelöst. Der erhaltenen Lösung werden 0,5 g Aktivkohle zugesetzt und die Lösung heiß filtriert. Das Filtrat wird 3 Stunden auf eine Temperatur von etwa 4°C abgekühlt. Die ausgefallenen Kristalle werden abfiltriert, viermal mit insgesamt 20 cm³ Isopropylalkohol und dann dreimal mit insgesamt 75 cm³ Diethylether gewaschen und dann im Vakuum (20 mm Hg; 2,7 kPa) bei einer Temperatur um 20°C in Gegenwart von Kaliumhydroxidplättchen getrocknet. Man erhält 2,1 g N-(3-Phenoxy-phenyl)-3-(pyrid-3-yl)-1H,3H-pyrrolo[1,2-c]thiazol-7-carbamid als cremefarbene Kristalle vom F. 144°C.

3-Phenoxy-anilin kann nach der von F. Ullmann und P. Sponagel, Annalen, 350, 83 (1906) beschriebenen Methode dargestellt werden.

7-Chlorformyl-3-(pyrid-3-yl)-1H,3H-pyrrolo[1,2-c]thiazol-hydrochlorid wird nach der in der europäischen Patentschrift 0115979 beschriebenen Methode dargestellt.

Beispiel 2

Zu einer Lösung von 16,1 g 3-Amino-benzophenon und 16,5 g Triethylamin in 420 cm³ Dioxan, die auf etwa 60°C erhitzt ist, werden innerhalb 5 Minuten bei einer Temperatur zwischen 60 und 72°C 24,5 g des Säurechlorid-hydrochlorids zugegeben, das aus (+)-3-(Pyrid-3-yl)-1H,3H-pyrrolo[1,2-c]thiazol-7-carbonsäure dargestellt wurde. Die erhaltene Suspension wird unter Rühren 6 Stunden und 30 Minuten auf eine Temperatur von etwa 100°C erhitzt und dann bei einer Temperatur von etwa 20°C 16 Stunden gerührt. Das Lösungsmittel wird bei einer Temperatur von etwa 60°C im Vakuum (20 mm Hg; 2,7 kPa) abgedampft. Der Rückstand wird in 750 cm³ Ethylacetat gelöst. Die erhaltene Lösung wird dreimal mit insgesamt 800 cm³ destilliertem Wasser, zweimal mit insgesamt 600 cm³ einer gesättigten wäßrigen Lösung von Natriumhydrogencarbonat und zweimal mit insgesamt 600 cm³ destilliertem Wasser gewaschen, dann über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet, 0,5 g Aktivkohle zugegeben, filtriert und im Vakuum (20 mm Hg; 2,7 kPa) zur Trockne eingedampft bei einer Temperatur von etwa 60°C. Man erhält 36 g Rohprodukt, das in 200 cm³ eines siedenden Gemisches von Ethanol und Wasser (85:15 Volumen) gelöst wird. Die erhaltene Lösung wird mit 0,5 g Aktivkohle versetzt und heiß filtriert. Das Filtrat wird 3 Stunden auf eine Temperatur von etwa 20°C abgekühlt. Die ausgefallenen Kristalle werden abfiltriert, dreimal mit insgesamt 75 cm³ eines Gemisches von Ethanol und Wasser (85:15 Volumen) und viermal mit insgesamt 200 cm³ Diethylether gewaschen und dann im Vakuum (20 mm Hg; 2,7 kPa) bei einer Temperatur von etwa 20°C in Gegenwart von Kaliumhydroxidplättchen getrocknet. Man erhält 20,7 g (+)-N-(3-Benzoyl-phenyl)-3-(pyrid-3-yl)-1H,3H-pyrrolo[1,2-c]thiazol-7-carbamid als Hydrat in Form cremefarbener Kristalle, F. 109°C.

$[\alpha]_D^{20} = +87,5^\circ \pm 1^\circ$ (c = 1,02; Dimethylformamid)

Das Säurechlorid-hydrochlorid der (+)-3-(Pyrid-3-yl)-1H,3H-pyrrolo[1,2-c]thiazol-7-carbonsäure wird folgendermaßen dargestellt. Eine Suspension von 20,9 g (+)-3-(Pyrid-3-yl)-1H,3H-pyrrolo[1,2-c]thiazol-7-carbonsäure in einem Gemisch von 52,1 g Thionylchlorid, 0,1 cm³ Dimethylformamid und 290 cm³ 1,2-Dichlor-ethan wird 3 Stunden auf eine Temperatur von etwa 80°C erhitzt. Nach Abkühlung auf eine Temperatur von etwa 20°C werden die Kristalle abfiltriert, dreimal mit insgesamt 150 cm³ 1,2-Dichlor-ethan und dreimal mit insgesamt 150 cm³ Diethylether gewaschen und dann im Vakuum (20 mm Hg; 2,7 kPa) bei einer Temperatur von etwa 20°C getrocknet. Man erhält 24,5 g (+)-3-(Pyrid-3-yl)-1H,3H-pyrrolo[1,2-c]thiazol-7-carbonsäurechlorid-hydrochlorid als cremefarbene Kristalle, F. 175°C.

(+)-3-(Pyrid-3-yl)-1H,3H-pyrrolo[1,2-c]thiazol-7-carbonsäure kann nach einem der beiden folgenden Verfahren erhalten werden.

Verfahren A

Bei einer Temperatur von etwa 40°C wird eine Lösung von 19,5 g (+)-3-(Pyrid-3-yl)-1H,3H-pyrrolo[1,2-c]thiazol-7-carbonsäureethylester und 11,9 g Kaliumhydroxidplättchen in einem Gemisch von 70 cm³ Ethanol und 70 cm³ destilliertem Wasser 14 Stunden erhitzt. Das Lösungsmittel wird bei einer Temperatur von etwa 40°C im Vakuum (20 mm Hg; 2,7 kPa) abgedampft. Der Rückstand wird in 200 cm³ destilliertem Wasser gelöst, die Lösung durch Zugabe von 250 cm³ einer 1N wäßrigen Salzsäure auf einen pH-Wert von etwa 4 gebracht und bei einer Temperatur von etwa 20°C 1 Stunde gerührt. Die ausgefallenen Kristalle werden abfiltriert, fünfmal mit insgesamt 250 cm³ destilliertem Wasser gewaschen, fünfmal mit insgesamt 150 cm³ Ethanol und dreimal mit insgesamt 90 cm³ Diethylether gewaschen und dann im Vakuum (20 mm Hg; 2,7 kPa) bei einer Temperatur von etwa 20°C in Gegenwart von Kaliumhydroxidplättchen getrocknet. Man erhält 14,1 g Rohprodukt, F. 210°C. Das Produkt wird in 420 cm³ siedendem Ethanol gelöst, die erhaltene Lösung mit 0,5 g Aktivkohle versetzt und heiß filtriert. Das Filtrat wird 16 Stunden auf eine Temperatur von etwa 4°C gekühlt. Die ausgefallenen Kristalle werden abfiltriert, dreimal mit insgesamt 90 cm³ Ethanol und dreimal mit insgesamt 150 cm³ Diethylether gewaschen und im Vakuum (20 mm Hg; 2,7 kPa) bei einer Temperatur von etwa 20°C getrocknet. Man erhält 10,3 g (+)-3-(Pyrid-3-yl)-1H,3H-pyrrolo[1,2-c]thiazol-7-carbonsäure als cremefarbene Kristalle, F. 210°C.

$[\alpha]_D^{20} = +163^\circ \pm 1,6^\circ$ (c = 1,08; 1N NaOH).

(+)-(Pyrid-3-yl)-1H,3H-pyrrolo[1,2-c]thiazol-7-carbonsäureethylester kann folgendermaßen dargestellt werden. Zu einer Suspension von 23,8 g N-Formyl-2-(pyrid-3-yl)-thiazolidin-4-carbonsäure (2R, 4R) in 90 cm³ 1,2-Dichlorethan werden innerhalb von 2 Minuten bei einer Temperatur von 20–27°C 11,2 g Triethylamin zugegeben. Die erhaltene Suspension wird bei einer Temperatur von etwa 20°C 1 Stunde gerührt und die erhaltene Lösung innerhalb von 50 Minuten bei einer Temperatur von etwa 20°C zu einer Lösung von 21 g p-Toluensulfonylchlorid in 110 cm³ 1,2-Dichlorethan zugegeben. Man erhält eine trübe Lösung (Lösung A). Daneben gibt man innerhalb von 15 Minuten bei einer Temperatur zwischen 20 und 30°C 33,4 g Triethylamin zu einer Lösung von 18,6 g 2,3-Dichlorpropionsäureethylester in 100 cm³ 1,2-Dichlorethan zu. Zu der erhaltenen Suspension (Suspension B), die bei einer Temperatur von etwa 20°C 50 Minuten gerührt wird, wird innerhalb von 50 Minuten bei einer Temperatur zwischen 20 und 36°C die vorher hergestellte Lösung A zugegeben. Die erhaltene Suspension wird 1 Stunde und 40 Minuten bei einer Temperatur von etwa 40°C und anschließend 20 Minuten bei einer Temperatur von etwa 60°C gerührt. Nach Abkühlung auf eine Temperatur von etwa 20°C werden zu der Suspension 100 cm³ destilliertes Wasser zugegeben. Die organische Phase wird abgetrennt, dreimal mit insgesamt 300 cm³ destilliertem Wasser, zweimal mit insgesamt 300 cm³ einer gesättigten wäßrigen Lösung von Natriumhydrogencarbonat und zweimal mit insgesamt 300 cm³ destilliertem Wasser gewaschen, über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet, mit 0,5 g Aktivkohle versetzt, filtriert und bei einer Temperatur von etwa 60°C im Vakuum (20 mm Hg; 2,7 kPa) zur Trockne eingedampft. Man erhält 25,6 g Rohprodukt, das in 250 cm³ Ethylacetat gelöst wird. Die erhaltene Lösung wird dreimal mit insgesamt 300 cm³ 2 N wäßriger Salzsäure extrahiert. Die wäßrigen Extrakte werden vereinigt, mit 250 cm³ Ethylacetat gewaschen und durch Zugabe von Natriumhydrogencarbonat auf einen pH-Wert von etwa 8 gebracht. Die erhaltene Suspension wird zuerst mit einem Gemisch von 250 cm³ Diethylether und 250 cm³ Ethylacetat und dann dreimal mit insgesamt 450 cm³ Ethylacetat extrahiert. Die organischen Extrakte werden vereinigt, zweimal mit insgesamt 300 cm³ destilliertem Wasser gewaschen, über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet, mit 0,5 g Aktivkohle versetzt, filtriert, mit 30 g Kieselerde (0,020 bis 0,045 mm) versetzt, filtriert und im Vakuum (20 mm Hg; 2,7 kPa) bei einer Temperatur von etwa 60°C zur Trockne eingedampft. Man erhält 19,6 g (+)-3-(Pyrid-3-yl)-1H,3H-pyrrolo[1,2-c]thiazol-7-carbonsäureethylester als orangefarbenes Öl. $R_f = 0,5$ (Dünnschichtchromatographie an Kieselgel; Elutionsmittel Ethylacetat).

$[\alpha]_D^{20} = +115^\circ \pm 1^\circ$ (c = 1,51; Dimethylformamid).

2,3-Dichlorpropionsäureethylester kann nach der in der japanischen Patentschrift 8187531 (CA 95, 203335 [1981])

beschriebenen Methode dargestellt werden.

(2R, 4R)-N-Formyl-2-(pyrid-3-yl)-thiazolidin-4-carbonsäure kann folgendermaßen erhalten werden. Zu 420 cm³ Ameisensäure werden innerhalb von 25 Minuten bei einer Temperatur von etwa 10°C 340 g Acetanhydrid zugegeben. Die erhaltene Lösung wird 30 Minuten bei einer Temperatur von etwa 10°C gerührt und wird dann innerhalb von 50 Minuten bei einer Temperatur von etwa 10°C mit 233 g (2RS, 4R)-2-(Pyrid-3-yl)-thiazolidin-4-carbonsäure versetzt. Die erhaltene Lösung wird 30 Minuten bei einer Temperatur von etwa 10°C und anschließend 16 Stunden bei einer Temperatur von etwa 20°C gerührt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum (20 mm Hg; 2,7 kPa) bei einer Temperatur von etwa 60°C abgedampft. Der erhaltene Rückstand wird in 2600 cm³ siedendem Ethanol suspendiert. Die erhaltene Suspension wird 2 Stunden auf eine Temperatur von etwa 4°C gekühlt. Die ausgefallenen Kristalle werden abfiltriert, zweimal mit insgesamt 530 cm³ auf etwa 4°C gekühltem Ethanol gewaschen und an der Luft getrocknet. Man erhält 245 g Produkt, F. 230°C. 60 g dieses Produktes werden in 540 cm³ 50%igem wäßrigen Ethanol unter Sieden gelöst. Die erhaltene Lösung wird 2 Stunden auf eine Temperatur von etwa 10°C gekühlt. Die ausgefallenen Kristalle werden abfiltriert, dreimal mit insgesamt 300 cm³ Ethanol und dreimal mit insgesamt 450 cm³ Diethylether gewaschen und im Vakuum (20 mm Hg; 2,7 kPa) bei einer Temperatur von etwa 20°C in Gegenwart von Kaliumhydroxidplättchen getrocknet. Man erhält 48,2 g (2R, 4R)-N-Formyl-2-(pyrid-3-yl)-thiazolidin-4-carbonsäure als weiße Kristalle, F. 250°C.

$[\alpha]_D^{20} = +100^\circ \pm 1^\circ$ (c = 1,37; 1 N NaOH).

(2RS, 4R)-2-(pyrid-3-yl)-thiazolidin-4-carbonsäure kann nach A. Banashek und M. I. Shchukina, J. Gen. Chem. USSR, 31, 1374 [1961]; CA 55 24739h (1961) dargestellt werden. Verfahren B. 200 g (+)-3-(Pyrid-3-yl)-1H,3H-pyrrolo[1,2-c]thiazol-7-carbonsäure und 147 g L(-)-1-Phenylethylamin werden in 1000 cm³ siedendem Isopropylalkohol gelöst. Die erhaltene Lösung wird mit 0,5 g Aktivkohle versetzt und heiß filtriert. Das Filtrat wird 16 Stunden auf eine Temperatur von etwa 20°C gekühlt. Die ausgefallenen Kristalle werden abfiltriert, dreimal mit insgesamt 450 cm³ auf etwa 4°C gekühltem Isopropylalkohol und dreimal mit insgesamt 600 cm³ Diethylether gewaschen und im Vakuum (20 mm Hg; 2,7 kPa) bei einer Temperatur von etwa 20°C in Gegenwart von Kaliumhydroxidplättchen getrocknet. Man erhält 134,6 g eines Produkts, das in 500 cm³ siedendem Isopropylalkohol gelöst wird. Die erhaltene Lösung wird mit 0,5 g Aktivkohle versetzt und heiß filtriert. Das Filtrat wird 16 Stunden auf eine Temperatur von etwa 20°C abgekühlt. Die ausgefallenen Kristalle werden abfiltriert, dreimal mit insgesamt 300 cm³ auf eine Temperatur von etwa 4°C gekühltem Isopropylalkohol und zweimal mit insgesamt 400 cm³ Diethylether gewaschen und im Vakuum (20 mm Hg; 2,7 kPa) bei einer Temperatur von etwa 20°C in Gegenwart von Kaliumhydroxidplättchen getrocknet. Man erhält 88,3 g Produkt, das in 500 cm³ siedendem Isopropylalkohol gelöst wird. Die erhaltene Lösung wird heiß filtriert und das Filtrat 16 Stunden auf eine Temperatur von etwa 4°C gekühlt. Die ausgefallenen Kristalle werden abfiltriert, zweimal mit insgesamt 100 cm³ auf eine Temperatur von etwa 4°C gekühltem Isopropylalkohol und dreimal mit insgesamt 300 cm³ Diethylether gewaschen und im Vakuum (20 mm Hg; 2,7 kPa) bei einer Temperatur von etwa 20°C in Gegenwart von Kaliumhydroxidplättchen getrocknet. Man erhält 77,3 g (+)-3-(Pyrid-3-yl)-1H,3H-pyrrolo[1,2-c]thiazol-7-carbonsäure-L(-)-1-phenyl-ethylaminsalz als cremefarbene Kristalle, F. 154°C.

