



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

① CH 649 764 A5

⑤ Int. Cl.4: C 07 D 285/10
C 07 D 417/00
A 61 K 31/41

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

⑫ PATENTSCHRIFT A5

⑳ Gesuchsnummer: 6659/80

㉒ Anmeldungsdatum: 04.09.1980

③① Priorität(en): 04.09.1979 US 072517
31.01.1980 US 117182
07.06.1980 US 163831

㉔ Patent erteilt: 14.06.1985

④⑤ Patentschrift veröffentlicht: 14.06.1985

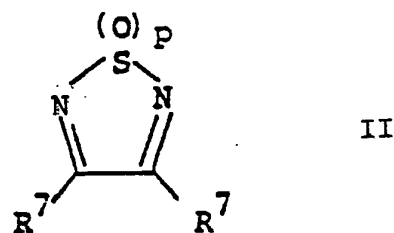
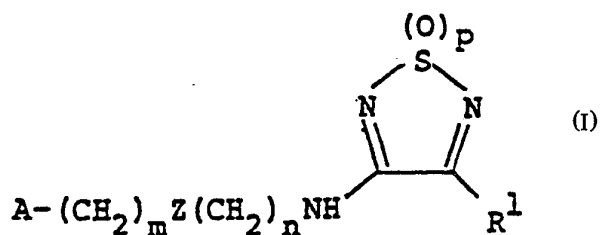
⑦③ Inhaber:
Bristol-Myers Company, New York/NY (US)

⑦② Erfinder:
Crenshaw, Ronnie Ray, Dewitt/NY (US)
Algieri, Aldo Antonio, Fayetteville/NY (US)

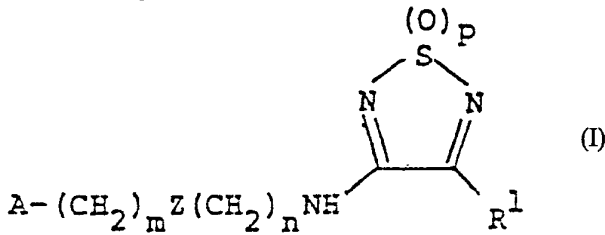
⑦④ Vertreter:
Bovard AG, Bern 25

⑤④ 3,4-Disubstituierte-1,2,5-Thiadiazol-1-oxide und 1,1-Dioxe, Verfahren zu ihrer Herstellung und sie enthaltende pharmazeutische Präparate.

⑤⑦ Die Verbindungen der Formel I, worin R¹, A, Z, m, n und p die im Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben, sind Histamin-H₂-Antagonisten. Sie sind wirksame Anti-Ulcus-Mittel. Die Verbindungen werden hergestellt durch eine entsprechende Substitution, unter Abspaltung der Gruppen R⁷, einer Verbindung der Formel II, worin R⁷ wie im Anspruch 22 definiert ist.



1. Verbindung der Formel



mit folgender Bedeutung der Substituenten und anderen Symbolen:

p ist 1 oder 2;

R¹ ist Hydroxy oder NR²R³;

R² und R³ sind unabhängig voneinander Wasserstoff, (Nieder)-alkyl, (Nieder)alkenyl, (Nieder)alkinyl, Cycloalkyl mit bis zu 12 Ringkohlenstoffatomen, Cycloalkyl(nieder)alkyl, worin der Cycloalkylteil bis zu 12 Ringkohlenstoffatome aufweist, Hydroxy(nieder)alkyl, (Nieder)alkoxy-(nieder)alkyl, (Nieder)alkylthio(nieder)alkyl, Amino (nieder)alkyl, (Nieder)alkylamino(nieder)alkyl, Di(nieder)alkylamino(nieder)alkyl, Pyrrolidino(nieder)alkyl, Piperidino(nieder)alkyl, Morpholino(nieder)alkyl, Piperazino (nieder)alkyl, Pyridyl(nieder)alkyl, Amino, (Nieder)alkylamino, Di (nieder)alkylamino, 2,2,2-Trifluoräthyl, 2-Fluoräthyl, Hydroxy, (Nieder)alkoxy, 2,3-Dihydroxypropyl, Cyano, Cyano(nieder)alkyl, Amidino, (Nieder)alkylamidino, A'-(CH₂)_mZ'(CH₂)_n-, Phenyl, Phenyl(nieder)alkyl, substituiertes Phenyl oder substituiertes Phenyl(nieder)alkyl, worin der Phenylring einen oder zwei Substituenten enthalten kann, welche unabhängig voneinander (Nieder)alkyl, Hydroxy, (Nieder)alkoxy oder Halogen sind oder worin ein Substituent Methylendioxy, Trifluormethyl oder Di(nieder)alkylamino sein kann; mit der Massgabe, dass R² und R³ nicht beide Cycloalkyl, Phenyl, substituiertes Phenyl, Amino, (Nieder)alkylamino, Di(nieder)alkylamino, Hydroxy, (Nieder)alkoxy, Cyano, Amidino, (Nieder)alkylamidino oder A'-(CH₂)_mZ'(CH₂)_n- sein können; oder R² und R³ können zusammen -CH₂CH₂X(CH₂)_r- sein;

r ist eine ganze Zahl von 1 bis 3;

X ist Methylen, Schwefel, Sauerstoff oder N-R⁴, mit der Massgabe, dass wenn r 1 ist X Methylen ist;

R⁴ ist Wasserstoff, (Nieder)alkyl, (Nieder)alkenyl, (Nieder)alkinyl, (Nieder)alkanoyl oder Benzoyl;

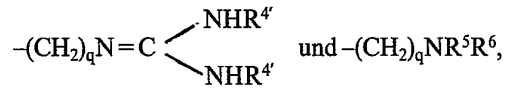
m und m' sind unabhängig voneinander eine ganze Zahl von 0 bis 2;

n und n' sind unabhängig voneinander eine ganze Zahl von 2-4;

Z und Z' sind unabhängig voneinander Schwefel, Sauerstoff oder Methylen;

A und A' sind unabhängig voneinander Phenyl, Imidazolyl, Thiazolyl, Isothiazolyl, Oxazolyl, Isoxazolyl, Triazolyl, Thiadiazolyl, Oxadiazolyl, Furyl, Thienyl oder Pyridyl; mit der Massgabe, dass A und A' unabhängig voneinander einen oder zwei Substituenten enthalten können, wobei der erste Substituent ausgewählt ist aus (Nieder)alkyl, Hydroxy, Trifluormethyl, Halogen, Amino, Hydroxymethyl, (Nieder)alkoxy,

2



5 und der zweite Substituent ausgewählt ist aus (Nieder)alkyl, Hydroxy, Trifluormethyl, Halogen, Amino, Hydroxymethyl und (Nieder)alkoxy;

q ist eine ganze Zahl von 0 bis 6; die beiden Reste R⁴ bedeuten unabhängig voneinander Reste, wie oben für R⁴ angegeben, oder sie können zusammengenommen Äthylen darstellen; und R⁵ und R⁶ sind unabhängig voneinander Wasserstoff, (Nieder)alkyl, (Nieder)alkenyl, (Nieder)alkinyl, Cycloalkyl mit bis zu 12 Ringkohlenstoffatomen oder Phenyl, mit der Massgabe, dass R⁵ und R⁶ nicht gleichzeitig Cycloalkyl oder Phenyl sein können; oder R⁵ und R⁶ können zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen Pyrrolidin-, Morpholin-, Piperidin-, Methylpiperidin-, N-Methylpiperazin- oder Homopiperidin-Ring bilden; sowie pharmazeutisch unbedenkliche Salze, Hydrate, Solvate oder N-Oxide davon.

2. Verbindung nach Anspruch 1, worin R¹ NR²R³ ist.

3. Verbindung nach Anspruch 1 oder 2, worin p 1 oder 2 ist und R¹ NR²R³ darstellt;

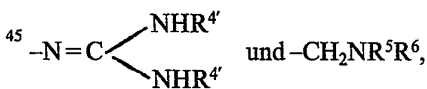
25 R² und R³ unabhängig voneinander Wasserstoff, (Nieder)alkyl, (Nieder)alkenyl, (Nieder)alkinyl, Cycloalkyl(nieder)alkyl mit bis zu 12 Ringkohlenstoffatomen im Cycloalkylteil, Pyridyl(nieder)alkyl, A'-(CH₂)_mZ'(CH₂)_n-, Phenyl(nieder)alkyl oder 3,4-Methylendioxybenzyl bedeuten; mit der Massgabe, dass R² und R³ nicht beide A'-(CH₂)_mZ'(CH₂)_n- darstellen;

m und m' unabhängig voneinander 0 oder 1 sind;

n und n' unabhängig voneinander 2 oder 3 sind;

30 Z und Z' unabhängig voneinander Schwefel, Sauerstoff oder Methylen sind;

A und A' unabhängig voneinander Phenyl, Imidazolyl, Thiazolyl, Furyl, Thienyl oder Pyridyl sind; mit der Massgabe, dass A und A' unabhängig voneinander einen oder zwei Substituenten enthalten können, wobei der erste Substituent ausgewählt ist aus Niederalkyl,



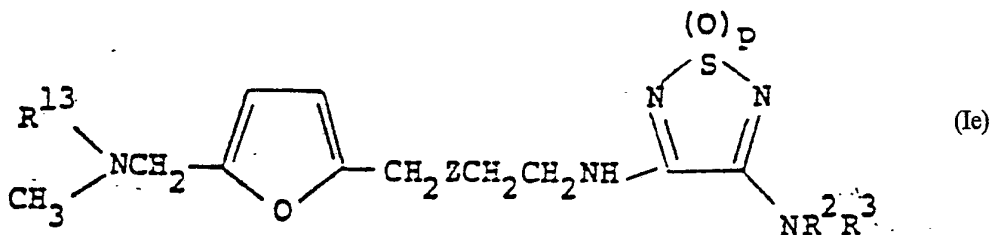
und der zweite Substituent ausgewählt ist aus (Nieder)alkyl; worin jedes

50 R⁴ unabhängig vom andern Wasserstoff oder (Nieder)alkyl bedeutet oder die beiden R⁴ zusammen Äthylen darstellen; und

R⁵ und R⁶ unabhängig voneinander Wasserstoff oder (Nieder)alkyl bedeuten oder

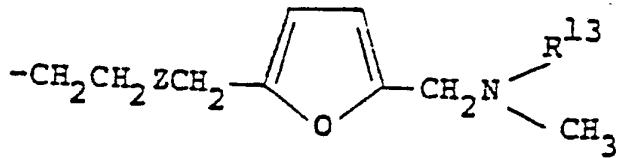
55 R⁵ und R⁶ zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind einen Pyrrolidin-, Morpholin-, Piperidin-, Methylpiperidin-, N-Methylpiperazin- oder Homopiperidin-Ring bilden.

60 4. Verbindung nach einem der Ansprüche 1-3 der Formel



worin

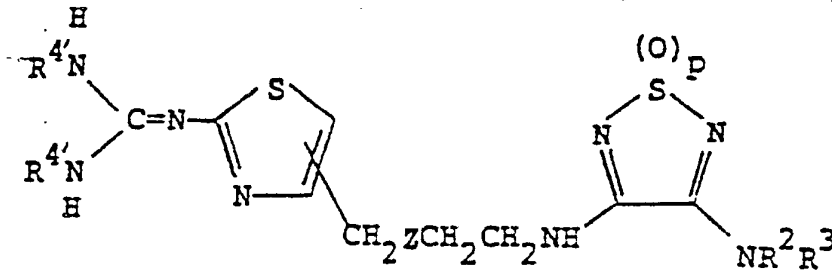
p 1 oder 2 ist; Z Schwefel oder Methylen bedeutet;
 R² und R³ unabhängig voneinander Wasserstoff oder
 (Nieder)alkyl, bedeuten, oder, wenn R² Wasserstoff darstellt,
 R³ auch (Nieder)alkenyl, (Nieder)alkinyl, Phenyl(nieder)-
 alkyl, Cycloalkyl(nieder)alkyl mit bis zu 12 Ringkohlenstoff-
 atomen im Cycloalkylteil, Pyridylmethyl oder



sein kann; und worin

R¹³ Wasserstoff oder Methyl darstellt.

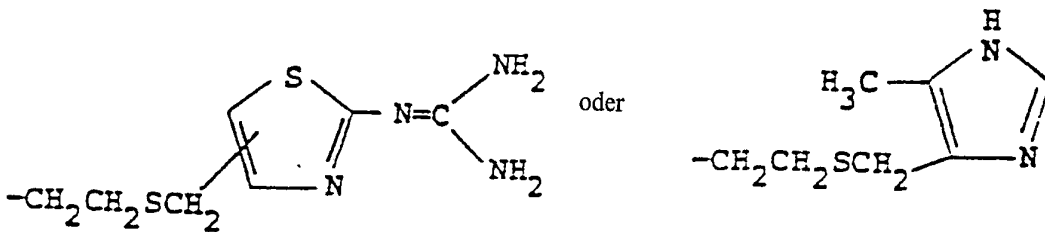
5. Verbindung nach einem der Ansprüche 1-3 der Formel



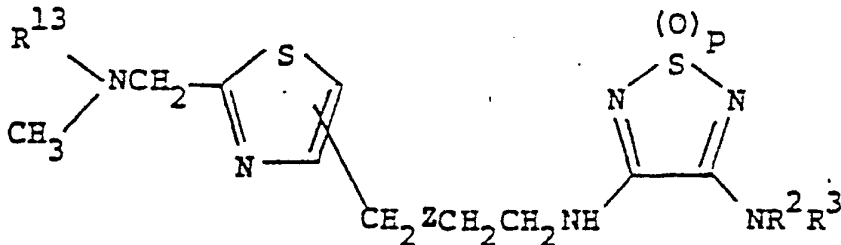
worin

p 1 oder 2 ist;
 Z Schwefel oder Methylen darstellt, jedes R⁴ unabhängig
 vom andern Wasserstoff oder Methyl bedeutet oder die bei-

den Gruppen R⁴ zusammen Äthylen sein können; und worin
 R² und R³ unabhängig voneinander Wasserstoff oder
 (Nieder)alkyl bedeuten, oder, wenn R² Wasserstoff darstellt
 R³ auch (Nieder)alkenyl, (Nieder)alkinyl, Pyridylmethyl,



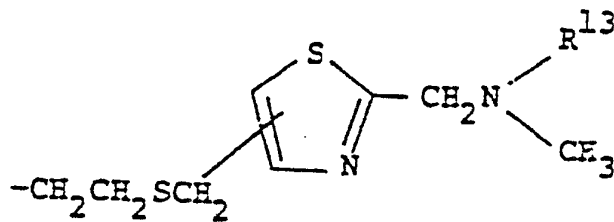
6. Verbindung nach einem der Ansprüche 1-3 der Formel



worin

p 1 oder 2 ist;
 Z Schwefel oder Methylen darstellt;

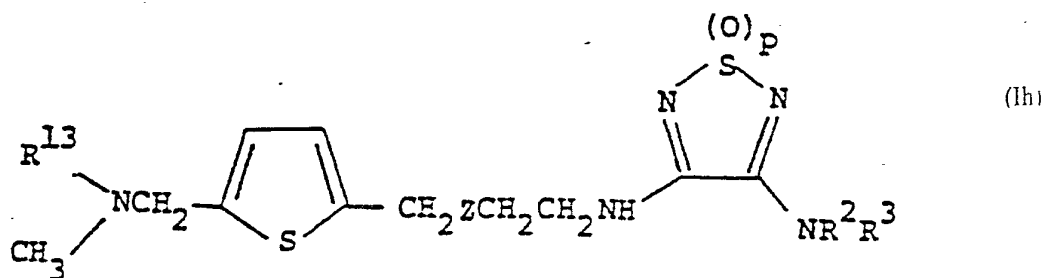
R² und R³ unabhängig voneinander Wasserstoff oder
 (Nieder)alkyl bedeuten, oder, wenn R² Wasserstoff darstellt,
 R³ auch (Nieder)alkenyl, (Nieder)alkinyl oder



bedeuten kann; und worin

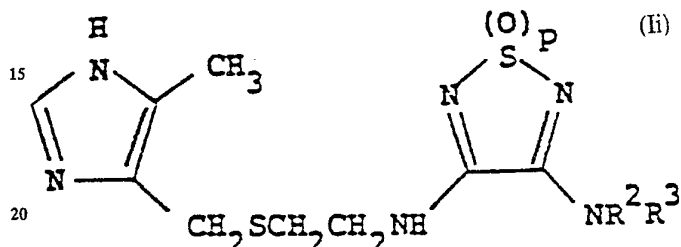
R¹³ Wasserstoff oder Methyl darstellt.

7. Verbindung nach einem der Ansprüche 1-3 der Formel



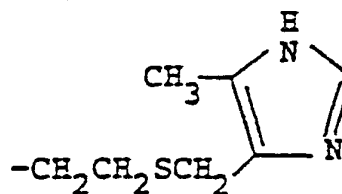
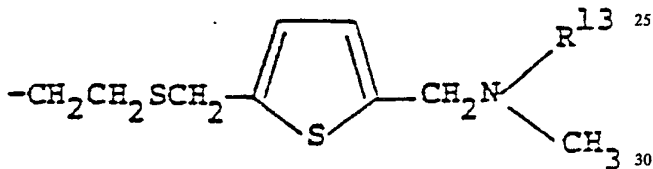
worin

p 1 oder 2 ist;
 Z Schwefel oder Methylen darstellt;
 R² und R³ unabhängig voneinander Wasserstoff oder (Nieder)alkyl bedeuten oder, wenn R² Wasserstoff darstellt, R³ auch (Nieder)alkenyl, (Nieder)alkinyl, Phenyl(nieder)alkyl, Pyridylmethyl, 3,4-Methylenedioxybenzyl oder



worin

p 1 oder 2 ist;
 R² und R³ unabhängig voneinander Wasserstoff oder (Nieder)alkyl bedeuten oder, wenn R² Wasserstoff darstellt, R³ auch (Nieder)alkenyl, (Nieder)alkinyl oder



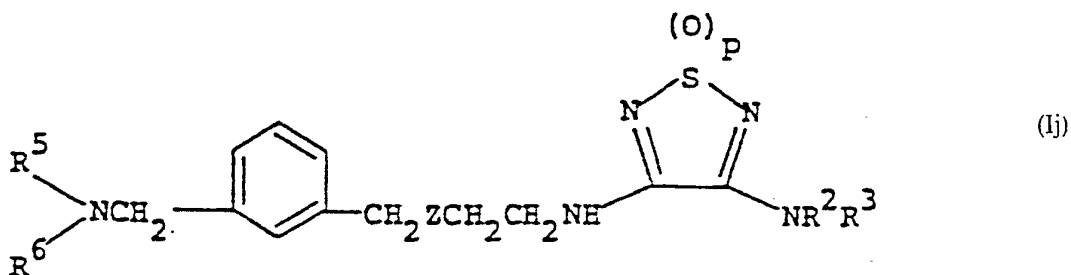
sein kann und worin

R¹³ Wasserstoff oder Methyl bedeutet.

8. Verbindung nach einem der Ansprüche 1-3 der Formel

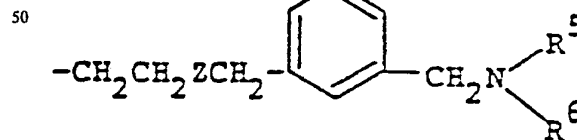
35 bedeuten kann.

9. Verbindung nach einem der Ansprüche 1-3 der Formel



worin

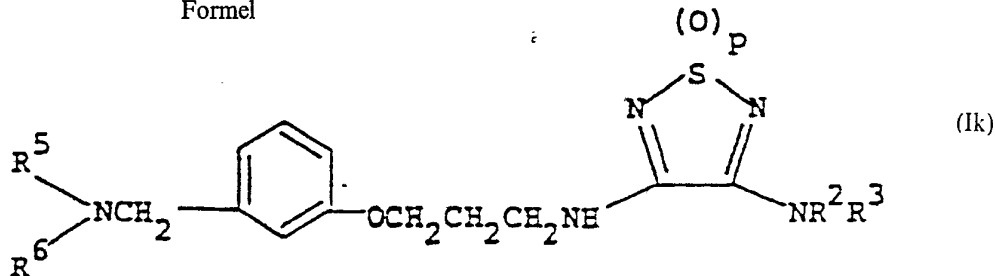
p 1 oder 2 ist;
 Z Schwefel oder Methylen darstellt;
 R² und R³ unabhängig voneinander Wasserstoff oder (Nieder)alkyl bedeuten oder, wenn R² Wasserstoff darstellt, R³ auch (Nieder)alkenyl, (Nieder)alkinyl oder



bedeuten kann; und worin

R⁵ und R⁶ unabhängig voneinander Wasserstoff oder (Nieder)alkyl bedeuten.

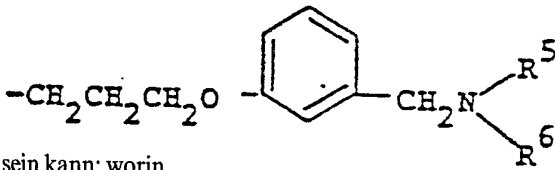
10. Verbindung nach einem der Ansprüche 1-3 der Formel



worin

p 1 oder 2 ist;

R² und R³ unabhängig voneinander Wasserstoff oder (Nieder)alkyl darstellen oder, wenn R² Wasserstoff bedeutet, R³ auch (Nieder)alkenyl, (Nieder)alkinyl oder



sein kann; worin

R⁵ und R⁶ unabhängig voneinander Wasserstoff oder (Nieder)alkyl sind oder, wenn R⁵ Wasserstoff darstellt, R⁶ auch (Nieder)alkenyl oder (Nieder)alkinyl sein kann; oder R⁵ und R⁶ zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen Pyrrolidin-, Morpholin-, Piperidin- oder Homopiperidin-Ring bedeuten können.

11. 3-[2-[(5-Dimethylaminomethyl-2-furyl)-methylthio]-äthylamino]-4-(n-propyl)-amino-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid, nach Anspruch 1.

12. 3-[2-[(5-Dimethylaminomethyl-2-furyl)-methylthio]-äthylamino]-4-amino-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid nach Anspruch 1.

13. 3-[2-[(2-Guanidinothiazol-4-yl)-methylthio]-äthylamino]-4-amino-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid, nach Anspruch 1.

14. 3-[2-[(5-Dimethylaminomethyl-2-thienyl)-methylthio]-äthylamino]-4-methylamino-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid nach Anspruch 1.

15. 3-Amino-4-[2-[(2-guanidinothiazol-4-yl)-methylthio]-äthylamino]-1,2,5-thiadiazol-1-oxid nach Anspruch 1.

16. 3-Amino-4-[2-[(2-guanidinothiazol-4-yl)-methylthio]-äthylamino]-1,2,5-thiadiazol-1-oxid-monohydrat nach Anspruch 1.

17. 3-Amino-4-[2-[(2-guanidinothiazol-4-yl)-methylthio]-äthylamino]-1,2,5-thiadiazol-1-oxid-hydrochlorid nach Anspruch 1.

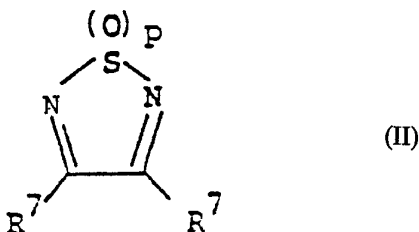
18. 3-Amino-4-[2-[(2-dimethylaminomethyl-4-thiazolyl)-methylthio]-äthylamino]-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid nach Anspruch 1.

19. 3-Amino-4-[3-(3-dimethylaminomethylphenoxy)-propylamino]-1,2,5-thiadiazol-1-oxid nach Anspruch 1.

20. 3-Methylamino-4-[3-(3-piperidinomethylphenoxy)-propylamino]-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid nach Anspruch 1.

21. 3-Amino-4-[3-(3-piperidinomethylphenoxy)-propylamino]-1,2,5-thiadiazol-1-oxid, nach Anspruch 1.

22. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung gemäss einem der Ansprüche 1-21, worin R¹ NR²R³ bedeutet, dadurch gekennzeichnet, dass eine Verbindung der Formel



worin

p 1 oder 2 ist und jedes R⁷ Halogen, (Nieder)alkoxy, (Nieder)alkylthio, Phenoxy oder Phenylthio, welches einen oder zwei Substituenten ausgewählt aus Halogen, (Nieder)alkyl, (Nieder)alkoxy und Nitro enthalten kann, bedeutet, schrittweise mit einer Verbindung der Formel A(CH₂)_mZ(CH₂)_nNH₂ und dann mit einer Verbindung der Formel NHR²R³ oder in umgekehrter Reihenfolge, oder,

wenn NH₂R²R³ gleich A(CH₂)_mZ(CH₂)_nNH₂ ist, in einem Schritt in einem inerten organischen Lösungsmittel behandelt wird, worauf wahlweise das erhaltene Produkt in ein pharmazeutisch verwendbares Salz oder Solvat umgewandelt wird.

23. Verfahren nach Anspruch 22, wobei HNR²R³ A(CH₂)_mZ(CH₂)_nNH₂ ist, dadurch gekennzeichnet, dass die Reaktion in einem Schritt mit zwei Äquivalenten A(CH₂)_mZ(CH₂)_nNH₂ erfolgt.

24. Verfahren gemäss Anspruch 22, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der Formel II, worin p und R⁷ die im Anspruch 22 angegebene Bedeutung haben, mit HNR²R³ und anschliessend mit A(CH₂)_mZ(CH₂)_nNH₂ behandelt.

25. Verfahren gemäss Anspruch 24, worin das Zwischenprodukt isoliert wird und anschliessend mit A(CH₂)_mZ(CH₂)_nNH₂ umgesetzt wird.

26. Verfahren zur Herstellung eines N-Oxydes einer Verbindung gemäss einem der Ansprüche 1-21, worin R¹-NR²R³, bedeutet, dadurch gekennzeichnet, dass man das Verfahren gemäss Anspruch 22 durchführt, und die erhaltene Verbindung in das entsprechende N-Oxid überführt.

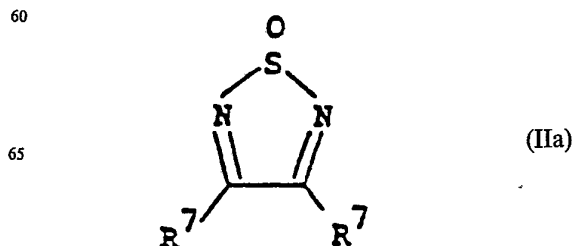
27. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung nach Anspruch 1, worin R¹ OH ist, dadurch gekennzeichnet, dass eine Verbindung der Formel II, worin p und R⁷ wie im Anspruch 22 definiert sind, zuerst mit einem Äquivalent einer Verbindung der Formel A(CH₂)_mZ(CH₂)_nNH₂ in einem inerten organischen Lösungsmittel umgesetzt wird, worauf das erhaltene Produkt mit Kalium, Lithium- oder Natriumhydroxid behandelt wird, und worauf wahlweise das erhaltene Produkt in ein pharmazeutisch verwendbares Salz, Hydrat oder Solvat davon umgewandelt wird.

28. Verfahren zur Herstellung eines N-Oxides einer Verbindung nach Anspruch 1, worin R¹ OH ist, dadurch gekennzeichnet, dass man nach dem Verfahren nach Anspruch 27 eine Verbindung nach Anspruch 1, worin R¹ OH ist, herstellt, und die erhaltene Verbindung in das entsprechende N-Oxid überführt.

29. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung nach einem der Ansprüche 1-21, worin R¹-NR²R³ und Z Schwefel bedeutet, dadurch gekennzeichnet, dass eine Verbindung der Formel II, worin p und R⁷ wie im Anspruch 22 definiert sind, (1) in einer zweistufigen Reaktion in beliebiger Reihenfolge mit Verbindungen der Formeln HS(CH₂)_nNH₂ und HNR²R³, worin n 2 oder 3 ist, in einem inerten organischen Lösungsmittel umgesetzt wird; worauf (2) das erhaltene Produkt mit einer Verbindung der Formel A(CH₂)_mX, worin X Fluor, Chlor, Brom, Jod, Hydroxyl, -O₃SR¹¹, worin R¹¹ (Nieder)alkyl, Aryl, oder Aryl substituiert durch Methyl oder Brom, O₃SF, Acetoxy, oder 2,4-Dinitrophenoxy darstellt, behandelt wird und worauf wahlweise das erhaltene Produkt in ein pharmazeutisch verwendbares Salz, Hydrat oder Solvat davon umgewandelt wird.

30. Verfahren zur Herstellung eines N-Oxides einer Verbindung nach einem der Ansprüche 1-21, worin R¹-NR²R³ bedeutet, dadurch gekennzeichnet, dass man das Verfahren gemäss Anspruch 29 durchführt, und die erhaltene Verbindung in das entsprechende N-Oxid überführt.

31. Verbindung der Formel



worin R⁷ Halogen, (Nieder)alkoxy oder (Nieder)alkylthio oder Phenoxy oder Phenylthio, welche einen oder zwei Substituenten ausgewählt aus Halogen, (Nieder)alkyl, (Nieder)alkoxy und Nitro enthalten können, darstellt, als Mittel zur Durchführung der Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I in denen p = 1 ist, gemäss einem der Ansprüche 22, 26, 27, 28, 29 und 30.

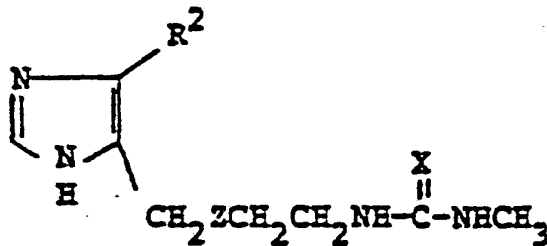
32. 3,4-Dimethoxy-1,2,5-thiadiazol-1-oxid als Mittel gemäss Anspruch 31.

33. Pharmazeutisches Gemisch, enthaltend als aktive Komponente eine Verbindung nach den Ansprüchen 1–21 in Form der freien Base oder eines pharmazeutisch verwendbaren Säureadditionssalzes, Hydrates, Solvates oder N-Oxides davon, zusammen mit pharmazeutisch geeigneten Trägerstoffen.

34. Gemisch nach Anspruch 33, mit 3-Amino-4-[2-[(2-guanidinothiazol-4-yl)-methylthio]-äthylamino-1,2,5]-thiadiazol-1-oxid-monohydrat als aktiver Komponente.

35. Gemisch nach Anspruch 33, mit 3-Amino-4-[2-[(2-guanidinothiazol-4-yl)-methylthio]-äthylamino]-1,2,5-thiadiazol-1-oxid-hydrochlorid als aktiver Komponente.

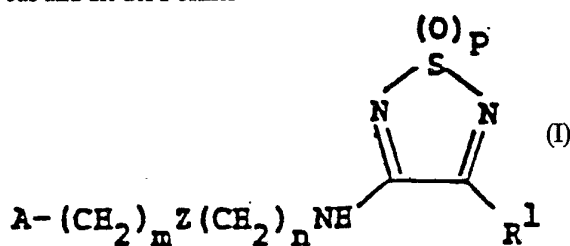
Burimamid (a) war der erste klinisch wirksame H₂-Rezeptorantagonist. Er bewirkt eine Hemmung der gastrischen Sekretion beim Tier und beim Menschen, seine orale Absorption ist jedoch schlecht.



- a; R² = H, Z = CH₂, X = S Burimamid
 b; R² = CH₃, Z = S, X = S Metiamid
 c; R² = CH₃, Z = S, X = NCN Cimetidin

Metiamid (b) ein später entwickelter H₂-Antagonist ist wirksamer als Burimamid und bei Menschen bei oraler Verabreichung aktiv. Die klinische Verwendbarkeit war jedoch stark eingeschränkt infolge der Toxizität der Verbindung (Agranulocytosis). Cimetidin (c) ist ebenso wirksam als H₂-Antagonist wie Metiamid ohne dass Agranulocytosis produziert wird und diese Verbindung kam kürzlich auf den Markt als Anti-Ulcus-Mittel. Die Halblebenszeit von Cimetidin im Organismus ist relativ kurz, was mehrmalige tägliche Dosen von 200–300 mg in Tabletten nötig macht. Es besteht deshalb das Bedürfnis nach einem Anti-Ulcus-Mittel mit längerer Wirkungsdauer und/oder besserer Wirksamkeit als Cimetidin.

Die vorliegende Erfindung bezieht sich auf Histamin-H₂-Antagonisten, welche wirksame Hemmung der gastrischen Säuresekretion beim Tier und beim Menschen bewirken und welche nützlich sind für die Behandlung vom peptischen Ulcus und die der Formel

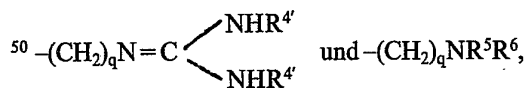


entsprechen, worin die Substituenten und übrigen Symbole folgende Bedeutung haben:

p ist 1 oder 2;

R¹ ist Hydroxy oder NR²R³;

- R² und R³ sind unabhängig voneinander Wasserstoff, (Nieder)-alkyl, (Nieder)alkenyl, (Nieder)alkinyl, Cycloalkyl mit bis zu 12 Ringkohlenstoffatomen, Cycloalkyl(nieder)-alkyl mit bis zu 12 Ringkohlenstoffatomen im Cycloalkylteil, Hydroxy(nieder)alkyl, (Nieder)alkoxy(nieder)alkyl, (Nieder)-alkylthio(nieder)alkyl, Amino(nieder)alkyl, (Nieder)-alkylamino(nieder)alkyl, Di(nieder)alkylamino(nieder)alkyl, Pyrrolidino(nieder)alkyl, Piperidino(nieder)alkyl, Morpholino(nieder)alkyl, Piperazino(nieder)alkyl, Pyridyl(nieder)-alkyl, Amino, (Nieder)alkylamino, Di(nieder)alkylamino, 2,2,2-Trifluoräthyl, 2-Fluoräthyl, Hydroxy, (Nieder)alkoxy, 2,3-Dihydroxypropyl, Cyano, Cyano(nieder)alkyl, Amidino, (Nieder)alkylamidino, A'-(CH₂)_mZ'(CH₂)_n-, Phenyl, Phenyl-(nieder)alkyl, substituiertes Phenyl oder substituiertes Phenyl(nieder)alkyl, worin der Phenylring einen oder zwei Substituenten enthalten kann, welche unabhängig voneinander (Nieder)alkyl, Hydroxy, (Nieder)alkoxy oder Halogen sind oder worin ein Substituent Methylendioxy, Trifluormethyl oder Di(nieder)alkylamino sein kann; mit der Massgabe, dass R² und R³ nicht beide Cycloalkyl, Phenyl, substituiertes Phenyl, Amino, (Nieder)alkylamino, Di(nieder)alkylamino, Hydroxy, (Nieder)alkoxy, Cyano, Amidino, (Nieder)alkylamidino oder A'-(CH₂)_mZ'(CH₂)_n- sein können; oder R² und R³ können zusammen -CH₂CH₂X(CH₂)_r- sein; r ist eine ganze Zahl von 1–3;
- X ist Methylen, Schwefel, Sauerstoff oder N-R⁴, mit der Massgabe, dass wenn r 1 ist X Methylen ist; R⁴ ist Wasserstoff, (Nieder)alkyl, (Nieder)alkenyl, (Nieder)alkinyl, (Nieder)alkanoyl oder Benzoyl; m und m' sind unabhängig voneinander eine ganze Zahl von 0 bis 2; n und n' sind unabhängig voneinander eine ganze Zahl von 2–4; Z und Z' sind unabhängig voneinander Schwefel, Sauerstoff, oder Methylen;
- A und A' sind unabhängig voneinander Phenyl, Imidazolyl, Thiazolyl, Isothiazolyl, Oxazolyl, Isoxazolyl, Triazolyl, Thiadiazolyl, Oxadiazolyl, Furyl, Thienyl oder Pyridyl; mit der Massgabe, dass A und A' unabhängig voneinander einen oder zwei Substituenten enthalten können, wobei der erste Substituent ausgewählt ist aus (Nieder)alkyl, Hydroxy, Trifluormethyl, Halogen, Amino, Hydroxymethyl, (Nieder)-alkoxy,



und der zweite Substituent ausgewählt ist aus (Nieder)-alkyl, Hydroxy, Trifluormethyl, Halogen, Amino, Hydroxymethyl und (Nieder)alkoxy;

q ist eine ganze Zahl von 0–6; die beiden Reste R⁴ bedeuten unabhängig voneinander dasselbe wie R⁴, oder sie können zusammengefasst als Äthylen darstellen; und R⁵ und R⁶ sind unabhängig voneinander Wasserstoff, (Nieder)-alkyl, (Nieder)alkenyl, (Nieder)alkinyl, Cycloalkyl mit bis zu 12 Ringkohlenstoffatomen, oder Phenyl, mit der Massgabe, dass R⁵ und R⁶ nicht gleichzeitig Cycloalkyl oder Phenyl sein können;

- oder R⁵ und R⁶ können zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind ein Pyrrolidin-, Morpholin-, Piperidin-, Methylpiperidin-, N-Methylpiperazin- oder Homopiperidin-Ring bilden; sowie pharmazeutisch unbedenkliche Salze, Hydrate, Sol-

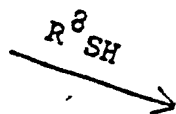
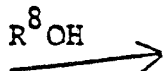
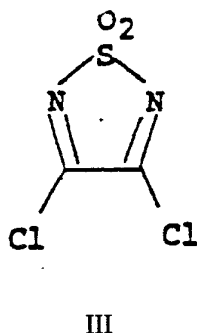
vate oder N-Oxide davon.

Die Reste R^4 brauchen nicht die gleiche Bedeutung wie R^4 aufzuweisen; sie können gleich oder auch verschieden voneinander sein.

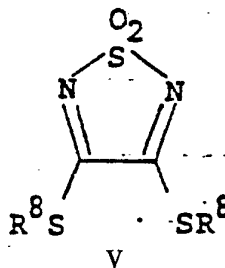
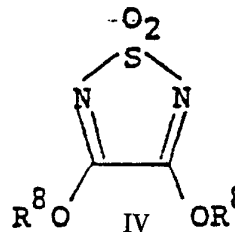
Die vorliegende Erfindung bezieht sich ebenfalls auf die in den Ansprüchen 22–30 definierten Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I und auf einen Ausgangsstoff als Mittel zur Durchführung eines Verfahrens zur Herstellung von Verbindungen der Formel I.

Die vorliegende Erfindung umfasst alle möglichen tautomeren Formen, geometrischen Isomeren, optischen Isomeren und zwitterionischen Formen der Verbindungen der Formel I als auch Gemische davon. Sowohl in dieser Beschreibung wie auch in den Patentansprüchen bedeuten die Ausdrücke «(Nieder)alkyl», «(Nieder)alkenyl», «(Nieder)alkinyl», «(Nieder)alkoxy» und «(Nieder)alkylthio» in ihrem breitesten Sinn geradkettige oder verzweigt-kettige Alkyl-, Alkenyl-, Alkinyl-, Alkoxy- und Alkylthio-Gruppen mit 1–12 C-Atomen. Vorzugsweise enthalten diese Gruppen 1–8 C-Atome und insbesondere 1–6 C-Atome. Der Ausdruck «pharmazeutisch verwendbare Salze» umfasst nicht nur nicht-toxische Säureadditionssalze sondern ebenfalls nicht-toxische Alkalimetall- und Erdalkalimetallsalze. Verbindungen der Formel I können Metallsalze wie Kalium-, Natrium- und Calcium-Salze bilden. Es wird vermutet, dass diese Salze durch Ersetzen eines Protons der Hydroxygruppe (wenn R^1 Hydroxy ist) oder eines Protons an einem der Stickstoffatome benachbart dem Thiadiazolring gebildet werden, diese Vermutung ist jedoch nur theoretischer Art und soll die vorliegende Erfindung in keiner Weise einschränken.

In den Verbindungen der Formel I sind A und A' unabhängig voneinander vorzugsweise wahlweise substituiertes Phenyl, Imidazolyl, Thiazolyl, Oxazolyl, Thiadiazolyl, Oxadiazolyl, Furyl, Thienyl oder Pyridyl-Ringe. Am meisten bevorzugt sind A und A' unabhängig voneinander wahlweise substituierte Phenyl, Imidazolyl, Thiazolyl, Furyl, Thienyl oder Pyridyl-Ringe. Ganz besonders bevorzugte Gruppen für A und A' sind Guanidin-substituiertes-Thiazolyl, Di(nieder)alkylamino(nieder)alkyl-substituiertes (und insbesondere Dimethylaminomethyl-substituiertes) Furyl, (Nieder)alkyl-substituiertes (und insbesondere Methyl-substituiertes) Imidazolyl, Di(Nieder)alkylamino(nieder)alkyl-substituiertes (und insbesondere Dimethylaminomethyl-substituiertes) Thiazolyl, Di(nieder)alkylamino(nieder)alkyl-substituiertes (und insbesondere Dimethylaminomethyl-substituiertes) Phenyl und Di(nieder)alkylamino(nieder)alkyl-substituiertes (und insbesondere Dimethylaminomethyl-substituiertes) Thienyl.

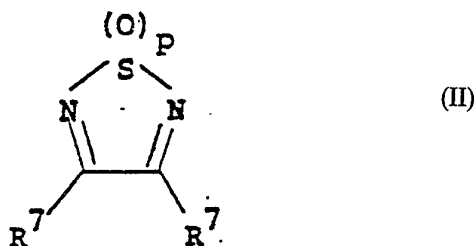


65



Vorzugsweise ist m 0 oder 1 und n 2 oder 3, vorzugsweise ist X Schwefel, Sauerstoff oder Methylen (und insbesondere Schwefel oder Sauerstoff). R^1 ist vorzugsweise NR^2R^3 , worin R^2 und R^3 vorzugsweise unabhängig voneinander Wasserstoff, (Nieder)alkyl, (Nieder)alkenyl, (Nieder)alkinyl oder $A'-(CH_2)_mZ'(CH_2)_n-$ bedeuten. Ganz besonders bevorzugt sind R^2 und R^3 beide Wasserstoff oder Methyl. In einer weiteren ganz besonders bevorzugten Ausführungsform ist R^2 Wasserstoff und R^3 Wasserstoff, (Nieder)alkyl (insbesondere Methyl, Äthyl oder Propyl), (Nieder)alkenyl (insbesondere 2-Propenyl), (Nieder)alkinyl (insbesondere 2-Propinyl) oder $A'-(CH_2)_mZ'(CH_2)_n-$, worin m' vorzugsweise 0 oder 1, n' vorzugsweise 2 oder 3, Z' vorzugsweise Schwefel oder Sauerstoff und A' vorzugsweise substituiertes Thiazolyl, Phenyl oder Furyl (und insbesondere Guanidin-substituiertes Thiazolyl oder Dimethylaminomethyl-substituiertes Phenyl oder Furyl) darstellen.

Die Verbindungen der Formel I können nach verschiedenen Verfahren erhalten werden, vorzugsweise ausgehend von einer Verbindung der Formel



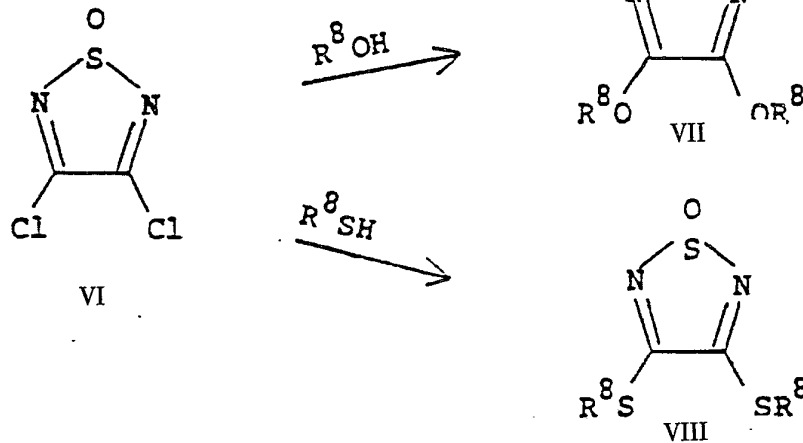
worin R^7 eine leicht abspaltbare Gruppe wie Halogen, Phenoxy, substituiertes Phenoxy, Phenylthio, substituiertes Phenylthio, Alkoxy, Alkylthio und ähnliche darstellt. Geeignete abspaltbare Gruppen sind dem Fachmann gut bekannt. Vorzugsweise ist R^7 (Nieder)alkoxy (insbesondere Methoxy).

Herstellung der Ausgangsprodukte

Ausgangsprodukte der Formel II, worin p 2 und R^7 Chlor, Methoxy oder Äthoxy darstellen, sind bekannt, ihre Herstellung wird beschrieben in J.Org.Chem. 40, 2743 (1975). Ausgangsprodukte der Formel II, worin p 2 und jedes R^7 Alkoxy, Alkylthio, Phenoxy, Phenylthio, substituiertes Phenoxy oder substituiertes Phenylthio (Verbindungen der Formel IV und V) darstellen, können hergestellt werden, durch Umsetzen der Dichlor-Verbindung der Formel III mit dem entsprechenden Alkanol, Alkylthiol, Phenol, Thiophenol, substituierten Phenol oder substituierten Thiophenol zur Bildung der entsprechenden Verbindung der Formel IV oder V, worin R^8 Alkyl, Phenyl oder substituiertes Phenyl darstellt, wie folgt:

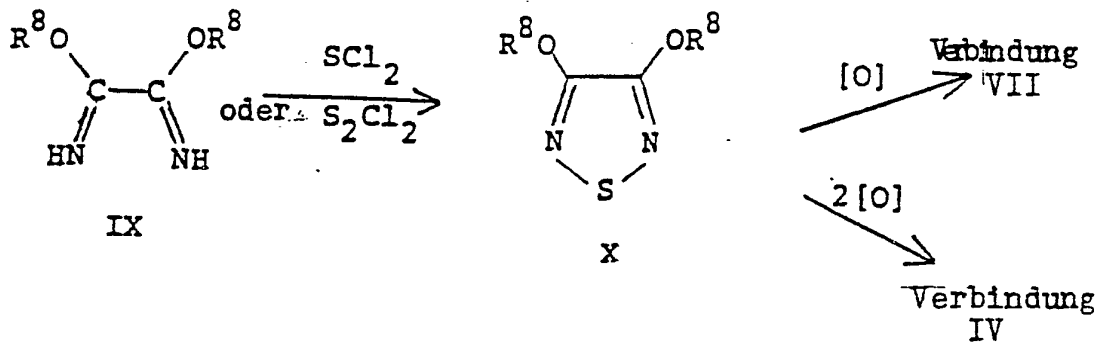
Die Reaktion erfolgt in einem inertenorganischen Lösungsmittel wie Äther, Dimethylformamid oder ähnliche. Wenn der Reaktant R^8OH oder R^8SH bei Umgebungsbedingungen flüssig ist, z.B. Methanol, Äthanol, Äthylmercaptan oder Thiophenol, kann die Reaktion in einem Überschuss

dieses Reaktanten als Lösungsmittel erfolgen. Entsprechende Ausgangsprodukte der Formel II, worin p 1 ist, (Verbindungen der Formeln VII und VIII) können in gleicher Weise aus einer Verbindung der Formel II hergestellt werden, worin jedes R^7 Chlor bedeutet (Verbindung VI).



Die Verbindung der Formel VI ist neu, sie kann jedoch aus der bekannten Verbindung 3,4-Dihydroxy-1,2,5-thiadiazol-1-oxid erhalten werden [diese Verbindung wird ihrerseits hergestellt nach dem Verfahren Org. Prep. Proced., 1, 255 (1969)] nach demselben Verfahren wie zur Herstellung der Verbindung der Formel III aus 3,4-Dihydroxy-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid [siehe J. Org. Chem., 40, 2743 (1975)]. Die Ausgangsprodukte der Formel VII und VIII sind neue Verbindungen, welche bisher in der Literatur nicht beschrieben werden.

In einer Alternative können die Ausgangsprodukte der Formeln IV und VII durch Reaktion eines entsprechend substituierten Oxaldiimidat-esters der Formel IX mit SCl_2 oder S_2Cl_2 in einem inerten Lösungsmittel wie Dimethylformamid zu den entsprechenden 3,4-disubstituierten 1,2,5-Thiadiazolen der Formel X, welche dann zu den entsprechenden 1-Oxiden der Formel VII oder 1,1-Dioxiden der Formel IV oxidiert werden, hergestellt werden.



Oxaldiimidat-ester der Formel IX, worin R^8 Methyl, Äthyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl oder n-Pentyl darstellt, sind bekannt und ihre Herstellung ist beschrieben in Chem. Ber., 107, 3121 (1974). Entsprechende Verbindungen, worin R^8 Phenyl, wahlweise substituiert durch (Nieder)alkyl, (Nieder)alkoxy, Halogen oder Nitro darstellt, können in gleicher Weise hergestellt werden. Verbindungen der Formel X, worin R^8 Methyl oder Äthyl bedeutet, sind beschrieben in J. Org. Chem., 40, 2749 (1975).

In der Literatur wird beschrieben, dass der 1,2,5-Thiadiazol-Kern gegenüber Oxidation empfindlich ist und dass die Oxidation von Thiadiazolen mit Persäuren üblicherweise begleitet wird von einer Aufspaltung des Rings und Bildung von Sulfationen und dass Versuche zur Herstellung von

55

1,2,5-Thiadiazol-1,1-dioxid durch Peressigsäure-Oxidation des Rings in einer Ringspaltung resultierte. Überraschenderweise wurde nun gefunden, dass 3,4-disubstituierte 1,2,5-Thiadiazol-1-oxide der Formel VII und 1,1-Dioxide der Formel IV leicht und in guter Ausbeute durch die Oxidation der entsprechenden 3,4-disubstituierten 1,2,5-Thiadiazole der Formel X mit einer Persäure wie m-Chlorperbenzoesäure, in einem inerten Lösungsmittel wie Chloroform erhalten werden können. Die Herstellung von 3,4-Dimethoxy-1,2,5-thiadiazol-1-oxid wird beschrieben in Beispiel 4, Schritt A; die Herstellung des entsprechenden 1,1-Dioxid wird nachfolgend beschrieben.

65

Illustratives Verfahren Nr. 1

3,4-Dimethoxy-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid

Eine Lösung von 1,48 g (10,1 mMol), 3,4-Di-methoxy-1,2,5-thiadiazol (hergestellt entsprechend dem Verfahren, beschrieben in J. Org. Chem., 40, 2749 (1975)) in 20 ml Chloroform wurde während 1 min zu einer gerührten Lösung von 4,11 g (20,3 mMol, 85%) m-Chlorperbenzoesäure in 60 ml Chloroform gegeben. Nach Umrühren bei Umgebungstemperatur während 1 h wurde das Gemisch auf Rückflusstemperatur während 8 h erhitzt und dann bei Umgebungstemperatur während einer weiteren Stunde gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit wässriger Natriumbicarbonatlösung und Wasser gewaschen und die organische Phase wurde über Na-

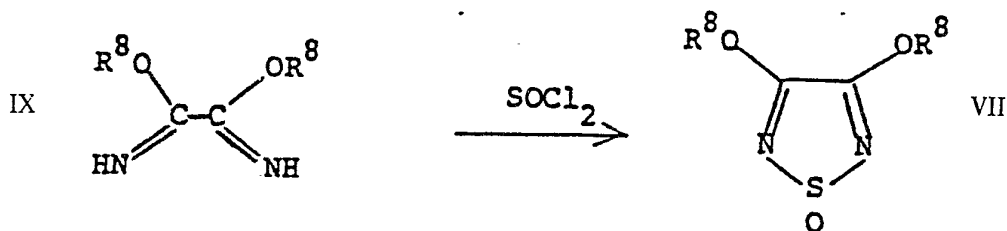
triumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wurde mit Methanol behandelt und filtriert und ergab 1,03 g Produkt. Umkristallisieren aus Methanol ergab die gewünschte Verbindung vom Smp. 200–202 °C.

5 Analyse für $C_4H_6N_2O_4S$:

Berechnet: C, 26,97, H, 3,39, N, 15,72, S, 18,00.

Gefunden: C, 26,82, H, 3,18, N, 16,09, S, 18,00.

Es wurde nun ein besonders elegantes Verfahren gefunden, bei dem eine Verbindung der Formel VII in einer einstufigen Reaktion direkt aus einer Verbindung der Formel IX durch Umsetzen der letzteren mit Thionylchlorid erhalten werden kann.



Diese Reaktion wird in einem inerten organischen Lösungsmittel wie Methylenchlorid, Chloroform oder ähnliche durchgeführt. Obschon die Reaktion ohne Zugabe einer Base als Säurefänger durchgeführt werden kann, wird bevorzugt ca. 2 Äquivalente einer Base zuzugeben, um die gebildete HCl während der Reaktion zu neutralisieren. Dabei können höhere Ausbeuten der Verbindung VII erhalten werden. Geeignete Basen sind anorganische Basen wie Natriumcarbonat, Kaliumcarbonat, Natriumbicarbonat und Kaliumbicarbonat und organische Basen wie Triäthylamin, Pyridin und ähnliche. Durch das beschriebene Verfahren wird ein Verfahrensschritt eliminiert und es ist darüberhinaus ökonomischer, da die Verwendung von teuren Oxidationsmitteln wie m-Chlorperbenzoesäure vermieden wird. Die Reaktion kann bei einer Temperatur von -20 bis 25° und vorzugsweise bei 0 bis 10° durchgeführt werden. Das illustrative Verfahren Nr. 2 zeigt die Herstellung der Verbindung der Formel VII, worin R⁸ Methyl ist nach diesem beschriebenen Verfahren.

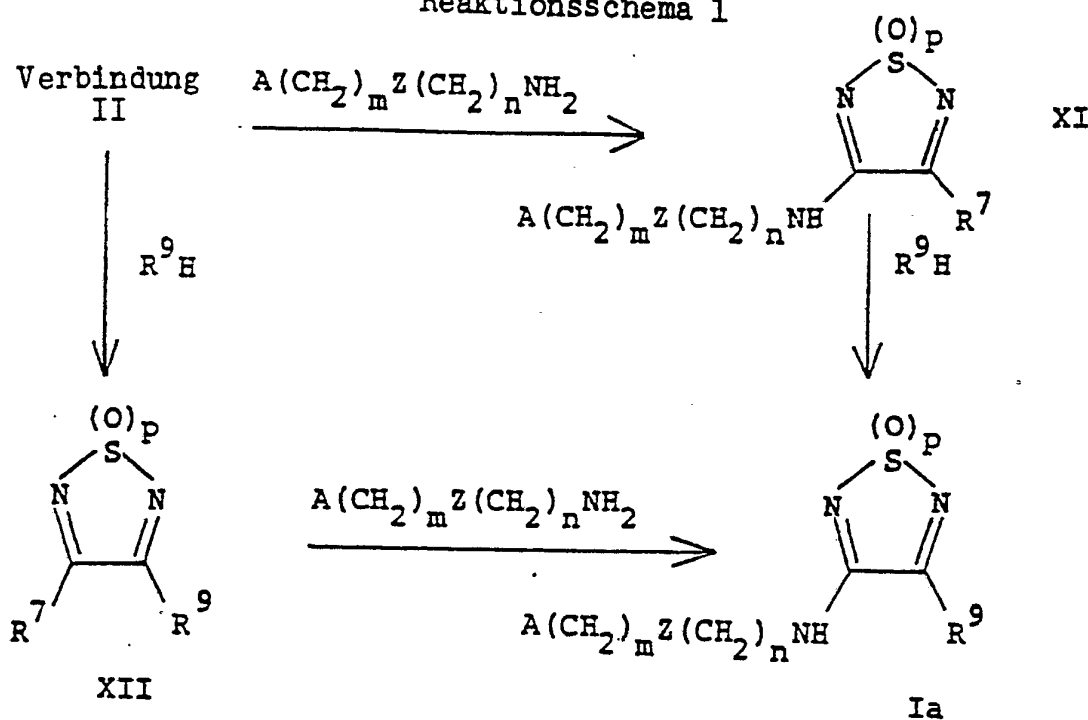
Eine Lösung von 4,0 g (34,5 mMol) Dimethyloxaldiimidat und 5,71 ml (5,58 g, 70,6 mMol) Pyridin in 8 ml CH_2Cl_2 wurde tropfenweise zu einer kalten Lösung von 2,61 ml (4,25 g, 34,7 mMol) Thionylchlorid in 18 ml CH_2Cl_2 unter Stickstoffstrom zugegeben in der Weise, dass die Reaktionstemperatur zwischen 0 und 15° verblieb. Nach Rühren bei Umgebungstemperatur während 20 min wurde das Reaktionsgemisch zweimal mit je 11 ml wässriger 0,055 N HCl gewaschen. Die wässrige Phase wurde mit zweimal 20 ml CH_2Cl_2 extrahiert und die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet und im Vakuum zur Trockene eingeeengt. Der feste Rückstand wurde aus Isopropanol umkristallisiert und ergab 3,0 g der gewünschten Verbindung vom Smp. 137–139 °C.

Die Verbindungen der Formel I können aus der Verbindungen der Formel II nach verschiedenen alternativen Reaktionen über verschiedene Klassen von neuen Zwischenprodukten erhalten werden.

Illustratives Verfahren Nr. 2

3,4-Dimethoxy-1,2,5-thiadiazol-1-oxid

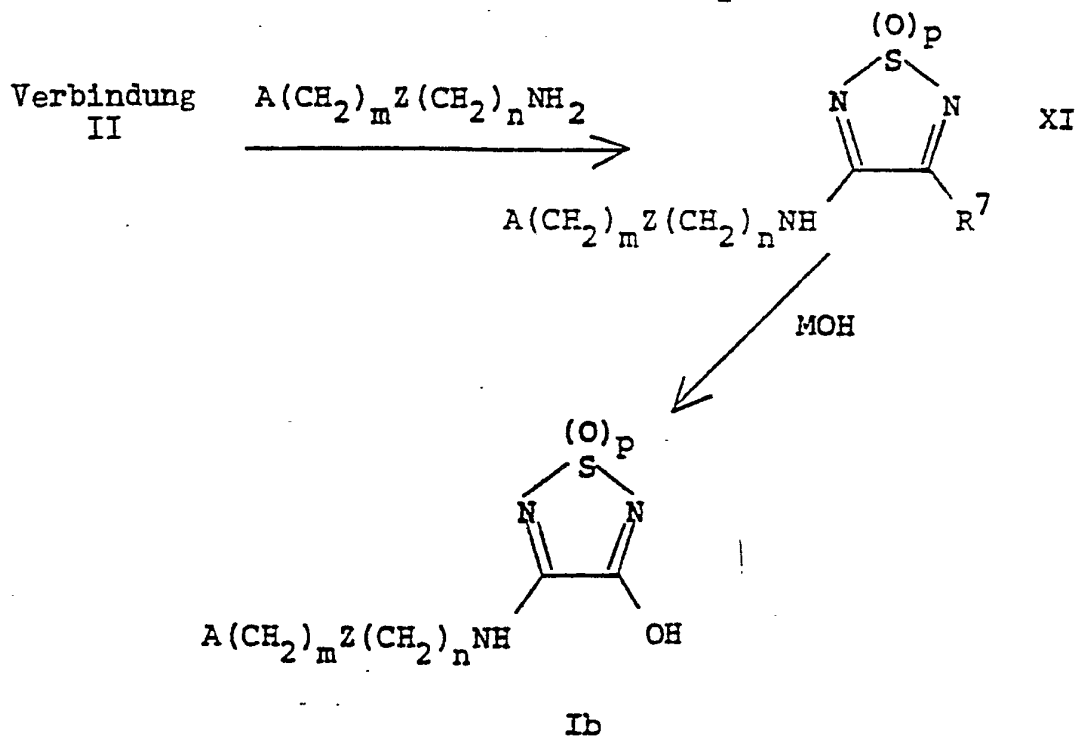
Reaktionsschema 1



Im Reaktionsschema 1 ist $R^9-NR^2R^3$. Wenn A' , Z' , m' und n' gleich sind wie A , Z , m und n , kann die Reaktion in einem Schritt durch Umsetzen der Verbindung der Formel II mit zwei Äquivalenten $A(CH_2)_mZ(CH_2)_nNH_2$ erfolgen. Die Zwischenprodukte der Formel XI sind alle neu. Die Zwischenprodukte der Formel XII sind neu mit Ausnahme der Verbindung, worin p 2, R^7 Methoxy und R^9 Morpholino sind, wobei diese Verbindung beschrieben wurde in J. Org. Chem., 40, 2743 (1975). Die Reaktionen werden in einem inerten organischen Lösungsmittel durchgeführt, wobei sich Methanol als

das am besten geeignete erwies. Die Reaktionstemperatur ist nicht kritisch. Die meisten Ausgangsprodukte sind ziemlich reaktiv und deshalb wurde eine Durchführung der Reaktion bei einer Temperatur unterhalb Zimmertemperatur, z.B. 0–10° bevorzugt. Mit weniger reaktiven Verbindungen kann die Reaktion auch bei Zimmertemperatur durchgeführt werden. In einigen Fällen ist es wünschbar zur Beendigung der Reaktion das Reaktionsgemisch am Schluss zu erhitzen (z.B. auf 50–60 °C).