$[\alpha]_D^{20} = +110^\circ \pm 2^\circ$ (c = 1,01; Wasser).

Das Produkt wird in 600 cm³ destilliertem Wasser gelöst bei einer Temperatur von etwa 65°C. Die erhaltene Lösung wird heiß filtriert, auf eine Temperatur von etwa 10°C abgekühlt und bei einer Temperatur von 10–15°C durch Zugabe von konzentrierter Salzsäure auf einen pH-Wert von etwa 3,5 gebracht. Die ausgefallenen Kristalle werden abfiltriert, dreimal mit insgesamt 600 cm³ destilliertem Wasser, zweimal mit insgesamt 160 cm³ Ethanol und zweimal mit insgesamt 200 cm³ Diethylether gewaschen und im Vakuum (20 mm Hg; 2,7 kPa) bei einer Temperatur von etwa 20°C in Gegenwart von Kaliumhydroxidplättchen getrocknet. Man erhält 48 g eines Produkts, das in 100 cm³ siedendem Ethanol gelöst wird. Die erhaltene Lösung wird mit 0,5 g Aktivkohle versetzt und heiß filtriert. Das erhaltene Filtrat wird 2 Stunden auf eine Temperatur von etwa 4°C gekühlt. Die ausgefallenen Kristalle werden abfiltriert, zweimal mit insgesamt 60 cm³ auf eine Temperatur von etwa 4°C gekühltem Ethanol und zweimal mit insgesamt 200 cm³ Diethylether gewaschen und im Vakuum (20 mm Hg; 2,7 kPa) bei einer Temperatur von etwa 20°C in Gegenwart von Kaliumhydroxidplättchen getrocknet. Man erhält 42,5 g (+)-3-(Pyrid-3-yl)-1H,3H-pyrrolo[1,2-c]thiazol-7-carbamid als gelbe Kristalle, F. 210°C.

$[\alpha]_D^{20} = +168^\circ \pm 2^\circ$; (c = 1,02; 1 N NaOH).

($\pm$ -3-(Pyrid-3-yl)-1 H,3H-pyrrolo[1,2-c]thiazol-7-carbonsäure kann nach der in der europäischen Patentschrift 0 115 979 beschriebenen Methode dargestellt werden.

Beispiel 3

Zu einer Suspension von 14,3 g (2R, 4R)-N-Formyl-2-(pyrid-3-yl)-thiazolidin-4-carbonsäure in 60 cm³ 1,2-Dichlor-ethan werden innerhalb von 3 Minuten bei einer Temperatur zwischen 20 und 27°C 6,7 g Triethylamin zugegeben. Die erhaltene Suspension wird 20 Minuten bei einer Temperatur von etwa 20°C gerührt und die erhaltene Lösung wird innerhalb 1 Stunde bei einer Temperatur zwischen 22 und 26°C zu einer Lösung von 12,6 g p-Toluensulfonylchlorid in 70 cm³ 1,2-Dichlor-ethan zugegeben. Man erhält eine feine Suspension (Suspension A). Daneben wird zu einer Lösung von 19,3 g N-(3-Benzoyl-phenyl)-2,3-dichlorpropionamid in 100 cm³ 1,2-Dichlor-ethan innerhalb 15 Minuten bei einer Temperatur zwischen 20 und 30°C 20 g Triethylamin zugegeben. Man erhält eine Suspension (Suspension B), die bei einer Temperatur von etwa 20°C 16 Stunden gerührt wird. Zu dieser Suspension B wird innerhalb von 10 Minuten bei einer Temperatur zwischen 22 und 40°C die zuvor dargestellte Suspension A zugegeben. Die neu erhaltene Suspension wird 1 Stunde auf eine Temperatur von etwa 86°C erhitzt. Nach Abkühlung auf eine Temperatur von etwa 20°C wird das Reaktionsgemisch dreimal mit insgesamt 600 cm³ destilliertem Wasser gewaschen. Die organische Phase wird abgetrennt, über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet, mit 0,5 g Aktivkohle versetzt, filtriert und im Vakuum (20 mm Hg; 2,7 kPa) bei einer Temperatur von etwa 60°C zur Trockne eingedampft. Man erhält 29,3 g Produkt, das in 500 cm³ Ethylacetat gelöst wird. Die erhaltene Lösung wird mit 0,5 g Aktivkohle und 30 g Kieselerde (0,020–0,045 mm) versetzt, filtriert und im Vakuum (20 mm Hg; 2,7 kPa) bei einer Temperatur von etwa 60°C zur Trockne eingedampft. Man erhält 25,5 g Rohprodukt, das in 130 cm³ eines siedenden Gemisches von Ethanol und Wasser (85:15 Volumen) gelöst wird. Die erhaltene Lösung wird mit 0,5 g Aktivkohle versetzt und heiß filtriert. Das Filtrat wird 16 Stunden auf eine Temperatur von etwa 20°C abgekühlt. Die ausgefallenen Kristalle werden abfiltriert, zweimal mit insgesamt 60 cm³ eines Gemisches aus Ethanol und Wasser (85:15 Volumen) und dreimal mit insgesamt 150 cm³ Diethylether gewaschen und dann im Vakuum (20 mm Hg; 2,7 kPa) bei einer Temperatur von etwa 20°C in Gegenwart von Kaliumhydroxidplättchen getrocknet. Man erhält 13,75 g ($\pm$)-N-(3-Benzoyl-phenyl)-3-(pyrid-3-yl)-1 H,3H-pyrrolo[1,2-c]thiazol-7-carbamidhydrat als cremefarbene Kristalle, F. 110°C. $[\alpha]_D^{20} = +88,2^\circ \pm 1^\circ$ (c = 1,02; Dimethylformamid).

(2R, 4R)-N-Formyl-2-(pyrid-3-yl)-thiazolidin-4-carbonsäure kann wie in Beispiel 3 angegeben dargestellt werden.

N-(3-Benzoyl-phenyl)-2,3-dichlorpropionamid kann folgende-maßen dargestellt werden. Zu einer Lösung von 29,6 g 3-Aminobenzophenon in 400 cm³ Toluol wird innerhalb von 20 Minuten bei einer Temperatur zwischen 60 und 105°C eine Lösung von 24,2 g 2,3-Dichlor-propionylchlorid in 80 cm³ Toluol zugegeben. Die erhaltene Lösung wird 3 Stunden auf eine Temperatur von etwa 100°C erhitzt und dann 16 Stunden bei einer Temperatur von etwa 20°C gerührt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum (20 mm Hg; 2,7 kPa) bei einer Temperatur von etwa 60°C abgedampft. Der Rückstand wird in 250 cm³ siedendem Diisopropylether gelöst. Die erhaltene Lösung wird 16 Stunden auf eine Temperatur von etwa 20°C abgekühlt. Die ausgefallenen Kristalle werden abfiltriert, dreimal mit insgesamt 300 cm³ Diisopropylether gewaschen und im Vakuum (20 mm Hg; 2,7 kPa) bei einer Temperatur von etwa 20°C in Gegenwart von Kaliumhydroxidplättchen getrocknet.

Man erhält 38,9 g N-(3-Benzoylphenyl)-2,3-dichlorpropionamid als cremefarbene Kristalle, F. 92°C.

3-Amino-benzophenon kann nach R. Geigy und W. Koenigs, Ber., 18, 2400 (1885) dargestellt werden.

Beispiel 4

Zu einer auf 60°C erhitzten Lösung von 6,6 g 3-(4-Chlorphenoxy)anilin und 6,1 g Triethylamin in 200 cm³ Dioxan werden innerhalb von 25 Minuten bei einer Temperatur von etwa 60°C 9 g 7-Chlorformyl-3-(pyrid-3-yl)-1 H,3H-pyrrolo[1,2-c]thiazolhydrochlorid zugegeben. Die erhaltene Suspension wird unter Rühren 5 Stunden auf eine Temperatur von etwa 100°C erhitzt und dann 16 Stunden bei einer Temperatur von etwa 20°C gerührt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum (20 mm Hg; 2,7 kPa) bei einer Temperatur von etwa 65°C abgedampft. Der Rückstand wird in 400 cm³ Methylchlorid gelöst und die erhaltene Lösung zweimal mit insgesamt 200 cm³ destilliertem Wasser, zweimal mit insgesamt 200 cm³ einer 1 N wäßrigen Natriumhydroxidlösung und fünfmal mit insgesamt 500 ml destilliertem Wasser gewaschen, über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet, 0,5 g Aktivkohle zugesetzt, filtriert und im Vakuum (20 mm Hg; 2,7 kPa) bei einer Temperatur von etwa 50°C zur Trockne eingedampft. Man erhält 13 g eines Produkts, das über eine Säule von 3 cm Durchmesser, die 120 g Kieselerde (0,053–0,2 mm) enthält, chromatographiert wird. Man eluiert mit Mischungen von Methylchlorid und Methanol und fängt Fraktionen von 300 cm³ auf. Die 5 ersten Fraktionen, die durch Elution mit reinem Methylchlorid erhalten werden, werden verworfen. Die nächsten 9 Fraktionen, die durch Elution mit einem Gemisch aus Methylchlorid und Methanol (99:1 Volumen) erhalten werden, werden vereinigt und im Vakuum (20 mm Hg; 2,7 kPa) bei einer Temperatur von etwa 50°C zur Trockne eingedampft. Man erhält 9,4 g Rohprodukt, das in 100 cm³ siedendem Isopropylalkohol gelöst wird. Die erhaltene Lösung wird mit 0,5 g Aktivkohle versetzt und heiß filtriert. Das erhaltene Filtrat wird 16 Stunden auf eine Temperatur von etwa 4°C gekühlt. Die ausgefallenen Kristalle werden abfiltriert, zweimal mit insgesamt 20 cm³ auf etwa 4°C gekühltem Isopropylalkohol und zweimal mit insgesamt 40 cm³ Diethylether gewaschen und im Vakuum (20 mm Hg; 2,7 kPa) bei einer Temperatur von etwa 20°C in Gegenwart von Kaliumhydroxidplättchen getrocknet. Man erhält 6,5 g N-3-(4-Chlor-phenoxy)phenyl-3-(pyrid-3-yl)-1 H,3H-pyrrolo[1,2-c]thiazol-7-carbamid als cremefarbene Kristalle, F. 140°C.

3-(4-Chlor-phenoxy)anilin kann nach K. Ikaru, J. Pharm. Soc. Jap., 79, 269 (1959) dargestellt werden.

7-Chloroformyl-3-(pyrid-3-yl)-1 H,3H-pyrrolo[1,2-c]thiazolhydrochlorid wird nach der in der europäischen Patentschrift 0 115 979 beschriebenen Methode dargestellt.

Beispiel 5

Zu einer Lösung von 6 g 3-(2-Methyl-phenoxy)anilin und 6,1 g Triethylamin in 150 cm³ Dioxan, die auf eine Temperatur von etwa 60°C erhitzt ist, werden innerhalb von 35 Minuten bei einer Temperatur zwischen 61 und 65°C 9 g 7-Chlorformyl-3-(pyrid-3-yl)-1 H,3H-pyrrolo[1,2-c]thiazolhydrochlorid zugegeben. Die erhaltene Suspension wird unter Rühren 6 Stunden auf eine Temperatur von etwa 100°C erhitzt und dann 16 Stunden bei einer Temperatur von etwa 20°C gerührt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum (20 mm Hg; 2,7 kPa) bei einer Temperatur von etwa 60°C abgedampft. Der Rückstand wird in 400 cm³ Methylchlorid gelöst. Die erhaltene Lösung wird zweimal mit insgesamt 200 cm³ destilliertem Wasser, zweimal mit insgesamt 200 cm³ einer 1 N wäßrigen Natriumhydroxidlösung und fünfmal mit insgesamt 500 cm³ destilliertem Wasser gewaschen, über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet, mit 0,5 g Aktivkohle versetzt, filtriert und im Vakuum (20 mm Hg; 2,7 kPa) bei einer Temperatur von

etwa 50°C zur Trockne eingedampft. Man erhält 7 g Rohprodukt, das in 100 cm³ siedendem Acetonitril gelöst wird. Die erhaltene Lösung wird mit 0,5 g Aktivkohle versetzt und heiß filtriert. Das Filtrat wird 1 Stunde auf eine Temperatur von etwa 4°C gekühlt. Die ausgefallenen Kristalle werden abfiltriert, zweimal mit insgesamt 20 cm³ auf eine Temperatur von etwa 4°C gekühltem Acetonitril und zweimal mit insgesamt 20 cm³ Diethylether gewaschen und im Vakuum (20 mm Hg; 2,7 kPa) bei einer Temperatur von etwa 20°C in Gegenwart von Kaliumhydroxidplättchen getrocknet. Man erhält 3,6 g N-[3-(2-Methyl-phenoxy)phenyl]-3-(pyrid-3-yl)-1H,3H-pyrrolo[1,2-c]thiazol-7-carbamid als weiße Kristalle, F. 180°C.

3-(2-Methyl-phenoxy)anilin kann nach der in der niederländischen Patentschrift 66/2994 beschriebenen Methode dargestellt werden. 7-Chlorformyl-3-(pyrid-3-yl)-1H,3H-pyrrolo[1,2-c]thiazol-hydrochlorid wird nach der in der europäischen Patentschrift 0 115 979 beschriebenen Methode dargestellt.

Beispiel 6

Zu einer auf eine Temperatur von etwa 60°C erhitzten Lösung von 6 g 3-(3-Methyl-phenoxy)anilin und 6,1 g Triethylamin in 200 cm³ Dioxan werden innerhalb von 15 Minuten bei einer Temperatur zwischen 60 und 64°C 9 g 7-Chlorformyl-3-(pyrid-3-yl)-1H,3H-pyrrolo[1,2-c]thiazol-hydrochlorid zugegeben. Die erhaltene Suspension wird 4 Stunden und 30 Minuten unter Rühren auf eine Temperatur von etwa 100°C erhitzt und danach 16 Stunden bei einer Temperatur von etwa 20°C gerührt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum (20 mm Hg; 2,7 kPa) bei einer Temperatur von etwa 60°C abgedampft. Der erhaltene Rückstand wird in 350 cm³ Methylenchlorid gelöst und die erhaltene Lösung wird zweimal mit insgesamt 200 cm³ destilliertem Wasser, zweimal mit insgesamt 200 cm³ einer 1 N wässrigen Natriumhydroxidlösung und fünfmal mit insgesamt 500 cm³ destilliertem Wasser gewaschen, über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet, mit 0,5 g Aktivkohle versetzt, filtriert und im Vakuum (20 mm Hg; 2,7 kPa) bei einer Temperatur von etwa 50°C zur Trockne eingedampft. Man erhält 13 g Rohprodukt. Das Produkt wird in 50 cm³ siedendem Acetonitril gelöst. Die erhaltene Lösung wird mit 0,5 g Aktivkohle versetzt und heiß filtriert. Das Filtrat wird 2 Stunden auf eine Temperatur von etwa 4°C gekühlt. Die ausgefallenen Kristalle werden abfiltriert, zweimal mit insgesamt 10 cm³ auf eine Temperatur von etwa 4°C gekühltem Acetonitril gewaschen und im Vakuum (20 mm Hg; 2,7 kPa) bei einer Temperatur von etwa 20°C in Gegenwart von Kaliumhydroxidplättchen getrocknet. Man erhält 6,6 g Produkt vom Schmelzpunkt 148°C, das in 100 cm³ siedendem Isopropylalkohol gelöst wird. Die erhaltene Lösung wird 2 Stunden auf eine Temperatur von etwa 4°C gekühlt. Die ausgefallenen Kristalle werden abfiltriert, zweimal mit insgesamt 20 cm³ auf eine Temperatur von etwa 4°C gekühltem Isopropylalkohol und zweimal mit insgesamt 40 cm³ Diethylether gewaschen und im Vakuum (20 mm Hg; 2,7 kPa) bei einer Temperatur von etwa 20°C in Gegenwart von Kaliumhydroxidplättchen getrocknet. Man erhält 5,5 g N-[3-(3-Methyl-phenoxy)phenyl]-3-(pyrid-3-yl)-1H,3H-pyrrolo[1,2-c]thiazol-7-carbamid als cremefarbene Kristalle, F. 149°C.