Reaktionsschema 2

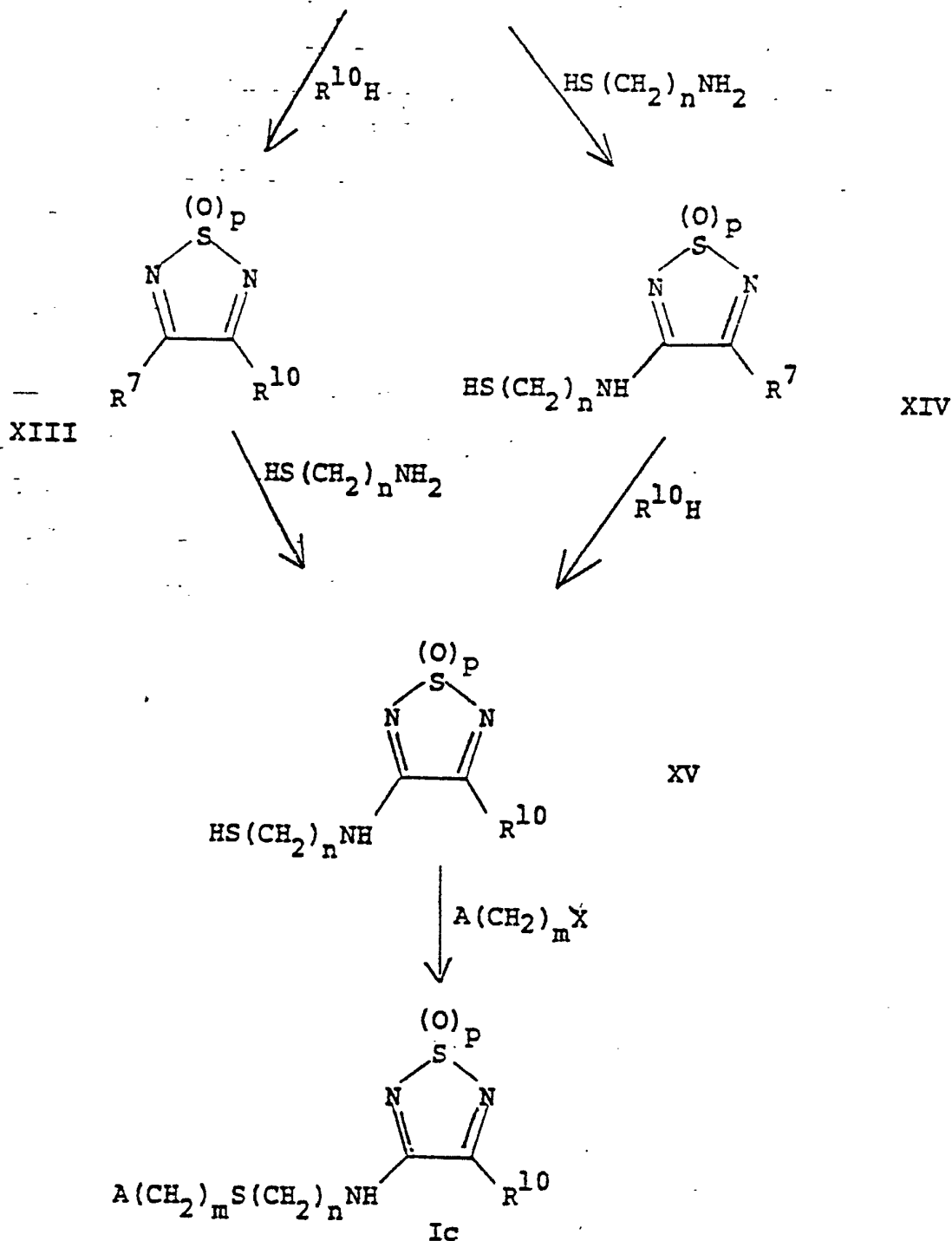


Im Reaktionsschema 2 stellt M ein Metallkation dar, welches vorzugsweise K^+ , Li^+ oder Na^+ ist. Die Reaktionsbedingungen und Lösungsmittel sind wie beschrieben für Reak-

tionsschema 1. Alle Zwischenprodukte der Formel XI sind neue Verbindungen.

Reaktionsschema 3

Verbindung II



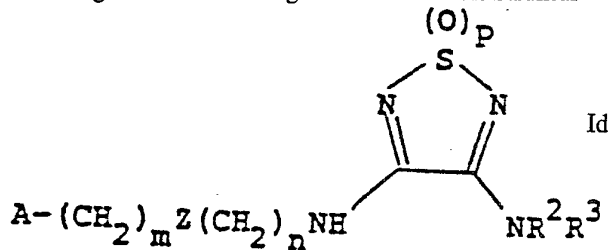
60

Im Reaktionsschema 3 ist $R^{10} - NR^2R^3$ und X eine geeignete abspaltbare Gruppe. Solche geeignete abspaltbaren Gruppen sind Fluor, Chlor, Brom, Jod, Hydroxyl, $-O_3SR^{11}$, worin R^{11} (Nieder)alkyl (z.B. Methansulfonat), Aryl oder substituiertes Aryl (z.B. Benzolsulfonat, p-Brombenzolsulfonat oder p-Toluolsulfonat), O_3SF , Acetoxy oder 2,4-Dinitro-

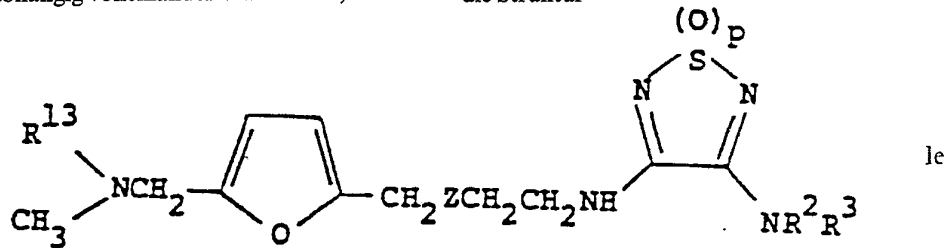
phenoxy ist. Aus ökonomischen Gründen und aus Gründen der Einfachheit wird eine Verbindung bevorzugt, worin X Chlor ist. Die Reaktionsbedingungen für die Herstellung der Verbindungen der Formeln XIII, XIV und XV sind wie beschrieben für Reaktionsschema 1. Die Reaktion der Verbindung der Formel XV mit $A(CH_2)_mX$ kann in irgend einem in-

erten organischen Lösungsmittel wie einem Alkanol, Acetonitril, Dimethylformamid, Dimethylsulfoxid, Aceton oder ähnlich erfolgen. Bevorzugt wird die Durchführung der Reaktion in einem Alkanol, wie Methanol, Äthanol oder Isopropanol. Die Reaktionstemperatur ist nicht kritisch, die Reaktion kann bei Temperaturen von 0–200 °C durchgeführt werden. Bei niedrigen Temperaturen ist der Reaktionsverlauf langsam, während hohe Temperaturen im allgemeinen zu weniger reinen Produkten führen infolge teilweiser Zersetzung und Bildung von Nebenprodukten. Normalerweise wird die Durchführung der Reaktion bei Zimmertemperatur bevorzugt. Die Reaktion der Verbindung der Formel XV mit $A(CH_2)_m X$ zur Verbindung der Formel Ic erfolgt vorzugsweise in Gegenwart einer Base, was die Reaktion durch Auffangen der gebildeten Säure erleichtert. Geeignete Basen sind z.B. NaOH, KOH, LiOH, Triäthylamin, Dimethylanilin, Natriumäthoxid und ähnliche. Wenn X Hydroxyl ist, kann die Reaktion in konzentrierter Mineralsäure, z.B. HCl (siehe Beispiel 25) erfolgen. Alle Zwischenprodukte der Formel XIII, XIV und XV sind neue Verbindungen.

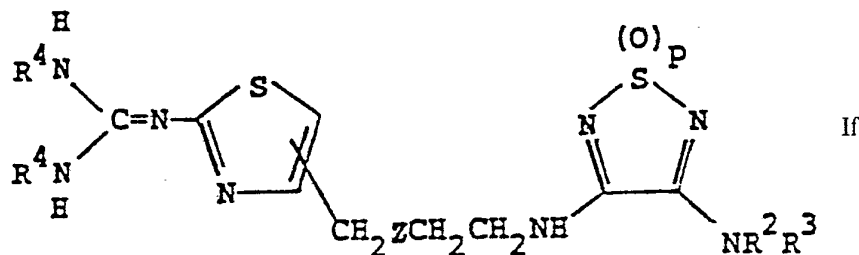
In einer bevorzugten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung haben Verbindungen der Formel I die Struktur



worin p 1 oder 2 ist;
 R^2 und R^3 unabhängig voneinander Wasserstoff,



worin p 1 oder 2 ist;
 Z Schwefel oder Methylen bedeutet; R^2 und R^3 unabhängig voneinander Wasserstoff oder (Nieder)alkyl, oder wenn R^2 Wasserstoff ist, R^3 (Nieder)alkenyl, (Nieder)alkinyl, Phenyl(nieder)alkyl, Cycloalkyl(nieder)alkyl mit bis zu 12 Ringkohlenstoffatomen im Cycloalkylteil, Pyridylmethyl oder



(Nieder)alkyl, (Nieder)alkenyl, (Nieder)alkinyl, Cycloalkyl(nieder)alkyl mit bis zu 12 Ringkohlenstoffatomen im Cycloalkylteil, Pyridyl(nieder)alkyl, $A'-(CH_2)_m Z'(CH_2)_n-$, Phenyl(nieder)alkyl oder 3,4-Methylenedioxybenzyl darstellen; mit der Massgabe, dass R^2 und R^3 nicht beide $A'-(CH_2)_m Z'(CH_2)_n-$ sind;

m und m' unabhängig voneinander 0 oder 1 sind;

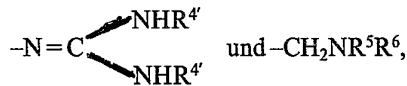
n und n' unabhängig voneinander 2 oder 3 sind;

Z und Z' unabhängig voneinander Schwefel, Sauerstoff

10 oder Methylen sind;

A und A' unabhängig voneinander Phenyl, Imidazolyl,

Thiazolyl, Furyl, Thienyl oder Pyridyl bedeuten; mit der Massgabe, dass A und A' unabhängig voneinander einen oder zwei Substituenten enthalten können, wobei der erste Substituent ausgewählt ist aus (Nieder)alkyl,



20

und der zweite Substituent ausgewählt ist aus (Nieder)alkyl; worin jeder der Reste R^4 unabhängig vom andern Wasserstoff oder (Nieder)alkyl bedeutet oder die beiden Reste R^4 zusammengenommen Äthylen darstellen; und

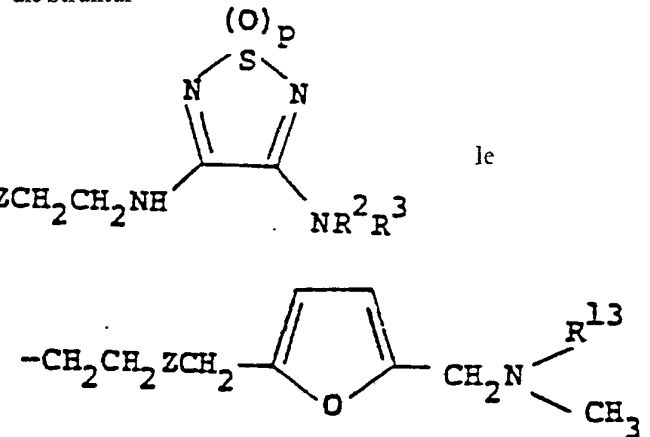
25

R^5 und R^6 unabhängig voneinander Wasserstoff oder (Nieder)alkyl bedeuten, oder R^5 und R^6 zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind einen Pyrrolidin-, Morpholin-, Piperidin-, Methylpiperidin-, N-Methylpiperazin- oder Homopiperidin-Ring bedeuten;

30

oder ein nichttoxisches, pharmazeutisch verwendbares Salz, Hydrat, Solvat, oder N-Oxid davon.

In einer anderen bevorzugten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung haben die Verbindungen der Formel I die Struktur



45

darstellen; und R^{13} Wasserstoff oder Methyl bedeutet, sowie pharmazeutisch verwendbare Salze, Hydrate, Solvate oder N-Oxide davon.

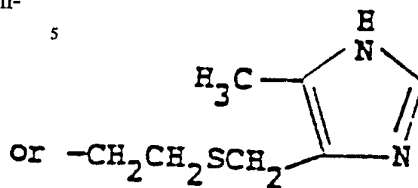
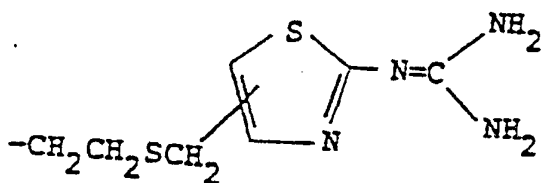
50

Eine weitere bevorzugte Ausführungsform der vorliegenden Erfindung sind Verbindungen der Formel I der Struktur

55

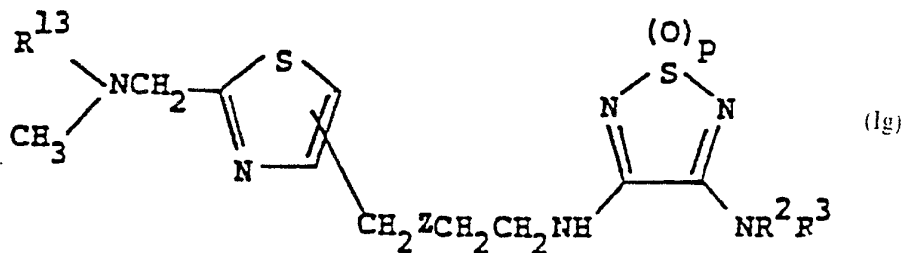
worin p 1 oder 2 ist; Z Schwefel oder Methylen bedeutet; jeder der Reste R⁴ unabhängig vom andern Wasserstoff oder Methyl bedeutet oder die beiden Gruppen R⁴ zusammengekommen Äthylen darstellen; und worin R² und R³ unabhän-

gig voneinander Wasserstoff oder (Nieder)alkyl bedeuten, oder wenn R² Wasserstoff ist, R³ ebenfalls (Nieder)alkenyl, (Nieder)alkynyl, Pyridylmethyl,



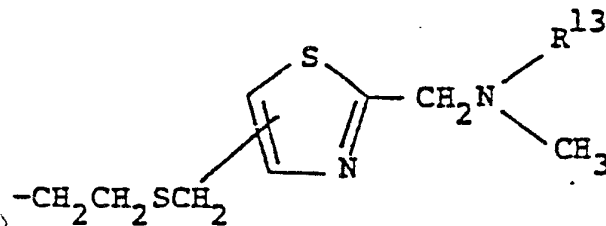
sein kann; oder ein pharmazeutisch verwendbares Salz, Hydrat, Solvat oder N-Oxid davon.

Eine weitere bevorzugte Ausführungsform der vorliegenden Erfindung sind Verbindungen der Formel I der Struktur



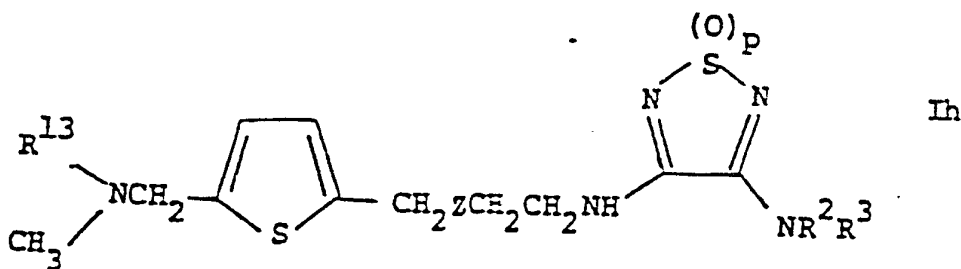
worin p 1 oder 2 ist; Z Schwefel oder Methylen bedeutet; R² und R³ unabhängig voneinander Wasserstoff oder (Nieder)-

alkyl bedeuten oder, wenn R² Wasserstoff darstellt, R³ ebenfalls (Nieder)alkenyl, (Nieder)alkynyl oder



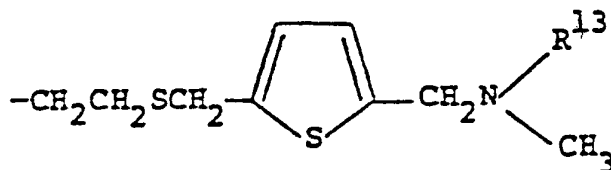
darstellt, und worin R¹³ Wasserstoff oder Methyl bedeutet oder ein pharmazeutisch verwendbares Salz, Hydrat, Solvat oder N-Oxid davon.

Eine weitere bevorzugte Ausführungsform der vorliegenden Erfindung sind Verbindungen der Formel I der Struktur



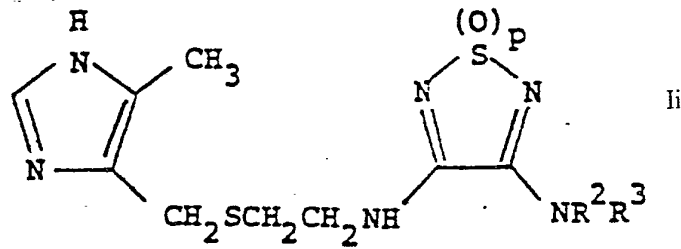
worin p 1 oder 2 ist; Z Schwefel oder Methylen bedeutet; R² und R³ unabhängig voneinander Wasserstoff oder (Nieder)alkyl darstellen oder, wenn R² Wasserstoff bedeutet, R³ eben-

falls (Nieder)alkenyl, (Nieder)alkynyl, Phenyl(nieder)alkyl, Pyridylmethyl, 3,4-Methylenedioxybenzyl oder

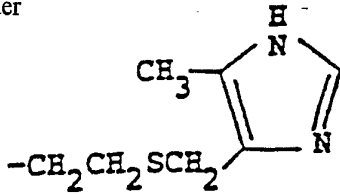


bedeuten kann; und worin R¹³ Wasserstoff oder Methyl darstellt oder ein pharmazeutisch verwendbares Salz, Hydrat, Solvat oder N-Oxid davon.

Eine weitere bevorzugte Ausführungsform der vorliegenden Erfindung sind Verbindungen der Formel I der Struktur

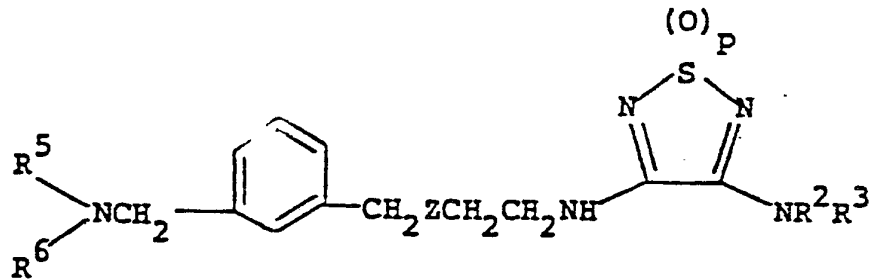


worin p 1 oder 2 ist und R^2 und R^3 unabhängig voneinander Wasserstoff oder (Nieder)alkyl darstellen, oder, wenn R^2 Wasserstoff bedeutet, R^3 ebenfalls (Nieder)alkenyl, (Nieder)alkinyl oder



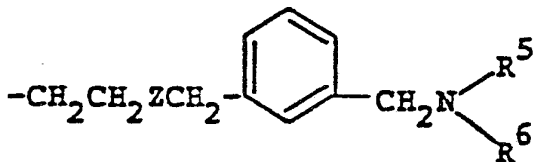
sein kann; oder ein pharmazeutisch verwendbares Salz, Hydrat, Solvat oder N-Oxid davon.

Eine weitere bevorzugte Ausführungsform der vorliegenden Erfindung sind Verbindungen der Formel I der Struktur

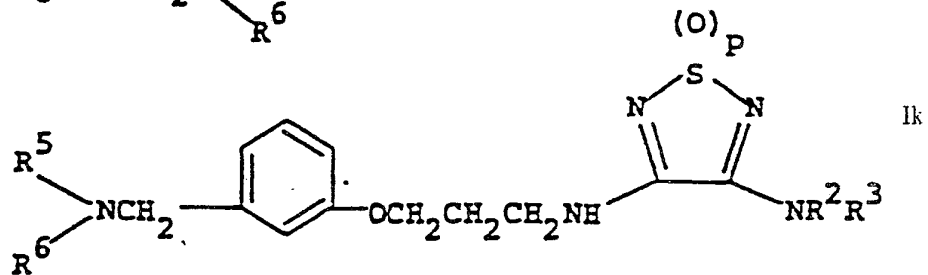


worin p 1 oder 2 ist; Z Schwefel oder Methylen bedeutet; R^2 und R^3 unabhängig voneinander Wasserstoff oder (Nieder)alkyl darstellen oder, wenn R^2 Wasserstoff bedeutet, R^3 ebenfalls (Nieder)alkenyl, (Nieder)alkinyl oder

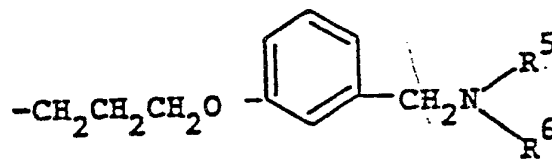
sein kann; und worin R^5 und R^6 unabhängig voneinander Wasserstoff oder (Nieder)alkyl darstellen oder ein pharmazeutisch verwendbares Salz, Hydrat, Solvat oder N-Oxid davon.



Eine weitere bevorzugte Ausführungsform der vorliegenden Erfindung sind Verbindungen der Formel I der Struktur



worin p 1 oder 2 ist; R^2 und R^3 unabhängig voneinander Wasserstoff oder (Nieder)alkyl sind oder, wenn R^2 Wasserstoff bedeutet, R^3 ebenfalls (Nieder)alkenyl, (Nieder)alkinyl oder



sein kann; und worin R^5 und R^6 unabhängig voneinander Wasserstoff oder (Nieder)alkyl sind, oder, wenn R^5 Wasserstoff darstellt, R^6 ebenfalls (Nieder)alkenyl oder (Nieder)alkinyl bedeuten kann oder worin R^5 und R^6 zusammen mit

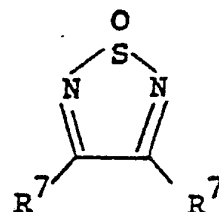
dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen Pyrrolidin-, Morpholin-, Piperidin-, oder Homopiperidin-Ring darstellen können oder ein nichttoxisches, pharmazeutisch verwendbares Salz, Hydrat, Solvat, oder N-Oxid davon.

Die besonders bevorzugten Verbindungen der vorliegenden Erfindung sind:

- a) 3-[2-[(5-Dimethylaminomethyl-2-furyl)-methylthio]-äthylamino]-4-methylamino-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid,
 b) 3-[2-[(5-Dimethylaminomethyl-2-furyl)-methylthio]-äthylamino]-4-methylamino-1,2,5-thiadiazol-1-oxid,
 c) 3-[2-[(5-Dimethylaminomethyl-2-furyl)-methylthio]-äthylamino]-4-äthylamino-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid,
 d) 3-[2-[(5-Dimethylaminomethyl-2-furyl)-methylthio]-äthylamino]-4-(n-Propyl)-amino-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid,
 e) 3-Allyl amino-4-{2-[(5-dimethylaminomethyl-2-furyl)-methylthio]-äthylamino}-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid,
 f) 3-[2-[(5-Dimethylaminomethyl-2-furyl)-methylthio]-äthylamino]-4-(2-propinyl)-amino-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid,
 g) 3-[2-[(5-Dimethylaminomethyl-2-furyl)-methylthio]-äthylamino]-4-amino-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid,
 h) 3-[2-[(5-Dimethylaminomethyl-2-furyl)-methylthio]-äthylamino]-4-amino-1,2,5-thiadiazol-1-oxid,
 i) 3-[2-[(5-Dimethylaminomethyl-2-furyl)-methylthio]-äthylamino]-4-dimethylamino-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid,
 j) 3-[4-(5-Dimethylamino-2-furyl)-butylamino]-4-methylamino-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid,
 k) 3,4-Bis-[2-[(5-dimethylaminomethyl-2-furyl)-methylthio]-äthylamino]-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid,
 l) 3-[2-[(2-Guanidinothiazol-4-yl)-methylthio]-äthylamino]-4-methylamino-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid,
 m) 3-[2-[(2-Guanidinothiazol-4-yl)-methylthio]-äthylamino]-4-(2-propinyl)-amino-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid,
 n) 3-[2-[(2-Guanidinothiazol-4-yl)-methylthio]-äthylamino]-4-[2-[5-methyl-1H-imidazol-4-yl)-methylthio]-äthylamino]-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid,
 o) 3-[2-[(2-Guanidinothiazol-4-yl)-methylthio]-äthylamino]-4-amino-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid,
 p) 3-[2-[(2-Dimethylaminomethyl-4-thiazolyl)-methylthio]-äthylamino]-4-methylamino-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid,
 q) 3-[2-[(5-Dimethylaminomethyl-2-thienyl)-methylthio]-äthylamino]-4-methylamino-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid,
 r) 3-[2-[(5-Dimethylaminomethyl-2-furyl)-methylthio]-äthylamino]-4-äthylamino-1,2,5-thiadiazol-1-oxid,
 s) 3-[2-[(5-Methylaminomethyl-2-furyl)-methylthio]-äthylamino]-4-methylamino-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid,
 t) 3-Amino-4-[2-[(2-Guanidinothiazol-4-yl)-methylthio]-äthylamino]-1,2,5-thiadiazol-1-oxid,
 u) 3-Benzylamino-4-[2-[(5-dimethylaminomethyl-2-furyl)-methylthio]-äthylamino]-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid,
 v) 3-[2-[(3-(Dimethylaminomethyl)phenyl)-methylthio]-äthylamino]-4-methylamino-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid,
 w) 3-Amino-4-[2-[(3-(dimethylaminomethyl)-phenyl)-methylthio]-äthylamino]-1,2,5-thiadiazol-1-oxid,
 x) 3-[2-[(5-Dimethylaminomethyl-2-thienyl)-methylthio]-äthylamino]-4-methylamino-1,2,5-thiadiazol-1-oxid,
 y) 3-Amino-4-[4-(5-Dimethylaminomethyl-2-furyl)-butylamino]-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid,
 z) 3-Amino-4-[2-[(2-dimethylaminomethyl-4-thiazolyl)-methylthio]-äthylamino]-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid,
 aa) 3-Butylamino-4-[2-[(5-dimethylaminomethyl-2-furyl)-methylthio]-äthylamino]-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid,
 bb) 3-Cyclopropylmethylamino-4-[2-[(5-dimethylamino-2-furyl)-methylthio]-äthylamino]-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid,

- cc) 3-[2-[(5-Dimethylaminomethyl-2-furyl)-methylthio]-äthylamino]-4-[(2-pyridyl)-methylamino]-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid,
 dd) 3-Amino-4-[2-[(5-dimethylaminomethyl-2-thienyl)-methylthio]-äthylamino]-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid,
 ee) 4-[2-[(5-Dimethylaminomethyl-2-thienyl)-methylthio]-äthylamino]-3-(1-propylamino)-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid,
 ff) 3-[2-[(2-Guanidinothiazol-4-yl)-methylthio]-äthylamino]-4-methylamino-1,2,5-thiadiazol-1-oxid,
 gg) 3-Amino-4-[2-[(5-dimethylaminomethyl-2-thienyl)-methylthio]-äthylamino]-1,2,5-thiadiazol-1-oxid,
 hh) 3-[3-(3-Dimethylaminomethylphenoxy)-propylamino]-4-methylamino-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid,
 ii) 3-Benzylamino-4-[2-[(5-dimethylaminomethyl-2-thienyl)-methylthio]-äthylamino]-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid,
 jj) 4-[2-[(5-Dimethylaminomethyl-2-thienyl)-methylthio]-äthylamino]-3-(3-pyridyl)-methylamino-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid,
 kk) 3-[2-[(2-(2,3-Dimethylguanidino)-thiazol-4-yl)-methylthio]-äthylamino]-4-methylamino-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid,
 ll) 3-Amino-4-[2-[(2-(2,3-dimethylguanidino)-thiazol-4-yl)-methylthio]-äthylamino]-1,2,5-thiadiazol-1-oxid,
 mm) 3-Amino-4-[3-(3-dimethylaminomethylphenoxy)-propylamino]-1,2,5-thiadiazol-1-oxid,
 nn) 3-[2-[(5-Dimethylaminomethyl-2-thienyl)-methylthio]-äthylamino]-4-[(2-pyridyl)-methylamino]-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid,
 oo) 3,4-Bis-[2-[(2-Guanidinothiazol-4-yl)-methylthio]-äthylamino]-1,2,5-thiadiazol-1-oxid,
 pp) 3-Amino-4-[2-[(2-(2-methylguanidino)-thiazol-4-yl)-methylthio]-äthylamino]-1,2,5-thiadiazol-1-oxid,
 qq) 3-Methylamino-4-[3-(3-piperidinomethylphenoxy)-propylamino]-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid,
 rr) 3-Amino-4-[3-(3-piperidinomethylphenoxy)-propylamino]-1,2,5-thiadiazol-1-oxid,
 ss) 3-[2-[(5-Dimethylaminomethyl-2-thienyl)-methylthio]-äthylamino]-4-äthylamino-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid,
 tt) 3-Amino-4-[3-(3-piperidinomethylphenoxy)-propylamino]-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid,
 uu) 3-[2-[(5-Dimethylaminomethyl-2-thienyl)-methylthio]-äthylamino]-4-[(4-pyridyl)-methylamino]-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid.

Als Ausgangsprodukte zur Herstellung der Verbindungen der Formel I mit $p = 1$ der vorliegenden Erfindung können die neuen Verbindungen der Formel IIa verwendet werden,



IIa

worin die beiden Reste R^7 abspaltbare Gruppen sind wie Halogen, (Nieder)alkoxy, (Nieder)alkylthio und Phenoxy oder Phenylthio, enthaltend wahlweise 1 oder 2 Substituenten ausgewählt aus Halogen, (Nieder)alkyl, (Nieder)alkoxy oder Nitro. In einem bevorzugten Gegenstand der Verbindung der Formel IIa sind die beiden Reste R^7 (Nieder)alkoxy, Phenoxy oder substituiertes Phenoxy und insbesondere bevorzugt ist die Bedeutung von Methoxy für beide Reste R^7 .