3-(3-Methyl-phenoxy)anilin kann nach Kikawa, J. Pharm. Soc. Jap., 75 457 (1955); Chem. Abstr., 50, 2480 (1956) dargestellt werden.

7-Chlorformyl-3-(pyrid-3-yl)-1H,3H-pyrrolo[1,2-c]thiazol-hydrochlorid wird nach der in der europäischen Patentschrift 0 115 979 beschriebenen Methode dargestellt.

Beispiel 7

Zu einer auf eine Temperatur von etwa 60°C erhitzten Lösung von 8 g 3-(4-Methyl-phenyl)anilin und 8,1 g Triethylamin in 200 cm³ Dioxan werden innerhalb von 2 Minuten bei einer Temperatur zwischen 60 und 70°C 12 g 7-Chlorformyl-3-(pyrid-3-yl)-1H,3H-pyrrolo[1,2-c]thiazol-hydrochlorid zugegeben. Die erhaltene Suspension wird unter Rühren 7 Stunden auf eine Temperatur von etwa 100°C erhitzt und dann 16 Stunden bei einer Temperatur von etwa 20°C gerührt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum (20 mm Hg; 2,7 kPa) bei einer Temperatur von etwa 60°C abgedampft. Der Rückstand wird in 300 cm³ Methylenchlorid gelöst und die erhaltene Lösung zweimal mit insgesamt 500 cm³ destilliertem Wasser, zweimal mit insgesamt 300 cm³ einer 2 N wässrigen Natriumhydroxidlösung und zweimal mit insgesamt 500 cm³ destilliertem Wasser gewaschen, über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet, mit 0,5 g Aktivkohle versetzt, filtriert und im Vakuum (20 mm Hg; 2,7 kPa) bei einer Temperatur von etwa 60°C zur Trockne eingedampft. Man erhält 16,8 g eines Produkts, das über eine Säule von 8 cm Durchmesser, die 640 g Kieselerde (0,02–0,045 mm) enthält, chromatographiert wird.

Es wird mit Ethylacetat unter einem Druck von 0,4 bar (40 kPa) eluiert und Fraktionen von 500 cm³ aufgefangen. Die 5 ersten Fraktionen werden verworfen. Die nächsten 4 Fraktionen werden vereinigt und im Vakuum (20 mm Hg; 2,7 kPa) bei einer Temperatur von etwa 60°C zur Trockne eingedampft. Man erhält 13 g Rohprodukt, das in 40 cm³ eines siedenden Gemisches von Cyclohexan und Ethylacetat (50:50 Volumen) gelöst wird. Die erhaltene Mischung wird mit 0,5 g Aktivkohle versetzt und heiß filtriert. Das erhaltene Filtrat wird 16 Stunden auf eine Temperatur von etwa 4°C gekühlt. Die ausgefallenen Kristalle werden abfiltriert, zweimal mit insgesamt 50 cm³ eines auf eine Temperatur von etwa 4°C gekühlten Gemisches von Cyclohexan und Ethylacetat (50:50 Volumen) und zweimal mit insgesamt 50 cm³ Diethylether gewaschen und im Vakuum (20 mm Hg; 2,7 kPa) bei 20°C in Gegenwart von Kaliumhydroxidplättchen getrocknet. Man erhält 8,9 g N-3-(Methyl-phenoxy)phenyl-3-(pyrid-3-yl)-1H,3H-pyrrolo[1,2-c]thiazol-7-carbamid als weiße Kristalle, F. 110°C.

3-(4-Methyl-phenoxy)anilin kann nach der in der niederländischen Patentschrift 66/2994 beschriebenen Methode dargestellt werden.

7-Chlorformyl-3-(pyrid-3-yl)-1H,3H-pyrrolo[1,2-c]thiazolhydrochlorid wird nach der europäischen Patentschrift 0 115 979 beschriebenen Methode dargestellt.

Beispiel 8

Zu einer auf eine Temperatur von etwa 60°C erhitzten Lösung von 7,1 g 3-(2-Methoxy-phenoxy)anilin und 6,7 g Triethylamin in 160 cm³ Dioxan werden innerhalb 30 Minuten bei einer Temperatur zwischen 61 und 65°C 10 g 7-Chlorformyl-3-(pyrid-3-yl)-1H,3H-pyrrolo[1,2-c]thiazolhydrochlorid zugegeben. Die erhaltene Suspension wird unter Rühren 6 Stunden auf eine Temperatur von etwa 100°C erhitzt und dann bei einer Temperatur von etwa 20°C 16 Stunden gerührt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum (20 mm Hg; 2,7 kPa) bei einer Temperatur von etwa 60°C abgedampft. Der Rückstand wird in 400 cm³ Methylenchlorid gelöst. Die erhaltene Lösung wird mit 100 cm³ destilliertem Wasser, zweimal mit insgesamt 200 cm³ einer 1 N wässrigen Natriumhydroxidlösung und sechsmal mit insgesamt 600 cm³ destilliertem Wasser gewaschen, über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet, mit 0,5 g Aktivkohle versetzt, filtriert und im Vakuum (20 mm Hg; 2,7 kPa) bei einer Temperatur von etwa 50°C zur Trockne eingedampft. Man erhält 7,8 g Rohprodukt, das in 50 cm³ siedendem Acetonitril gelöst wird. Die erhaltene Lösung wird mit 0,5 g Aktivkohle versetzt und heiß filtriert. Das Filtrat wird 1 Stunde auf eine Temperatur von etwa 4°C gekühlt.

Die ausgefallenen Kristalle werden abfiltriert, zweimal mit insgesamt 15 cm³ auf eine Temperatur von etwa 4°C gekühltem Acetonitril und zweimal mit insgesamt 30 cm³ Diethylether gewaschen und im Vakuum (20 Hg; 2,7 kPa) bei einer Temperatur von etwa 20°C in Gegenwart von Kaliumhydroxidplättchen getrocknet. Man erhält 3,9 g N-[3-(2-Methoxy-phenoxy)phenyl]-3-(pyrid-3-yl)-1 H,3H-pyrrolo[1,2-c]thiazol-7-carbamid als weiße Kristalle, F. 163°C.

3-(2-Methoxy-phenoxy)anilin wird nach K. Ikawa, J. Pharm. Soc. Jap., 79, 1493 (1959); CA 54, (1960) dargestellt.

7-Chlorformyl-3-(pyrid-3-yl)-1 H,3H-pyrrolo[1,2-c]thiazolhydrochlorid wird nach der in der europäischen Patentschrift 0 115 979 beschriebenen Methode dargestellt.

Beispiel 9

Zu einer auf eine Temperatur von etwa 60°C erhitzten Lösung von 6,45 g 3-(4-Methoxy-phenoxy)anilin und 6,1 g Triethylamin in 200 cm³ Dioxan werden innerhalb von 15 Minuten bei einer Temperatur zwischen 60 und 65°C 9 g 7-Chlorformyl-3-(pyrid-3-yl)-1 H,3H-pyrrolo[1,2-c]thiazolhydrochlorid zugegeben. Die erhaltene Suspension wird unter Rühren 4 Stunden und 30 Minuten auf eine Temperatur von etwa 100°C erhitzt und dann bei einer Temperatur von etwa 20°C 16 Stunden gerührt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum (20 mm Hg; 2,7 kPa) bei einer Temperatur von etwa 65°C abgedampft. Der Rückstand wird in 350 cm³

Methylenchlorid gelöst. Die erhaltene Lösung wird zweimal mit insgesamt 200 cm³ destilliertem Wasser, zweimal mit insgesamt 200 cm³ einer 1 N wäßrigen Natriumhydroxidlösung und fünfmal mit insgesamt 750 cm³ destilliertem Wasser gewaschen, über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet, mit 0,5 g Aktivkohle versetzt, filtriert und im Vakuum (20 mm Hg; 2,7 kPa) bei einer Temperatur von etwa 50°C zur Trockne eingedampft. Man erhält 12 g Rohprodukt, das in 50 cm³ siedendem Acetonitril gelöst wird. Die erhaltene Lösung wird mit 0,5 g Aktivkohle versetzt und heiß filtriert. Das Filtrat wird 2 Stunden auf eine Temperatur von etwa 4°C gekühlt. Die ausgefallenen Kristalle werden abfiltriert, zweimal mit insgesamt 10 cm³ auf eine Temperatur von etwa 4°C gekühltem Acetonitril gewaschen und im Vakuum (20 mm Hg; 2,7 kPa) bei einer Temperatur von etwa 20°C in Gegenwart von Kaliumhydroxidplättchen getrocknet. Man erhält 4,5 g N-[3-(3-Methoxy-phenoxy)phenyl]-3-(pyrid-3-yl)-1 H,3H-pyrrolo[1,2-c]thiazol-7-carbamid als cremefarbene Kristalle, F. 130°C.

3-(3-Methoxy-phenoxy)anilin kann nach K. Ikawa, J. Pharm. Soc. Jap., 79, 1493 (1959) dargestellt werden.

7-Chlorformyl-3-(pyrid-3-yl)-1 H,3H-pyrrolo[1,2-c]thiazolhydrochlorid wird nach der in der europäischen Patentschrift 0 115 979 beschriebenen Methode dargestellt.

Beispiel 10

Zu einer auf eine Temperatur von etwa 60°C erhitzten Lösung von 6,45 g 3-(4-Methoxy-phenoxy)anilin und 6,1 g Triethylamin in 200 cm³ Dioxan werden innerhalb von 15 Minuten bei einer Temperatur von etwa 60°C 9 g 7-Chlorformyl-3-(pyrid-3-yl)-1 H,3H-pyrrolo[1,2-c]thiazolhydrochlorid zugegeben. Die erhaltene Suspension wird unter Rühren 5 Stunden auf eine Temperatur von etwa 100°C erhitzt und dann 12 Stunden bei einer Temperatur von etwa 20°C gerührt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum (20 mm Hg; 2,7 kPa) bei einer Temperatur von etwa 65°C abgedampft. Der Rückstand wird in 400 cm³ Methylenchlorid gelöst und die erhaltene Lösung zweimal mit insgesamt 200 cm³ destilliertem Wasser, zweimal mit insgesamt 200 cm³ einer 1 N wäßrigen Natriumhydroxidlösung und fünfmal mit insgesamt 500 cm³ destilliertem Wasser gewaschen, über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet und mit 0,5 g Aktivkohle versetzt, filtriert und im Vakuum (20 mm Hg; 2,7 kPa) bei einer Temperatur von etwa 50°C zur Trockne eingedampft. Man erhält 12,5 g Produkt, das über eine Säule von 3 cm Durchmesser, die 120 g Kieselerde (0,063–0,2 mm) enthält, chromatographiert wird. Man eluiert mit Gemischen von Methylenchlorid und Methanol und fängt Fraktionen von 300 cm³ auf. Die 5 ersten Fraktionen, die durch Elution mit reinem Methylenchlorid erhalten werden, werden verworfen. Die folgenden 10 Fraktionen, die durch Elution mit einem Gemisch aus Methylenchlorid und Methanol (99:1 Volumen) erhalten werden, werden vereinigt und im Vakuum (20 mm Hg; 2,7 kPa) bei einer Temperatur von etwa 50°C zur Trockne eingedampft. Man erhält 9,2 g Rohprodukt, das in 85 cm³ siedendem Isopropylalkohol gelöst wird. Die erhaltene Lösung wird mit 0,5 g Aktivkohle versetzt und heiß filtriert. Das erhaltene Filtrat wird 16 Stunden auf eine Temperatur von etwa 4°C gekühlt. Die ausgefallenen Kristalle werden abfiltriert, zweimal mit insgesamt 20 ml auf eine Temperatur von etwa 4°C gekühltem Isopropylalkohol und zweimal mit insgesamt 40 cm³ Diethylether gewaschen und im Vakuum (20 mm Hg; 2,7 kPa) bei einer Temperatur von etwa 20°C in Gegenwart von Kaliumhydroxidplättchen getrocknet.

Man erhält 5 g N-[3-(4-Methoxy-phenoxy)phenyl]-3-(pyrid-3-yl)-1 H,3H-pyrrolo[1,2-c]thiazol-7-carbamid als cremefarbene Kristalle, F. 120°C.

3-(4-Methoxy-phenoxy)anilin kann nach K. Ikawa, J. Pharm. Soc. Jap., 79, 1493 (1959) dargestellt werden.

7-Chlorformyl-3-(pyrid-3-yl)-1 H,3H-pyrrolo[1,2-c]thiazolhydrochlorid wird nach der in der europäischen Patentschrift 0 115 979 beschriebenen Methode dargestellt.

Beispiel 11

Zu einer auf eine Temperatur von etwa 60°C erhitzten Lösung von 6 g 2-Methoxy-5-phenoxy-anilin und 5,7 g Triethylamin in 100 cm³ Dioxan werden innerhalb 30 Minuten bei einer Temperatur zwischen 60 und 65°C 8,4 g 7-Chlorformyl-3-(pyrid-3-yl)-1 H,3H-pyrrolo[1,2-c]thiazolhydrochlorid zugegeben. Die erhaltene Suspension wird unter Rühren 6 Stunden auf eine Temperatur von etwa 100°C erhitzt und anschließend bei einer Temperatur von etwa 20°C 16 Stunden gerührt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum (20 mm Hg; 2,7 kPa) bei einer Temperatur von etwa 60°C abgedampft. Der Rückstand wird in einem Gemisch von 150 cm³ 1 N wäßriger Natriumhydroxidlösung und 350 cm³ Methylenchlorid aufgenommen. Die organische Phase wird abgetrennt, fünfmal mit insgesamt 500 cm³ destilliertem Wasser gewaschen, über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet, mit 0,5 g Aktivkohle versetzt, filtriert und im Vakuum (20 mm Hg; 2,7 kPa) bei einer Temperatur von etwa 50°C zur Trockne eingedampft. Man erhält 9 g Rohprodukt, das in 30 cm³ eines Gemisches von Cyclohexan und Ethylacetat (50:50 Volumen) suspendiert wird. Die ausgefallenen Kristalle werden abfiltriert, zweimal mit insgesamt 10 cm³ eines Gemisches von Cyclohexan und Ethylacetat (50:50 Volumen) gewaschen und im Vakuum (20 mm Hg; 2,7 kPa) bei einer Temperatur von etwa 20°C in Gegenwart von Kaliumhydroxidplättchen getrocknet. Man erhält 6,6 g Produkt mit einem Schmelzpunkt von 148°C, das in 50 cm³ siedendem Acetonitril gelöst wird. Die erhaltene Lösung wird mit 0,5 g Aktivkohle versetzt und heiß filtriert. Das Filtrat wird 16 Stunden auf eine Temperatur von etwa 4°C gekühlt. Die ausgefallenen Kristalle werden abfiltriert, zweimal mit insgesamt 20 cm³ auf eine Temperatur von etwa 4°C gekühltem Acetonitril gewaschen und im Vakuum (20 mm Hg; 2,7 kPa) bei einer Temperatur von etwa 20°C in Gegenwart von Kaliumhydroxidplättchen getrocknet. Man erhält 5 g N-(2-Methoxy-5-phenoxy-phenyl)-3-(pyrid-3-yl)-1 H,3H-pyrrolo[1,2-c]thiazol-7-carbamid als weiße Kristalle, F. 158°C.

2-Methoxy-5-phenoxy-anilin kann nach G. Schiemann und W. Winkel Müller, J. Prakt. Chem., 135, 101 (1932) erhalten werden. 7-Chlorformyl-3-(pyrid-3-yl)-1H,3H-pyrrolo[1,2-c]thiazol-hydrochlorid wird nach der in der europäischen Patentschrift 0 115 979 beschriebenen Methode dargestellt.

Beispiel 12

Zu einer auf eine Temperatur von etwa 60°C erhitzten Lösung von 7,4 g 3-(Pyrid-2-yloxy)anilin und 8,1 g Triethylamin in 200 cm³ Dioxan werden innerhalb von 5 Minuten bei einer Temperatur zwischen 60°C und 68°C 12 g 7-Chlorformyl-3-(pyrid-3-yl)-1H,3H-pyrrolo[1,2-c]thiazol-hydrochlorid zugegeben. Die erhaltene Suspension wird unter Rühren 7 Stunden auf eine Temperatur von etwa 100°C erhitzt und danach 16 Stunden bei einer Temperatur von etwa 20°C gerührt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum (20 mm Hg; 2,7 kPa) bei einer Temperatur von etwa 60°C abgedampft. Der Rückstand wird in 300 cm³ Methylenchlorid gelöst. Die erhaltene Lösung wird zweimal mit insgesamt 500 cm³ destilliertem Wasser, zweimal mit insgesamt 300 cm³ einer 2 N wäßrigen Lösung von Natriumhydroxid und zweimal mit insgesamt 500 cm³ destilliertem Wasser gewaschen, über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet, mit 0,5 g Aktivkohle versetzt, filtriert und im Vakuum (20 mm Hg; 2,7 kPa) bei einer Temperatur von etwa 60°C zur Trockne eingedampft. Man erhält 15,8 g Rohprodukt, das in 100 cm³ siedendem Acetonitril gelöst wird. Die erhaltene Lösung wird mit 0,5 g Aktivkohle versetzt und heiß filtriert. Das Filtrat wird 3 Stunden auf eine Temperatur von etwa 20°C gekühlt. Die ausgefallenen Kristalle werden abfiltriert, dreimal mit insgesamt 45 cm³ Acetonitril und dreimal mit insgesamt 90 cm³ Diethylether gewaschen und im Vakuum (20 mm Hg; 2,7 kPa) bei einer Temperatur von etwa 20°C in Gegenwart von Kaliumhydroxidplättchen getrocknet. Man erhält 8,5 g N-[3-(Pyrid-2-yloxy)phenyl]-3-(pyrid-3-yl)-1H,3H-pyrrolo[1,2-c]thiazol-7-carbamid als cremefarbene Kristalle, F. 132°C.

3-(Pyrid-2-yloxy)anilin kann nach der in der DT-Offenlegungsschrift 3 139 457 beschriebenen Methode dargestellt werden. 7-Chlorformyl-3-(pyrid-3-yl)-1H,3H-pyrrolo[1,2-c]thiazolhydrochlorid wird nach der in der europäischen Patentschrift 0 115 979 beschriebenen Methode dargestellt.

Beispiel 13

Zu einer auf eine Temperatur von etwa 65°C erhitzten Lösung von 3,9 g 3-(Pyrid-3-yloxy)anilin und 4,05 g Triethylamin in 150 cm³ Dioxan werden innerhalb von 5 Minuten bei einer Temperatur zwischen 65°C und 72°C 6 g 7-Chlorformyl-3-(pyrid-3-yl)-1H,3H-pyrrolo[1,2-c]thiazol-hydrochlorid zugegeben. Die erhaltene Suspension wird unter Rühren 6 Stunden und 30 Minuten auf eine Temperatur von etwa 100°C erhitzt und danach 16 Stunden bei einer Temperatur von etwa 20°C gerührt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum (20 mm Hg; 2,7 kPa) bei einer Temperatur von etwa 60°C abgedampft. Der Rückstand wird in 300 cm³ Methylenchlorid gelöst. Die erhaltene Lösung wird zweimal mit insgesamt 300 cm³ destilliertem Wasser, zweimal mit insgesamt 300 cm³ einer 1 N wäßrigen Natriumhydroxid-Lösung und zweimal mit insgesamt 300 cm³ destilliertem Wasser gewaschen, über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet, mit 0,5 g Aktivkohle versetzt, filtriert und im Vakuum (20 mm Hg; 2,7 kPa) bei einer Temperatur von etwa 60°C zur Trockne eingedampft. Man erhält 8,2 g Rohprodukt, das in 50 cm³ siedendem Acetonitril gelöst wird. Die erhaltene Lösung wird mit 0,5 g Aktivkohle versetzt und heiß filtriert. Das Filtrat wird 2 Stunden auf eine Temperatur von etwa 20°C abgekühlt. Die ausgefallenen Kristalle werden abfiltriert, dreimal mit insgesamt 30 cm³ Acetonitril und dreimal mit insgesamt 90 cm³ Diethylether gewaschen und im Vakuum (20 mm Hg; 2,7 kPa) bei einer Temperatur von etwa 20°C in Gegenwart von Kaliumhydroxidplättchen getrocknet. Man erhält 3,4 g N-[3-(Pyrid-3-yl-oxy)phenyl]-3-(pyrid-3-yl)-1H,3H-pyrrolo[1,2-c]thiazol-7-carbamid als cremefarbene Kristalle, F. 154°C.

7-Chlorformyl-3-(pyrid-3-yl)-1H,3H-pyrrolo[1,2-c]thiazolhydrochlorid wird nach der in der europäischen Patentschrift 0 115 979 beschriebenen Methode dargestellt.

3-(Pyrid-3-yloxy)anilin wird folgendermaßen dargestellt. Zu einer auf etwa 90°C erhitzten Suspension von 16,2 g 3-(Pyrid-3-yloxy)-1-nitro-benzen und 37,5 g Eisenpulver in 40 cm³ destilliertem Wasser werden bei einer Temperatur zwischen 90°C und 98°C 0,4 g Eisen-(III)-chlorid zugegeben. Die erhaltene Suspension wird 1 Stunde und 15 Minuten auf eine Temperatur von etwa 98°C erhitzt und anschließend 16 Stunden bei einer Temperatur von etwa 20°C gerührt, mit 550 cm³ Methylenchlorid und 75 cm³ destilliertem Wasser versetzt und filtriert. Die organische Phase wird abgetrennt, über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet, mit 0,5 g Aktivkohle versetzt, filtriert und im Vakuum (20 mm Hg; 2,7 kPa) bei einer Temperatur von etwa 60°C zur Trockne eingedampft. Man erhält 13,1 g rohes Öl, das über eine Säule von 6 cm Durchmesser, die 450 g Kieselerde (0,02–0,045 mm) enthält, chromatographiert wird. Man eluiert mit Gemischen von Ethylacetat und Cyclohexan unter einem Druck von 0,4 bar (40 kPa) und fängt Fraktionen von 150 cm³ auf. Die ersten 15 Fraktionen, die durch Elution mit einem Gemisch von Ethylacetat und Cyclohexan (50:50 Volumen) erhalten werden, werden verworfen. Die folgenden 5 Fraktionen, die durch Elution mit einem Gemisch von Ethylacetat und Cyclohexan (50:50 Volumen) erhalten werden, und die folgenden 5 Fraktionen, die durch Elution mit reinem Ethylacetat erhalten werden, werden vereinigt und im Vakuum (20 mm Hg; 2,7 kPa) bei einer Temperatur von etwa 60°C zur Trockne eingedampft. Man erhält 8,4 g 3-(Pyrid-3-yloxy)anilin als orangefarbene Flüssigkeit ($R_f = 0,25$; Dünnschichtchromatographie an Kieselgel; Elutionsmittel Cyclohexan-Ethylacetat 50:50 Volumen).

3-(Pyrid-3-yloxy)-1-nitro-benzen wird folgendermaßen dargestellt.

Eine Lösung von 47,5 g 3-Hydroxy-pyridin und 33 g Kaliumhydroxidplättchen in 400 cm³ Ethanol wird 1 Stunde auf eine Temperatur von etwa 80°C erhitzt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum (20 mm Hg; 2,7 kPa) bei einer Temperatur von etwa 70°C abgedampft. Der Rückstand wird in 350 cm³ Dimethylsulfoxid gelöst. Die erhaltene Lösung wird mit 101 g 3-Brom-1-nitro-benzen und 0,1 g Kupferpulver versetzt und in einem Strom trockenen Stickstoffs 1 Stunde auf etwa 160°C erhitzt. Das erhaltene Reaktionsgemisch wird auf eine Temperatur von etwa 20°C abgekühlt, mit 2500 cm³ destilliertem Wasser und 500 cm³ Methylenchlorid versetzt. Die organische Phase wird abgetrennt und die wäßrige Phase wird zweimal mit insgesamt 1000 cm³ Methylenchlorid extrahiert. Die organischen Extrakte werden vereinigt, dreimal mit insgesamt 1500 cm³ destilliertem Wasser gewaschen, über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet, mit 0,5 g Aktivkohle versetzt, filtriert und im Vakuum (20 mm Hg; 2,7 kPa) bei einer Temperatur von etwa 60°C zur Trockne eingedampft. Das erhaltene rohe Öl (77 g) wird im Vakuum destilliert. Man erhält 41,8 g 3-(Pyrid-3-yloxy)-1-nitro-benzen als orangefarbene Flüssigkeit mit einem Siedepunkt von 165–175°C bei 0,1 mm Hg (13,5 Pa).

Beispiel 14

Zu einer auf eine Temperatur von etwa 65°C erhitzten Lösung von 15,7 g 3-Amino-benzophenon und 16,1 g Triethylamin in 400 cm³ Dioxan werden innerhalb 15 Minuten bei einer Temperatur von etwa 65°C 24 g 7-Chlorformyl-3-(pyrid-3-yl)-1H,3H-pyrrolo-[1,2-c]-thiazol-hydrochlorid zugegeben. Die erhaltene Suspension wird unter Rühren 6 Stunden auf eine Temperatur von etwa 100°C erhitzt und anschließend 16 Stunden bei einer Temperatur von etwa 20°C gerührt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum (20 mm Hg; 2,7 kPa) abgedampft bei einer Temperatur von etwa 60°C. Der Rückstand wird in 500 cm³ Methylenchlorid gelöst und die erhaltene Lösung zweimal mit insgesamt 200 cm³ destilliertem Wasser, viermal mit insgesamt 800 cm³ einer 1 N wäßrigen Natriumhydroxidlösung und fünfmal mit insgesamt 500 cm³ destilliertem Wasser gewaschen, über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet, mit 0,5 Aktivkohle versetzt, filtriert und im Vakuum (20 mm Hg; 2,7 kPa) bei einer Temperatur von etwa 50°C zur Trockne eingedampft. Das erhaltene Produkt wird über eine Säule von 8,5 cm Durchmesser, die 1 kg Kieselerde (0,02–0,045 mm) enthält, chromatographiert.

Man eluiert mit Gemisch von Cyclohexan und Ethylacetat unter einem Druck von 0,4 bar (40 kPa) und fängt Fraktionen von 500 cm³ auf. Die 10 ersten Fraktionen, die durch Elution mit einem Gemisch von Ethylacetat und Cyclohexan (60:40 Volumen) erhalten werden, und die nächsten 5 Fraktionen, die durch Elution mit einem Gemisch von Ethylacetat und Cyclohexan (50:20 Volumen) erhalten werden, werden verworfen. Die folgenden 10 Fraktionen, die durch Elution mit einem Gemisch von Ethylacetat und Cyclohexan (80:20 Volumen) erhalten werden, und die folgenden 2 Fraktionen, die durch Elution mit einem Gemisch von Ethylacetat und Cyclohexan (90:10 Volumen) erhalten werden, werden vereinigt und im Vakuum (20 mm Hg; 2,7 kPa) bei einer Temperatur von etwa 50°C zur Trockne eingedampft. Man erhält 26,5 g Rohprodukt, das in 150 cm³ siedendem Acetonitril gelöst wird. Die erhaltene Lösung wird mit 0,5 g Aktivkohle versetzt und heiß filtriert. Das erhaltene Filtrat wird 16 Stunden auf eine Temperatur von etwa 45°C abgekühlt. Die ausgefallenen Kristalle werden abfiltriert, dreimal mit insgesamt 90 cm³ auf eine Temperatur von etwa 4°C gekühltem Acetonitril und dreimal mit insgesamt 90 cm³ Diethylether gewaschen und im Vakuum (20 mm Hg; 2,7 kPa) bei einer Temperatur von etwa 20°C in Gegenwart von Kaliumhydroxidplättchen getrocknet. Man erhält 14 g N-[3-Benzoyl-phenyl]-3-(pyrid-3-yl)-1H,3H-pyrrolo-[1,2-c]thiazol-7-carbamid als cremefarbene Kristalle, F. 154°C.

3-Amino-benzophenon kann nach R. Geigy und W. Koenigs, Ber., 18, 2400 (1985) dargestellt werden.

7-Chlorformyl-3-(pyrid-3-yl)-1H,3H-pyrrolo[1,2-c]thiazolhydrochlorid wird nach der in der europäischen Patentschrift 0 115 979 beschriebenen Methode dargestellt.

Beispiel 15

Zu einer auf eine Temperatur von etwa 66°C erhitzten Lösung von 4,6 g 3-Amino-4'-chlor-benzophenon und 4,05 g Triethylamin in 150 cm³ Dioxan werden innerhalb von 5 Minuten bei einer Temperatur zwischen 66°C und 72°C 6 g 7-Chlorformyl-3-(pyrid-3-yl)-1H,3H-pyrrolo[1,2-c]thiazol-hydrochlorid zugegeben. Die erhaltene Suspension wird 8 Stunden auf eine Temperatur von etwa 100°C unter Rühren erhitzt und anschließend bei einer Temperatur von etwa 20°C 16 Stunden gerührt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum (20 mm Hg; 2,7 kPa) bei einer Temperatur von etwa 60°C abgedampft. Der Rückstand wird in 300 cm³ Methylenchlorid gelöst. Die erhaltene Lösung wird zweimal mit insgesamt 300 cm³ destilliertem Wasser, zweimal mit insgesamt 300 cm³ einer 2 N wäßrigen Natriumhydroxidlösung und zweimal mit insgesamt 300 cm³ destilliertem Wasser gewaschen, über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet, mit 0,5 g Aktivkohle versetzt, filtriert und im Vakuum (20 mm Hg; 2,7 kPa) bei einer Temperatur von etwa 60°C zur Trockne eingedampft. Man erhält 9,8 g Rohprodukt, das in 250 cm³ siedendem Acetonitril gelöst wird. Die erhaltene Lösung wird mit 0,5 g Aktivkohle versetzt und heiß filtriert. Das Filtrat wird 3 Stunden auf eine Temperatur von etwa 10°C gekühlt. Die ausgefallenen Kristalle werden abfiltriert, dreimal mit insgesamt 45 cm³ Acetonitril und dreimal mit insgesamt 90 cm³ Diethylether gewaschen und im Vakuum bei einer Temperatur von etwa 20°C in Gegenwart von Kaliumhydroxidplättchen getrocknet. Man erhält 3,2 g N-[3-(4-Chlor-benzoyl)-phenyl]-3-(pyrid-3-yl)-1H,3H-pyrrolo[1,2-c]thiazol-7-carbamid als hellgelbe Kristalle, F. 176°C.

3-Amino-4'-chlor-benzophenon kann nach F. E. King, T. J. King und I. H. Muir, J. Chem. Soc., 5 (1946) dargestellt werden.

7-Chlorformyl-3-(pyrid-3-yl)-1H,3H-pyrrolo[1,2-c]thiazolhydrochlorid wird nach der in der europäischen Patentschrift 0 115 979 beschriebenen Methode dargestellt.

Beispiel 16

Zu einer auf eine Temperatur von etwa 64°C erhitzten Lösung von 4,25 g 3-Amino-3'-methyl-benzophenon und 4,05 g Triethylamin in 150 cm³ Dioxan werden innerhalb 5 Minuten bei einer Temperatur zwischen 64 und 70°C 6 g 7-Chlorformyl-3-(pyrid-3-yl)-1H,3H-pyrrolo[1,2-c]thiazol-hydrochlorid zugegeben. Die erhaltene Suspension wird unter Rühren 8 Stunden auf eine Temperatur von etwa 100°C erhitzt und anschließend 16 Stunden bei einer Temperatur von etwa 20°C gerührt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum (20 mm Hg; 2,7 kPa) bei einer Temperatur von etwa 60°C abgedampft. Der Rückstand wird in 300 cm³ Methylenchlorid gelöst. Die erhaltene Lösung wird zweimal mit insgesamt 300 cm³ destilliertem Wasser, zweimal mit insgesamt 300 cm³ einer 1 N wäßrigen Natriumhydroxidlösung und zweimal mit insgesamt 300 cm³ destilliertem Wasser gewaschen, über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet, mit 0,5 g Aktivkohle versetzt, filtriert und im Vakuum (20 mm Hg; 2,7 kPa) bei einer Temperatur von etwa 60°C zur Trockne eingedampft. Man erhält 9 g Rohprodukt, das in 75 cm³ siedendem Acetonitril gelöst wird. Die erhaltene Lösung wird mit 0,5 g Aktivkohle versetzt und heiß filtriert. Das Filtrat wird 3 Stunden auf eine Temperatur von etwa 10°C gekühlt. Die ausgefallenen Kristalle werden abfiltriert, dreimal mit insgesamt 30 cm³ auf eine Temperatur von etwa 4°C gekühltem Acetonitril und dreimal mit insgesamt 90 cm³ Diethylether gewaschen und im Vakuum (20 mm Hg; 2,7 kPa) bei einer Temperatur von etwa 20°C in Gegenwart von Kaliumhydroxidplättchen getrocknet. Man erhält 2,4 g N-[3-(3-Methyl-benzoyl)phenyl]-3-(pyrid-3-yl)-1H,3H-pyrrolo[1,2-c]thiazol-7-carbamid als beigefarbene Kristalle, F. 164°C.