Der hier verwendete Ausdruck «pharmazeutisch verwendbares Salz» bedeutet ein Salz einer Verbindung der Formel I mit einer pharmazeutisch verwendbaren organischen oder an-

organischen Säure. Solche Säuren sind gut bekannt und umfassen Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Sulfaminsäure, Phosphorsäure, Salpetersäure, Maleinsäure, Fumarsäure, Bernsteinsäure, Oxalsäure, Benzoesäure, Methansulfonsäure, Äthandisulfonsäure, Benzolsulfonsäure, Essigsäure, Propionsäure, Weinsäure, Zitronensäure, Kampfersulfonsäure und ähnliche. Die Salze werden in herkömmlicher Weise hergestellt. Für den Fachmann ist klar, dass einige der Verbindungen der Formel I sowie Ausgangs- und Zwischenprodukte der erfindungsgemässen Verfahren Salze und Tri-salze etc. bilden können. Als Salze von Ausgangs- und Zwischenprodukten kommen nicht nur Salze von pharmazeutisch verwendbaren Säuren in Frage.

Es wurde gefunden, dass viele der Verbindungen der Formel I, hergestellt wie hier beschrieben, Lösungsmittel aus denen, die auskristallisiert werden enthalten. In einigen Fällen erwiesen sich die Produkte als echte Solvate, während in anderen Fällen die Produkte nur Lösungsmittel zurückhielten oder ein Gemisch eines Solvats mit weiterem Lösungsmittel darstellten. Obschon das Lösungsmittel durch Trocknen bei erhöhten Temperaturen entfernt werden kann, ergab dies oft eine Zerstörung der kristallinen Struktur und einen gummiartigen Feststoff. Da die solvatisierten Produkte normalerweise einen scharfen Schmelzpunkt aufweisen, haben wir das Trocknen der Produkte bei Zimmertemperatur durchgeführt. Wenn Lösungsmittel auch nach langer Trocknungsdauer zurückbehalten wurde, wurde dessen Anteil bestimmt, z.B. durch NMR. Die nachfolgenden Beispiele geben (wo relevant) den Anteil Lösungsmittel an und die Analysendaten und Schmelzpunkte beziehen sich auf das solvatisierte Produkt, soweit nicht anders angegeben.

Für therapeutische Verwendung werden die pharmakologisch aktiven Verbindungen der vorliegenden Erfindung normalerweise als pharmazeutische Gemische verabreicht, enthaltend als aktive Komponente mindestens eine der erfindungsgemässen Verbindungen in Form der freien Base oder in Form eines pharmazeutisch verwendbaren Säureadditionssalzes davon, zusammen mit einem pharmazeutisch geeigneten Träger.

Die pharmazeutischen Gemische können oral, parenteral oder rektal verabreicht werden. Eine grosse Zahl verschiedener pharmazeutischer Formen kann dabei verwendet werden. Bei Verwendung eines festen Trägerstoffs können die Zubereitungen in Form von Tabletten, in Hartgelatine kapseln, in Pulver oder Plättchenform oder in Form von Pastillen vorliegen. Bei Verwendung eines flüssigen Trägerstoffs kann die Zubereitung in Form eines Sirups, einer Emulsion, von Weichgelatine kapseln, sterilen Lösungen zur Injektion oder von wässrigen oder nichtwässrigen flüssigen Suspensionen vorliegen. Die pharmazeutischen Gemische werden in herkömmlicher Weise hergestellt.

Vorzugsweise enthält jede Doseinheit die aktive Komponente in einem Anteil von 0,5 bis 150 mg und insbesondere von 2–50 mg. Die aktive Komponente wird vorzugsweise in gleichen Dosen zwei- bis viermal täglich verabreicht. Die tägliche Dosis beträgt vorzugsweise zwischen 1 mg und 600 mg, insbesondere zwischen 4 mg und 200 mg.

Histamin- H_2 -Rezeptor-Antagonisten erwiesen sich als wirksame Inhibitoren der gastrischen Sekretion bei Tier und Mensch, Brimblecombe und Mitarb., *J. Int. Med. Res.*, 3, 86 (1975). Die klinische Bewertung des Histamin- H_2 -Rezeptor-Antagonisten Cimetidin zeigte, dass dieser ein wirksames therapeutisches Mittel für die Behandlung von peptischem Ulcus ist, Gray und Mitarb., *Lancet*, 1, 8001 (1977). Eines der Standardmodelle beim Tier zur Bestimmung der gastrischen antisekretorischen Aktivität von Histamin- H_2 -Antagonisten ist die Ratte mit Pylorus-Ligatur. Die unten stehende Tabelle 1 enthält die gastrische antisekretorische ED_{50} (in $\mu\text{Mol/kg}$)

der Ratte mit Pylorus-Ligatur für viele verschiedene Verbindungen der vorliegenden Erfindung.

Bestimmung der gastrischen antisekretorischen Aktivität bei der Ratte mit 2-Stunden-Pylorus-Ligatur.

Das Vorgehen bei diesem Test wurde beschrieben durch Shay und Mitarb., *Gastroenterology*, 5, 53 (1945) zum Studium von perforierenden gastrischen Ulcus; mit Bekanntwerden der Methode wurde sie jedoch auch angewandt als Mittel zum Studium der gastrischen Sekretion bei der Ratte Shay und Mitarb., *Gastroenterology*, 26, 906 (1954), Brodie, D, A. *Am. J. Dig. Dis.*, 11, 231 (1966). Eine Modifikation dieser Methode wurde zur Bestimmung der gastrischen antisekretorischen Aktivität verwendet.

Männliche Ratten vom Long-Evans-Typ und vom Gewicht 280–300 g wurden verwendet. Die Tiere wurden in Einzelkäfige gegeben und während 24 h fasten gelassen, wobei beliebige Mengen Wasser zur Verfügung standen. Unter Äthernästhesie wurde der Magen durch einen Schnitt auf der Mittellinie freigelegt und mit einem Baumwollfaden wurde eine Ligatur um den Pylorus gelegt. Nach Verschliessen der Wunde wurde die Ätherverabreichung gestoppt und die zu testende Verbindung oder die Kontrolle wurde entweder intraperitoneal oder subkutan in einem Volumen von 1 ml/kg verabreicht. Alle Verbindungen wurden mit einem Äquivalent HCl aufgelöst und mit Wasser auf das entsprechende Volumen gebracht. Die Tiere wurden in ihre Käfige gebracht, aus denen die Wasserflaschen entfernt waren und nach 2 h wurden die Tiere mit Äther getötet. Der Magen wurde entfernt und der in zwei Stunden angesammelte Mageninhalt wurde zur Volumenbestimmung in graduierte Teströhrchen gegeben. Die titrierbare Azidität wurde durch Titration von einer Probe von 1 ml mit 0,02 NaOH auf pH 7 und unter Verwendung einer Autoburette und eines elektrometrisch pH-Meter (Radiometer) bestimmt. Die titrierbare Säure wurde berechnet in Mikroäquivalenten durch Multiplizieren des Volumens in Millilitern mit der Säurekonzentration in Milliäquivalenten pro Liter. Die prozentuale Hemmung von Säurebildung wurde wie folgt berechnet.

$$\% \text{ Hemmung von Säurebildung} = \frac{\text{Säurebildung (Kontrolle)} - \text{Säurebildung (Testverbindung)}}{\text{Säurebildung (Kontrolle)}} \times 100$$

Für jede Dosis wurden mindestens 5 Ratten eingesetzt und zur Bestimmung der Dosiswirkungskurve wurden im Minimum 3 verschiedene Dosen verwendet. Anfänglich wurde der Test durchgeführt unter intraperitonealer Injektion der Testverbindungen oder der Kontrolle. Später wurde jedoch gefunden, dass bei subkutaner Injektion eine sensitivere Reaktion erfolgte, weshalb alle nachfolgenden Tests mit subkutaner Verabreichung durchgeführt wurden. Die jeweilige Verabreichungsart für jede Verbindung ist in Tabelle 1 wieder gegeben.

Tabelle 1

Wirkung von erfindungsgemässen Verbindungen auf Magensäureproduktion bei der Ratte mit 2-Stunden-Pylorus-Ligatur

Verbindung aus Beispiel Nr.**	Verabreichungsart	ED ₅₀ * µmole/kg.
1	i.p.	12.5 (4.90–33.0)
2	s.c.	~ 10
3	i.p.	0.46 (0.26–0.74)
5	i.p.	31.1 (11.1–82.8)
6B	i.p.	0.69 (0.31–1.33)
6C	s.c.	0.20 (0.03–2.9)
1	i.p.	0.28 (0.11–0.69)
8	s.c.	0.46 (0.02–3.1)
9	s.c.	~ 10
12	s.c.	33 (8.7–141)
13	s.c.	0.38 (0.02–5.33)
14	s.c.	0.34 (0.15–0.81)
15	s.c.	1.15 (0.32–3.7)
16	s.c.	0.30 (0.09–1.0)
19	s.c.	1.39 (0.39–4.91)
20	i.p.	0.41 (0.19–0.81)
21	i.p.	0.08 (0.03–0.15)
22	s.c.	0.57 (0.16–1.84)
24	s.c.	0.08 (0.02–0.22)
25	s.c.	1.59 (0.48–6.46)
27	s.c.	~ 350
31	s.c.	0.07 (0.02–0.32)
33	s.c.	0.14 (0.05–0.41)
34	s.c.	0.04 (0.015–0.12)
35	s.c.	0.02 (0.006–0.04)
36	s.c.	0.08 (0.04–0.22)
37	s.c.	0.25 (0.07–0.84)
38	s.c.	0.86 (0.24–2.69)
41	s.c.	0.14 (0.07–0.32)
46	s.c.	0.52 (0.08–2.33)
52	s.c.	0.61 (0.15–1.88)
53	s.c.	1.65 (0.45–4.45)
58	s.c.	0.05 (0.03–0.14)
61	s.c.	0.07 (0.03–0.14)
65	s.c.	~ 0.5
70	s.c.	~ 10.0
80	s.c.	~ 0.04
81	s.c.	~ 0.04

* Zahlen in Klammern bedeuten die 95%-Vertrauensbereiche
** bezieht sich auf die nachstehend angeführten Beispiele

Einige der erfindungsgemäßen Verbindungen wurden ebenfalls im Rechten Atria Test beim isolierten Meerschweinchen, im Gastrischen Fistula Test beim Hund (intravenös) und im Heidenhain-Pouch-Test (oral) beim Hund getestet und zeigten Aktivität. Die ersten beiden Tests wurden nach den Methoden, beschrieben in US-PS 4 112 234 durchgeführt. Der Heidenhain-Pouch-Test beim Hund erfolgte nach der Methode, beschrieben in Grossman und Konturek, Gastroenterology, 66, 517 (1974).

Celite ist eine registrierte Handelsmarke der Johns-Manville-Products Corporation für Diatomeenerde. Skellysolve B ist eine registrierte Handelsmarke der Skelly Oil Company für eine Petrolätherfraktion mit Siedebereich 60–68°, bestehend im wesentlichen aus n-Hexan.

Der Ausdruck «Flasch-Chromatographie», wie er in einigen der Beispiele verwendet wird, bezieht sich auf eine relativ neue chromatographische Technik, beschrieben von W.C. Still und Mitarb., in J. Org. Chem., 43, 2923–2925 (1978). Dabei werden feiner verteilte chromatographische Medien und Drücke leicht oberhalb Atmosphärendruck verwendet, wodurch schnellere chromatographische Trennungen erzielt werden.

In folgenden Beispielen erfolgen alle Temperaturangaben in Celsiusgraden.

Beispiel 1

3-[2-[(5-Methyl-1H-imidazol-4-yl)-methylthio]-äthylamino]-4-(2-propinyl)-amino-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid
A. 3-[2-[(5-Methyl-1H-imidazol-4-yl)-methylthio]-äthylamino]-4-methoxy-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid

Zu einer gut gerührten Suspension von 2,0 g (11,2 mMol) 3,4-Dimethoxy-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid [hergestellt nach dem Verfahren, beschrieben in J. Org. Chem., 40, 2743 (1975)] in 200 ml Methanol wurde bei Zimmertemperatur eine Lösung von 2-[(5-Methyl-1H-imidazol-4-yl)-methylthio]-äthylamin (aus dem Dihydrochlorid, 2,73 g; 11,2 mMol) [hergestellt nach BE-PS 779 775] in 25 ml Methanol gegeben. Nach Rühren während 30 min wurde eine methanolische Lösung der gewünschten Verbindung erhalten. Die TLC Siliciumdioxid CH₂Cl₂:CH₃OH (90:10) ergab R_f = 0,44.

B. 3-[2-[(5-Methyl-1H-imidazol-4-yl)-methylthio]-äthylamino]-4-(2-propinyl)-amino-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid

Zu der methanolischen Lösung des Produkts aus Schritt A wurden 7 ml 2-Propinylamin gegeben. Nach Rühren bei Zimmertemperatur während 20 min wurde das Reaktionsgemisch im Vakuum eingeeengt und das zurückbleibende Öl wurde auf Silicagel gegeben und durch gradienten Elution unter Verwendung von Methylenechlorid/Methanol eluiert. Die entsprechenden Fraktionen wurden vereinigt und ergaben 2,74 g der gewünschten Verbindung in Form eines Öls.

Eine weitere Reinigung erfolgte durch Vereinigen des genannten Materials mit demjenigen, erhalten in einem identischen Versuch und das Gemisch wurde auf Silicagel gegeben und durch gradienten Elution unter Verwendung von Methylenechlorid/Methanol chromatographiert. Die entsprechenden Fraktionen wurden vereinigt mit Methanol und im Vakuum eingeeengt, wobei 2,93 g der gewünschten Verbindung als Feststoff vom Smp. 82–103° erhalten wurden; das NMR-Spektrum (100 MHz) in d₆-Dimethylsulfoxid zeigte die Gegenwart von 1/3 Mol Methanol.

Analyse für C₁₂H₁₆N₆O₂S₂ · 1/3 CH₃OH:

Berechnet: C, 42,19, H, 4,97, N, 23,95, S, 18,27

Gefunden: C, 42,05, H, 5,05, N, 24,01, S, 18,45.

Beispiel 2

3-[2-[(5-Methyl-1H-imidazol-4-yl)-methylthio]-äthylamino]-4-methylamino-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid

Zu einer gut gerührten Suspension von 2,5 g (14,0 mMol) 3,4-Dimethoxy-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid in 250 ml trockenem Methanol, abgekühlt auf 2° in einem Eis/Wasserbad wurden tropfenweise während 25 min eine Lösung von 2-[(5-Methyl-1H-imidazol-4-yl)-methylthio]-äthylamin (aus dem Dihydrochlorid, 3,42 g, 14,0 mMol) in 25 ml Methanol gegeben. Nach Rühren bei 2° während 20 min wurde wasserfreies Methylamin durch die Lösung geleitet, worauf nach 6 min bei Zimmertemperatur während 30 min weitergerührt wurde. Das Reaktionsgemisch wurde im Vakuum eingeeengt und der Rückstand wurde auf 50 g Silicagel gegeben und durch gradienten Elution unter Verwendung von Methylenechlorid/Methanol chromatographiert. Die entsprechenden Fraktionen wurden vereinigt und ergaben 3,2 g der gewünschten Verbindung. Eine weitere Reinigung des Produkts erfolgte säulenchromatographisch und ergab eine analytische Probe der gewünschten Verbindung als amorphen Feststoff vom Smp. 98–110°. Das NMR-Spektrum (100 MHz) in d₆-Dimethylsulfoxid ergab die folgenden Resonanzen: δ: 7,46 (s, 1H), 3,70 (s, 2H), 2,53 (t, 2H), 2,86 (s, 3H), 2,72 (t, 2H), 2,15 (s, 3H).

Analyse für C₁₀H₁₆N₆O₂S₂:

Berechnet: C, 37,96, H, 5,09, N, 26,56, S, 20,27

Gefunden: (korr. für 1,60% H₂O): C, 37,79, H, 5,16, N, 26,52, S, 20,24.

Beispiel 3

3-{2-[(2-Guanidinothiazol-4-yl)-methylthio]-äthylamino}-4-{2-[(5-Methyl-1H-imidazol-4-yl)-methylthio]-äthylamino}-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid

Zu einer gut gerührten Lösung bei -10° von 3-{2-[(5-Methyl-1H-imidazol-4-yl)-methylthio]-äthylamino}-4-methoxy-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid (hergestellt aus dem Dihydrochlorid von 2-[(5-Methyl-1H-imidazol-4-yl)-methylthio]-äthylamin, 2,73 g, 11,2 mMol) nach dem Vorgehen aus Schritt A von Beispiel 1 wurde rasch zu einer Lösung von 2-[(2-Guanidinothiazolyl-4-yl)-methylthio]-äthylamin (aus dem Dihydrochlorid, 3,41 g, 11,2 mMol) (hergestellt nach dem Verfahren beschrieben in ZA-PS 78/2129) in 35 ml Methanol gegeben. Nach Rühren bei -10° während 30 min wurde die Lösung auf Zimmertemperatur erwärmen gelassen. Das Reaktionsgemisch wurde im Vakuum eingeeengt und der Rückstand auf 45 g Silicagel gegeben und unter Verwendung von 1 Liter Methylenchlorid/Methanol (4:1) chromatographiert. Die entsprechenden Fraktionen wurden vereinigt und eingeeengt und der Rückstand (5,82 g) wurde auf 80 g Aluminiumoxid gegeben und chromatographiert unter gradienten Elution mit Äthylacetat/Methanol. Die entsprechenden Fraktionen wurden vereinigt, durch Celite filtriert und im Hochvakuum eingeeengt, wobei 2,5 g der gewünschten Verbindung in Form eines amorphen Feststoffs, enthaltend ca. $\frac{2}{3}$ Mol Äthylacetat, nachgewiesen durch NMR-Spektrum (100 MHz) in d_6 -Dimethylsulfoxid, erhalten wurden.

Analyse für $C_{16}H_{24}N_{10}O_2S_4 \cdot \frac{2}{3}C_4H_8O_2$:

Berechnet: C, 38,96, H, 5,14, N, 24,34, S, 22,29

Gefunden: C, 39,08, H, 4,96, N, 24,48, S, 22,26.

Beispiel 4

3-{2-[(5-Methyl-1H-imidazol-4-yl)-methylthio]-äthylamino}-4-methylamino-1,2,5-thiadiazol-1-oxid

A. 3,4-Dimethoxy-1,2,5-thiadiazol-1-oxid

Eine Lösung von 35,2 g (24,1 mMol) 3,4-Dimethoxy-1,2,5-thiadiazol [hergestellt nach dem Verfahren beschrieben in J. Org. Chem., 40, 2749 (1975)] in 100 ml Chloroform wurde während 3 min zu einer gerührten Lösung von 50,7 g (25,0 mMol, 85%) m-Chlorperbenzoesäure in 900 ml Chloroform bei 20° gegeben unter Verwendung eines Kühlbads um die exotherme Reaktion unter 32° zu halten. Nach Rühren während 3 h bei Zimmertemperatur wurde die überschüssige Persäure mit weiteren 2,0 g 3,4-Dimethoxy-1,2,5-thiadiazol umgesetzt und während 1 h gerührt.

Die organische Lösung wurde zweimal mit 300 ml einer 1% Lösung von $NaHCO_3$ extrahiert, mit 250 ml Wasser gewaschen, getrocknet und im Vakuum eingeeengt, wobei 47,0 g Produkt erhalten wurden. Umkristallisieren aus Isopropanol ergab die gewünschte Verbindung (34,0 g). Eine weitere Umkristallisation aus Isopropanol ergab eine analytische Probe vom Smp. $135-137^\circ$.

Analyse für $C_4H_6N_2O_3S$:

Berechnet: C, 29,63, H, 3,72, N, 17,27, S, 19,77,

Gefunden: C, 29,53, H, 3,75, N, 17,26, S, 19,83.

B. 3-{2-[(5-Methyl-1H-imidazol-4-yl)-methylthio]-äthylamino}-4-methylamino-1,2,5-thiadiazol-1-oxid

Eine Lösung von 3,4-Dimethoxy-1,2,5-thiadiazol-1-oxid, erhalten in Schritt A wurde mit einem äquimolaren Anteil 2-[(5-Methyl-1H-imidazol-4-yl)-methylthio]-äthylamin umgesetzt und das resultierende 3-{2-[(5-Methyl-1H-imidazol-4-yl)-methylthio]-äthylamino}-4-methoxy-1,2,5-thiadiazol-1-oxid wurde mit einem Überschuss Methylamin behandelt, wobei die gewünschte Verbindung erhalten wurde.

Beispiel 5

3-Hydroxy-4-{2-[(5-methyl-1H-imidazol-4-yl)-methylthio]-äthylamino}-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid

Bei Behandeln einer methanolischen Lösung von 3-{2-[(5-Methyl-1H-imidazol-4-yl)-methylthio]-äthylamino}-4-methoxy-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid (hergestellt nach dem Verfahren aus Schritt A Beispiel 1) mit einer Lösung von Natriumhydroxid in Methanol nach dem allgemeinen Verfahren aus Beispiel 12, Schritt B, erhielt man die gewünschte Verbindung vom Smp. $263-265^\circ$ (Zers.).

Analyse für $C_9H_{13}N_5S_2O_3$:

Berechnet: C, 35,65, H, 4,32, N, 23,09, S, 21,13,

Gefunden: C, 35,56, H, 4,38, N, 23,01, S, 21,13.

Beispiel 6

3-{2-[(5-Dimethylaminomethyl-2-furyl)-methylthio]-äthylamino}-4-methylamino-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid und 3,4-Bis-{2-[(5-dimethylaminomethyl-2-furyl)-methylthio]-äthylamino}-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid

A. 3-{2-[(5-Dimethylaminoäthyl-2-furyl)-methylthio]-äthylamino}-4-methoxy-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid

Eine Lösung von 2,41 g (11,2 mMol) 2-[(5-Dimethylaminomethyl-2-furyl)-methylthio]-äthylamin (hergestellt nach dem Verfahren, beschrieben in BE-PS 857 388) in 20 ml trocknem Methanol wurde auf einmal zu einer gut gerührten kalten (8°) Suspension von 2,0 g (11,2 mMol) 3,4-Dimethoxy-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid in 200 ml Methanol gegeben. Nach Rühren während 15 min bei $8-10^\circ$ erhielt man eine methanolische Lösung der gewünschten Verbindung.

B. 3-{2-[(5-Dimethylaminoäthyl-2-furyl)-methylthio]-äthylamino}-4-methylamino-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid

Wasserfreies Methylamin wurde in eine gekühlte (1°) methanolische Lösung des Produkts aus Schritt A während 6 min durchgeblasen. Nach Rühren während weiterer 10 min wurde das Gemisch im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wurde auf 45 g Silicagel gegeben und durch eine gradienten Elution mit Methylenchlorid/Methanol chromatographiert. Die entsprechenden Fraktionen bei Verwendung von Methylenchlorid/Methanol (95:5) wurden in Methanol vereinigt, durch Celite filtriert und dann im Vakuum zum gewünschten Produkt eingeeengt. Umkristallisieren aus Methanol ergab die gewünschte Verbindung (1,76 g) Smp. $82-90^\circ$; Das NMR-Spektrum (100 MHz) in d_6 -Dimethylsulfoxid zeigte die Gegenwart von $\frac{2}{3}$ Mol Methanol

Analyse für $C_{13}H_{21}N_5O_3S_2 \cdot \frac{2}{3}CH_3OH$:

Berechnet: C, 43,10, H, 6,26, N, 18,38, S, 16,83,

Gefunden(korr. für 1,72% H_2O): C, 43,30, H, 6,12, N, 18,57, S, 16,96.

C. 3,4-Bis-{2-[(5-dimethylaminomethyl-2-furyl)-methylthio]-äthylamino}-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid

Die langsamere eluierende Komponente bei Verwendung von Methylenchlorid/Methanol (9:1) aus der Chromatographie in Schritt B wurde auf 45 g Aluminiumoxid gegeben und durch gradienten Elution mit Äthylacetat/Methanol chromatographiert. Die entsprechenden Fraktionen wurden eingedampft und der Rückstand mit Äther/Acetonitril zerstoßen und ergab einen farblosen Feststoff, welcher abfiltriert und 428 mg der gewünschten Verbindung als Monohydrat vom Smp. $92,5-96^\circ$ ergab.

Analyse für $C_{22}H_{34}N_6S_3O_4 \cdot H_2O$:

Berechnet: C, 47,12, H, 6,47, N, 14,99, S, 17,15,

Gefunden: C, 47,28, H, 6,48, N, 15,09, S, 17,39.

Berechnet für $H_2O = 3,21\%$

Gefunden für $H_2O = 3,32\%$

Beispiel 7

3-{2-[(5-Dimethylaminomethyl-2-furyl)-methylthio]-äthylamino}-4-äthylamino-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid

Zu einer Lösung von 2,41 g (11,2 mMol) 2-[(5-Dimethylaminomethyl-2-furyl)-methylthio]-äthylamin in 20 ml trocknem Methanol wurde auf einmal zu einer gut gerührten

kalten (1°) Suspension von 2,0 g (11,2 mMol) 3,4-Dimethoxy-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid in 200 ml Methanol gegeben. Nach Umrühren während 15 min bei 1–5°, wurden 4,0 ml Äthylamin zugegeben und es wurde bei 5° während 20 min weitergerührt. Das Reaktionsgemisch wurde im Vakuum eingeeengt und der Rückstand wurde auf 46 g Silicagel gegeben und durch Gradienten Elution mit Methylenchlorid/Methanol chromatographiert. Die entsprechenden Fraktionen wurden vereinigt, eingedampft und der gelatinöse Rückstand mit Äther verrieben und filtriert, wobei 2,81 g des gewünschten Produkts in Form eines farblosen Feststoffs erhalten wurden. Zweimal Umkristallisieren aus Methanol und Trocknen über P₂O₅ bei Zimmertemperatur während 17 h ergab die gewünschte Verbindung vom Smp. 155–160° mit teilweise Sintern bei 94–96°; das NMR-Spektrum (100 MHz) in d₆-Dimethylsulfoxid zeigte die Gegenwart von ca. 0,8 Mol Methanol.

Analyse für C₁₄H₂₃N₅O₃S₂ · 0,8CH₃OH:
Berechnet: C, 44,54, H, 6,62, N, 17,55, S, 16,07,
Gefunden: C, 44,35, H, 6,58, N, 17,44, S, 16,18.

Beispiel 8

3-{2-[(5-Dimethylaminomethyl-2-furyl)-methylthio]-äthylamino}-4-(2-propinyl)-amino-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid

Eine Lösung von 2,41 g (11,2 mMol) 2-[(5-Dimethylaminomethyl-2-furyl)-methylthio]-äthylamin in 20 ml trockenem Methanol wurde tropfenweise während 25 min zu einer gut gerührten kalten (1°) Suspension von 2,0 g (11,2 mMol) 3,4-Dimethoxy-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid in 200 ml Methanol gegeben. Nach Rühren bei 1–2° während 15 min wurde eine Lösung von 4,0 ml 2-Propinylamin in 10 ml trockenem Methanol auf einmal zugegeben und es wurde bei Zimmertemperatur während 1 h weitergerührt. Das Reaktionsgemisch wurde dann im Vakuum eingeeengt und der Rückstand wurde auf 50 g Silicagel gegeben und durch Gradienten Elution mit Methylenchlorid/Methanol chromatographiert. Die entsprechenden Fraktionen wurden vereinigt, eingedampft und aus Methanol umkristallisiert und ergaben 4,0 g des Produkts. Umkristallisieren aus Methanol und anschliessend aus Isopropanol ergab 2,90 g, Smp. 92–100° der gewünschten Verbindung; das NMR-Spektrum (100 MHz) in d₆-Dimethylsulfoxid zeigte die Anwesenheit von 1 Mol Methanol im Solvat.

Analyse für C₁₅H₂₁N₅O₃S₂ · CH₃OH:
Berechnet: C, 46,25, H, 6,06, N, 16,85, S, 15,43,
Gefunden: C, 46,36, H, 6,22, N, 16,95, S, 15,73.

Beispiel 9

3-Methylamino-4-{2-[(5-[[N-methyl-N-(2-propinyl)-amino]-methyl]-2-furyl)-methylthio]-äthylamino}-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid

A. 5-[[N-Methyl-N-(2-propinyl)-amino]-methyl]-2-furanmethanol

Zu 2,49 g (25,4 mMol) Furfurylalkohol, welcher im Eis/Wasserbad auf 5° abgekühlt war, wurden 4,0 g (37,9 mMol) N-Methylpropargylamin-hydrochlorid und 3,13 ml (41,7 mMol) 40% Formalin gegeben und das Gemisch gerührt und auf Zimmertemperatur erwärmen gelassen. Nach 1 h Rühren wurde die Lösung bei Zimmertemperatur während 4 1/2 Tagen stehen gelassen. Das Reaktionsgemisch wurde dann in Eiswasser gegossen, mit 40% wässriger NaOH basisch gemacht und fünfmal mit Methylenchlorid extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeeengt und ergaben das Produkt in quantitativer Ausbeute in Form eines Öls. Durch Vakuumdestillation erhielt man die gewünschte Verbindung, Sdp. 102–106°/12 Pa

Analyse für C₁₀H₁₃NO₂:

Berechnet: C, 67,02, H, 7,31, N, 7,82

Gefunden: C, 66,80, H, 7,44, N, 7,93.

B. 2-[(5-[[N-Methyl-N-(2-propinyl)-amino]-methyl]-2-furyl)-methylthio]-äthylamin

Eine Lösung von 40,0 g (223 mMol) 5-[[N-Methyl-N-(2-propinyl)-amino]-methyl]-2-furanmethanol (hergestellt in Schritt A) in 100 ml eisgekühlter konzentrierter HCl wurde zu einer kalten (5°) gerührten Lösung von 27,9 g (24,6 mMol) Cysteamin-hydrochlorid in 125 ml konzentrierter Salzsäure gegeben. Die Lösung wurde bei 0° während 2 1/2 Tagen stehen gelassen und dann bei Zimmertemperatur während 7 h bis zur Beendigung der Reaktion stehen gelassen. Das Reaktionsgemisch wurde dann in Eis/Wasserbad abgekühlt, mit 200 ml Wasser verdünnt, mit 40% wässriger NaOH alkalisch gemacht und mit 3 Portionen Methylenchlorid extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeeengt, und ergaben 46,4 g des Produkts in Form eines dicken Öls. Rasche Vakuumdestillation des Öls ergab die gewünschte Verbindung mit Sdp. 136–140°/26,6 Pa.