7-Chlorformyl-3-(pyrid-3-yl)-1H,3H-pyrrolo[1,2-c]thiazolhydrochlorid wird nach der in der europäischen Patentschrift 0 115 979 beschriebenen Methode dargestellt.

3-Amino-3'-methyl-benzophenon kann folgendermaßen dargestellt werden. Zu einer Suspension von 6,8 g 3'-Methyl-3-nitro-benzophenon in einem Gemisch von 80 cm³ Ethanol und 30 cm³ konzentrierter Salzsäure gibt man innerhalb von 10 Minuten bei einer Temperatur zwischen 40°C und 80°C 19 g Zinn(II)-chlorid-dihydrat zu. Die erhaltene Lösung wird 2 Stunden auf eine Temperatur von etwa 85°C erhitzt und anschließend 16 Stunden bei einer Temperatur von etwa 20°C gerührt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum (20 mm Hg; 2,7 kPa) bei einer Temperatur von etwa 60°C abgedampft. Der Rückstand wird in 300 cm³ destilliertem Wasser suspendiert. Die erhaltene Suspension wird unter Rühren bei einer Temperatur von etwa 20°C mit 100 cm³ einer 10 N

wäßrigen Natriumhydroxidlösung versetzt und dreimal mit insgesamt 550 cm³ Diethylether extrahiert. Die etherischen Extrakte werden vereinigt, zweimal mit insgesamt 300 cm³ destilliertem Wasser gewaschen, über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet, mit 0,5 g Aktivkohle versetzt, filtriert und im Vakuum (20 mm Hg; 2,7 kPa) bei einer Temperatur von etwa 50°C zur Trockne eingedampft. Man erhält 5,7 g 3-Amino-3'-methyl-benzophenon als gelbe Kristalle, F. 110°C. 3'-Methyl-3-nitro-benzophenon kann nach K. Dey, C. Eaborn und D. R. M. Walton, *Organometal Chem. Syn.* 1, 151 (1971) dargestellt werden.

Beispiel 17

Zu einer auf eine Temperatur von etwa 62°C erhitzte Lösung von 4,55 g 3-Amino-4'-methoxy-benzophenon und 4,05 g Triethylamin in 100 cm³ Dioxan werden innerhalb von 15 Minuten bei einer Temperatur zwischen 62 und 65°C 6 g 7-Chlorformyl-3-(pyrid-3-yl)-1H,3H-pyrrolo[1,2-c]thiazol-hydrochlorid zugegeben. Die erhaltene Suspension wird unter Rühren 5 Stunden auf eine Temperatur von etwa 100°C erhitzt und anschließend bei einer Temperatur von etwa 20°C 16 Stunden gerührt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum (20 mm Hg; 2,7 kPa) bei einer Temperatur von etwa 60°C abgedampft. Der Rückstand wird in 200 cm³ Methylenchlorid gelöst und die erhaltene Lösung zweimal mit insgesamt 200 cm³ destilliertem Wasser, zweimal mit insgesamt 200 cm³ einer 1 N wäßrigen Natriumhydroxidlösung und dreimal mit insgesamt 300 cm³ destilliertem Wasser gewaschen, über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet, mit 0,5 g Aktivkohle versetzt, filtriert und im Vakuum (20 mm Hg; 2,7 kPa) zur Trockne eingedampft bei einer Temperatur von etwa 50°C. Man erhält 6,7 g Produkt, das über eine Säule von 5,5 cm Durchmesser, welche 500 g Kieselerde (0,02–0,045 mm) enthält, chromatographiert wird. Man eluiert mit Ethylacetat unter einem Druck von 0,4 bar (40 kPa) und fängt Fraktionen von 250 cm³ auf. Die 9 ersten Fraktionen werden verworfen. Die folgenden 6 Fraktionen werden vereinigt und im Vakuum (20 mm Hg; 2,7 kPa) bei einer Temperatur von etwa 50°C zur Trockne eingedampft. Man erhält 5 g Rohprodukt. Das Produkt wird in 40 cm³ siedendem Acetonitril gelöst. Die erhaltene Lösung wird mit 0,5 g Aktivkohle versetzt und heiß filtriert.

Das erhaltene Filtrat wird 2 Stunden auf eine Temperatur von etwa 4°C gekühlt. Die ausgefallenen Kristalle werden anfiltriert, zweimal mit insgesamt 15 cm³ auf eine Temperatur von etwa 4°C gekühltem Acetonitril und zweimal mit insgesamt 20 cm³ Diethylether gewaschen und im Vakuum (20 mm Hg; 2,7 kPa) bei einer Temperatur von etwa 20°C in Gegenwart von Kaliumhydroxidplättchen getrocknet. Man erhält 3,9 g N-[3-(4-Methoxy-benzoyl)phenyl]-3-(pyrid-3-yl)-1H,3H-pyrrolo[1,2-c]thiazol-7-carbamid als cremefarbene Kristalle, F. 140°C.

3-Amino-4'-methoxy-benzophenon kann nach H. Oelschläger, *Arzneim. Forsch.*, 8, 532 (1958) dargestellt werden.

7-Chlorformyl-3-(pyrid-3-yl)-1H,3H-pyrrolo[1,2-c]thiazolhydrochlorid kann nach der in der europäischen Patentschrift 0 115 979 beschriebenen Methode dargestellt werden.

Beispiel 18

Zu einer auf eine Temperatur von etwa 50°C erhitzten Lösung von 5,75 g 3-(3-Amino-benzoyl)pyridin und 4,65 g Triethylamin in 120 cm³ Dioxan werden innerhalb von 25 Minuten bei einer Temperatur zwischen 50°C und 85°C 6,9 g 7-Chlorformyl-3-(pyrid-3-yl)-1H,3H-pyrrolo[1,2-c]thiazol-hydrochlorid zugegeben. Die erhaltene Suspension wird 6 Stunden unter Rühren auf eine Temperatur von 100°C erhitzt und anschließend 16 Stunden bei einer Temperatur von etwa 20°C gerührt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum (20 mm Hg; 2,7 kPa) bei einer Temperatur von etwa 60°C abgedampft. Der Rückstand wird in 350 cm³ Methylenchlorid gelöst und die erhaltene Lösung zweimal mit insgesamt 200 cm³ destilliertem Wasser, zweimal mit insgesamt 200 cm³ einer 2 N wäßrigen Natriumhydroxidlösung und dreimal mit insgesamt 450 cm³ destilliertem Wasser gewaschen, über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet, mit 0,5 g Aktivkohle versetzt, filtriert und im Vakuum (20 mm Hg; 2,7 kPa) bei einer Temperatur von etwa 50°C zur Trockne eingedampft. Das erhaltene Produkt wird über eine Säule von 8 cm Durchmesser, welche 500 g Kieselerde (0,02–0,045 mm) enthält, chromatographiert. Man eluiert mit Gemischen von Ethylacetat und Methanol unter einem Druck von 0,4 bar (40 kPa) und fängt Fraktionen von 500 cm³ auf. Die ersten 19 Fraktionen, die durch Elution mit reinem Ethylacetat erhalten werden, werden verworfen. Die folgenden 2 Fraktionen, die durch Elution mit reinem Ethylacetat erhalten werden, und die folgenden 2 Fraktionen, die durch Elution mit einem Gemisch von Ethylacetat und Methanol (90:10 Volumen) erhalten werden, werden vereinigt und im Vakuum (20 mm Hg; 2,7 kPa) bei einer Temperatur von etwa 50°C zur Trockne eingedampft. Man erhält 8 g Rohprodukt. Dieses wird in 50 cm³ siedendem Acetonitril gelöst. Die erhaltene Lösung wird mit 0,5 g Aktivkohle versetzt und heiß filtriert. Das erhaltene Filtrat wird 1 Stunde auf eine Temperatur von etwa 4°C gekühlt. Die ausgefallenen Kristalle werden abfiltriert, zweimal mit insgesamt 20 cm³ auf eine Temperatur von etwa 4°C gekühltem Acetonitril und zweimal mit insgesamt 40 cm³ Diethylether gewaschen und im Vakuum (20 mm Hg; 2,7 kPa) bei einer Temperatur von etwa 20°C in Gegenwart von Kaliumhydroxidplättchen getrocknet. Man erhält 4,9 g N-(3-Nicotinoyl-phenyl)-3-(pyrid-3-yl)-1H,3H-pyrrolo[1,2-c]thiazol-7-carbamid als cremefarbene Kristalle, F. 160°C.

3-(3-Amino-benzoyl)pyridin kann nach T. Hogberg, B. Ulff, A. L. Renyi und S. B. Ross, *J. Med. Chem.*, 24, 1499 (1981) dargestellt werden.

7-(Chlorformyl)-3-(pyrid-3-yl)-1H,3H-pyrrolo[1,2-c]thiazolhydrochlorid wird nach der in der europäischen Patentschrift 0 115 979 beschriebenen Methode dargestellt.

Beispiel 19

Zu einer auf eine Temperatur von etwa 60°C erhitzten Lösung von 3,95 g 2-(3-Amino-benzoyl)pyridin und 4,05 g Triethylamin in 100 cm³ Dioxan werden bei einer Temperatur zwischen 60 und 67°C innerhalb 15 Minuten 6 g 7-Chlorformyl-3-(pyrid-3-yl)-1H,3H-pyrrolo[1,2-c]thiazol-hydrochlorid zugegeben. Die erhaltene Suspension wird 5 Stunden unter Rühren auf eine Temperatur von etwa 100°C erhitzt und anschließend bei einer Temperatur von etwa 20°C 16 Stunden gerührt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum (20 mm Hg; 2,7 kPa) bei einer Temperatur von etwa 60°C abgedampft. Der Rückstand wird in 200 cm³ Methylenchlorid gelöst und die erhaltene Lösung zweimal mit insgesamt 200 cm³ destilliertem Wasser, zweimal mit insgesamt 200 cm³ einer 1 N wäßrigen Natriumhydroxidlösung und dreimal mit insgesamt 300 cm³ destilliertem Wasser gewaschen, über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet, mit 0,5 g Aktivkohle versetzt, filtriert und im Vakuum (20 mm Hg; 2,7 kPa) bei einer Temperatur von etwa 50°C zur Trockne eingedampft. Man erhält 3,7 g Produkt, das über eine Säule von 5 cm Durchmesser, welche 400 g Kieselerde (0,02–0,045 mm) enthält, chromatographiert wird. Man eluiert mit Ethylacetat unter einem Druck von 0,4 bar (40 kPa) und fängt Fraktionen von 400 cm³ auf. Die ersten 8 Fraktionen werden verworfen. Die folgenden 5 Fraktionen werden vereinigt und im Vakuum (20 mm Hg; 2,7 kPa) bei einer Temperatur von etwa 50°C zur Trockne eingedampft.

Man erhält 1,9g Rohprodukt. Das Produkt wird in 13cm³ siedendem Acetonitril gelöst. Die erhaltene Lösung wird mit 0,5g Aktivkohle versetzt und heiß filtriert. Das erhaltene Filtrat wird 16 Stunden auf eine Temperatur von etwa 4°C gekühlt. Die ausgefallenen Kristalle werden abfiltriert, zweimal mit insgesamt 6cm³ auf eine Temperatur von etwa 4°C gekühltem Acetonitril und zweimal mit insgesamt 20cm³ Diethylether gewaschen und bei einer Temperatur von etwa 20°C in Gegenwart von Kaliumhydroxidplättchen im Vakuum (20mm Hg; 2,7kPa) getrocknet. Man erhält 1,4g N-[3-(pyrid-2-ylcarbonyl)phenyl]-3-(pyrid-3-yl)-1H,3H-pyrrolo[1,2-c]thiazol-7-carbamid als cremefarbene Kristalle, F. 165°C.

7-Chlorformyl-3-(pyrid-3-yl)-1H,3H-pyrrolo[1,2-c]thiazolhydrochlorid wird nach der in der europäischen Patentschrift 0115979 beschriebenen Methode dargestellt.

2-(3-Amino-benzoyl)pyridin kann folgendermaßen dargestellt werden. Zu einer Suspension von 19g 2-(3-Nitro-benzoyl)pyridin in 360cm³ einer 3,7 N ethanolischen Chlorwasserstofflösung werden innerhalb von 45 Minuten bei einer Temperatur von etwa 3°C 63g Zinn(II)-chlorid-dihydrat zugegeben. Die erhaltene Suspension wird 1 Stunde und 30 Minuten bei einer Temperatur von etwa 4°C, 1 Stunde und 30 Minuten bei einer Temperatur von etwa 20°C und 1 Stunde und 30 Minuten bei einer Temperatur von etwa 80°C gerührt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum (20mm Hg; 2,7kPa) bei einer Temperatur von etwa 50°C abgedampft. Der Rückstand wird in 200cm³ destilliertem Wasser aufgenommen. Die wäßrige Lösung wird durch Zugabe einer 10N wäßrigen Natriumhydroxidlösung bei einer Temperatur von etwa 25°C auf einen pH-Wert von etwa 11 gebracht, mit Natriumchlorid gesättigt und dreimal mit insgesamt 600cm³ Diethylether extrahiert. Die etherischen Extrakte werden vereinigt, dreimal mit insgesamt 300cm³ einer gesättigten wäßrigen Natriumchloridlösung gewaschen, über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet, mit 0,5g Aktivkohle versetzt, filtriert und im Vakuum (20mm Hg; 2,7kPa) bei einer Temperatur von etwa 40°C getrocknet. Man erhält 15,8g Rohprodukt, das über eine Säule von 8cm Durchmesser, welche 500g Kieselerde (0,02–0,045mm) enthält, chromatographiert wird. Man eluiert mit einem Gemisch von Cyclohexan und Ethylacetat (50:50 Volumen) unter einem Druck von 0,4bar (40kPa) und fängt Fraktionen von 400cm³ auf. Die 7 ersten Fraktionen werden verworfen. Die folgenden 7 Fraktionen werden vereinigt und im Vakuum (20mm Hg; 2,7kPa) bei einer Temperatur von etwa 50°C zur Trockne eingedampft. Man erhält 12g 2-(3-Amino-benzoyl)pyridin als rotes Öl, das bei den nachfolgenden Synthesen als Rohprodukt eingesetzt wird.

2-(3-Nitro-benzoyl)pyridin kann nach A. R. Hands und A. R. Katritzky, J. Chem. Soc., 1754 (1958) dargestellt werden.

Beispiel 20

Zu einer auf eine Temperatur von etwa 70°C erhitzten Lösung von 4,1g 3-(2-Thenoyl)anilin und 4,5g Triethylamin in 150cm³ Dioxan werden innerhalb von 10 Minuten bei einer Temperatur zwischen 70°C und 82°C 6g Chlorformyl-3-(pyrid-3-yl)-1H,3H-pyrrolo[1,2-c]thiazolhydrochlorid zugegeben. Die erhaltene Suspension wird 7 Stunden unter Rühren auf eine Temperatur von etwa 100°C erhitzt und anschließend 16 Stunden bei einer Temperatur von etwa 20°C gerührt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum (20mm Hg; 2,7kPa) bei einer Temperatur von etwa 60°C abgedampft. Der Rückstand wird in 350cm³ Methylenchlorid gelöst.

Die erhaltene Lösung wird zweimal mit insgesamt 300cm³ destilliertem Wasser, zweimal mit insgesamt 300cm³ einer 2N wäßrigen Natriumhydroxidlösung und zweimal mit insgesamt 300cm³ destilliertem Wasser gewaschen, über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet, mit 0,5g Aktivkohle versetzt, filtriert und im Vakuum (20mm Hg; 2,7kPa) bei einer Temperatur von etwa 60°C zur Trockne eingedampft. Man erhält 10g Rohprodukt, das in 250cm³ siedendem Acetonitril gelöst wird. Die erhaltene Lösung wird mit 0,5g Aktivkohle versetzt und heiß filtriert. Das Filtrat wird 16 Stunden auf eine Temperatur von etwa 4°C gekühlt. Die ausgefallenen Kristalle werden abfiltriert, zweimal mit insgesamt 50cm³ Acetonitril und dreimal mit insgesamt 90cm³ Diethylether gewaschen und im Vakuum (20mm Hg; 2,7kPa) bei einer Temperatur von etwa 20°C in Gegenwart von Kaliumhydroxidplättchen getrocknet. Man erhält 5g N-[3-(2-Thenoyl-phenyl)-3-(pyrid-3-yl)-1H,3H-pyrrolo[1,2-c]thiazol-7-carbamid als cremefarbene Kristalle, F. 172°C.

7-Chlorformyl-3-(pyrid-3-yl)-1H,3H-pyrrolo[1,2-c]thiazolhydrochlorid wird nach der europäischen Patentschrift 0115979 beschriebenen Methode dargestellt.

3-(2-Thenoyl)anilin kann folgendermaßen dargestellt werden. Zu einer Suspension von 6,8g 3-(2-Thenoyl)-1-nitro-benzen in 150cm³ einer 3,7 N ethanolischen Chlorwasserstofflösung werden innerhalb 40 Minuten bei einer Temperatur von etwa 4°C 22,8g Zinn(II)-chlorid-dihydrat zugegeben. Nach einstündigem Rühren bei einer Temperatur von etwa 4°C und einstündigem Rühren bei einer Temperatur von etwa 20°C wird die erhaltene Lösung 1 Stunde auf eine Temperatur von etwa 78°C erhitzt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum (20mm Hg; 2,7kPa) bei einer Temperatur von etwa 50°C abgedampft. Der erhaltene Rückstand wird in einem Gemisch von 50cm³ destilliertem Wasser und 100cm³ Diethylether aufgenommen. Zu dem bei einer Temperatur von etwa 15°C 130cm³ einer 10N wäßrigen Natriumhydroxidlösung zugegeben werden. Die organische Phase wird abgetrennt und die wäßrige Phase viermal mit insgesamt 400cm³ Diethylether extrahiert. Die etherischen Extrakte werden vereinigt, dreimal mit insgesamt 300cm³ destilliertem Wasser gewaschen und über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet, mit 0,5g Aktivkohle versetzt, und im Vakuum (20mm Hg; 2,7kPa) bei einer Temperatur von etwa 40°C zur Trockne eingedampft. Man erhält 5,7g 2-(3-Thenoyl)-anilin als gelbe Kristalle, F. 105°C.

2-(3-Thenoyl)-1-nitro-benzen kann nach R. Goncalves, M. R. Kegelmann und E. V. Brown, J. Org. Chem., 17, 705 (1952) dargestellt werden.

Beispiel 21

Zu einer auf eine Temperatur von etwa 65°C erhitzten Lösung von 3,7g 3-Anilino-anilin und 4,05g Triethylamin in 150cm³ Dioxan werden innerhalb 5 Minuten bei einer Temperatur zwischen 65°C und 70°C 6g 7-Chlorformyl-3-(pyrid-3-yl)-1H,3H-pyrrolo[1,2-c]thiazol-hydrochlorid zugegeben. Die erhaltene Suspension wird unter Rühren 7 Stunden auf eine Temperatur von etwa 100°C erhitzt und anschließend 16 Stunden bei einer Temperatur von etwa 20°C gerührt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum (20mm Hg; 2,7kPa) bei einer Temperatur von etwa 60°C abgedampft. Der Rückstand wird in 300cm³ Methylenchlorid gelöst. Die erhaltene Lösung wird zweimal mit insgesamt 300cm³ destilliertem Wasser, zweimal mit insgesamt 300cm³ einer 2N wäßrigen Natriumhydroxidlösung und zweimal mit insgesamt 300cm³ destilliertem Wasser gewaschen, über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet, mit 0,5g Aktivkohle versetzt, filtriert und im Vakuum (20mm Hg; 2,7kPa) bei einer Temperatur von etwa 60°C zur Trockne eingedampft. Man erhält 8,4g Rohprodukt, das in 50cm³ siedendem Acetonitril gelöst wird. Die Lösung wird mit 0,5g Aktivkohle versetzt und heiß filtriert. Das Filtrat wird 16 Stunden auf eine Temperatur von etwa 4°C gekühlt. Die ausgefallenen Kristalle werden abfiltriert, dreimal mit insgesamt 45cm³ Acetonitril und dreimal mit insgesamt

90 cm³ Diethylether gewaschen und im Vakuum (20 mm Hg; 2,7 kPa) bei einer Temperatur von etwa 20°C in Gegenwart von Kaliumhydroxidplättchen getrocknet. Man erhält 0,3 g eines Produkts, das bei 140°C schmilzt. Die Mutterlaugen der Umkristallisation werden im Vakuum (20 mm Hg; 2,7 kPa) bei einer Temperatur von etwa 60°C zur Trockne eingedampft. Man erhält 7,5 g Produkt, das über eine Säule von 6 cm Durchmesser, welche 480 g Kieselerde (0,02–0,045 mm) enthält, chromatographiert wird. Man eluiert mit einem Gemisch von Ethylacetat und Cyclohexan (80:20 Volumen) unter einem Druck von 0,4 bar (40 kPa) und fängt Fraktionen von 200 cm³ auf. Die ersten 9 Fraktionen werden verworfen. Die folgenden 9 Fraktionen werden vereinigt und im Vakuum (20 mm Hg; 2,7 kPa) bei einer Temperatur von etwa 50°C zur Trockne eingedampft. Man erhält 5,2 g Produkt, das mit der bei der ersten Umkristallisation erhaltenen Charge vereinigt wird und in 55 cm³ siedendem Acetonitril gelöst wird. Die erhaltene Lösung wird mit 0,5 g Aktivkohle versetzt und heiß filtriert. Das Filtrat wird 16 Stunden auf eine Temperatur von etwa 4°C gekühlt. Die ausgefallenen Kristalle werden abfiltriert, dreimal mit insgesamt 30 cm³ Acetonitril, das auf eine Temperatur von etwa 4°C gekühlt wurde, und dreimal mit insgesamt 90 cm³ Diethylether gewaschen und im Vakuum (20 mm Hg; 2,7 kPa) bei einer Temperatur von etwa 20°C in Gegenwart von Kaliumhydroxidplättchen getrocknet. Man erhält 2,4 g N-(3-Anilino-phenyl)-3-(pyrid-3-yl)-1-H,3H-pyrrolo[1,2-c]thiazol-7-carbamid als weiße Kristalle, F. 158°C. N-(3-Anilino-anilin kann nach H. Wieland und W. Rheinheimer, *Annalen*, **423**, 1 (1931) dargestellt werden. 7-Chlorformyl-3-(pyrid-3-yl)-1-H,3H-pyrrolo[1,2-c]thiazolhydrochlorid wird nach der in der europäischen Patentschrift 0 115 979 beschriebenen Methode dargestellt.

Beispiel 22

Zu einer auf eine Temperatur von etwa 60°C erhitzten Lösung von 3,5 g 3-Benzyl-anilin und 3,9 g Triethylamin in 100 cm³ Dioxan werden innerhalb 25 Minuten bei einer Temperatur zwischen 60 und 65°C 5,7 g 7-Chlorformyl-3-(pyrid-3-yl)-1-H,3H-pyrrolo[1,2-c]thiazol-hydrochlorid zugegeben. Die erhaltene Suspension wird unter Rühren 6 Stunden auf eine Temperatur von etwa 100°C erhitzt und anschließend 16 Stunden bei einer Temperatur von etwa 20°C gerührt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum (20 mm Hg; 2,7 kPa) bei einer Temperatur von etwa 60°C abgedampft. Der Rückstand wird in 250 cm³ Methylchlorid gelöst. Die erhaltene Lösung wird zweimal mit insgesamt 160 cm³ destilliertem Wasser, zweimal mit insgesamt 200 cm³ einer 1 N wäßrigen Natriumhydroxidlösung und fünfmal mit insgesamt 500 cm³ destilliertem Wasser gewaschen, über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet, mit 0,5 g Aktivkohle versetzt, filtriert und im Vakuum (20 mm Hg; 2,7 kPa) bei einer Temperatur von etwa 50°C getrocknet. Man erhält 5 g Rohprodukt, das in 50 cm³ siedendem Acetonitril gelöst wird. Die erhaltene Lösung wird mit 0,5 g Aktivkohle versetzt und heiß filtriert. Das Filtrat wird 1 Stunde auf eine Temperatur von etwa 4°C gekühlt. Die ausgefallenen Kristalle werden abfiltriert, mit 10 cm³ auf eine Temperatur von etwa 4°C gekühltem Acetonitril und zweimal mit insgesamt 20 cm³ Diethylether gewaschen und im Vakuum (20 mm Hg; 2,7 kPa) bei einer Temperatur von etwa 20°C in Gegenwart von Kaliumhydroxidplättchen getrocknet. Man erhält 2,4 g N-(3-Benzyl-phenyl)-3-(pyrid-3-yl)-1-H,3H-pyrrolo[1,2-c]thiazol-7-carbamid als weiße Kristalle, F. 139,5°C.

3-Benzyl-Anilin kann nach H. Oelschläger, *Chem. Ber.*, **89**, 2025 (1956) dargestellt werden.

7-Chlorformyl-3-(pyrid-3-yl)-1-H,3H-pyrrolo[1,2-c]thiazolhydrochlorid wird nach der in der europäischen Patentschrift 0 115 979 beschriebenen Methode dargestellt.

Beispiel 23

Zu einer auf eine Temperatur von etwa 60°C erhitzten Lösung von 6 g 3-Phenylthio-anilin und 6,1 g Triethylamin in 200 cm³ Dioxan werden innerhalb von 5 Minuten bei einer Temperatur zwischen 60 und 68°C 9 g 7-Chlorformyl-3-(pyrid-3-yl)-1-H,3H-pyrrolo[1,2-c]thiazol-hydrochlorid zugegeben. Die erhaltene Suspension wird unter Rühren 7 Stunden auf eine Temperatur von etwa 100°C erhitzt und anschließend 16 Stunden bei einer Temperatur von etwa 20°C gerührt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum (20 mm Hg; 2,7 kPa) bei einer Temperatur von etwa 60°C abgedampft. Der Rückstand wird in 300 cm³ Methylchlorid gelöst. Die erhaltene Lösung wird zweimal mit insgesamt 300 cm³ destilliertem Wasser, zweimal mit insgesamt 300 cm³ einer 2 N wäßrigen Natriumhydroxidlösung und zweimal mit insgesamt 300 cm³ destilliertem Wasser gewaschen, über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet, mit 0,5 g Aktivkohle versetzt, filtriert und im Vakuum (20 mm Hg; 2,7 kPa) bei einer Temperatur von etwa 60°C zur Trockne eingedampft. Man erhält 11,5 g Rohprodukt, das in 110 cm³ siedendem Acetonitril gelöst wird. Die Lösung wird mit 0,5 g Aktivkohle versetzt und heiß filtriert. Das Filtrat wird 1 Stunde auf eine Temperatur von etwa 10°C gekühlt. Die ausgefallenen Kristalle werden abfiltriert, dreimal mit insgesamt 45 cm³ Acetonitril und dreimal mit insgesamt 90 cm³ Diethylether gewaschen und im Vakuum (20 mm Hg; 2,7 kPa) bei einer Temperatur von etwa 20°C in Gegenwart von Kaliumhydroxidplättchen getrocknet. Man erhält 7,2 g N-(3-Phenylthio-phenyl)-3-(pyrid-3-yl)-1-H,3H-pyrrolo[1,2-c]thiazol-7-carbamid als cremefarbene Kristalle, F. 152°C.

3-Phenylthio-anilin kann nach der in der belgischen Patentschrift 765 558 beschriebenen Methode dargestellt werden.

7-Chlorformyl-3-(pyrid-3-yl)-1-H,3H-pyrrolo[1,2-c]thiazol-hydrochlorid wird nach der in der europäischen Patentschrift 0 115 979 beschriebenen Methode dargestellt.

Beispiel 24

Zu einer auf eine Temperatur von etwa 67°C erhitzten Lösung von 4,8 g 3-Amino-4'-dimethylamino-benzophenon und 4,05 g Triethylamin in 100 cm³ Dioxan werden innerhalb 20 Minuten bei einer Temperatur zwischen 67 und 75°C 6 g 7-Chlorformyl-3-(pyrid-3-yl)-1-H,3H-pyrrolo[1,2-c]thiazol-hydrochlorid zugegeben. Die erhaltene Suspension wird unter Rühren 5 Stunden und 45 Minuten auf eine Temperatur von etwa 100°C erhitzt und anschließend 16 Stunden bei einer Temperatur von etwa 20°C gerührt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum (20 mm Hg; 2,7 kPa) bei einer Temperatur von etwa 50°C abgedampft. Der Rückstand wird in 400 cm³ Methylchlorid gelöst. Die erhaltene Lösung wird mit 100 cm³ destilliertem Wasser, mit 100 cm³ einer 4 N wäßrigen Natriumhydroxidlösung und dreimal mit insgesamt 450 cm³ destilliertem Wasser gewaschen, über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet, mit 0,5 g Aktivkohle versetzt, filtriert und im Vakuum (20 mm Hg; 2,7 kPa) zur Trockne eingedampft bei einer Temperatur von etwa 50°C. Man erhält 8,2 g Rohprodukt, das in 250 cm³ siedendem Butan-1-ol gelöst wird. Die erhaltene Lösung wird mit 0,5 g Aktivkohle versetzt und heiß filtriert. Das Filtrat wird 16 Stunden auf eine Temperatur von etwa 4°C gekühlt. Die ausgefallenen Kristalle werden abfiltriert, zweimal mit insgesamt 20 cm³ Butan-1-ol und dreimal mit insgesamt 60 cm³ Diethylether gewaschen und im Vakuum (20 mm Hg; 2,7 kPa) bei einer Temperatur von etwa 20°C in Gegenwart von Kaliumhydroxidplättchen getrocknet. Man erhält 2,8 g eines Produkts, das bei 204°C schmilzt. Die Mutterlaugen der

Umkristallisation und der Waschung werden vereinigt und im Vakuum (20 mm Hg; 2,7 kPa) bei einer Temperatur von etwa 50°C zur Trockne eingedampft. Man erhält 5,5 g Produkt, das in 50 cm³ siedendem Ethanol aufgenommen wird. Die erhaltene Suspension wird 30 Minuten auf eine Temperatur von etwa 4°C gekühlt. Die ausgefallenen Kristalle werden abfiltriert, zweimal mit insgesamt 20 cm³ Ethanol und zweimal mit insgesamt 20 cm³ Diethylether gewaschen und im Vakuum (20 mm Hg; 2,7 kPa) bei einer Temperatur von etwa 20°C in Gegenwart von Kaliumhydroxidplättchen getrocknet. Man erhält 2,5 g eines Produkts, das bei 204°C schmilzt. Dieses wird mit den vorher erhaltenen 2,8 g Produkt vereinigt und in 70 cm³ siedendem Acetonitril aufgenommen. Die erhaltene Suspension wird auf eine Temperatur von etwa 20°C abgekühlt und die ausgefallenen Kristalle werden abfiltriert, zweimal mit insgesamt 30 cm³ Acetonitril und zweimal mit insgesamt 40 cm³ Ethanol gewaschen und im Vakuum (20 mm Hg; 2,7 kPa) bei einer Temperatur von etwa 20°C in Gegenwart von Kaliumhydroxidplättchen getrocknet. Man erhält 4,9 g Produkt, das bei 205°C schmilzt. Dieses Produkt wird in 150 cm³ siedendem Butan-1-ol gelöst. Die erhaltene Lösung wird heiß filtriert und das Filtrat 16 Stunden auf einer Temperatur von etwa 20°C und anschließend 48 Stunden auf einer Temperatur von etwa 4°C gekühlt. Die ausgefallenen Kristalle werden abfiltriert, zweimal mit insgesamt 10 cm³ auf einer Temperatur von etwa 4°C gekühltem Butan-1-ol, dreimal mit insgesamt 60 cm³ Diethylether gewaschen und im Vakuum (20 mm Hg; 2,7 kPa) bei einer Temperatur von etwa 20°C in Gegenwart von Kaliumhydroxidplättchen getrocknet. Man erhält 4,6 g N-3-(4-Dimethyl-amino-benzoyl)-phenyl-3-(pyrid-3-yl)-1H,3H-pyrrolo[1,2-c]thiazol-7-carbamid als cremefarbene Kristalle, F. 208°C.