Analyse für C₁₂H₁₈N₂OS:

Berechnet: C, 60,47, H, 7,61, N, 11,76, S, 13,46,

Gefunden: C, 59,82, H, 7,68, N, 11,61, S, 13,27.

C. 3-Methylamino-4-{2-[(5-[[N-methyl-N-(2-propinyl)-amino]-methyl]-2-furyl)-methylthio]-äthylamino}-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid

Zu einer gerührten kalten (3°) Suspension von 2,0 g (11,2 mMol) 3,4-Dimethoxy-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid in 200 ml trockenem Methanol wurde eine Lösung von 2,68 g (11,2 mMol) 2-[(5-[[N-Methyl-N-(2-propinyl)-amino]-methyl]-2-furyl)-methylthio]-äthylamin (hergestellt in Schritt B) gegeben. Nach Rühren bei 3–7° während 15 min wurde Methylamin während 16 min durch die Lösung geleitet. Das Reaktionsgemisch wurde im Vakuum eingeeengt und der ölige Rückstand wurde auf 100 g Silicagel gegeben und mit einem Gradienten von Acetonitril/Methanol chromatographiert. Die entsprechenden Fraktionen wurden vereinigt und auf 100 g Silicagel nochmals chromatographiert unter Verwendung eines Gradienten von Methylenchlorid/Methanol. Die entsprechenden Fraktionen wurden in Methylenchlorid gelöst und mit 1% wässriger NaOH extrahiert. Die wässrige Phase wurde mit 5% wässriger HCl auf pH 9 gebracht und das ausgeschiedene Öl wurde dreimal mit Methylenchlorid extrahiert. Die vereinigten Extrakte wurden getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeeengt, wobei das gewünschte Produkt als Schaum erhalten wurde. Umkristallisation aus Isopropanol ergab die gewünschte Verbindung vom Smp. 50–51°, klare Schmelze bei 54–56°; das NMR-Spektrum (100 MHz) in D₆-Dimethylsulfoxid zeigte die Gegenwart von ca. 1/4 Mol Isopropanol.

Analyse für C₁₅H₂₁N₅O₃S₂ · 1/4C₃H₈O:

Berechnet: C, 47,47, H, 5,82, N, 17,57, S, 16,09,

Gefunden: C, 47,51, H, 6,21, N, 16,40, S, 15,97.

Beispiel 10

3-{2-[(5-Dimethylaminomethyl-3-methyl-2-furyl)-methylthio]-äthylamino}-4-methylamino-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid

A. 5-Dimethylaminomethyl-3-methyl-2-furanmethanol
Ein Gemisch, enthaltend 11,2 g (0,1 Mol) 3-Methyl-2-furfurylalkohol (hergestellt nach dem Verfahren, beschrieben in J. Am. Chem. Soc., 72, 2195 (1950)), 12,23 g (0,15 Mol) Dimethylamin-hydrochlorid und 12 ml (0,15 Mol) 37% wässriges Formaldehyd wurde während 2,5 h bei ca. 5° gerührt und dann bei Zimmertemperatur über Nacht gerührt. Die Lösung wurde während 10 min auf dem Dampfbad erhitzt, mit 12 ml Wasser verdünnt und mit Natriumcarbonat basisch gemacht. Das Gemisch wurde mit Äthylacetat extrahiert und

die organische Phase wurde getrocknet, filtriert und im Vakuum eingengt, wobei die gewünschte Verbindung mit Sdp. 88–96°/6,6–10,6 Pa erhalten wurde.

B. 2-[(5-Dimethylaminomethyl -3- methyl -2- furyl)-methylthio]-äthylamin

Zu einer Lösung von 2,27 g (20,0 mMol) 2-Aminoäthanthiol-hydrochlorid in 20 ml konzentrierter HCl, abgekühlt im Eissalzbad auf –10° wurden tropfenweise 3,38 g (20,0 mMol) 5-Dimethylaminomethyl -3- methyl -2- furan-methanol (hergestellt in Schritt A) gegeben und das Gemisch wurde während 15 min gerührt und dann in der Kälte (0°) über Nacht stehen gelassen. Nach 17 h wurde die kalte Lösung mit wässriger KOH stark basisch gemacht und dann mit 5 Portionen Methylenchlorid extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet, filtriert und im Vakuum eingengt und ergaben 4,16 g der gewünschten Verbindung vom Sdp. 110–120°/133 Pa.

C. 3-{2-[(5-Dimethylaminomethyl -3- methyl -2- furyl)-methylthio]-äthylamino} -4- methylamino-1,2,5-thiadiazol -1,1- dioxid

Bei Umsetzen einer methanolischen Suspension von 3,4-Dimethoxy-1,2,5-thiadiazol -1,1- dioxid mit einem äquimolaren Anteil 2-[(5-Dimethylaminomethyl -3- methyl -2- furyl)-methylthio]-äthylamin (hergestellt in Schritt B) und Behandeln des resultierenden 3-{2-[(5-Dimethylaminomethyl -3- methyl -2- furyl)-methylthio]-äthylamino} -4- methoxy-1,2,5-thiadiazol -1,1- dioxids mit einem Überschuss Methylamin erhielt man die gewünschte Verbindung.

Beispiel 11

3-{2-[(5-Dimethylaminomethyl -4- methyl -2- furyl)-methylthio]-äthylamino} -4- methylamino-1,2,5-thiadiazol -1,1- dioxid

A. 2-Dimethylaminomethyl -3- methylfuran

Eine gerührte Lösung von 25,2 g (22,5 mMol) 3-Methyl -2- furfurylalkohol und 27,3 g (27,0 mMol) Triäthylamin in 200 ml Methylenchlorid wurde auf –15° im Eissalzbad abgekühlt und eine Lösung von 18,0 ml (24,8 mMol) Thionylchlorid in 30 ml Methylenchlorid wurde tropfenweise zugegeben, wobei die Temperatur zwischen –10 und –15° gehalten wurde. Nach 15 min. wurde das Gemisch in Eiswasser gegossen und die organische Phase wurde abgetrennt. Die Methylenchlorid-Phase, enthaltend 3-Methyl -2- chlormethylfuran wurde zu einer gerührten Lösung von 137,0 g (3,04 Mol) Dimethylamin in 400 ml absolutem Äthanol bei 0° gegeben und die resultierende Lösung wurde bei Zimmertemperatur während 17 h gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde dann im Vakuum eingengt und der Rückstand wurde mit 400 ml Wasser vermischt, mit 40% wässriger NaOH basisch gemacht und fünfmal mit Methylenchlorid extrahiert. Die vereinigten Extrakte wurden getrocknet, filtriert und im Vakuum eingengt und ergaben 26,0 g der gewünschten Verbindung vom Sdp. 64–70°/20 mm Hg. TLC [Silica/CHCl₃:CH₃OH (85:15)] ergab Rf = 0,50.

B. 2-Chlormethyl -5- dimethylaminomethyl -3- methylfuran

Zu einer Lösung von 6,5 g (37,0 mMol) 2-Dimethylaminomethyl -3- methylfuran (hergestellt in Schritt A) in 250 ml Chloroform wurden 1,67 g (55,7 mMol) Paraformaldehyd und 312 mg Zinkchlorid gegeben und ein langsamer Strom von HCl-Gas wurde unter Umrühren bei Zimmertemperatur während 15 min durchgeleitet. Das Rühren wurde während 2 h fortgesetzt, dann wurden wiederum während 15 min HCl-Gas durchgeleitet und das Gemisch während 1 h gerührt. Dann wurden weitere 1,67 g (55,7 mMol) Paraformaldehyd zugegeben und ein langsamer Strom von HCl-Gas wurde während 15 min durchgeleitet. Nach Rühren bei Zimmertemperatur während 18 h wurde das Reaktionsgemisch durch Ce-

lite filtriert und das Filtrat wurde im Vakuum eingedampft und ergab 4,97 g der gewünschten Verbindung, welche beim Stehenlassen auskristallisierte und ohne weitere Aufarbeitung in Schritt C eingesetzt wurde.

Das NMR-Spektrum (60 MHz) in CDCl₃ ergab die folgenden Resonanzen δ: 6,33 (s, 1H), 4,55 (s, 2H), 4,30 (d, 2H), 2,83 (d, 6H), 2,13 (s, 3H).

C. 2-[(5-Dimethylaminomethyl -4- methyl -2- furyl)-methylthio]-äthylamin

Zu einer Lösung von 773 mg (3,45 mMol) 2-Chlormethyl -5- dimethylaminomethyl -3- methylfuran (hergestellt in Schritt B) in 20 ml konzentrierter Salzsäure, welche im Eis/Wasser-bad abgekühlt wurde, wurden 392 mg (3,45 mMol) 2-Aminoäthanthiol-hydrochlorid gegeben und das Gemisch wurde während 30 min gerührt. Die Lösung wurde dann bei 0° während 3 Tagen stehen gelassen und dann mit 50% wässriger KOH stark basisch gemacht, mit Wasser verdünnt und fünfmal mit Methylenchlorid extrahiert. Die vereinigten Extrakte wurden getrocknet, filtriert und im Vakuum eingengt und ergaben die gewünschte Verbindung als Öl.

Das Produkt wurde in absolutem Äthanol gelöst, mit wasserfreier HCl behandelt und im Vakuum eingengt. Der Rückstand wurde in heissem Isopropanol gelöst, mit Aktivkohle behandelt, filtriert und zum Auskristallisieren des Hydrochlorids konzentriert. Umkristallisieren aus Isopropanol ergab die gewünschte Verbindung als Dihydrochlorid vom Smp. 185–190° (Zers.).

D. 3-{2-[(5-Dimethylaminomethyl -4- methyl -2- furyl)-methylthio]-äthylamino} -4- methylamino-1,2,5-thiadiazol -1,1- dioxid

Beim Umsetzen einer methanolischen Suspension von 3,4-Dimethoxy-1,2,5-thiadiazol -1,1- dioxid mit einem äquimolaren Anteil von 2-[(5-Dimethylaminomethyl -4- methyl -2- furyl)-methylthio]-äthylamin (hergestellt in Schritt C) und Behandeln des resultierenden 3-{2-[(5-Dimethylaminomethyl -4- methyl -2- furyl)-methylthio]-äthylamino} -4- methoxy-1,2,5-thiadiazol -1,1- dioxid mit einem Überschuss von Methylamin erhielt man die genannte Verbindung.

Beispiel 12

3-{2-[(5-Dimethylaminomethyl -2- furyl)-methylthio]-äthylamino} -4- hydroxy-1,2,5-thiadiazol -1,1- dioxid

A. 3-{2-[(5-Dimethylaminomethyl -2- furyl)-methylthio]-äthylamino} -4- methoxy-1,2,5-thiadiazol -1,1- dioxid

Eine Lösung von 2,14 g (10,0 mMol) 2-[(5-Dimethylaminomethyl -2- furyl)-methylthio]-äthylamin in 25 ml trockenem Methanol wurde tropfenweise während 35 min zu einer gut gerührten Suspension von 1,78 g (10,0 mMol) 3,4-Dimethoxy-1,2,5-thiadiazol -1,1- dioxid in 180 ml trockenem Methanol gegeben, welches im Eis/Wasserbad auf 1° abgekühlt worden war. Nach 15 min bei 0° erhielt man eine methanolische Lösung der gewünschten Verbindung. TLC [Silica/CH₂Cl₂:CH₃OH (9:1)] ergab Rf = 0,48.

Ein aliquoter Teil von 2,0 ml der Lösung wurde mit 6,0N HCl angesäuert und im Vakuum ohne Heizen eingedampft und ergab die gewünschte Verbindung als Hydrochlorid. Das NMR-Spektrum (100 MHz) in D₂O ergab die folgenden Resonanzen δ: 6,45 (d, 1H), 6,19 (d, 1H), 4,14 (s, 2H), 4,0 (s, 3H), 3,64 (s, 2H), 3,37 (t, 2H), 2,65 (s, 6H), 2,61 (t, 2H).

B. 3-{2-[(5-Dimethylaminomethyl -2- furyl)-methylthio]-äthylamino} -4- hydroxy-1,2,5-thiadiazol -1,1- dioxid

Zu der methanolischen Lösung des Produkts aus Schritt A, abgekühlt auf 0° im Eis/Wasserbad wurde eine Lösung von 2,10 g (52,5 mMol) Natriumhydroxidplättchen in 25 ml trockenem Methanol gegeben. Nach Umrühren bei 0° während 2 h und bei Zimmertemperatur während 68 h wurde das Reaktionsgemisch mit 8,75 ml (52,5 mMol) wässriger 6,0N HCl neutralisiert und nach 10 min Umrühren bei verminder-

tem Druck eingedampft. Der Rückstand wurde unter 95% Äthanol kristallisiert und ergab das Rohprodukt, welches in Methanol gelöst wurde zur Entfernung von Natriumchlorid filtriert und auf 60 g Silicagel gegeben wurde und dann mit einem Gradienten von Methylchlorid/Methanol chromatographiert wurde. Die entsprechenden Fraktionen wurden vereinigt und im Vakuum eingengt und ergaben 3,19 g Produkt. Umkristallisieren aus wässrigem Methanol ergab die gewünschte Verbindung vom Smp. 109–122°.

Analyse für $C_{12}H_{18}N_4O_4S_2$:

Berechnet: C, 41,61, H, 5,24, N, 16,17, S, 18,51,

Gefunden: (korr. für 1,15% H_2O): C, 41,59, H, 5,32, N, 16,33, S, 18,81.

Beispiel 13

3-{2-[(5-Dimethylaminomethyl -2- furyl)-methylthio]-äthylamino}-4- methylamino-1,2,5-thiadiazol -1- oxid

A. 3-{2-[(5-Dimethylaminomethyl -2- furyl)-methylthio]-äthylamino}-4- methoxy-1,2,5-thiadiazol -1- oxid

Eine Lösung von 3,30 g (15,4 mMol) 2-[(5-Dimethylaminomethyl -2- furyl)-methylthio]-äthylamin in 25 ml Methanol wurde tropfenweise während 14 min zu einer gut gerührten Suspension von 2,50 g (15,4 mMol) 3,4-Dimethoxy-1,2,5-thiadiazol -1- oxid (hergestellt nach dem Vorgehen aus Beispiel 4, Schritt A), welche auf 12–15° im Eis/Wasser abgekühlt wurde, gegeben. Die Lösung wurde bei Zimmertemperatur während 1,5 h gerührt und ergab eine methanolische Lösung der gewünschten Verbindung.

B. 3-{2-[(5-Dimethylaminomethyl -2- furyl)-methylthio]-äthylamino}-4- methylamino-1,2,5-thiadiazol -1- oxid

Zu der methanolischen Lösung des Produkts aus Schritt A, welche auf 5° im Eis/Wasserbad abgekühlt wurde, gab man während 8 min wasserfreies Methylamin zu. Das Reaktionsgemisch wurde bei Zimmertemperatur während 17 h gerührt, im Vakuum eingengt und ergab das Produkt als gelbes Öl, welches auf 55 g Silicagel gegeben wurde, und mit einem Gradienten von Methylchlorid/Methanol chromatographiert wurde. Die entsprechenden Fraktionen wurden eingedampft, in Methanol gelöst und mit Diäthyläther verdünnt und ergaben 2,32 g der gewünschten Verbindung als Feststoff, welcher im Vakuum bei Zimmertemperatur über P_2O_5 während 3 h getrocknet wurde, Smp. 86–92°.

Analyse für $C_{13}H_{21}N_5O_2S_2$:

Berechnet: C, 45,46, H, 6,16, N, 20,39, S, 18,67,

Gefunden: C, 45,24, H, 6,24, N, 20,41, S, 18,90.

Beispiel 14

3-Allylamino -4- {2-[(5-dimethylaminomethyl -2- furyl)-methylthio]-äthylamino}-1,2,5-thiadiazol -1,1- dioxid

Zu einer partiellen Suspension von 2,08 g (11,7 mMol) 3,4-Dimethoxy-1,2,5-thiadiazol -1,1- dioxid in 200 ml Methanol, welche auf 0° im Eis/Wasserbad abgekühlt worden war, wurden tropfenweise während 45 min eine Lösung von 2-[(5-Dimethylaminomethyl -2- furyl)-methylthio]-äthylamin in 30 ml Methanol gegeben. Nach Beendigung oder Zugabe wurden 10,5 ml Allylamin zugegeben und die Lösung wurde bei Zimmertemperatur während 18 h gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde dann im Vakuum eingengt und der Rückstand auf 120 g Silicagel gegeben und mit einem Gradienten von Methylchlorid/Methanol chromatographiert. Die entsprechenden Fraktionen wurden vereinigt, im Vakuum eingedampft und der Rückstand wurde in Isopropanol umkristallisiert und ergab die gewünschte Verbindung vom Smp. 83–86°; das NMR-Spektrum (100 MHz) in D_6 -Dimethylsulfoxid zeigte die Gegenwart von ca. 0,9 Molen Isopropanol.

Analyse für $C_{15}H_{23}N_5O_3S_2 \cdot 0,9 C_3H_8O$:

Berechnet: C, 48,36, H, 6,92, N, 15,93, S, 14,59,

Gefunden: C, 48,46, H, 6,96, N, 16,13, S, 14,58.

Beispiel 15

5 3-Methylamino -4- {2-[(5-methylaminomethyl -2- furyl)-methylthio]-äthylamino}-1,2,5-thiadiazol -1,1- dioxid und 3,4-Bis-{2-[(5-methylaminomethyl -2- furyl)-methylthio]-äthylamino}-1,2,5-thiadiazol -1,1- dioxid

A. 3-Methylamino -4- {2-[(5-methylaminomethyl -2- furyl)-methylthio]-äthylamino}-1,2,5-thiadiazol -1,1- dioxid

Zu einer partiellen Suspension von 1,89 g (10,5 mMol) 3,4-Dimethoxy-1,2,5-thiadiazol in 210 ml Methanol, welche auf 8° abgekühlt worden war, wurden auf einmal eine Lösung von 0,7 g (3,51 mMol) 2-[(5-Methylaminomethyl -2- furyl)-methylthio]-äthylamin (hergestellt nach dem Verfahren aus BE-PS 857 388) in 21 ml Methanol gegeben. Das Gemisch wurde während 15 min gerührt, im Eis/Wasserbad auf 1° abgekühlt und dann während 6 min mit wasserfreiem Methylamin versetzt. Nach Umrühren während 15 min wurde das Reaktionsgemisch im Vakuum eingengt und der Rückstand auf 110 g Silicagel gegeben und mit einem Gradienten von Acetonitril/Methanol/Eisessig (50:50:0,5) chromatographiert. Die entsprechenden Fraktionen, enthaltend die zuerst eluierte Komponente mit $R_f = 0,50$ [TLC-Silica/ $CH_3CN:CH_3OH:CH_3COOH$ (50:50:1)] wurden vereinigt und im Vakuum eingengt und ergaben die gewünschte Verbindung als Schaum vom Smp. 50–56°.

Das NMR-Spektrum (100 MHz) in D_6 -Dimethylsulfoxid ergab die folgenden Resonanzen δ : 6,20 (m, 2H), 3,80 (s, 2H), 3,62 (s, 2H), 3,50 (t, 2H), 2,90 (s, 3H), 2,70 (t, 2H), 2,28 (s, 3H); es zeigte ebenfalls die Gegenwart von ca. 0,2 Mol Methanol.

Analyse für $C_{12}H_{19}N_5O_3S_2 \cdot 0,2 CH_3OH$:

Berechnet: C, 41,65, H, 5,65, N, 19,96, S, 18,28,

Gefunden (korr. für 1,42% H_2O): C, 41,98, H, 5,69, N, 19,54, S, 18,54.

B. 3,4-Bis-{2-[(5-methylaminomethyl -2- furyl)-methylthio]-äthylamino}-1,2,5-thiadiazol -1,1- dioxid

Die Fraktionen, enthaltend die langsamer eluierende Komponente aus der Chromatographie in Schritt A mit $R_f = 0,07$ [TLC-Silica/ $CH_3CN:CH_3OH:CH_3COOH$ (50:50:1)] wurden vereinigt, im Vakuum eingengt und der Rückstand zwischen 2,5N NaOH und Äthylacetat verteilt. Die wässrige Phase wurde mit mehreren Portionen Äthylacetat extrahiert und die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet und im Vakuum eingengt und ergaben gewünschte Verbindung als Öl.

Das NMR-Spektrum (100 MHz) in D_6 -Dimethylsulfoxid ergab die folgenden Resonanzen δ : 6,22 (m, 4H), 3,82 (s, 4H), 3,65 (s, 4H), 3,50 (t, 4H), 2,72 (t, 4H), 2,30 (s, 6H).

Beispiel 16

3-{4-(5-Dimethylaminomethyl -2- furyl)-butylamino}-4- methylamino-1,2,5-thiadiazol -1,1- dioxid

Eine Lösung von 1,5 g (7,64 mMol) 4-(5-Dimethylaminomethyl -2- furyl)-butylamin (hergestellt nach dem Verfahren, beschrieben in US-PS 4 128 658) in 40 ml trockenem Methanol wurde tropfenweise während 45 min zu einer gerührten Lösung von 1,36 g (7,64 mMol) 3,4-Dimethoxy-1,2,5-thiadiazol -1,1- dioxid in 200 ml trockenem Methanol gegeben, welche im Eis/Wasserbad auf 3° abgekühlt worden war. Nach 15 min bei 3° wurden während 10 min wasserfreies Methylamin durch die Lösung geleitet. Das Reaktionsgemisch wurde dann im Vakuum eingengt und der Rückstand auf 60 g Silicagel gegeben und mit einem Gradienten von Acetonitril/Methanol chromatographiert. Die entsprechenden Fraktionen wurden vereinigt und ergaben 2,16 g Produkt.

Umkristallisieren aus Acetonitril ergab die gewünschte Verbindung vom Smp. 152–153°.

Analyse für $C_{14}H_{23}N_5O_3S$:

Berechnet: C, 49,25, H, 6,79, N, 20,51, S, 9,39,

Gefunden: C, 49,41, H, 6,87, N, 20,61, S, 9,28.

Beispiel 17

3-{2-[(5-Dimethylaminomethyl-2-furyl)-methylthio]-äthylamino}-4-methylamino-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid

A. 3-Methylamino-4-(2-mercaptoäthyl)-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid

Eine Lösung von 2-Aminoäthanthiol (aus dem Hydrochlorid 1,91 g, 16,8 mMol) in 20 ml Methanol wurde tropfenweise während 15 min zu einer gut gerührten Suspension von 3,0 g (16,8 mMol) 3,4-Dimethoxy-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid in 250 ml Methanol gegeben, welche im Eisbad auf 1° abgekühlt worden war. Nach 10 min bei 2–4° wurde während 6 min Methylamin durch die Lösung geleitet und während weiterer 30 min bei Zimmertemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde im Vakuum eingeeengt und der Rückstand auf 45 g Silicagel gegeben und mit einem Gradienten von Methylchlorid/Methanol chromatographiert. Die entsprechenden Fraktionen wurden vereinigt und eingedampft und 2,43 g Produkt wurden aus absolutem Äthanol umkristallisiert. Erneutes Umkristallisieren aus absolutem Äthanol ergab die gewünschte Verbindung vom Smp. 259–260° (Zers.).

Analyse für $C_5H_{10}N_4O_2S_2$:

Berechnet: C, 27,03, H, 4,54, N, 25,20,

Gefunden: C, 27,13, H, 4,55, N, 24,86.

B. 3-{2-[(5-Dimethylaminomethyl-2-furyl)-methylthio]-äthylamino}-4-methylamino-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid

Ein Gemisch, enthaltend 1,0 g (4,5 mMol) 3-Methylamino-4-(2-mercaptoäthyl)-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid (hergestellt in Schritt A) und 0,82 g (4,5 mMol) 5-Dimethylaminomethyl-2-furanmethanol (hergestellt nach dem Verfahren, beschrieben in J. Chem. Soc., 4728 (1958)) in 20 ml konzentrierter Salzsäure wurde im Eis/Wasserbad während 2 h gerührt und dann während 64 h bei 0° stehen gelassen. Das Reaktionsgemisch wurde bei Zimmertemperatur während 23 h gerührt, ohne Erwärmen im Vakuum eingedampft und der Rückstand zwischen Wasser und Methylchlorid verteilt. Die wässrige Phase wurde mit Natriumbicarbonat basisch gemacht und mit Methylchlorid extrahiert, worauf die vereinigten organischen Phasen mit gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, getrocknet und im Vakuum eingeeengt wurden. Der Rückstand wurde auf 25 g Silicagel gegeben und mit einem Gradienten von Methylchlorid/Methanol chromatographiert. Die entsprechenden Fraktionen wurden eingedampft und das Produkt aus Methanol umkristallisiert. Erneute Umkristallisation aus Methanol ergab die gewünschte Verbindung vom Smp. 92–96°.

Beispiel 18

3-{2-[(5-Dimethylaminomethyl-2-furyl)-methylthio]-äthylamino}-4-methylamino-1,2,5-thiadiazol-1-oxid

A. 3-Methylamino-4-(2-Mercaptoäthyl)-1,2,5-thiadiazol-1-oxid

Eine Lösung von 2-Aminoäthanthiol (aus dem Hydrochlorid, 2,04 g, 18,0 mMol) in 25 ml Methanol wurde tropfenweise während 30 min zu einer gut gerührten Suspension von 2,92 g (18,0 mMol) 3,4-Dimethoxy-1,2,5-thiadiazol-1-dioxid (hergestellt nach Beispiel 4 Schritt A) in 150 ml Methanol gegeben, welche im Eis/Wasserbad auf 3° abgekühlt worden war. Nach 10 min wurden während 6 min wasserfreies Methylamin durch die Lösung geleitet und bei Zimmertemperatur während weiterer 20 min gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde dann im Vakuum eingeeengt und der Rück-

stand auf 45 g Silicagel gegeben und mit einem Gradienten von Methylchlorid/Methanol eluiert. Die entsprechenden Fraktionen wurden vereinigt und eingedampft und ergaben 2,74 g Produkt. Erneutes Umkristallisieren aus Methanol und anschliessend aus 95% Äthanol ergab die gewünschte Verbindung vom Smp. 191–193°.

B. 3-{2-[(5-Dimethylaminomethyl-2-furyl)-methylthio]-äthylamino}-4-methylamino-1,2,5-thiadiazol-1-oxid

Bei Behandlung von 3-Methylamino-4-(2-mercaptoäthyl)-1,2,5-thiadiazol-1-oxid (hergestellt im Schritt A) mit ca. einem Äquivalenten von 5-Dimethylaminomethyl-2-furanmethanol in konzentrierter Salzsäure nach dem Verfahren aus Beispiel 17, Schritt B, erhielt man die oben genannte Verbindung, welche identisch mit Produkt aus Beispiel 13 war.

Beispiel 19

3-{2-[(5-Dimethylaminomethyl-2-furyl)-methylthio]-äthylamino}-4-dimethylamino-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid

Zu einer gekühlten (6°) partiellen Suspension von 2,08 g (11,7 mMol) 3,4-Dimethoxy-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid in 200 ml Methanol wurde tropfenweise während 45 min eine Lösung von 2,5 g (11,7 mMol) 2-[(5-Dimethylaminomethyl-2-furyl)-methylthio]-äthylamin in 50 ml Methanol gegeben. Nach beendeter Zugabe wurde während 10 min bei einer Temperatur von 6° wasserfreies Dimethylamin durchgeleitet, worauf nach Umrühren bei Zimmertemperatur während 18 h das Reaktionsgemisch im Vakuum eingedampft wurde und der Rückstand auf 200 g Silicagel gegeben und mit einem Gradienten von Methylchlorid/Methanol chromatographiert wurde. Die entsprechenden Fraktionen wurden vereinigt und im Vakuum eingedampft und der Rückstand wurde auf 75 g Aluminiumoxid chromatographiert unter Verwendung eines Gradienten von Methylchlorid/Methanol. Die entsprechenden Fraktionen wurden vereinigt und im Vakuum eingedampft und ergaben die gewünschte Verbindung vom Smp. 139–142°.

Analyse für $C_{19}H_{24}N_5O_3S_2$:

Berechnet: C, 44,90, H, 6,46, N, 18,70, S, 17,12.

Gefunden (korr. für 0,51% H_2O): C, 44,77, H, 6,25, N, 18,89, S, 17,42.

Beispiel 20

3-{2-[(2-Guanidinothiazol-4-yl)-methylthio]-äthylamino}-4-methylamino-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid

Eine Lösung von 2-[(2-Guanidinothiazol-4-yl)-methylthio]-äthylamin (aus dem Dihydrochlorid, 4,27 g, 14,0 mMol) in 30 ml Methanol wurde zu einer gut gerührten Suspension von 2,50 g (14,0 mMol) 3,4-Dimethoxy-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid in 250 ml Methanol bei 10° gegeben. Nach 15 min bei 10° wurde die Lösung auf 1° im Kühlbad abgekühlt und während 10 min wurden wasserfreies Methylamin durchgeleitet. Das Reaktionsgemisch wurde im Vakuum eingeeengt und der Rückstand auf 60 g Silicagel gegeben und mit einem Gradienten von Methylchlorid/Methanol chromatographiert. Die entsprechenden Fraktionen, enthaltend 4,53 g Produkt wurden auf 80 g Aluminiumoxid gegeben und erneut mit einem Gradienten von Äthylacetat/Methanol chromatographiert. Die entsprechenden Fraktionen wurden vereinigt und eingedampft und ergaben einen Schaum, welcher nach Umkristallisieren aus Methanol 2,38 g der gewünschten Verbindung vom Smp. 196–198° (Zers.) ergab.

Analyse für $C_{10}H_{16}N_8O_2S_3$:

Berechnet: C, 31,90, H, 4,28, N, 29,77, S, 25,55,

Gefunden: C, 31,85, H, 4,24, N, 29,79, S, 25,45.

Beispiel 21

3-{2-[(2-Guanidinothiazol-4-yl)-methylthio]-äthylamino}-4-(2-propinyl)-amino-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid

Eine Lösung von 2-[(2-Guanidinothiazol-4-yl)-methylthio]-äthylamin (aus dem Dihydrochlorid, 3,42 g, 11,2 mMol) in 25 ml Methanol wurde zu einer gut gerührten kalten (8°) Suspension von 2,0 g (11,2 mMol) 3,4-Dimethoxy-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid in 200 ml Methanol gegeben. Nach 15 min bei 8–10° wurde die Lösung auf 1° abgekühlt und mit einer Lösung von 6,0 ml 2-Propinylamin in 15 ml Methanol versetzt. Das Eisbad wurde entfernt und während weiterer 15 min wurde gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde dann im Vakuum eingengt und der Rückstand auf 50 g Silicagel gegeben und mit einem Gradienten von Methylenchlorid/Methanol chromatographiert. Zwei der Fraktionen enthielten das gewünschte kristalline Produkt, welches nach Umkristallisieren aus Methanol 1,74 g ergab. Das Produkt wurde in heissem Methanol gelöst, durch Celite filtriert, abgekühlt und erneut filtriert und ergab die gewünschte Verbindung vom Smp. 176–178°.

Analyse für $C_{12}H_{16}N_8O_2S_3$:

Berechnet: C, 35,99, H, 4,03, N, 27,98, S, 24,02,

Gefunden: C, 35,82, H, 4,12, N, 28,41, S, 24,28.

Beispiel 22

3-{2-[(2-Dimethylaminomethyl-4-thiazolyl)-methylthio]-äthylamino}-4-methylamino-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid

A. N-Carbophenoxy-N-methylaminoacetonitril

Zu einer Suspension von 100 g (0,94 Mol) Methylaminoacetonitril-hydrochlorid in 1 Liter Methylenchlorid (gekühlt im Eis/Wasserbad) wurden 260 ml (1,88 Mol) Triäthylamin gegeben und eine Lösung von 155,0 g (0,99 Mol) Phenylchloroformiat in 500 ml Methylenchlorid wurden dazu gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde während 18 h auf Rückflusstemperatur erhitzt und dann im Vakuum eingedampft und ergab ein halbfestes Produkt, welches mit 1 Liter Diäthyläther zerrieben und dann filtriert wurde. Das Filtrat wurde im Vakuum eingedampft und das zurückbleibende Öl wurde im Vakuum destilliert und ergab 123 g der gewünschten Verbindung vom Sdp. 111–113°/0,25 mm Hg; das NMR-Spektrum (60 MHz) in $CDCl_3$ ergab die folgenden Resonanzen δ : 7,23 (m, 5H), 4,30 (s, 2H), 3,13 (s, 3H).

B. (N-Carbophenoxy-N-methylamino)-thioacetamid

Eine Lösung von 131,0 g (0,69 Mol) N-Carbophenoxy-N-methylaminoacetonitril (hergestellt in Schritt A) und 57,1 g (0,71 Mol) Thioacetamid in 917 ml trockenem DMF wurde bis zum Auftreten einer exothermen Reaktion mit HCl-Gas behandelt und dann auf dem Dampfbad während 20 min erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde bei vermindertem Druck teilweise eingedampft, um einen Teil Lösungsmittel zu entfernen und dann mit gesättigter wässriger $NaHCO_3$ basisch gemacht und zwischen Äther und Wasser verteilt. Die wässrige Phase wurde mit Äther extrahiert und die vereinigten Ätherphasen wurden mit Wasser, gesättigter wässriger NaCl-Lösung gewaschen und getrocknet. Nach Filtrieren und Eindampfen des Lösungsmittels erhielt man ein Öl, welches mit Methylcyclohexan zerrieben wurde und das gewünschte Produkt als Feststoff ergab. Nach Umkristallisieren aus Isopropanol erhielt man die gewünschte Verbindung vom Smp. 101–103°.

Analyse für $C_{10}H_{12}N_2O_2S$:

Berechnet: C, 53,55, H, 5,40, N, 12,49, S, 14,30,

Gefunden: C, 53,65, H, 5,51, N, 12,69, S, 14,41.

C. 4-Chlormethyl-2-(N-carbophenoxy-N-methylamino)-methylthiazol

Zu einer gekühlten Lösung von 1,0 g (4,46 mMol) (N-Carbophenoxy-N-methylamino)-thioacetamid und 0,36 ml (4,46 mMol) trockenem Pyridin in 6 ml absolutem Äthanol

wurde eine Lösung von 0,57 g (4,49 mMol) 1,3-Dichlorpropanon in 3 ml absolutem Äthanol gegeben. Das Gemisch wurde während 1,5 h auf Rückflusstemperatur erhitzt und dann im Vakuum eingedampft und der ölige Rückstand zwischen Äther und Wasser verteilt. Die wässrige Phase wurde mit Äther extrahiert und die vereinigten Ätherphasen wurden mit Wasser, gesättigter wässriger Natriumchloridlösung gewaschen und getrocknet. Nach Filtrieren und Eindampfen erhielt man 1,02 g der gewünschten Verbindung als viskoses Öl; TLC [Silica/ CH_2Cl_2 : CH_3CN (85:15)] ergab $R_f = 0,82$. Das NMR-Spektrum (60 MHz) in $CDCl_3$ ergab die folgenden Resonanzen δ : 7,16 (m, 6H), 4,77 (breit, s, 2H), 4,60 (s, 2H), 3,07 (breit s, 3H).

D. 2-[[2-(N-Carbophenoxy-N-methylamino)-methyl-4-thiazolyl]-methylthio]-äthylamin

Zu einer Lösung von 26,1 g (0,48 Mol) Natriummethoxid in 290 ml absolutem Äthanol bei 0° unter Stickstoff wurden 27,6 g (0,24 Mol) Cysteamin-hydrochlorid gegeben und dann mit weiteren 218 ml absolutem Äthanol versetzt. Nach Umrühren bei 0° während 1 h wurde eine Lösung von 72,5 g (0,24 Mol) 4-Chlormethyl-2-(N-carbophenoxy-N-methylamino)-methylthiazol in 218 ml absolutem Äthanol während 15 min zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde dann bei Zimmertemperatur während 18 h gerührt, filtriert und im Vakuum eingedampft und ergab ein Öl, welches zwischen Methylenchlorid und Wasser verteilt wurde. Die wässrige Phase wurde mit Methylenchlorid extrahiert und die vereinigten organischen Phasen wurden mit Wasser gewaschen, getrocknet und filtriert und im Vakuum eingedampft und ergab 68,5 g des Produkts als Öl, welches mit 23,6 g Fumarsäure in n-Propanol behandelt wurde und 47,0 g des Salzes ergab. Nach Umkristallisieren aus Äthanol erhielt man die genannte Verbindung als Fumarat vom Smp. 145–146°.

Analyse für $C_{15}H_{19}N_3O_2S_2 \cdot C_4H_4O_4$:

Berechnet: C, 50,31, H, 5,11, N, 9,27, S, 14,14,

Gefunden: C, 50,02, H, 5,16, N, 9,47, S, 14,22.

E. 2-[[2-(2-Dimethylaminomethyl-4-thiazolyl)-methylthio]-äthylamin

Zu einer Lösung von 0,50 g (1,48 mMol) 2-[[2-(N-Carbophenoxy-N-methylamino)-methyl-4-thiazolyl]-methylthio]-äthylamin (hergestellt in Schritt D) in 10 ml trockenem Tetrahydrofuran wurden unter Stickstoff 0,17 g (4,48 mMol) Lithiumaluminiumhydrid gegeben und das Gemisch wurde während 0,5 h auf Rückflusstemperatur erhitzt. Dann wurden weitere 10 ml Tetrahydrofuran zugegeben und während weiterer 3 h erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde dann mit 0,17 ml H_2O , 0,17 ml 15% wässriger NaOH und 0,51 ml H_2O behandelt und durch Celite filtriert und getrocknet. Das Filtrat wurde erneut filtriert und im Vakuum eingedampft und ergab ein Öl, welches in absolutem Äthanol gelöst, mit Diäthyläther verdünnt und mit trockener HCl angesäuert wurde. Das hydrokropische Hydrochlorid der gewünschten Verbindung wurde isoliert und zwischen wässriger 2,5N NaOH und Methylenchlorid verteilt. Die organische Phase wurde mit Wasser gewaschen, getrocknet und filtriert. Das Filtrat wurde im Vakuum eingengt und ergab die freie Base der gewünschten Verbindung als Öl (0,22 g, 0,95 mMol), welches mit 0,24 g (1,90 mMol) wasserfreier Oxalsäure in 30 ml heissem Acetonitril vereinigt wurde. Das Gemisch wurde dann aus absolutem Äthanol abgedampft und ergab das bis-Oxalat vom Smp. 168–171°.

Analyse für $C_9H_{17}N_3O_4S_2 \cdot 2C_2H_2O_4$

Berechnet: C, 37,95, H, 5,15, N, 10,21, S, 15,59,

Gefunden: C, 37,95, H, 5,04, N, 9,81, S, 15,27.

F. 3-{2-[(2-Dimethylaminomethyl-4-thiazolyl)-methylthio]-äthylamino}-4-methylamino-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid

Zu einer gekühlten (6°) Suspension von 0,74 g

(4,17 mMol) 3,4-Dimethoxy-1,2,5-thiadiazol -1,1- dioxid in 80 ml Methanol wurde tropfenweise während 45 min eine Lösung von 0,96 g (4,17 mMol) 2-[(2-Dimethylaminomethyl -4-thiazolyl)-methylthio]-äthylamin (hergestellt im Schritt E) gegeben, was 3-[2-[(2-Dimethylaminomethyl -4-thiazolyl)-methylthio]-äthylamino]-4- methoxy-1,2,5-thiadiazol -1,1-dioxid, Rf = 0,64 [Silica/CH₂Cl₂:CH₃OH (9:1)]. Die Temperatur wurde bei 6° gehalten und während 8 min wurde wasserfreies Methylamin durchgeleitet. Das Reaktionsgemisch wurde im Vakuum eingedampft und der Rückstand auf 80 g Silicagel gegeben und mit einem Gradienten von Methylchlorid/Methanol chromatographiert. Die entsprechenden Fraktionen wurden vereinigt und der Rückstand wurde auf 25 g Aluminiumoxid mit einem Gradienten von Methylchlorid/Methanol erneut chromatographiert und ergab 0,52 g Produkt. Umkristallisieren aus Isopropanol/Äther ergab die gewünschte Verbindung vom Smp. 144–148° (Schäumen).

Analyse für C₁₂H₂₀N₆O₂S₃

Berechnet: C, 38,28, H, 5,35, N, 22,32, S, 25,55,

Gefunden: C, 37,89, H, 5,43, N, 22,19, S, 25,40.

Beispiel 23

3-[2-[(2-Dimethylaminomethyl -4-thiazolyl)-methylthio]-äthylamino]-4- methylamino-1,2,5-thiadiazol -1- oxid

A. N-Carbäthoxy-N-methylaminoacetonitril

5,2 ml (37,6 mMol) Triäthylamin wurden zu einer Suspension von 2,0 g (18,8 mMol) Methylaminoacetonitrilhydrochlorid in 20 ml Methylchlorid gegeben. Die resultierende Suspension wurde im Eisbad abgekühlt und eine Lösung von 2,14 g (19,8 mMol) Äthylchloroformiat in 10 ml Methylchlorid wurde während 0,5 h zugegeben und das Gemisch wurde dann bei Rückflusstemperatur während 18 h gehalten. Das Reaktionsgemisch wurde dann im Vakuum eingengt und ergab einen halbfesten Rückstand, welcher mit Diäthyläther zerrieben und filtriert wurde, worauf das Filtrat im Vakuum eingengt wurde und 2,2 g der gewünschten Verbindung als Öl vom Sdp. 96–98°/5,2 mm Hg ergab.

B. (N-Carbäthoxy-N-methylamino)-thioacetamid

Eine Lösung von 9,8 g (6,9 mMol) N-Carbäthoxy-N-methylaminoacetonitril (hergestellt in Schritt A) und 10,35 g (13,8 mMol) Thioacetamid in 175 ml trockenem DMF wurde mit trockenem Chlorwasserstoffgas behandelt bis kräftige exotherme Reaktion eintrat und dann auf dem Dampfbad während 15 min erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde mit gesättigter NaHCO₃-Lösung basisch gemacht und dann mit Äther extrahiert, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Die Ätherphase wurde eingedampft und ergab einen festen Rückstand, welcher in Methylchlorid gelöst und mit Wasser gewaschen wurde. Die organische Phase wurde getrocknet, filtriert und im Vakuum eingedampft und ergab 2,5 g Produkt. Nach Umkristallisieren aus Äthylacetat-Hexan erhielt man die gewünschte Verbindung vom Smp. 91–93°.

Analyse für C₆H₁₂N₂O₂S

Berechnet: C, 40,89, H, 6,87, N, 15,96, S, 18,92,

Gefunden: C, 40,73, H, 6,85, N, 16,13, S, 18,86.

C. 2-(N-Carbäthoxy-N-methylamino)-methyl -4-carbäthoxythiazol

Zu einer Lösung von 30,7 g (0,17 Mol) (N-Carbäthoxy-N-methylamino)-thioacetamid (hergestellt in Schritt B) in 180 ml absolutem Äthanol wurde eine Lösung von 25,0 ml (0,20 Mol) Äthylbrompyruvat in 130 ml absolutem Äthanol gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde während 17 h auf Rückflusstemperatur erhitzt und dann im Vakuum eingedampft und der Rückstand zwischen Äther und Wasser verteilt. Die organische Phase wurde mit Wasser und gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, getrocknet und filtriert und im Vakuum eingedampft und ergab ein Öl, welches auf Silicagel gegeben und mit Diäthyläther chromatographiert

wurde. Die entsprechenden Fraktionen ergaben die gewünschte Verbindung als Öl; TLC (Silica/CH₂Cl₂:CH₃CN (85:15)) ergab Rf = 0,50. Das NMR-Spektrum (60 MHz) in D₆-Dimethylsulfoxid ergab die folgenden Resonanzen δ: 8,49 (s, 1H), 4,79 (s, 2H), 4,23 (m, 4H), 3,00 (s, 3H), 1,30 (q, 6H).

D. 2-Dimethylaminomethyl -4- hydroxymethylthiazol

Zu einer gekühlten Suspension von 8,4 g (0,22 Mol) Lithiumaluminiumhydrid in 80 ml trockenem Tetrahydrofuran wurden 20,0 g (0,07 Mol) 2-(N-Carbäthoxy-N-methylamino)-methyl -4- carbäthoxythiazol (hergestellt in Schritt C) in 160 ml trockenem Tetrahydrofuran während 1 h zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde auf Rückflusstemperatur während 8 h erhitzt, dann abgekühlt und mit Na₂SO₄ und 40% wässrigem Kaliumhydroxid zersetzt. Das Gemisch wurde filtriert, getrocknet und im Vakuum eingedampft und ergab 4,2 g der gewünschten Verbindung als Öl; TLC (Aluminiumoxid/CH₃CN) ergab Rf = 0,45. Das NMR-Spektrum (60 MHz) in CDCl₃ ergab die folgenden Resonanzen δ: 7,17 (s, 1H), 4,73 (d, 2H), 3,43 (s, 2H), 3,35 (s, 6H).

E. 2-[(2-Dimethylaminomethyl -4-thiazolyl)-methylthio]-äthylamin

Beim Umsetzen von 2-Dimethylaminomethyl -4- hydroxymethylthiazol (hergestellt in Schritt D) mit Thionylchlorid und Umsetzen des resultierenden 2-Dimethylaminomethyl -4- chlormethylthiazol mit einem äquimolaren Anteil von Cysteaminhydrochlorid und zwei Äquivalenten Base nach dem Vorgehen aus Beispiel 22, Schritt D, erhielt man die gewünschte Verbindung.

F. 3-[2-[(2-Dimethylaminomethyl -4-thiazolyl)-methylthio]-äthylamino]-4- methylamino-1,2,5-thiadiazol -1- oxid

Beim Umsetzen einer methanolischen Suspension von 3,4-Dimethoxy-1,2,5-thiadiazol -1- oxid (hergestellt in Beispiel 4, Schritt A) mit einem äquimolaren Anteil von 2-[(2-Dimethylaminomethyl -4-thiazolyl)-methylthio]-äthylamin (hergestellt in Beispiel 22, Schritt E) und Behandeln des resultierenden 3-[2-[(2-Dimethylaminomethyl -4-thiazolyl)-methylthio]-äthylamino]-4- methoxy-1,2,5-thiadiazol -1- oxid mit Methylamin erhielt man die gewünschte Verbindung.

Beispiel 24

3-Amino -4- [2-[(2-Guanidinothiazol -4- yl)-methylthio]-äthylamino]-1,2,5-thiadiazol -1,1- dioxid

Eine Lösung von 2,75 g (11,9 mMol) 2-[(2-Guanidinothiazol -4- yl)-methylthio]-äthylamin (hergestellt durch Neutralisation von 4,0 g (13,0 mMol) 2-[(2-Guanidinothiazol -4- yl)-methylthio]-äthylamin-dihydrochlorid mit 2,5N wässrigem Natriumhydroxid und Extraktion mit Äthylacetat) in 30 ml Methanol wurde während 1 h zu einer gut gerührten, kalten (0°) Suspension von 2,12 g (11,9 mMol) 3,4-Dimethoxy-1,2,5-thiadiazol -1,1- dioxid in 220 ml Methanol gegeben. Bei Halten der Temperatur auf 0° wurde wasserfreier Ammoniak während 6 min durch die Lösung geleitet und diese wurde während 0,5 h bei Zimmertemperatur weitergerührt. Das Reaktionsgemisch wurde dann im Vakuum eingengt und der Rückstand auf 120 g Silicagel gegeben und mit einem Gradienten von Methylchlorid/Methanol eluiert. Die entsprechenden Fraktionen wurden vereinigt und eingedampft und der Rückstand wurde auf 40 g Silicagel unter Verwendung eines Gradienten von Methylchlorid/Methanol erneut chromatographiert. Die entsprechenden Fraktionen wurden vereinigt, im Vakuum eingedampft und filtriert und im Hochvakuum getrocknet und ergaben die gewünschte Verbindung vom Smp. 134–149° (Schäumen); Das NMR-Spektrum (100 MHz) in D₆-Dimethylsulfoxid/D₂O/DCI ergab die folgenden Resonanzen δ: 7,16 (s, 1H), 3,84 (s, 2H), 3,52 (t, 2H), 2,75 (t, 2H) und zeigte die Gegenwart von ca. 1,2 Molen Methanol.

Analyse für C₉H₁₄N₈O₂S₃ · 1,2 CH₃OH

Berechnet: C, 30,56, H, 4,72, N, 27,95, S, 23,99,
Gefunden (korr. für 1,31% H₂O): C, 30,19, H, 4,32,
N, 27,91, S, 24,71.

Beispiel 25

3-{2-[(2-Guanidinothiazol-4-yl)-methylthio]-äthylamino}-4-(2-hydroxyäthylamino)-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid

Zu einer gut gerührten Suspension von 2,05 g (11,5 mMol) 3,4-Dimethoxy-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid in 200 ml trockenem Methanol wurden bei 3° tropfenweise während 30 min eine Lösung von 2-[(2-Guanidinothiazol-4-yl)-methylthio]-äthylamin (aus dem Dihydrochlorid, 3,5 g, 11,5 mMol) in 40 ml trockenem Methanol gegeben. Nach 15 min bei 3° wurde eine Lösung von 1,03 ml (17,3 mMol) Äthanolamin in 10 ml Methanol rasch tropfenweise zugegeben und während 15 min gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde dann im Vakuum eingedampft und ergab das Produkt als Schaum, welcher aus Methanol umkristallisiert werden konnte. Nach zwei Umkristallisationen aus Methanol erhielt man die gewünschte Verbindung, Smp.: langsames Verharzen, beginnend bei 115°, Zersetzung beginnend bei 175°.

Analyse für C₁₁H₁₈N₈O₃S₃

Berechnet: C, 32,50, H, 4,46, N, 27,57, S, 23,66,

Gefunden (korr. für 3,85% H₂O): C, 32,77, H, 4,21,
N, 27,90, S, 24,39.

Beispiel 26

3-{2-[(5-Dimethylaminomethyl-2-furyl)-methylthio]-äthylamino}-4-hydrazino-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid

Eine Lösung von 2,41 g (11,2 mMol) 2-[(5-Dimethylaminomethyl-2-furyl)-methylthio]-äthylamin in 30 ml trockenem Methanol wurde tropfenweise während 45 min zu einer gut gerührten kalten (Eis/Wasserbad) Suspension von 2,0 g (11,2 mMol) 3,4-Dimethoxy-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid in 250 ml Methanol gegeben. Nach Rühren bei 0° während 15 min wurde eine Lösung von 1,8 g (56,13 mMol) wasserfreiem Hydrazin in 30 ml trockenem Methanol auf einmal zugegeben und es wurde während weiterer 30 min gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde im Vakuum eingedampft und der Rückstand mit Chloroform behandelt und filtriert und ergab 3,28 g der gewünschten Verbindung, Smp. 170° (Zers.).

Beispiel 27

3-Methylamino-4-{2-[(2-pyridyl)-methylthio]-äthylamino}-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid

Eine Lösung von 2-[(2-Pyridyl)-methylthio]-äthylamin (aus dem Dihydrobromid, 3,5 g, 10,6 mMol) (hergestellt nach dem Verfahren, beschrieben in BE-PS 779 775) in 25 ml trockenem Methanol wurde tropfenweise während 30 min zu einer gut gerührten Suspension von 3,4-Dimethoxy-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid in 200 ml trockenem Methanol gegeben, wobei auf 0-5° im Eis/Wasserbad abgekühlt wurde. Nach Rühren der kalten Lösung während 15 min wurde wasserfreies Methylamin während weiterer 15 min durch die Lösung geleitet. Das Reaktionsgemisch wurde bei Zimmertemperatur während 45 min gerührt, im Vakuum eingengt und der Rückstand mit Methanol umkristallisiert. Nach zweimaligem Umkristallisieren aus Methanol erhielt man die gewünschte Verbindung Smp. 168-171°.

Analyse für C₁₁H₁₅N₅O₂S₂

Berechnet: C, 42,15, H, 4,82, N, 22,35, S, 20,46,

Gefunden: C, 42,07, H, 4,75, N, 22,28, S, 20,73.

Beispiel 28

3-{2-[(4-Methyl-1,2,5-oxadiazol-3-yl)-methylthio]-äthylamino}-4-methylamino-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid

A. 3-Hydroxymethyl-4-methylfurazan

Zu einer gerührten Lösung von 27,0 g (0,21 Mol) 3-Methyl-4-furazancarbonsäure in 180 ml Tetrahydrofuran (gekühlt im Eis/Wasserbad) unter Stickstoffatmosphäre wurden tropfenweise 825 ml (0,84 Mol) einer 1,02M Lösung von Boran in Tetrahydrofuran gegeben. Nach beendeter Zugabe wurde das Gemisch bei Zimmertemperatur über Nacht gerührt, worauf nach 20 h 6N HCl tropfenweise zugegeben wurde bis die Bildung von Wasserstoff aufhörte und das Reaktionsgemisch wurde anschliessend im Vakuum eingengt. Der Rückstand wurde zwischen Methylenchlorid und Wasser verteilt, mit Kaliumcarbonat basisch gemacht und die vereinigten Methylenchloridextrakte wurden getrocknet und im Vakuum eingengt und ergaben 21,0 g Produkt. Vakuumdestillation lieferte die gewünschte Verbindung vom Sdp. 99°/133 Pa.

B. 2-[(4-Methyl-1,2,5-oxadiazol-3-yl)-methylthio]-äthylamin

Eine Lösung von 2,49 g (21,8 mMol) 3-Hydroxymethyl-4-methylfurazan (hergestellt in Schritt A) und 2,48 g (21,8 mMol) 2-Aminoäthanthiol-hydrochlorid in 60 ml 48% wässriger Bromwasserstoffsäure wurde gerührt und während 23 h auf Rückflusstemperatur erhitzt und dann während 40 h bei Zimmertemperatur gehalten. Die überschüssige Bromwasserstoffsäure wurde im Vakuum entfernt und der ölige Rückstand wurde in Isopropanol gelöst, durch Celite filtriert und das erhaltene Produkt wurde aus dem Filtrat kristallisiert. Nach Umkristallisieren aus Isopropanol erhielt man die gewünschte Verbindung als Hydrobromid vom Smp. 142-143°.

C. 3-{2-[(4-Methyl-1,2,5-oxadiazol-3-yl)-methylthio]-äthylamino}-4-methylamino-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid

Bei Behandeln einer methanolischen Suspension von 3,4-Dimethoxy-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid mit einem äquivalenten Anteil von 2-[(4-Methyl-1,2,5-oxadiazol-3-yl)-methylthio]-äthylamin (hergestellt in Schritt B) und überschüssigem Methylamin nach dem Vorgehen aus Beispiel 2 erhielt man die oben genannte Verbindung.

Beispiel 29

3-{2-[(5-Methyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-methylthio]-äthylamino}-4-methylamino-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid

A. 2-[(5-Methyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-methylthio]-äthylamin

3,03 g (26,7 mMol) Cysteamin-hydrochlorid wurden in mehreren Portionen während 10 min zu einer gerührten Lösung von Natriummethylat (2,89 g, 53,4 mMol) in 50 ml Methanol bei 0° gegeben. Nach Rühren während 70 min bei 0° wurde eine Lösung von 3,54 g (26,7 mMol) 3-Chlormethyl-5-methyl-1,2,4-oxadiazol in 15 ml Methanol tropfenweise während 15 min zugegeben und das Reaktionsgemisch wurde bei Zimmertemperatur während 16 h gerührt. Dann wurde das Gemisch filtriert, eingedampft und in Isopropanol wieder aufgelöst und wiederum filtriert und im Vakuum eingedampft, wobei 5,64 g der gewünschten Verbindung als gelbes Öl erhalten wurden. Das NMR-Spektrum (60 MHz) in CDCl₃ ergab die folgenden Resonanzen δ: 3,77 (s, 2H), 2,77 (m, 4H), 2,63 (s, 3H).

B. 3-{2-[(5-Methyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-methylthio]-äthylamino}-4-methylamino-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid

Bei Behandeln einer methanolischen Suspension von 3,4-Dimethoxy-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid mit 2-[(5-Methyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-methylthio]-äthylamin (hergestellt in Schritt A) und Methylamin nach dem Vorgehen aus Beispiel 2 erhielt man die oben genannte Verbindung.

Beispiel 30

3-{2-[(2-Methyl-1,3,4-oxadiazol-5-yl)-methylthio]-äthylamino}-4-methylamino-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid

A. 2-[(2-Methyl-1,3,4-oxadiazol-5-yl)-methylthio]-äthylamin

1,13 g (0,01 Mol) Cysteamin-hydrochlorid wurden zu einer gerührten Lösung von 1,08 g (0,02 Mol) Natriummethylat in 20 ml Methanol bei 0° unter Argonatmosphäre gegeben. Das Gemisch wurde während 1 h bei 0° gerührt und die erhaltene Suspension tropfenweise während 25 min zu einer gerührten Lösung von 1,32 g (0,01 Mol) 2-Methyl-5-chlor-methyl-1,3,4-oxadiazol (hergestellt nach dem Verfahren, beschrieben in *Hv. Chim. Acta*, 55, 1979 (1972)) in 15 ml Methanol bei 0° gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde bei Zimmertemperatur während 45 min gerührt, nahezu zur Trockene eingedampft und dann mit Methylenchlorid verdünnt, filtriert und im Vakuum eingeeengt, wobei 1,92 g der gewünschten Verbindung als gelbes Öl erhalten wurden. Das NMR-Spektrum (60 MHz) in CDCl_3 ergab die folgenden Resonanzen δ : 3,87 (s, 2H), 2,8 (m, 4H), 2,53 (s, 3H).

B. 3-[2-[(2-Methyl-1,3,4-oxadiazol-5-yl)-methylthio]-äthylamino]-4-methylamino-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid

Bei Behandeln einer Suspension von 3,4-Dimethoxy-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid mit einem äquimolaren Anteil von 2-[(2-Methyl-1,3,4-oxadiazol-5-yl)-methylthio]-äthylamin (hergestellt in Schritt A) und einem Überschuss von Methylamin nach dem Vorgehen aus Beispiel 2 erhielt man die oben genannte Verbindung.

Beispiel 31

3-[2-[(5-Dimethylaminomethyl-2-thienyl)-methylthio]-äthylamino]-4-methylamino-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid

Eine Lösung von 1,0 g (4,34 mMol) 2-[(5-Dimethylaminomethyl-2-thienyl)-methylthio]-äthylamin (hergestellt nach dem Vorgehen aus BE-PS 867 105) in 25 ml trockenem Methanol wurde tropfenweise während 35 min zu einer gerührten Lösung von 0,77 g (4,34 mMol) 3,4-Dimethoxy-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid in 150 ml trockenem Methanol, welche auf 0–3° im Eis/Wasserbad abgekühlt worden war, gegeben. Nach beendeter Zugabe wurde während 10 min wasserfreies Methylamin durch diese geleitet und es wurde während weiterer 15 min gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde dann im Vakuum eingeeengt und der Rückstand auf 50 g Silicagel gegeben und mit einem Gradienten von Acetonitril/Methanol chromatographiert. Die entsprechenden Fraktionen wurden vereinigt und ergaben 1,0 g Produkt. Umkristallisieren aus Methanol ergab die gewünschte Verbindung vom Smp. 60,5–66°.

Beispiel 32

3-[2-[(5-Dimethylaminomethyl-2-furyl)-methylthio]-äthylamino]-4-äthylamino-1,2,5-thiadiazol-1-oxid

Eine Lösung von 2,64 g (12,3 mMol) 2-[(5-Dimethylaminomethyl-2-furyl)-methylthio]-äthylamin in 25 ml trockenem Methanol wurde tropfenweise während 30 min zu einer gut gerührten Lösung von 2,0 g (12,3 mMol) 3,4-Dimethoxy-1,2,5-thiadiazol-1-oxid in 75 ml trockenem Methanol, welche im Eiswasserbad auf 8° abgekühlt worden war, gegeben. Nach 15 min wurden 4,0 ml Äthylamin zugegeben und das Gemisch bei Zimmertemperatur während 1 h gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde dann im Vakuum eingeeengt und der Rückstand auf 55 g Silicagel gegeben und mit einem Gradienten von Methylenchlorid/Methanol chromatographiert. Die entsprechenden Fraktionen wurden vereinigt, im Vakuum eingedampft und der Rückstand mit Äther behandelt und abdekantiert. Der Rückstand wurde mit frischem Äther behandelt und ergab 1,5 g der gewünschten Verbindung vom Smp. 68–74°.

Analyse für $\text{C}_{14}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}_2$

Berechnet: C, 47,04, H, 6,48, N, 19,59, S, 17,94,

Gefunden (korr. für 1,24% H_2O): C, 46,54, H, 6,33, N, 19,37, S, 17,96.