7-Chlorformyl-3-(pyrid-3-yl)-1H,3H-pyrrolo[1,2-c]thiazol-hydrochlorid wird nach der in der europäischen Patentschrift 0 115 979 beschriebenen Methode dargestellt.

3-Amino-4'-dimethylamino-benzophenon kann folgendermaßen dargestellt werden. Zu einer Suspension von 11,4 g 4'-Dimethylamino-3-nitro-benzophenon in einem Gemisch aus 45 cm³ konzentrierter Salzsäure und 120 cm³ Ethanol werden innerhalb von 35 Minuten bei einer Temperatur zwischen 44 und 79°C 29,3 g Zinn(II)-chlorid-dihydrat zugegeben. Die erhaltene Lösung wird 3 Stunden auf eine Temperatur von etwa 79°C erhitzt. Die erhaltene Suspension wird im Vakuum (20 mm Hg; 2,7 kPa) bei einer Temperatur von etwa 50°C eingengt. Der erhaltene Rückstand wird in 350 cm³ destilliertem Wasser suspendiert und die erhaltene Suspension wird bei einer Temperatur von etwa 5°C mit 100 cm³ einer 10 N wässrigen Natriumhydroxidlösung versetzt und anschließend bei einer Temperatur von etwa 20°C 30 Minuten gerührt. Die ausgefallenen Kristalle werden abfiltriert, dreimal mit insgesamt 60 cm³ destilliertem Wasser gewaschen und an der Luft getrocknet. Das erhaltene Rohprodukt wird in 30 cm³ siedendem Isopropylalkohol gelöst und die erhaltene Lösung wird 2 Stunden auf eine Temperatur von etwa 4°C gekühlt. Die ausgefallenen Kristalle werden abfiltriert, zweimal mit insgesamt 20 cm³ auf eine Temperatur von etwa 4°C gekühltem Isopropylalkohol und zweimal mit insgesamt 40 cm³ Diethylether gewaschen und im Vakuum (20 mm Hg; 2,7 kPa) bei einer Temperatur von etwa 20°C in Gegenwart von Kaliumhydroxidplättchen getrocknet. Man erhält 8,4 g 3-Amino-4'-dimethylamino-benzophenon als beigefarbene Kristalle, F. 110°C.

4'-Dimethylamino-3-nitro-benzophenon kann nach R. C. Shah, R. K. Deshpande und J. S. Chaubal, J. Chem. Soc., 642 (1932) dargestellt werden.

Beispiel 25

Zu einer auf eine Temperatur von etwa 65°C erhitzten Lösung von 4 g 4-(3-Amino-benzoyl)pyridin und 4,05 g Triethylamin in 100 cm³ Dioxan werden innerhalb 15 Minuten bei einer Temperatur zwischen 65 und 70°C 6 g 7-Chloroformyl-3-(pyrid-3-yl)-1H,3H-pyrrolo[1,2-c]thiazol-hydrochlorid zugegeben. Die erhaltene Suspension wird unter Rühren 6 Stunden und 30 Minuten auf eine Temperatur von etwa 100°C erhitzt und anschließend bei einer Temperatur von etwa 20°C 16 Stunden gerührt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum (20 mm Hg; 2,7 kPa) bei einer Temperatur von etwa 60°C abgedampft. Der Rückstand wird in 300 cm³ Methylenchlorid gelöst. Die erhaltene Lösung wird mit 100 cm³ destilliertem Wasser, mit 100 cm³ einer 1 N wässrigen Natriumhydroxidlösung und fünfmal mit insgesamt 500 cm³ destilliertem Wasser gewaschen, über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet, mit 0,5 g Aktivkohle versetzt, filtriert und im Vakuum (20 mm Hg; 2,7 kPa) bei einer Temperatur von etwa 50°C zur Trockne eingedampft. Man erhält 6,5 g Rohprodukt, das in 300 cm³ siedendem Acetonitril gelöst wird. Die erhaltene Lösung wird mit 0,5 g Aktivkohle versetzt und heiß filtriert. Das Filtrat wird 16 Stunden auf eine Temperatur von etwa 4°C gekühlt. Die ausgefallenen Kristalle werden abfiltriert, zweimal mit insgesamt 20 cm³ auf eine Temperatur von etwa 4°C gekühltem Acetonitril und zweimal mit insgesamt 40 cm³ Diethylether gewaschen und im Vakuum (20 mm Hg; 2,7 kPa) bei einer Temperatur von etwa 20°C in Gegenwart von Kaliumhydroxidplättchen getrocknet. Man erhält 5,5 g N-(3-Isonicotinoyl-phenyl)-3-(pyrid-3-yl)-1H,3H-pyrrolo[1,2-c]thiazol-7-carbamid als weiße Kristalle, F. 186°C.

4-(3-Amino-benzoyl)pyridin kann nach F. Sauter, P. Stanetty und A. Mesbah, Montsh., 107, 1449 (1976) erhalten werden.

7-Chlorformyl-3-(pyrid-3-yl)-1H,3H-pyrrolo[1,2-c]thiazolhydrochlorid wird nach der in der europäischen Patentschrift 0 115 979 beschriebenen Methode dargestellt.

Beispiel 26

Zu einer auf eine Temperatur von etwa 60°C erhitzten Lösung von 4,1 g 3-Amino-4-chlor-benzophenon und 3,65 g Triethylamin in 80 cm³ Dioxan werden innerhalb 15 Minuten bei einer Temperatur zwischen 60 und 62°C 5,4 g (+)-3-(Pyrid-3-yl)-1H,3H-pyrrolo[1,2-c]thiazol-7-carbonsäurechlorid-hydrochlorid zugegeben. Die erhaltene Suspension wird unter Rühren 5 Stunden und 40 Minuten auf eine Temperatur von etwa 100°C erhitzt und anschließend 16 Stunden bei einer Temperatur von etwa 20°C gerührt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum (20 mm Hg; 2,7 kPa) bei einer Temperatur von etwa 50°C abgedampft. Der Rückstand wird in 250 cm³ Methylenchlorid gelöst. Die erhaltene Lösung wird zweimal mit insgesamt 200 cm³ destilliertem Wasser, mit 100 cm³ einer 2 N wässrigen Natriumhydroxidlösung und dreimal mit insgesamt 300 cm³ destilliertem Wasser gewaschen, über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet, mit 0,5 g Aktivkohle versetzt, filtriert und im Vakuum (20 mm Hg; 2,7 kPa) bei einer Temperatur von etwa 45°C zur Trockne eingedampft. Man erhält 8,3 g Rohprodukt, das in 50 cm³ siedendem Acetonitril gelöst wird. Die erhaltene Lösung wird mit 0,5 g Aktivkohle versetzt und heiß filtriert. Das Filtrat wird 1 Stunde auf eine Temperatur von etwa 4°C gekühlt. Die ausgefallenen Kristalle werden abfiltriert, zweimal mit insgesamt 30 cm³ auf eine Temperatur von etwa 4°C gekühltem Acetonitril und zweimal mit insgesamt 60 cm³ Diethylether gewaschen und im Vakuum (20 mm Hg; 2,7 kPa) bei einer Temperatur von etwa 20°C in Gegenwart von Kaliumhydroxidplättchen getrocknet. Man erhält 3,7 g (+)-N-(2-Chlor-5-benzoyl-phenyl)-3-(pyrid-3-yl)-1H,3H-pyrrolo[1,2-c]thiazol-7-carbamid als cremefarbene Kristalle, F. 154°C.

$[\alpha]_D^{20} = +48,5^\circ \pm 0,8^\circ$ (c = 0,86; Dimethylformamid) (+)-7-Chlorformyl-3-(pyrid-3-yl)-1H,3H-pyrrolo[1,2-c]thiazolhydrochlorid wird wie in Beispiel 2 beschrieben dargestellt. 3-Amino-4-chlor-benzophenon kann nach D. Maron und C. Fox, Ber., 47, 2774 (1914) dargestellt werden.

Beispiel 27

Zu einer auf eine Temperatur von etwa 62°C erhitzten Lösung von 3,4g 3'-Amino-2-methoxy-benzophenon und 3,05g Triethylamin in 90cm³ Dioxan werden innerhalb 15 Minuten bei einer Temperatur zwischen 62 und 69°C 4,5g 7-Chlorformyl-3-(pyrid-3-yl)-1H,3H-pyrrolo[1,2-c]thiazol-hydrochlorid zugegeben. Die erhaltene Suspension wird 6 Stunden auf eine Temperatur von etwa 100°C unter Rühren erhitzt und anschließend 16 Stunden bei einer Temperatur von etwa 20°C gerührt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum (20 mm Hg; 2,7 kPa) bei einer Temperatur von etwa 50°C abgedampft. Der Rückstand wird in 250cm³ Methylenchlorid gelöst. Die erhaltene Lösung wird mit 100cm³ destilliertem Wasser, zweimal mit insgesamt 200cm³ einer 1 N wässrigen Natriumhydroxidlösung und dreimal mit insgesamt 300cm³ destilliertem Wasser gewaschen, über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet, mit 0,5g Aktivkohle versetzt, filtriert und im Vakuum (20 mm Hg; 2,7 kPa) bei einer Temperatur von etwa 45°C zur Trockne eingedampft. Man erhält 6,8g Rohprodukt, das in 60cm³ siedendem Acetonitril gelöst wird. Die erhaltene Lösung wird mit 0,5g Aktivkohle versetzt und heiß filtriert. Das Filtrat wird 1 Stunde auf eine Temperatur von etwa 4°C gekühlt. Die ausgefallenen Kristalle werden abfiltriert, zweimal mit insgesamt 30cm³ auf eine Temperatur von etwa 4°C gekühltem Acetonitril und dreimal mit insgesamt 60cm³ Diethylether gewaschen und im Vakuum (20 mm Hg; 2,7 kPa) bei einer Temperatur von etwa 20°C in Gegenwart von Kaliumhydroxidplättchen getrocknet. Man erhält 4,1g N-[3-(2-Methoxy-benzoyl)phenyl]-3-(pyrid-3-yl)-1H,3H-pyrrolo[1,2-c]thiazol-7-carbamid als weiße Kristalle, F. 184°C. 7-Chlorformyl-3-(pyrid-3-yl)-1H,3H-pyrrolo[1,2-c]thiazol-hydrochlorid wird nach der in der europäischen Patentschrift 0 115 979 beschriebenen Methode dargestellt.

3'-Amino-2-Methoxy-benzophenon kann folgendermaßen dargestellt werden. Zu einer Suspension von 3,9g 2-Methoxy-3'-nitro-benzophenon in einem Gemisch von 40cm³ Ethanol und 15,2cm³ konzentrierter Salzsäure (11,7N), die auf eine Temperatur von etwa 62°C erhitzt wurde, werden innerhalb von 5 Minuten bei einer Temperatur zwischen 62 und 66°C 10,3g Zinn(II)-chlorid-dihydrat zugegeben. Die erhaltene Lösung wird 4 Stunden auf eine Temperatur von etwa 80°C erhitzt, mit 1g Zinn(II)-chlorid-dihydrat versetzt und eine weitere Stunde auf etwa 80°C erhitzt und anschließend 16 Stunden bei einer Temperatur von etwa 20°C gerührt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum (20 mm Hg; 2,7 kPa) bei einer Temperatur von etwa 50°C abgedampft. Der Rückstand wird in 40cm³ destilliertem Wasser gelöst und die erhaltene Lösung bei Einhaltung einer Temperatur von etwa 10°C durch Zugabe von 50cm³ einer 10N Natriumhydroxidlösung auf einen pH-Wert von etwa 13 gebracht und dann dreimal mit insgesamt 150cm³ Methylenchlorid extrahiert. Die organischen Extrakte werden vereinigt, zweimal mit insgesamt 200cm³ destilliertem Wasser gewaschen, über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet, mit 0,5g Aktivkohle versetzt, filtriert und im Vakuum (20 mm Hg; 2,7 kPa) bei einer Temperatur von etwa 40°C zur Trockne eingedampft. Man erhält 3,4g 3'-Amino-2-methoxy-benzophenon als grünlichgelbe Kristalle, F. 81°C.

2-Methoxy-3'-nitro-benzophenon kann folgendermaßen dargestellt werden. Eine Suspension von 3,6g 2-Hydroxy-3'-nitrobenzophenon, 4g Kaliumcarbonat und 4,2g Methyljodid in 100cm³ Aceton wird 16 Stunden auf eine Temperatur von etwa 56°C erhitzt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum (20 mm Hg; 2,7 kPa) bei einer Temperatur von etwa 40°C abgedampft. Der erhaltene Feststoff wird in einem Gemisch von 80cm³ destilliertem Wasser und 50cm³ Ethylacetat gelöst. Die organische Phase wird von der wässrigen Phase abgetrennt und diese wird zweimal mit insgesamt 100cm³ Ethylacetat extrahiert. Die organischen Extrakte werden vereinigt, dreimal mit insgesamt 90cm³ destilliertem Wasser gewaschen, über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet, mit 0,5g Aktivkohle versetzt, filtriert und im Vakuum (20 mm Hg; 2,7 kPa) bei einer Temperatur von etwa 50°C zur Trockne eingedampft. Man erhält 3,8g Rohprodukt, das in 25cm³ Diisopropylether bei einer Temperatur von 4°C suspendiert wird. Die ausgefallenen Kristalle werden abfiltriert, zweimal mit insgesamt 10cm³ auf eine Temperatur von etwa 4°C gekühltem Diisopropylether gewaschen und im Vakuum (20 mm Hg; 2,7 kPa) bei einer Temperatur von etwa 20°C in Gegenwart von Kaliumhydroxidplättchen getrocknet. Man erhält 3,3g 2-Methoxy-3'-nitrobenzophenon als beigefarbene Kristalle, F. 94°C. 2-Hydroxy-3'-nitro-benzophenon kann nach I. H. Bowen und J. R. Lewis, J. Chem. Soc., Perkin Trans. I, 683 (1972) erhalten werden.