Beispiel 33

3-[2-[(5-Dimethylaminomethyl-2-furyl)-methylthio]-äthylamino]-4-propylamino-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid
Eine Lösung von 2,41 g (11,2 mMol) 2-[(5-Dimethylaminomethyl-2-furyl)-methylthio]-äthylamin in 25 ml trockenem Methanol wurde tropfenweise während 30 min zu einer gut gerührten Suspension von 2,0 g (11,2 mMol) 3,4-Dimethoxy-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid in 200 ml trockenem Methanol, welche auf 2° im Eis/Wasserbad abgekühlt worden war, gegeben. Nach 15 min wurden 4,0 ml n-Propylamin zugegeben und das Gemisch bei Zimmertemperatur während 30 min gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde dann im Vakuum eingeeengt und der Rückstand auf 55 g Silicagel gegeben und mit einem Gradienten von Methylenchlorid/Methanol eluiert. Die entsprechenden Fraktionen wurden vereinigt, im Vakuum eingeeengt und der erhaltene Sirup aus Äther umkristallisiert, wobei 3,7 g der gewünschten Verbindung vom Smp. 164–166° erhalten wurden; das NMR-Spektrum (100 MHz) in D_6 -Dimethylsulfoxid zeigte die Gegenwart von ca. 0,9 Mol Methanol.

Analyse für $\text{C}_{15}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{O}_3\text{S}_2 \cdot 0,9 \text{CH}_4\text{O}$

Berechnet: C, 45,86, H, 6,92, N, 16,82, S, 15,40,

Gefunden: C, 45,60, H, 6,93, N, 17,03, S, 15,47.

Beispiel 34

Teil I

3-Amino-4-[2-[(5-dimethylaminomethyl-2-furyl)-methylthio]-äthylamino]-1,2,5-thiadiazol-1-oxid

Eine Lösung von 3,3 g (15,4 mMol) 2-[(5-Dimethylaminomethyl-2-furyl)-methylthio]-äthylamin in 25 ml Methanol wurde tropfenweise während 30 min zu einer gut gerührten Lösung von 2,5 g (15,4 mMol) 3,4-Dimethoxy-1,2,5-thiadiazol-1-oxid in 75 ml Methanol gegeben, welche auf 8° im Eis/Wasserbad abgekühlt worden war. Nach 1,5 h wurde während 8 min wasserfreier Ammoniak durch die Lösung geleitet und das Gemisch bei Zimmertemperatur während 30 min gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde dann im Vakuum eingeeengt, der Rückstand auf 60 g Silicagel gegeben und mit einem Gradienten von Methylenchlorid/Methanol chromatographiert. Die entsprechenden Fraktionen wurden vereinigt und eingedampft und das Produkt wurde aus Acetonitril umkristallisiert. Nach Umkristallisieren aus Isopropanol erhielt man 2,59 g der gewünschten Verbindung vom Smp. 139–142°.

Analyse für $\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}_2$

Berechnet: C, 43,75, H, 5,81, N, 21,26, S, 19,46,

Gefunden: C, 43,71, H, 6,05, N, 21,32, S, 19,51.

Teil II

3-Amino-4-[2-[(5-Dimethylaminomethyl-2-furyl)-methylthio]-äthylamino]-1,2,5-thiadiazol-1-oxid

Eine Mischung von 3-Amino-4-methoxy-1,2,5-thiadiazol-1-oxid (17,16 g; 0,117 mol) und 2-[(5-Dimethylaminomethyl-2-furyl)-methylthio]-äthylamin (25,0 g; 0,117 mol) in 250 ml Methanol wurde während 16 h bei Zimmertemperatur gerührt, auf 0 °C gekühlt und der Rückstand wurde durch Filtration abgetrennt. Der Feststoff wurde aus 50% wässrigem Methanol umkristallisiert, wobei die Titelverbindung als farbloses, kristallines Pulver, mit einem Schmelzpunkt von 153–154,5 °C (Zers.) erhalten wurde, welches identisch ist mit der Verbindung, hergestellt gemäss Beispiel 34 (Teil I).

Analyse für $\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}_2$:

	C	H	N	S
Berechnet	43,75	5,81	21,26	19,47
Gefunden	43,36	5,54	20,91	19,88

(korr. für 0,3% H_2O)

Beispiel 35

3-Amino-4- [2-[(5-Dimethylaminomethyl-2-furyl)-methylthio]-äthylamino]-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid

Eine Lösung von 2,5 g (11,7 mMol) 2-[(5-Dimethylaminomethyl-2-furyl)-methylthio]-äthylamin in 50 ml trockenem Methanol wurde tropfenweise während 45 min zu einer gut gerührten Suspension von 2,08 g (11,8 mMol) 3,4-Dimethoxy-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid in 200 ml trockenem Methanol gegeben, welches im Eis/Wasserbad auf 5° abgekühlt worden war. Nach 30 min wurde während 10 min trockener Ammoniak durchgeleitet und das Gemisch bei Zimmertemperatur während 8 h gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde dann im Vakuum eingengt und der Rückstand auf 200 g Silicagel gegeben und mit einem Gradienten von Methylchlorid/Methanol chromatographiert. Die entsprechenden Fraktionen wurden vereinigt und eingedampft und ergaben 3,6 g Produkt. Nach Umkristallisieren aus Methanol/Äther erhielt man die gewünschte Verbindung vom Smp. 156–158°.

Analyse für $C_{12}H_{19}N_5O_3S_2$

Berechnet: C, 41,72, H, 5,54, N, 20,28, S, 18,56,

Gefunden: C, 41,50, H, 5,52, N, 20,33, S, 18,74.

Beispiel 36

Teil I

3-Amino-4- [2-[(2-Guanidinothiazol-4-yl)-methylthio]-äthylamino]-1,2,5-thiadiazol-1-oxid

Eine Lösung von 2-[(Guanidinothiazol-4-yl)-methylthio]-äthylamin (aus dem Dihydrochlorid, 6,08 g, 20,0 mMol) in 50 ml Methanol wurde tropfenweise während 45 min zu einer kalten (5°) gut gerührten Lösung von 3,24 g (20,0 mMol) 3,4-Dimethoxy-1,2,5-thiadiazol-1-oxid in 150 ml Methanol gegeben. Nach Rühren bei 5–10° während 1,5 h wurden während 10 min wasserfreier Ammoniak durchgeleitet und es wurde bei Zimmertemperatur während 18 h weiter gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde dann im Vakuum eingengt und der Rückstand auf 65 g Silicagel gegeben und mit einem Gradienten von Methylchlorid/Methanol chromatographiert. Die entsprechenden Fraktionen wurden vereinigt und eingedampft und ergaben 4,16 g Produkt aus Methanol. Nach erneutem Umkristallisieren aus Methanol erhielt man die gewünschte Verbindung vom Smp. 167–170 °C (Zers.).

Analyse für $C_9H_{14}N_8OS_3$:

	C	H	N	S
Berechnet	31,20	4,07	32,35	27,76
Gefunden	30,39	3,97	32,25	27,91

(korr. für 0,48% H₂O)

Umkristallisieren des rohen Produkts aus 95% Äthanol ergab die gewünschte Verbindung als Monohydrat, Smp. 136–138 °C (Zers.).

Analyse für $C_9H_{14}N_8OS_3 \cdot H_2O$:

	C	H	N	S
Berechnet	29,66	4,42	30,75	26,39
Gefunden	29,92	4,42	30,84	26,58

Eine Probe des Produkts als freie Base wurde in 95% Äthanol suspendiert, mit einem Äquivalenten von wässriger 6,0N Salzsäure behandelt und filtriert, wobei das Hydrochlorid vom Smp. 200–201° (Zers.) erhalten wurde.

Analyse für $C_9H_{13}ClN_8OS_3$

	C	H	N	Cl
Berechnet	28,23	3,95	29,26	9,26

Gefunden	28,26	3,83	29,41	9,53
(korr. für 1,02% H ₂ O)				

Teil II

3-Amino-4- [2-[(2-Guanidinothiazol-4-yl)methylthio]-äthylamino]-1,2,5-thiadiazol-1-oxid

A. 3-Amino-4- methoxy-1,2,5-thiadiazol-1-oxid

Eine 2,75N Lösung von Ammoniak (56,0 ml; 0,154 mMol) in Methanol wurde während 1 h tropfenweise zu einer gut gerührten Lösung von 3,4-Dimethoxy-1,2,5-thiadiazol-1-oxid (24,3 g; 0,15 mol) in 725 ml Methanol bei 20 °C gegeben. Die erhaltene Lösung wurde bei Zimmertemperatur während 3 h gerührt und auf etwa 125 ml unter reduziertem Druck konzentriert. Nach 16 h bei 0 °C wurde die Mischung filtriert und getrocknet, wobei 19,9 g des Produktes erhalten wurden.

Ein analytisches Beispiel wurde umkristallisiert aus Methanol, wobei die Titelverbindung mit einem Schmelzpunkt von 182–184 °C (Zers.) erhalten wurde.

20 Analyse für $C_3H_5N_3O_2S$:

	C	H	N	S
Berechnet	24,49	3,43	28,56	21,79
Gefunden	24,22	3,63	28,60	21,92

25 B. 3-Amino-4- [2-[(2-Guanidinothiazol-4-yl)methylthio]-äthylamino]-1,2,5-thiadiazol-1-oxid

Zu einer Lösung von 2-[(Guanidinothiazol-4-yl)-methylthio]-äthylamin (816,5 g; 3,53 mol) in 7790 ml Methanol wurde 3-Amino-4- methoxy-1,2,5-thiadiazol-1-oxid (519,4 g; 3,53 mol) (hergestellt gemäss Stufe A) zugegeben, gefolgt durch 115,8 ml Wasser. Die Reaktionsmischung wurde während 5 h bei 24 °C gerührt und zusätzlich wurden 1012 ml Wasser zugegeben und das Rühren wurde während 17 h fortgesetzt. Das erhaltene Präzipitat wurde durch Filtration gewonnen, mit kaltem Methanol gewaschen und an der Luft getrocknet. Die zweimalige Umkristallisation des Rohproduktes aus 2-Methoxyäthanol-Wasser gab eine 80% Ausbeute der Titelverbindung, ein leicht gelbes Pulver, das ein mol Wasser enthielt, Schmelzpunkt 144,5–146 °C (Zers.).

40 Dieses Produkt ist mit der Verbindung, die in Beispiel 36, Teil I hergestellt wurde, identisch.

Analyse für $C_9H_{14}N_8OS_3 \cdot H_2O$:

	C	H	N	S	H ₂ O
45 Berechnet	29,66	4,42	30,74	26,39	4,93
Gefunden	29,47	4,35	30,86	26,47	5,17

Beispiel 37

3-Benzylamino-4- [2-[(5-dimethylaminomethyl-2-furyl)-methylthio]-äthylamino]-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid

Eine Lösung von 2,4 g (11,2 mMol) 2-[(5-Dimethylaminomethyl-2-furyl)-methylthio]-äthylamin in 30 ml trockenem Methanol wurde tropfenweise während 35 min zu einer gerührten Lösung von 2,0 g (11,2 mMol) 3,4-Dimethoxy-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid in 200 ml trockenem Methanol gegeben, welche auf 1–3 °C im Eis/Wasserbad abgekühlt worden war. Nach 15 min bei 1–3 °C wurden 1,8 g (1,83 ml, 16,8 mMol) Benzylamin zugegeben und die Lösung bei Zimmertemperatur während 1 h gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde im Vakuum eingengt und der Rückstand auf 50 g Silicagel gegeben und mit einem Gradienten von Methylchlorid/Methanol chromatographiert. Die entsprechenden Fraktionen wurden vereinigt und ergaben 4,1 g Produkt. Nach Umkristallisieren aus wässrigem Methanol und Methanol erhielt man die gewünschte Verbindung vom Smp. 152 °C (Zers.), das NMR-Spektrum (100 MHz) in D₆-Dimethylsulfid zeigte die Gegenwart von ca. 1,0 mol Methanol.

Analyse für $C_{19}H_{25}N_5O_3S_2 \cdot CH_4O$

Berechnet: C, 51,37, H, 6,25, N, 14,98,
Gefunden: C, 51,51, H, 6,05, N, 14,78.

Beispiel 38

3-[2-[(3-[Dimethylaminomethyl]-phenyl)-methylthio]-äthylamino]-4-methylamino-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid
Eine Lösung von 2,51 g (11,2 mMol) 2-[(3-[Dimethylaminomethyl]-phenyl)-methylthio]-äthylamin (hergestellt nach dem Verfahren, beschrieben in BE-PS 867 106) in 25 ml trockenem Methanol wurde tropfenweise während 30 min zu einer gut gerührten Suspension von 2,0 g (11,2 mMol) 3,4-Dimethoxy-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid in 200 ml trockenem Methanol gegeben, welches im Eis/Wasserbad auf 2° abgekühlt worden war. Nach 15 min bei 2–5° wurde während 10 min wasserfreies Methylamin durchgeleitet und die Lösung wurde dann bei Zimmertemperatur während 30 min gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde im Vakuum eingedampft und der Rückstand auf 60 g Silicagel gegeben und mit einem Gradienten von Methylenechlorid/Methanol chromatographiert. Die entsprechenden Fraktionen wurden vereinigt und ergaben 2,96 g Produkt. Umkristallisieren aus Acetonitril und dann aus Methanol ergab die gewünschte Verbindung vom Smp. 152–158°; das NMR-Spektrum (100 MHz) in D₆-Dimethylsulfoxid zeigte die Gegenwart von ca. 0,6 Molen Methanol.

Analyse für C₁₅H₂₃N₅O₂S₂ · 0,6CH₄O
Berechnet: C, 48,20, H, 6,59, N, 18,02, S, 16,49,
Gefunden: C, 47,99, H, 6,78, N, 17,81, S, 16,09.

Beispiel 39

3-Amino-4-[2-[(3-[dimethylaminomethyl]-phenyl)-methylthio]-äthylamino]-1,2,5-thiadiazol-1-oxid
Eine Lösung von 2,77 g (12,3 mMol) 2-[(3-[Dimethylaminomethyl]-phenyl)-methylthio]-äthylamin in 25 ml trockenem Methanol wurde tropfenweise während 45 min zu einer gut gerührten Lösung von 2,0 g (12,3 mMol) 3,4-Dimethoxy-1,2,5-thiadiazol-1-oxid in 100 ml trockenem Methanol gegeben, welches im Eis/Wasserbad auf 5° abgekühlt worden war. Nach beendeter Zugabe wurde die Lösung bei Zimmertemperatur während 1,5 h gerührt und dann auf 5° abgekühlt, worauf während 8 min wasserfreier Ammoniak durchgeleitet wurde. Nach Rühren bei Zimmertemperatur während 16 h wurde das Reaktionsgemisch im Vakuum eingeeengt und der Rückstand auf 55 g Silicagel gegeben und mit einem Gradienten von Methylenechlorid/Methanol chromatographiert. Die entsprechenden Fraktionen wurden vereinigt und ergaben 3,0 g Produkt aus Acetonitril. Nach Umkristallisieren aus Aceton erhielt man die gewünschte Verbindung vom Smp. 122–125°.

Analyse für C₁₄H₂₁N₅O₂
Berechnet: C, 49,53, H, 6,23, N, 20,63, S, 18,89,
Gefunden: C, 49,18, H, 6,08, N, 20,93, S, 19,25.

Beispiel 40

3-[2-[(5-Dimethylaminomethyl-2-thienyl)-methylthio]-äthylamino]-4-methylamino-1,2,5-thiadiazol-1-oxid
Eine Lösung von 1,5 g (6,5 mMol) 2-[(5-Dimethylaminomethyl-2-thienyl)-methylthio]-äthylamin in 25 ml trockenem Methanol wurde tropfenweise während 45 min zu einer gerührten Lösung von 1,06 g (6,5 mMol) 3,4-Dimethoxy-1,2,5-thiadiazol-1-oxid in 150 ml trockenem Methanol gegeben, welche im Eis/Wasserbad auf 3° abgekühlt worden war. Nach 15 min bei 3° wurde während 5 min wasserfreies Methylamin durchgeleitet und die Lösung während 15 min gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde dann nach Stehenlassen über Nacht bei Zimmertemperatur im Vakuum eingedampft und der Rückstand auf 75 g Silicagel gegeben und mit einem Gradienten von Acetonitril/Methanol chromatographiert.

Die entsprechenden Fraktionen wurden vereinigt und ergaben ein kristallines Produkt aus Acetonitril. Nach erneutem Umkristallisieren aus Acetonitril erhielt man die gewünschte Verbindung vom Smp. 98,5–102°.

5 Analyse für C₁₃H₂₁N₅O₃
Berechnet: C, 43,42, H, 5,89, N, 19,48, S, 26,76,
Gefunden: C, 43,70, H, 5,58, N, 19,71, S, 26,79.

Beispiel 41

3-Amino-4-[4-(5-dimethylaminomethyl-2-furyl)-butylamino]-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid

Eine Lösung von 1,61 g (8,2 mMol) 4-(5-Dimethylaminomethyl-2-furyl)-butylamin in 25 ml trockenem Methanol wurde tropfenweise während 35 min zu einer gut gerührten Suspension von 1,46 g (8,2 mMol) 3,4-Dimethoxy-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid in 150 ml trockenem Methanol gegeben, welches auf 0–3° im Eis/Wasserbad abgekühlt worden war. Nach 15 min wurde während 5 min wasserfreier Ammoniak durch die Lösung geleitet und diese anschließend während 30 min gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde im Vakuum eingeeengt, der Rückstand auf 60 g Silicagel gegeben und mit einem Gradienten von Acetonitril/Methanol chromatographiert. Die entsprechenden Fraktionen wurden vereinigt und eingedampft und ergaben 1,68 g Produkt. Umkristallisieren aus Acetonitril ergab die gewünschte Verbindung vom Smp. 154–156° (Zers.).

Analyse für C₁₃H₂₁N₅O₃S
Berechnet: C, 47,69, H, 6,47, N, 21,39, S, 9,80,
Gefunden: C, 47,73, H, 6,28, N, 21,43, S, 9,84.

Beispiel 42

3-Amino-4-[2-[(2-dimethylaminomethyl-4-thiazolyl)-methylthio]-äthylamino]-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid

Eine Lösung von 0,9 g (3,89 mMol) 2-[(2-Dimethylaminomethyl-4-thiazolyl)-methylthio]-äthylamin in 20 ml trockenem Methanol wurde tropfenweise während 40 min zu einer gut gerührten Suspension von 0,69 g (3,89 mMol) 3,4-Dimethoxy-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid in 70 ml Methanol gegeben, welche auf 8° abgekühlt worden war, wasserfreier Ammoniak wurde während 8 min durch die Lösung geleitet und diese wurde dann bei Zimmertemperatur während 18 h stehen gelassen. Das Reaktionsgemisch wurde im Vakuum eingeeengt und der Rückstand auf 150 g Silicagel gegeben und mit einem Gradienten von Acetonitril/Methanol chromatographiert.

55 Die entsprechenden Fraktionen wurden vereinigt und eingedampft und ergaben 0,66 g Produkt. Der Schaum wurde in 2-Propanol gelöst und zur Trockene eingedampft und ergab die gewünschte Verbindung vom Smp. 60–65°, das NMR-Spektrum (100 MHz) in D₆-Dimethylsulfoxid zeigte die Gegenwart von ca. 0,15 Mol 2-Propanol.

Analyse für C₁₁H₁₈N₆S₃O₂ · 0,15C₃H₈O
Berechnet: C, 37,02, H, 5,21, N, 22,62, S, 25,89,
Gefunden (korr. für 2,79% H₂O): C, 36,75, H, 5,13,
N, 21,75, S, 25,03.

Beispiel 43

3-[2-[(2-Guanidinothiazol-5-yl)-methylthio]-äthylamino]-4-methylamino-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid

A. Äthyl-2-guanidino-5-thiazolcarboxylathydrochlorid
60 Eine Lösung von 117 g (0,99 Mol) Amidinothioharnstoff und 150 g (1,0 Mol) Äthyl-chlor-α-formylacetat in 3,5 Liter absolutem Äthanol wurde bei Zimmertemperatur während 18 h gerührt und dann während 1 h auf Rückflusstemperatur erhitzt. Dann wurden 20 g (0,13 Mol) Äthylchlor-α-formylacetat zugegeben und nach einer weiteren Stunde wurden weitere 20,0 g Äthyl-chlor-α-formylacetat zugegeben. Nach 2 h Erhitzen auf Rückflusstemperatur wurde das Reaktionsgemisch im Vakuum eingedampft und der Rückstand mit 1,5

Liter Aceton verrieben und filtriert und ergab 103 g Produkt. Umkristallisieren aus 2-Propanol ergab die gewünschte Verbindung vom Smp. 204–206°.

Analyse für $C_7H_{11}ClN_4O_2S$

Berechnet: C, 33,53, H, 4,43, N, 22,35, Cl, 14,14, S, 12,79,
Gefunden: C, 33,38, H, 4,40, N, 22,54, Cl, 13,97, S, 12,92.

B. 2-Guanidino-5-hydroxymethylthiazol

1,0 g (3,99 mMol) Äthyl-2-guanidino-5-thiazolcarboxylat-hydrochlorid (hergestellt in Schritt A) wurde zu einer gekühlten (Eis/Wasserbad) Suspension von 0,46 g (12,1 mMol) Lithiumaluminiumhydrid in 25 ml Tetrahydrofuran gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde während 2 h auf Rückflusstemperatur erhitzt, abgekühlt und mit 0,46 ml Wasser, 0,46 ml 15% NaOH und 1,38 ml H_2O zersetzt und filtriert. Das Filtrat wurde getrocknet und im Vakuum eingedampft und ergab 0,61 g Produkt. Umkristallisation aus Acetonitril ergab die gewünschte Verbindung vom Smp. 168–170°.

Analyse für $C_5H_8N_4OS$

Berechnet: C, 34,87, H, 4,68, N, 32,54, S, 18,62,

Gefunden: C, 34,55, H, 4,52, N, 32,63, S, 18,54.

C. 2-[(2-Guanidinothiazol-5-yl)-methylthio]-äthylamin

10,6 g (9,3 mMol) Cysteamin-hydrochlorid und 16,0 g (9,3 mMol) 2-Guanidino-5-hydroxymethylthiazol (hergestellt in Schritt B) wurden in 80 ml konzentrierter Salzsäure gelöst und die Lösung bei Zimmertemperatur während 1 h gerührt und dann während 3 h auf Rückflusstemperatur erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde abgekühlt, mit 40% wässriger NaOH auf pH 11 gebracht und filtriert und ergab 15 g Produkt. Umkristallisieren aus Acetonitril ergab die gewünschte Verbindung vom Smp. 150–153°.

Analyse für $C_7H_{13}N_5S_2$

Berechnet: C, 36,34, H, 5,66, N, 30,27, S, 27,72,

Gefunden: C, 36,29, H, 5,70, N, 30,40, S, 27,64.

D. 3-[2-[(2-Guanidinothiazol-5-yl)-methylthio]-äthylamino]-4-methylamino-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid

Eine Lösung von 2,0 g (8,64 mMol) 2-[(2-Guanidinothiazol-5-yl)-methylthio]-äthylamin (hergestellt in Schritt C) in 60 ml Methanol wurde tropfenweise während 40 min zu einer gut gerührten Suspension von 1,54 g (8,64 mMol) 3,4-Dimethoxy-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid in 160 ml Methanol gegeben, welches im Eis/Wasserbad auf 8° abgekühlt worden war. Bei Halten der Temperatur auf 8° wurde wasserfreies Methylamin während 8 min durch die Lösung geleitet. Nach Rühren bei Zimmertemperatur während 18 h wurde das Reaktionsgemisch im Vakuum eingedampft und der Rückstand auf 175 g Silicagel gegeben und mit einem Gradienten von Acetonitril/Methanol chromatographiert. Die entsprechenden Fraktionen wurden vereinigt und ergaben 1,3 g Produkt. Umkristallisieren aus Methanol ergab die gewünschte Verbindung vom Smp. 225–226° (Zers.).

Analyse für $C_{10}H_{16}N_8O_2S_3$

Berechnet: C, 31,90, H, 4,28, N, 29,76, S, 25,55,

Gefunden: C, 32,07, H, 4,14, N, 29,91, S, 25,60.

Beispiel 44

3-Amino-4-[2-[(2-guanidinothiazol-5-yl)-methylthio]-äthylamino]-1,2,5-thiadiazol-1-oxid

Eine Lösung von 3,0 g (13,0 mMol) 2-[(2-Guanidinothiazol-5-yl)-methylthio]-äthylamin (hergestellt in Beispiel 43, Schritt C) in 70 ml Methanol wurde tropfenweise während 40 min zu einer gut gerührten Lösung von 2,1 g (13,0 mMol)

3,4-Dimethoxy-1,2,5-thiadiazol-1-oxid in 200 ml Methanol gegeben, welches auf 8° abgekühlt worden war, worauf wasserfreier Ammoniak während 8 min durch die Lösung geleitet wurde. Nach Rühren bei Zimmertemperatur während 18 h wurde das Reaktionsgemisch im Vakuum eingedampft und der Rückstand auf 225 g Silicagel gegeben und mit einem

Gradienten von Acetonitril/Methanol chromatographiert. Die entsprechenden Fraktionen wurden vereinigt und ergaben 3,6 g der gewünschten Verbindung vom Smp. 85–132°, das NMR-Spektrum (100 MHz) in D_6 -Dimethylsulfoxid zeigte die Gegenwart von ca. 0,3 Mol Acetonitril.

Analyse für $C_9H_{14}N_8OS_3 \cdot 0,3C_2H_3N$

Berechnet: C, 32,24, H, 4,22, N, 32,41, S, 26,71,

Gefunden (korr. für 1,84% H_2O): C, 32,63, H, 4,33, N, 32,55, S, 26,62.

Beispiel 45

3-Cyclopropylamino-4-[2-[(5-dimethylaminomethyl-2-furyl)-methylthio]-äthylamino]-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid

Das Verfahren aus Beispiel 8 wurde wiederholt, wobei jedoch anstelle von 2-Propinylamin ein äquimolarer Anteil Cyclopropylamin eingesetzt wurde und das Produkt aus Methanol umkristallisiert wurde. Erneute Umkristallisation aus Isopropanol ergab 3,5 g der gewünschten Verbindung vom Smp. 194–195° (Zers.); das NMR-Spektrum (100 MHz) in D_6 -Dimethylsulfoxid zeigte die Gegenwart von ca. 1,0 Mol Isopropanol.

Analyse für $C_{15}H_{23}N_5O_3S_2 \cdot C_3H_8O$

Berechnet: C, 48,52, H, 7,01, N, 15,72,

Gefunden: C, 48,36, H, 6,95, N, 14,87.

Beispiel 46

3-Cyclopropylmethylamino-4-[2-[(5-dimethylaminomethyl-2-furyl)-methylthio]-äthylamino]-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid

Bei Wiederholung von Beispiel 8, jedoch unter Verwendung anstelle von 2-Propinylamin eines äquimolaren Anteils von Cyclopropylmethylamin und Umkristallisieren des Produkts aus Methanol erhielt man nach erneutem Umkristallisieren aus Methanol 1,6 g der gewünschten Verbindung vom Smp. 86–89° (Zers.); das NMR-Spektrum (100 MHz) in D_6 -Dimethylsulfoxid zeigte die Gegenwart von ca. 1,25 Mol Methanol.

Analyse für $C_{16}H_{25}N_5O_3S_2 \cdot 1,25CH_4O$

Berechnet: C, 47,13, H, 6,88, N, 15,93,

Gefunden (korr. für 0,68% H_2O): C, 47,40, H, 6,49, N, 15,77.

Beispiel 47

3-[2-[(5-Dimethylaminomethyl-2-furyl)-methylthio]-äthylamino]-4-morpholino-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid

Bei gleichem Vorgehen wie im Beispiel 19, jedoch unter Verwendung eines äquimolaren Anteils von Morpholin anstelle von Dimethylamin erhielt man nach Säulenchromatographie und Umkristallisieren des Produkts aus Isopropanol und Verdünnen mit Skellysolve B und Filtration die gewünschte Verbindung vom Smp. 122–127°.

Analyse für $C_{16}H_{25}N_5O_4S_2$

Berechnet: C, 46,24, H, 6,06, N, 16,86,

Gefunden (korr. für 0,61% H_2O): C, 45,82, H, 6,06, N, 16,62.

Beispiel 48

3-[2-[(5-Dimethylaminomethyl-2-furyl)-methylthio]-äthylamino]-4-(2-methoxyäthylamino)-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid

Das Vorgehen aus Beispiel 8 wurde wiederholt, wobei jedoch anstelle von 2-Propinylamin ein äquimolarer Anteil von 2-Methoxyäthylamin eingesetzt wurde. Nach Säulenchromatographie wurde der Rückstand mit Isopropanol behandelt, zur nahen Trockene gebracht und abgekühlt, wobei 3,79 g Produkt erhalten wurden. Umkristallisieren aus Isopropanol ergab die gewünschte Verbindung vom Smp. 56–58°, das NMR-Spektrum (100 MHz) in D_6 -Dimethylsulfoxid zeigte

die Gegenwart von ca. 0,6 Mol Isopropanol.

Analyse für $C_{15}H_{25}N_5O_4S_2 \cdot 0,6C_3H_8O$

Berechnet: C, 45,90, H, 6,83, N, 15,93,

Gefunden (korr. für 0,74% H_2O): C, 45,50, H, 6,72, N, 15,63.

Beispiel 49

3-[2-[(5-Dimethylaminomethyl-2-furyl)-methylthio]-äthylamino]-4-pyrrolidino-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid

Das Vorgehen aus Beispiel 19 wurde wiederholt, wobei jedoch anstelle von Dimethylamin ein äquimolarer Anteil Pyrrolidin eingesetzt wurde. Das rohe Reaktionsgemisch wurde im Vakuum eingengt, mit Isopropanol behandelt und filtriert und ergab 3,9 g der gewünschten Verbindung vom Smp. 151–152°.

Analyse für $C_{16}H_{25}N_5O_3S_2$

Berechnet: C, 48,09, H, 6,31, N, 17,53,

Gefunden: C, 48,00, H, 6,10, N, 17,71.

Beispiel 50

3-[2-[(5-Dimethylaminomethyl-2-furyl)-methylthio]-äthylamino]-4-piperidino-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid

Das Vorgehen aus Beispiel 19 wurde wiederholt, wobei jedoch anstelle von Dimethylamin ein äquimolarer Anteil Piperidin eingesetzt wurde. Nach Chromatographieren erhielt man 3,8 g Produkt. Umkristallisieren aus heissem wässrigem Äthanol lieferte die gewünschte Verbindung vom Smp. 106–108°.