Beispiel 28

Zu einer auf eine Temperatur von etwa 60°C erhitzten Lösung von 6,57g 3-Cinnamoyl-anilin und 5,95g Triethylamin in 165cm³ Dioxan werden innerhalb 10 Minuten bei einer Temperatur zwischen 60 und 75°C 8,8g 7-Chlorformyl-3-(pyrid-3-yl)-1H,3H-pyrrolo[1,2-c]thiazol-hydrochlorid zugegeben. Die erhaltene Suspension wird 6 Stunden und 30 Minuten unter Rühren auf eine Temperatur von etwa 100°C erhitzt und anschließend 16 Stunden bei einer Temperatur von etwa 20°C gerührt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum (20 mm Hg; 2,7 kPa) bei einer Temperatur von etwa 50°C abgedampft. Der Rückstand wird in 500cm³ Methylenchlorid gelöst. Die erhaltene Lösung wird viermal mit insgesamt 650cm³ destilliertem Wasser gewaschen, über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet, mit 0,5g Aktivkohle versetzt, filtriert und im Vakuum (20 mm Hg; 2,7 kPa) bei einer Temperatur von etwa 50°C zur Trockne eingedampft. Man erhält 13,5g Rohprodukt, das in 300cm³ siedendem Acetonitril gelöst wird. Die erhaltene Lösung wird mit 0,5g Aktivkohle versetzt und heiß filtriert. Das Filtrat wird 16 Stunden auf eine Temperatur von etwa 4°C gekühlt. Die ausgefallenen Kristalle werden abfiltriert, dreimal mit insgesamt 60cm³ Acetonitril gewaschen und im Vakuum (20 mm Hg; 2,7 kPa) bei einer Temperatur von etwa 20°C in Gegenwart von Kaliumhydroxidplättchen getrocknet. Man erhält 7,1g N-(3-Phenyl-cinnamoyl)-3-(pyrid-3-yl)-1H,3H-pyrrolo[1,2-c]thiazol-7-carbamid als beigefarbene Kristalle, F. 190°C. 3-Cinnamoyl-anilin kann nach W. Davey und J. R. Gwilt, J. Chem. Soc., 1008 (1957) dargestellt werden. 7-Chlorformyl-3-(pyrid-3-yl)-1H,3H-pyrrolo[1,2-c]thiazol-hydrochlorid wird nach der in der europäischen Patentschrift 0 115 979 beschriebenen Methode dargestellt.

Beispiel 29

Zu einer auf eine Temperatur von etwa 70°C erhitzten Lösung von 4,6g 2-(3-Amino-benzoyl)benzoesäureethylester und 3,45g Triethylamin in 150cm³ Dioxan werden innerhalb von 5 Minuten bei einer Temperatur zwischen 70 und 78°C 5,1g 7-Chlorformyl-3-(pyrid-3-yl)-1H,3H-pyrrolo[1,2-c]thiazol-hydrochlorid zugegeben. Die erhaltene Suspension wird unter Rühren 6 Stunden und 45 Minuten auf eine Temperatur von etwa 100°C erhitzt und anschließend 16 Stunden bei einer Temperatur von etwa 20°C gerührt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum (20 mm Hg; 2,7 kPa) bei einer Temperatur von etwa 60°C abgedampft. Der Rückstand wird in 300cm³ Methylenchlorid gelöst. Die erhaltene Lösung wird zweimal mit insgesamt 300cm³ destilliertem Wasser, zweimal mit insgesamt 300cm³ einer gesättigten wässrigen Lösung von Natriumhydrogencarbonat und zweimal mit insgesamt

300 cm³ destilliertem Wasser gewaschen, über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet, mit 0,5 g Aktivkohle versetzt, filtriert und im Vakuum (20 mm Hg; 2,7 kPa) bei einer Temperatur von etwa 60°C zur Trockne eingedampft. Man erhält 9 g Rohprodukt, das über eine Säule von 8 cm Durchmesser, welche 640 g Kieselerde (0,02–0,45 mm) enthält, chromatographiert wird. Die erhaltene Lösung wird heiß filtriert. Man eluiert mit Ethylacetat unter einem Druck von 0,45 bar (45 kPa) und fängt Fraktionen von 300 cm³ auf. Die 12 ersten Fraktionen werden verworfen. Die folgenden 6 Fraktionen werden vereinigt und im Vakuum (20 mm Hg; 2,7 kPa) bei einer Temperatur von etwa 50°C zur Trockne eingedampft. Man erhält 5,1 g Rohprodukt, das in 30 cm³ siedendem Acetonitril gelöst wird. Das erhaltene Filtrat wird 1 Stunde auf eine Temperatur von etwa 4°C gekühlt. Die ausgefallenen Kristalle werden abfiltriert, dreimal mit insgesamt 30 cm³ auf eine Temperatur von etwa 4°C gekühltem Acetonitril und dreimal mit insgesamt 90 cm³ Diethylether gewaschen und im Vakuum (20 mm Hg; 2,7 kPa) bei einer Temperatur von etwa 20°C in Gegenwart von Kaliumhydroxidplättchen getrocknet. Man erhält 1,2 g N-[3-(2-Ethoxycarbonyl-benzoyl)phenyl]-3-(pyrid-3-yl)-1H,3H-pyrrolo[1,2-c]thiazol-7-carbamid als cremefarbene Kristalle, F. 150°C.

2-(3-Amino-benzoyl)-benzoesäureethylester kann nach der in der deutschen Reichspatentschrift 279201 (Beilstein, 14, 661) beschriebenen Methode erhalten werden.

7-Chlorformyl-3-(pyrid-3-yl)-1H,3H-pyrrolo[1,2-c]thiazol-hydrochlorid wird nach der in der europäischen Patentschrift 0 115979 beschriebenen Methode dargestellt.

Beispiel 30

Bei einer Temperatur von etwa 20°C wird eine Lösung von 4,4 g N-[3-(2-Ethoxycarbonyl-benzoyl)phenyl]-3-(pyrid-3-yl)-1H,3H-pyrrolo[1,2-c]thiazol-7-carbamid und 1,8 g Kaliumhydroxidplättchen in einem Gemisch von 100 cm³ Ethanol und 50 cm³ destilliertem Wasser 3 Stunden gerührt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum (20 mm Hg; 2,7 kPa) bei einer Temperatur von etwa 60°C abgedampft. Der Rückstand wird in 350 cm³ destilliertem Wasser gelöst und die erhaltene Lösung durch Zugabe einer wäßrigen 4N Essigsäure auf einen pH-Wert von etwa 4 gebracht. Die ausgefallenen Kristalle werden abfiltriert, fünfmal mit insgesamt 500 cm³ destilliertem Wasser gewaschen und im Vakuum (20 mm Hg; 2,7 kPa) bei einer Temperatur von etwa 20°C in Gegenwart von Kaliumhydroxidplättchen getrocknet. Man erhält 3,5 g Rohprodukt, das in 200 cm³ eines siedenden Gemisches von Butan-1-ol und Dimethylformamid (35:65 Volumen) gelöst wird. Die erhaltene Lösung wird mit 0,5 g Aktivkohle versetzt und heiß filtriert. Das Filtrat wird 3 Tage auf eine Temperatur von etwa 4°C gekühlt. Die ausgefallenen Kristalle werden abfiltriert, dreimal mit insgesamt 30 cm³ eines Gemisches aus Butan-1-ol und Dimethylformamid (35:65 Volumen), dreimal mit insgesamt 90 cm³ Ethanol und dreimal mit insgesamt 90 cm³ Diethylether gewaschen, und im Vakuum (20 mm Hg; 2,7 kPa) bei einer Temperatur von etwa 20°C in Gegenwart von Kaliumhydroxidplättchen getrocknet. Man erhält 1,8 g N-3-(2-Carboxy-benzoyl)phenyl-3-(pyrid-3-yl)-1H,3H-pyrrolo[1,2-c]thiazol-7-carbamid als weiße Kristalle, F. 315°C. N-[3-(2-Ethoxycarbonyl-benzoyl)phenyl]-3-(pyrid-3-yl)-1H,3H-pyrrolo[1,2-c]thiazol-7-carbamid wird wie in Beispiel 31 dargestellt.

Beispiel 31

Zu einer auf eine Temperatur von etwa 70°C erhitzten Lösung von 4,8 g 3-Amino-4-dimethylamino-benzophenon und 4,05 g Triethylamin in 150 cm³ Dioxan werden innerhalb von 5 Minuten bei einer Temperatur zwischen 70 und 76°C 6 g 7-Chlorformyl-3-(pyrid-3-yl)-1H,3H-pyrrolo[1,2-c]thiazol-hydrochlorid zugegeben. Die erhaltene Suspension wird unter Rühren 7 Stunden und 10 Minuten auf eine Temperatur von etwa 100°C erhitzt und anschließend 16 Stunden bei einer Temperatur von etwa 20°C gerührt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum (20 mm Hg; 2,7 kPa) abgedampft bei einer Temperatur von etwa 60°C. Der Rückstand wird in 300 cm³ Methylenchlorid gelöst. Die erhaltene Lösung wird zweimal mit insgesamt 300 cm³ destilliertem Wasser, zweimal mit insgesamt 300 cm³ einer 1N wäßrigen Natriumhydroxidlösung und zweimal mit insgesamt 300 cm³ destilliertem Wasser gewaschen und über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet, mit 0,5 g Aktivkohle versetzt, filtriert und im Vakuum (20 mm Hg; 2,7 kPa) bei einer Temperatur von etwa 60°C zur Trockne eingedampft. Man erhält 10,1 g Rohprodukt, das in 80 cm³ siedendem Acetonitril gelöst wird. Die erhaltene Lösung wird mit 0,5 g Aktivkohle versetzt und heiß filtriert. Das Filtrat wird 2 Stunden auf eine Temperatur von etwa 20°C abgekühlt. Die ausgefallenen Kristalle werden abfiltriert, zweimal mit insgesamt 50 cm³ Acetonitril und dreimal mit insgesamt 90 cm³ Diethylether gewaschen und im Vakuum (20 mm Hg; 2,7 kPa) bei einer Temperatur von etwa 20°C in Gegenwart von Kaliumhydroxidplättchen getrocknet. Man erhält 2,4 g N-(5-Benzoyl-2-dimethylamino-phenyl)-3-(pyrid-3-yl)-1H,3H-pyrrolo[1,2-c]thiazol-7-carbamid als gelbe Kristalle, F. 186°C. 7-Chlorformyl-3-(pyrid-3-yl)-1H,3H-pyrrolo[1,2-c]thiazol-hydrochlorid wird nach der in der europäischen Patentschrift 0 115979 beschriebenen Methode dargestellt.

3-Amino-4-dimethylamino-benzophenon wird folgendermaßen dargestellt. Man leitet 3 Stunden bei einer Temperatur von etwa 20°C Wasserstoff durch eine Suspension von 5,4 g 4-Dimethylamino-3-nitro-benzophenon und 2,7 g Raney-Nickel (aktiviert) in 100 cm³ Ethylacetat. Die Suspension wird filtriert und das Filtrat im Vakuum (20 mm Hg; 2,7 kPa) bei einer Temperatur von etwa 60°C zur Trockne eingedampft. Man erhält 5 g Produkt, das in 200 cm³ eines Gemisches von Ethylacetat und Cyclohexan (40:60 Volumen) gelöst wird. Die erhaltene Lösung wird auf eine Säule von 4 cm Durchmesser gegeben, welche 10 g Kieselerde (0,02–0,045 mm) enthält. Das Eluat wird im Vakuum (20 mm Hg; 2,7 kPa) bei einer Temperatur von etwa 60°C zur Trockne gedampft. Man erhält 4,8 g 3-Amino-4-dimethylamino-benzophenon als orangefarbenes Öl ($R_f = 0,6$; Dünnschichtchromatographie an Kieselgel; Elutionsmittel Cyclohexan-Ethylacetat 60:40 Volumen).

4-Dimethylamino-3-nitro-benzophenon wird nach D. Maron und C. Fox, Ber., 47, 2774 (1914) dargestellt.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel (I) können in freier Form oder als Additionssalz mit einer pharmazeutisch verträglichen Säure und zwar in reiner Form oder als Zubereitung, in der es mit jedem beliebigen anderen pharmazeutisch vereinbarten inerten oder physiologisch aktiven Produkt kombiniert ist, als Arzneimittel verwendet werden. Die erfindungsgemäß hergestellten Verbindungen können oral, parenteral, rektal oder örtlich angewendet werden.

Als feste Zubereitungen zur oralen Anwendung können Tabletten, Pillen, Pulver (speziell in Gelatinekapseln) oder Granulate verwendet werden. Bei diesen Zubereitungen werden die erfindungsgemäß hergestellten aktiven Verbindungen mit einem oder mehreren inerten Verdünnungsmitteln, wie Stärke, Cellulose, Saccharose, Lactose oder Kieselerde gemischt. Diese Zubereitungen können außer Verdünnungsmitteln auch andere Substanzen enthalten, z. B. ein oder mehrere Gleitmittel wie Magnesiumstearat oder Talcum, einen Farbstoff, eine Umhüllung (Dragees) oder einen Lack.

Als flüssige Zubereitungen zur oralen Anwendung können Lösungen, Emulsionen, Suspensionen, Sirupe und Elixiere verwendet werden, die pharmazeutisch verwendbar sind und inerte Verdünnungsmittel wie Wasser, Ethanol, Glycerol, Pflanzenöle oder

Paraffinöl enthalten. Diese Zubereitungen können außer Verdünnungsmitteln auch noch andere Substanzen enthalten, z. B. Netzmittel, Süßstoffe, Verdickungsmittel, Aromatisierungsmittel oder Stabilisatoren.

Die sterilen Zubereitungen zur parenteralen Anwendung können vorzugsweise wäßrige oder nichtwäßrige Lösungen, Suspensionen oder Emulsionen sein. Als Lösungsmittel oder Vehikel kann Wasser, Propylenglycol, ein Polyethylenglycol, Pflanzenöle, speziell Olivenöl; injizierbare organische Ester, z. B. Ethyloleat oder andere verträgliche organische Lösungsmittel dienen.

Diese Zubereitungen können auch Hilfsstoffe, insbesondere Weichmacher, Isotonisatoren, Emulgatoren, Dispersionsmittel und Stabilisatoren enthalten. Die Sterilisation kann auf verschiedene Weise erfolgen, z. B. durch aseptisierende Filtration, durch Zugabe von Sterilisationsmitteln zu der Zubereitung, durch Bestrahlung oder durch Erhitzen. Die Zubereitungen können auch als feste sterile Zubereitungen hergestellt werden, die im Augenblick der Anwendung in einem sterilen injizierbaren Medium gelöst werden können.

Die Zubereitungen zur rektalen Anwendung sind Zäpfchen oder Rektalkapseln, die außer dem aktiven Produkt Grundmassen wie Kakaobutter, halbsynthetische Glyceride oder Polyethylenglycole enthalten.

Die Zubereitungen zur örtlichen Anwendung können z. B. Cremes, Pomaden, Lotionen, Augentropfen, Mundwässer, Nasentropfen oder Aerosole sein.

In der Humantherapie können die Produkte besonders brauchbar sein zur Behandlung von allen pathologischen Zuständen, bei denen PAF-Acether direkt oder indirekt verantwortlich ist, besonders allergische und entzündliche Zustände und Beschwerden des Verdauungssystems wie Magengeschwüre, Colitis und Darmverletzungen, die durch Strahlen oder endotoxinischen Schock verursacht wurde.

Die Dosierungen hängen von der festgestellten Wirkung und der Dauer der Behandlung ab; sie liegen allgemein zwischen 25 und 300 mg täglich oral, intravenös oder durch Inhalation für einen Erwachsenen in einer oder mehreren Dosen.

Allgemein bestimmt der Arzt die Dosierung, die er in Abhängigkeit von Alter, Gewicht und allen anderen dem zu behandelnden Gegenstand eigenen Faktoren für die geeignetste hält.

Die folgenden Beispiele, die keine Einschränkung bedeuten, illustrieren die Zubereitungen.

Beispiel A

Nach herkömmlicher Technik werden Tabletten folgender Zusammensetzung mit einer Dosierung von 25 mg Wirkstoff hergestellt.

— N-(3-Phenoxy-phenyl)-3-(pyrid-3-yl)-1H,3H-pyrrolo[1,2-c]thiazol-7-carbamid	25 mg
— Stärke	60 mg
— Lactose	50 mg
— Magnesiumstearat	2 mg

Beispiel B

Nach herkömmlicher Technik werden Tabletten folgender Zusammensetzung mit einer Dosierung von 25 mg Wirkstoff hergestellt.

— (+)-N-(3-Benzoyl-phenyl)-3-(pyrid-3-yl)-1H,3H-pyrrolo[1,2-c]thiazol-7-carbamid	25 mg
— Stärke	60 mg
— Lactose	50 mg
— Magnesiumstearat	2 mg

Beispiel C

Nach herkömmlicher Technik wird eine injizierbare Lösung folgender Zusammensetzung mit einer Dosierung von 5 mg Wirkstoff hergestellt.

— N-[(Pyrid-3-yloxy)phenyl]-3-(pyrid-3-yl)-1H,3H-pyrrolo[1,2-c]thiazol-7-carbamid	5 mg
— 0,1 N Salzsäure	0,25 cm ³
— injizierbare Lösung	ad 2 cm ³