Analyse für $C_{18}H_{27}N_5O_3S_2$

Berechnet: C, 49,37, H, 6,58, N, 16,94,

Gefunden (korr. für 0,2% H_2O): C, 49,17, H, 6,52, N, 17,14.

Beispiel 51

3-Butylamino-4-[2-[(5-dimethylaminomethyl-2-furyl)-methylthio]-äthylamino]-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid

Das Vorgehen aus Beispiel 8 wurde wiederholt, wobei jedoch anstelle von 2-Propinylamin ein äquimolarer Anteil von Butylamin eingesetzt wurde. Das Rohprodukt wurde dreimal chromatographiert und unter Erhitzen im Hochvakuum während 3,5 h getrocknet, wobei 1,81 g der gewünschten Verbindung in Form eines gummiartigen Schaums erhalten wurden.

Analyse für $C_{16}H_{27}N_5O_3S_2$

Berechnet: C, 47,86, H, 6,78, N, 17,44,

Gefunden (korr. für 1,34% H_2O): C, 47,60, H, 6,81, N, 17,81.

Beispiel 52

3-[2-[(5-Dimethylaminomethyl-2-furyl)-methylthio]-äthylamino]-4-[(2-pyridyl)-methylamino]-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid

Das Vorgehen aus Beispiel 8 wurde wiederholt, wobei jedoch anstelle von 2-Propinylamin ein äquimolarer Anteil von 2-Aminomethylpyridin eingesetzt wurde. Die entsprechenden Fraktionen aus der Säulenchromatographie wurden vereinigt und ergaben 3,9 g Produkt. Zwei Umkristallisationen aus Isopropanol lieferten die gewünschte Verbindung vom Smp. 43–45°. Eine Probe wurde aus absolutem Äthanol umkristallisiert und der erhaltene Feststoff wurde im Vakuum während 6 h auf 60° bis zum Vorliegen einer Schmelze erhitzt. Die Schmelze wurde in heissem Isopropanol gelöst, bei Zimmertemperatur filtriert und im Hochvakuum getrocknet, wobei die gewünschte Verbindung vom Smp. 45–47° erhalten wurde; das NMR-Spektrum (100 MHz) in D_6 -Dimethylsulfid zeigte die Gegenwart von ca. 1,25 Mol Isopropanol.

Analyse für $C_{18}H_{24}N_6O_3S_2 \cdot 1,25C_3H_8O$

Berechnet: C, 51,05, H, 6,70, N, 16,42,

Gefunden (korr. für 0,58% H_2O): C, 51,08, H, 6,32, N, 16,03.

Beispiel 53

3-[2-[(5-Dimethylaminomethyl-2-furyl)-methylthio]-äthylamino]-4-hydroxylamino-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid

Das Vorgehen aus Beispiel 8 wurde wiederholt, wobei jedoch anstelle von 2-Propinylamin ein äquimolarer Anteil Hydroxylamin eingesetzt wurde. Das rohe Reaktionsgemisch, aus dem das Produkt als Öl ausgeschieden war, wurde auf Rückflusstemperatur erhitzt, bis alles Produkt kristallisierte, dann filtriert und getrocknet, wobei 2,59 g der gewünschten Verbindung vom Smp. 203–205° erhalten wurden.

Analyse für $C_{12}H_{19}N_5O_4S_2$

Berechnet: C, 39,87, H, 5,30, N, 19,38, S, 17,74,

Gefunden (korr. für 1,18% H_2O): C, 39,53, H, 5,04, N, 19,61, S, 17,62.

Beispiel 54

3-[2-[(5-Dimethylaminomethyl-2-furyl)-methylthio]-äthylamino]-4-dodecylamino-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid

Eine Lösung von 2,41 g (11,2 mMol) 2-[(5-Dimethylaminomethyl-2-furyl)-methylthio]-äthylamin in 25 ml Methanol wurde tropfenweise zu einer gut gerührten kalten Suspension von 2,0 g (11,2 mMol) 3,4-Dimethoxy-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid in 200 ml Methanol gegeben. Nach Rühren bei 2–5° während 15 min wurde eine Lösung von 4,15 g (22,4 mMol) Dodecylamin in 25 ml Methanol auf einmal zugegeben und das Umrühren wurde bei Zimmertemperatur während 18 h fortgesetzt. Das Reaktionsgemisch wurde filtriert und im Vakuum eingedampft und der Rückstand auf 60 g Silicagel gegeben und mit einem Gradienten von Methylchlorid/Methanol chromatographiert. Die entsprechenden Fraktionen wurden vereinigt, eingedampft und der Rückstand auf 60 g Silicagel gegeben und mit einem Gradienten von Acetonitril/Methanol erneut chromatographiert. Die entsprechenden Fraktionen aus der zweiten Chromatographie wurden vereinigt, im Vakuum eingengt und das kristalline Produkt wurde abfiltriert und getrocknet, wobei 2,13 g der gewünschten Verbindung vom Smp. 136–139° erhalten wurden.

Analyse für $C_{24}H_{45}N_5O_3S_2$

Berechnet: C, 55,89, H, 8,79, N, 13,58, S, 12,43,

Gefunden: C, 56,16, H, 8,57, N, 13,38, S, 12,61.

Beispiel 55

3-[2-[(5-Dimethylaminomethyl-2-furyl)-methylthio]-äthylamino]-4-methoxyamino-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid

Das Vorgehen aus Beispiel 8 wurde wiederholt, wobei jedoch anstelle von 2-Propinylamin ein äquimolarer Anteil Methoxyamin eingesetzt wurde. Das Reaktionsgemisch wurde bei Zimmertemperatur über Nacht gerührt, wobei sich ein kristalliner Niederschlag bildete. Die Lösung wurde dann abgekühlt und filtriert, der erhaltene Feststoff wurde getrocknet, wobei 3,8 g der gewünschten Verbindung vom Smp. 224–226° (Zers.) erhalten wurden.

Analyse für $C_{13}H_{21}N_5O_4S_2$

Berechnet: C, 41,59, H, 5,64, N, 18,65, S, 17,08,

Gefunden (korr. für 0,79% H_2O): C, 41,25, H, 5,54, N, 18,50, S, 17,16.

Beispiel 56

3-[2-[(5-Dimethylaminomethyl-2-thienyl)-methylthio]-äthylamino]-4-propylamino-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid

Das Vorgehen nach Beispiel 31 wurde wiederholt, wobei jedoch anstelle von Methylamin ein äquimolarer Anteil Propylamin eingesetzt wurde. Chromatographieren ergab 3,5 g kristallines Produkt. Erneute Umkristallisation aus Acetonitril ergab die gewünschte Verbindung vom Smp. 194–196° (Zers.).

Analyse für $C_{15}H_{25}N_5O_2S_2$

Berechnet: C, 44,64, H, 6,24, N, 17,35, S, 23,84,

Gefunden: C, 44,66, H, 6,02, N, 17,88, S, 23,87.

Beispiel 57

3-Amino-4- $\{2-[(5\text{-dimethylaminomethyl-2-thienyl})\text{-methylthio}]\text{-} \text{\textcircled{A}}\text{-thylamino}\}$ -1,2,5-thiadiazol-1-oxid

Eine Lösung von 2,84 g (12,3 mMol) 2- $\{[(5\text{-Dimethylaminomethyl-2-thienyl})\text{-methylthio}]\text{-} \text{\textcircled{A}}\text{-thylamin}\}$ in 25 ml Methanol wurde tropfenweise während 35 min zu einer gerührten Lösung von 2,0 g (12,3 mMol) 3,4-Dimethoxy-1,2,5-thiadiazol-1-oxid in 200 ml Methanol gegeben, welche im Eis/Wasserbad auf 3° abgekühlt worden war. Nach Umrühren während 15 min wurde während 5 min wasserfreier Ammoniak durch die Lösung geleitet. Das Reaktionsgemisch wurde im Vakuum eingeeengt, der Rückstand auf 60 g Silicagel gegeben und mit einem Gradienten von Methylenechlorid/Methanol chromatographiert. Die entsprechenden Fraktionen wurden vereinigt und ergaben 1,73 g Produkt. Umkristallisieren aus Acetonitril ergab die gewünschte Verbindung vom Smp. 149–152° (Zers.).

Beispiel 58

3- $\{2-[(5\text{-Dimethylaminomethyl-2-thienyl})\text{-methylthio}]\text{-} \text{\textcircled{A}}\text{-thylamino}\}$ -4- $\{[(3\text{-pyridyl})\text{-methylamino}]\text{-} \text{\textcircled{A}}\text{-1,2,5-thiadiazol-1,-dioxid}\}$

Das Vorgehen aus Beispiel 31 wurde wiederholt, wobei jedoch anstelle von Methylamin ein äquimolarer Anteil 3-Aminomethylpyridin eingesetzt wurde. Die entsprechenden Fraktionen aus der Säulenchromatographie ergaben 3,10 g der gewünschten Verbindung als Öl. Das Produkt wurde in einem Überschuss von 5%iger HCl gelöst, eingedampft und dann mit Isopropanol zerrieben, wobei ein festes Produkt erhalten wurde. Nach Umkristallisieren aus 95% Äthanol erhielt man die gewünschte Verbindung als Dihydrochlorid vom Smp. 143–146,5°.

Analyse für $C_{18}H_{26}Cl_2N_6O_2S_3$

Berechnet: C, 41,13, H, 4,99, N, 15,99, S, 18,30,

Gefunden (korr. für 2,04% H_2O): C, 41,25, H, 4,90, N, 16,18, S, 18,52.

Beispiel 59

3-Amino-4- $\{2-[(5\text{-dimethylaminomethyl-2-thienyl})\text{-methylthio}]\text{-} \text{\textcircled{A}}\text{-thylamino}\}$ -1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid

Eine Lösung von 2,0 g (8,68 mMol) 2- $\{[(5\text{-Dimethylaminomethyl-2-thienyl})\text{-methylthio}]\text{-} \text{\textcircled{A}}\text{-thylamin}\}$ in 25 ml Methanol wurde tropfenweise während 35 min zu einer gerührten Lösung von 1,55 g (8,68 mMol) 3,4-Dimethoxy-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid in 200 ml Methanol gegeben, welche im Eis/Wasserbad auf 3° abgekühlt worden war. Nach Rühren während 15 min wurden während 10 min wasserfreier Ammoniak durchgeleitet. Das Reaktionsgemisch wurde im Vakuum eingedampft und ergab 3,3 g der gewünschten Verbindung.

Das NMR-Spektrum (100 MHz) in D_6 -Dimethylsulfoxid ergab die folgenden Resonanzen δ : 6,88 (d, 1H), 6,78 (d, 1H), 4,03 (s, 2H), 3,61 (s, 2H), 3,54 (t, 2H), 2,74 (t, 2H), 2,22 (s, 6H); es zeigte auch die Gegenwart von ca. $2/3$ Mol Methanol.

Beispiel 60

3-Benzylamino-4- $\{2-[(5\text{-dimethylaminomethyl-2-thienyl})\text{-methylthio}]\text{-} \text{\textcircled{A}}\text{-thylamino}\}$ -1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid

Das Vorgehen aus Beispiel 31 wurde wiederholt, wobei jedoch anstelle von Methylamin ein äquimolarer Anteil Benzylamin eingesetzt wurde. Das Reaktionsgemisch wurde im Vakuum eingeeengt, wobei ein Produkt erhalten wurde, das nach Umkristallisieren aus Methanol und Behandlung mit Aktivkohle 2,63 g der gewünschten Verbindung vom Smp. 203–205,5° ergab (Zers.).

Analyse für $C_{19}H_{25}N_5O_2S_3$

Berechnet: C, 50,53, H, 5,58, N, 15,51, S, 21,30,

Gefunden: C, 50,79, H, 5,34, N, 15,78, S, 20,94.

Beispiel 61

3- $\{3-(3\text{-Dimethylaminomethylphenoxy})\text{-propylamino}\}$ -4,5-methylamino-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid

Eine Lösung von 2,73 g (14,0 mMol) 3- $\{[(3\text{-Dimethylaminomethyl})\text{-phenoxy}]\text{-propylamin}\}$ (hergestellt nach dem Verfahren, beschrieben in BE-PS 867 106) in 50 ml Methanol wurde tropfenweise während 60 min zu einer gerührten Suspension von 2,5 g (14,0 mMol) 3,4-Dimethoxy-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid in 250 ml Methanol gegeben, welche im Eis/Wasserbad auf 4° abgekühlt worden war. Nach Rühren während 20 min wurde während 10 min wasserfreies Methylamin durchgeleitet. Das Reaktionsgemisch wurde im Vakuum eingedampft und der Rückstand auf 75 g Silicagel gegeben und mit einem Gradienten von Methylenechlorid/Methanol chromatographiert. Die entsprechenden Fraktionen wurden vereinigt und eingedampft und dann in n-Propanol gelöst und mit einem Äquivalent HCl behandelt, wobei das Produkt als Hydrochlorid erhalten wurde. Umkristallisation aus wässrigem Äthanol ergab die gewünschte Verbindung als Hydrochlorid vom Smp. 140–145°.

Analyse für $C_{15}H_{24}ClN_5O_3S$

Berechnet: C, 46,20, H, 6,20, N, 17,96, S, 8,22, Cl, 9,09,

Gefunden (korr. für 3,79% H_2O): C, 46,21, H, 6,06, N, 18,24, S, 8,38, Cl, 9,05.

Beispiel 62

3- $\{2-[(2\text{-Dimethylaminomethylthiazol-5-yl})\text{-methylthio}]\text{-} \text{\textcircled{A}}\text{-thylamino}\}$ -4-methylamino-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid

A. 5-Carbäthoxy-2-(N-carbophenoxy-N-methylamino)-methylthiazol
46,7 g (0,21 Mol) (N-Carbophenoxy-N-methylamino)-thioacetamid wurden vereinigt mit 30,0 g (0,20 Mol) Äthyl- α -formylchloracetat in 270 ml 1,2-Dichloräthan und während 2 h auf Rückflusstemperatur erhitzt. Ein weiterer Anteil von 3,0 g (0,02 Mol) Äthyl- α -formylchloracetat wurde zugegeben und es wurde während weiterer 1,5 h erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde dann zweimal mit 300 ml kalter 5% wässriger Natriumcarbonatlösung und zweimal mit 300 ml Wasser gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Eindampfen ergab das Produkt als Öl, welches langsam auskristallisierte. Umkristallisation aus 2-Propanol ergab 26 g der gewünschten Verbindung vom Smp. 81–83°.

Analyse für $C_{15}H_{16}N_2O_4S$

Berechnet: C, 56,24, H, 5,03, N, 8,74, S, 10,01,

Gefunden: C, 56,48, H, 4,97, N, 8,54, S, 10,17.

B. 2-Hydroxy-methyl-5-dimethylaminomethylthiazol
19,8 g (0,62 Mol) 5-Carbäthoxy-2-(N-carbophenoxy-N-methylamino)-methylthiazol (hergestellt in Schritt A) wurden zu einer kalten (5°) gerührten Suspension von 6,12 g (0,16 Mol) Lithiumaluminiumhydrid in 544 ml trockenem Tetrahydrofuran gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde während 0,5 h auf Rückflusstemperatur erhitzt und dann auf Zimmertemperatur abgekühlt und zersetzt, durch Celite filtriert und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wurde in 80 ml 3N HCl gelöst und mit Äther extrahiert. Die wässrige Phase wurde auf pH 8 gebracht und mit Methylenechlorid extrahiert. Die organische Phase wurde getrocknet, filtriert und im Vakuum eingedampft und ergab 6,0 g der gewünschten Verbindung als Öl. Das NMR-Spektrum (60 MHz) in $CDCl_3$ ergab die folgenden Resonanzen δ : 7,50 (s, 1H), 4,85 (s, 2H), 4,15 (s, 1H), 3,75 (s, 2H), 2,35 (s, 6H).

C. 2-Chlormethyl-5-dimethylaminomethylthiazolhydrochlorid

27,4 g (0,16 Mol) Thionylchlorid wurden tropfenweise zu einer gekühlten (Eis/Wasserbad) Lösung von 8,9 g (52,0

mMol) 5-Hydroxymethyl -2- dimethylaminomethylthiazol (hergestellt in Schritt B) in 300 ml Methylenchlorid gegeben. Das Gemisch wurde während 2 h auf Rückflusstemperatur erhitzt und dann abgekühlt und im Vakuum eingedampft und ergab 12,3 g Produkt. Umkristallisation aus Acetonitril ergab die gewünschte Verbindung vom Smp. 143–144°.

Analyse für $C_7H_{12}Cl_2N_2S$

Berechnet: C, 37,01, H, 5,32, N, 12,33, Cl, 31,63,

Gefunden (korr. für 0,91% H_2O): C, 36,88, H, 5,11, N, 12,14, Cl, 31,65.

D. 2-[(2-Dimethylaminomethylthiazol -5- yl)-methylthio]-äthylamin

0,2 g (1,76 mMol) Cysteamin-hydrochlorid und 0,4 g (1,76 mMol) 5-Chlormethyl -2- dimethylaminomethylthiazol-hydrochlorid (hergestellt in Schritt C) wurden in 2,5 ml konzentrierter Salzsäure gelöst und die Lösung wurde bei einer Ölbadtemperatur von 100° erhitzt. Nach 2 h wurde das Gemisch im Vakuum eingeengt und der Rückstand mit 40% wässriger Natriumhydroxidlösung basisch gemacht. Die wässrige Phase wurde mit Methylacetat extrahiert und die organische Phase wurde getrocknet, filtriert und eingedampft und ergab 0,3 g der gewünschten Verbindung als Öl. Das NMR-Spektrum (60 MHz) in $CDCl_3$ ergab die folgenden Resonanzen δ : 7,50 (s, 1H), 3,95 (s, 2H), 3,76 (s, 2H), 2,85 (m, 4H), 2,40 (s, 6H), 1,85 (s, 2H).

E. 3-[(2-Dimethylaminomethylthiazol -5- yl)-methylthio]-äthylamino]-4- methylamino-1,2,5-thiadiazol -1,1-dioxid

Eine Lösung von 1,55 g (6,7 mMol) 2-[(2-Dimethylaminomethylthiazol -5- yl)-methylthio]-äthylamin (hergestellt in Schritt D) in 60 ml Methanol wurde tropfenweise während 40 min zu einer partiellen Suspension von 1,19 g (6,7 mMol) 3,4-Dimethoxy-1,2,5-thiadiazol -1,1- dioxid in 130 ml Methanol gegeben, welche auf 8° abgekühlt worden war. Nach Beendigung der Zugabe wurde während 8 min wasserfreies Methylamin durchgeleitet und dann wurde über Nacht bei Zimmertemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde im Vakuum eingedampft und der Rückstand auf 150 g Silicagel chromatographiert unter Verwendung eines Gradienten von Acetonitril/Methanol. Die entsprechenden Fraktionen wurden vereinigt und ergaben 1,05 g Produkt. Umkristallisation aus 2-Propanol lieferte die gewünschte Verbindung vom Smp. 170–172°.

Analyse für $C_{12}H_{20}N_6O_2S_3$

Berechnet: C, 38,28, H, 5,36, N, 22,33, S, 25,56,

Gefunden: C, 38,31, H, 5,32, N, 22,13, S, 25,96.

Beispiel 63

3-[(2-[(2-Guanidinothiazol -4- yl)-methylthio]-äthylamino)-4- methylamino-1,2,5-thiadiazol -1- oxid

Das Vorgehen aus Beispiel 20 wurde wiederholt, wobei jedoch anstelle von 3,4-Dimethoxy-1,2,5-thiadiazol -1,1- dioxid ein äquimolarer Anteil des entsprechenden -1- oxid eingesetzt wurde. Die entsprechenden Fraktionen aus der Säulenchromatographie wurden vereinigt und ergaben 4,5 g Produkt. Umkristallisieren aus absolutem Äthanol ergab 3,05 g

der gewünschten Verbindung vom Smp. 175–177°.

Analyse für $C_{10}H_{16}N_8OS_3$

Berechnet: C, 33,32, H, 4,47, N, 31,09, S, 26,68,

Gefunden: C, 33,10, H, 4,42, N, 31,00, S, 26,51.

Beispiel 64

3-[(2-[(2-Guanidinothiazol -4- yl)-methylthio]-äthylamino)-4- hydroxy-1,2,5-thiadiazol -1- oxid

Eine Lösung von 4,15 g (17,9 mMol) 2-[(2-Guanidinothiazol -4- yl)-methylthio]-äthylamin in 50 ml Methanol wurde tropfenweise während 30 min zu einer Lösung von

2,91 g (17,9 mMol) 3,4-Dimethoxy-1,2,5-thiadiazol -1- oxid in 350 ml Methanol gegeben, welche im Eis/Wasserbad abgekühlt worden war. Das Reaktionsgemisch wurde mit einer Lösung von Natriumhydroxid-Plättchen (3,58 g, 89,5 mMol) in Methanol behandelt. Nach Rühren über Nacht bei Zimmertemperatur wurde das Gemisch mit 14,9 ml (89,5 mMol) wässriger 6,0N HCl neutralisiert und nach 10 min bei vermindertem Druck eingedampft. Der erhaltene Rückstand wurde während 2 h mit 70 ml Wasser bei Zimmertemperatur zerrieben und filtriert, worauf das erhaltene Produkt aus Wasser umkristallisiert wurde und die gewünschte Verbindung vom Smp. 148–151° ergab.

Analyse für $C_9H_{13}N_7O_2S_3$

Berechnet: C, 31,11, H, 3,77, N, 28,22, S, 27,69,

Gefunden (korr. für 5,52% H_2O): C, 30,95, H, 3,76, N, 28,27, S, 28,11.

Beispiel 65

3-Amino -4- [(2-[(2-methylguanidino]-thiazol -4- yl)-methylthio]-äthylamino]-1,2,5-thiadiazol -1- oxid

A. 2-[(2-Methylguanidino)-thiazol -4- yl]-methylthio]-äthylamin

1,89 g (16,6 mMol) Cysteamin-hydrochlorid und 4,0 g (16,6 mMol) 2-(2-Methylguanidino) -4- chlormethylthiazol-hydrochlorid (hergestellt aus (N-Methylamidino)-thioharnstoff und 1,3-Dichlor -2- propanon) wurden vereinigt mit 20 ml konzentrierter Salzsäure und die Lösung wurde einer Ölbadtemperatur von 100° erhitzt. Nach 2 h wurde das Gemisch im Vakuum eingedampft und der Rückstand mit 40% wässriger NaOH-Lösung basisch gemacht. Die wässrige Phase wurde mehrmals mit Methylacetat extrahiert und die organische Phase wurde anschliessend getrocknet, filtriert und eingedampft und ergab 3,35 g der gewünschten Verbindung. Das NMR-Spektrum (60 MHz) in D_2O ergab die folgenden charakteristischen Resonanzen δ : 6,52 (s, 1H), 3,60 (s, 2H), 2,70 (m, 7H).

B. 3-Amino -4- [(2-[(2-methylguanidino)-thiazol -4- yl)-methylthio]-äthylamino]-1,2,5-thiadiazol -1- oxid

Eine Lösung von 2,1 g (8,56 mMol) 2-[(2-[(2-Methylguanidino)-thiazol -4- yl)-methylthio]-äthylamin (hergestellt in Schritt A) in 50 ml Methanol wurde tropfenweise während 30 min zu einer Lösung von 1,39 g (8,56 mMol) 3,4-Dimethoxy-1,2,5-thiadiazol -1- oxid in 170 ml Methanol gegeben, welches auf 7° abgekühlt worden war. Während 7 min wurde wasserfreier Ammoniak durch die Lösung geleitet und dann über Nacht bei Zimmertemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde im Vakuum eingedampft und der Rückstand auf 100 g Silicagel (230–400 mesh) gegeben und mit einem Gradienten von Acetonitril/Methanol chromatographiert. Die entsprechenden Fraktionen wurden vereinigt, eingedampft und der Rückstand auf einem präparativen HPLC-System mit μ -Porasil-Silicagel chromatographiert. Die entsprechenden Fraktionen wurden wiederum vereinigt, auf ein kleines Volumen eingeengt und filtriert, wobei die gewünschte Verbindung vom Smp. 86–91° erhalten wurde. Das NMR-Spektrum (100 MHz) in D_6 -Dimethylsulfoxid zeigte die Gegenwart von ca. 0,8 Mol Äthanol.

Analyse für $C_{10}H_{16}N_8OS_3 \cdot 0,8C_2H_6O$

Berechnet: C, 35,06, H, 5,28, N, 28,20, S, 24,21,

Gefunden (korr. für 1,64% H_2O):

C, 35,66, H, 5,05, N, 28,33, S, 23,96.

Beispiel 66

3-Amino -4- [3-(3-dimethylaminomethylphenoxy)-propylamino]-1,2,5-thiadiazol -1- oxid

Eine Lösung von 2,5 g (12,9 mMol) 3-[3-(Dimethylaminomethyl)-phenoxy]-propylamin in 35 ml Methanol wurde tropfenweise während 30 min zu einer gerührten Lösung von

3,4-Dimethoxy-1,2,5-thiadiazol -1- oxid in 200 ml Methanol gegeben, welche auf 2° im Eis/Wasserbad abgekühlt worden war. Nach Rühren während 15 min wurde während 5 min wasserfreier Ammoniak durch die Lösung geleitet. Das Reaktionsgemisch wurde im Vakuum eingeeengt, wobei ein kristallines Produkt erhalten wurde. Nach zwei Umkristallisationen aus Methanol erhielt man die gewünschte Verbindung vom Smp. 165,5–166,5° (Zers.).

Analyse für $C_{14}H_{21}N_5O_2S$

Berechnet: C, 51,99, H, 6,55, N, 21,66, S, 9,92,

Gefunden: C, 51,58, H, 6,49, N, 22,03, S, 10,19.

Beispiel 67

3-Amino -4- {2-[(2-methylaminothiazol -4- yl)-methylthio]-äthylamino}-1,2,5-thiadiazol -1- oxid

A. 2-[(2-Methylaminothiazol -4- yl)-methylthio]-äthylamin

2,8 g (24,6 mMol) Cysteamin-hydrochlorid und 4,0 g (24,6 mMol) 2-Methylamino -4- chlormethylthiazol (hergestellt aus N-Methylthioharnstoff und 1,3-Dichlor -2- propan) wurden in 20 ml konzentrierter Salzsäure gelöst und die Lösung wurde im Ölbad von 100° erhitzt. Nach 30 h Erhitzen wurde das Reaktionsgemisch im Vakuum eingedampft und der Rückstand mit 40% wässriger NaOH-Lösung basisch gemacht. Die wässrige Phase wurde mit Methylacetat extrahiert, getrocknet, filtriert und eingedampft und ergab 1,75 g der gewünschten Verbindung als Öl, welches ohne weitere Aufarbeitung in Schritt B eingesetzt wurde.

B. 3-Amino -4- {2-[(2-methylaminothiazol -4- yl)-methylthio]-äthylamino}-1,2,5-thiadiazol -1- oxid

Das Produkt aus Schritt A wurde nacheinander mit 3,4-Dimethoxy-1,2,5-thiadiazol -1- oxid und wasserfreiem Ammoniak nach dem Verfahren aus Beispiel 65, Schritt B, umgesetzt und wie darin beschrieben chromatographiert. Die entsprechenden Fraktionen aus der Chromatographie wurden vereinigt und eingedampft und ergaben 0,5 g Produkt als Schaum. Umkristallisation aus Aceton lieferte die gewünschte Verbindung vom Smp. 180–183° (Zers.).

Analyse für $C_9H_{14}N_6OS_3$

Berechnet: C, 33,94, H, 4,43, N, 26,39, S, 30,21,

Gefunden (korr. für 1,41% H_2O):

C, 33,96, H, 4,11, N, 26,27, S, 30,44.

Beispiel 68

3-Amino -4- {2-[(2-[2,3-Dimethylguanidino]-thiazol -4- yl)-methylthio]-äthylamino}-1,2,5-thiadiazol -1- oxid

A. 2-[(2-[2,3-Dimethylguanidino]-thiazol -4- yl)-methylthio]-äthylamin-hydrochlorid

2,25 g (19,6 mMol) Cysteamin-hydrochlorid und 5 g (19,6 mMol) 4-Chlormethyl -2- (2,3-dimethylguanidino)-thiazol (hergestellt aus 1,3-Dichlor -2- propanon und (N,N'-Dimethylamidino)-thioharnstoff, welches selbst aus Dimethylcyanodithioiminocarbonat und Methylamin hergestellt wurde) wurden in 17,5 ml konzentrierter Salzsäure gelöst und bei einer Ölbadtemperatur von 100° erhitzt. Nach 24 h wurde das Reaktionsgemisch im Vakuum eingedampft und der Rückstand aus absolutem Äthanol umkristallisiert und ergab die gewünschte Verbindung vom Smp. 243–245°.

B. 3-Amino -4- {2-[(2-[2,3-dimethylguanidino]-thiazol -4- yl)-methylthio]-äthylamino}-1,2,5-thiadiazol -1- oxid

Das Produkt aus Schritt A wurde nacheinander umgesetzt mit 3,4-Dimethoxy-1,2,5-thiadiazol -1- oxid und wasserfreiem Ammoniak nach dem allgemeinen Vorgehen aus Beispiel 65, Schritt B. Das rohe Reaktionsgemisch wurde im Vakuum eingedampft und der Rückstand aus Methanol umkristallisiert und ergab die gewünschte Verbindung vom Smp. 201–203° (Zers.).

Analyse für $C_{11}H_{18}N_8OS_3$

Berechnet: C, 35,28, H, 4,84, N, 29,92, S, 25,69,
Gefunden (korr. für 0,88% H_2O): C, 34,93, H, 4,56,
N, 30,27, S, 25,92.

Beispiel 69

3,4-Bis-{2-[(2-guanidinothiazol -4- yl)-methylthio]-äthylamino}-1,2,5-thiadiazol -1- oxid

Zu einer Lösung von 2,16 g (40,0 mMol) Natriummethoxid in 100 ml Methanol, abgekühlt auf 0° im Eis/Wasserbad wurden 6,09 g (20,0 mMol) 2-[(2-Guanidinothiazol -4- yl)-methylthio]-äthylamin-dihydrochlorid und nach 20 min Rühren 1,62 g (10 mMol) 3,4-Dimethoxy-1,2,5-thiadiazol -1- oxid gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde bei Zimmertemperatur während 65 h gerührt und dann im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wurde auf 100 g Silicagel (230–400 mesh) und unter Verwendung eines Gradienten von Acetonitril/Methanol chromatographiert. Die entsprechenden Fraktionen wurden vereinigt, eingedampft und der Rückstand auf einem präparativen HPLC-System unter Verwendung von μ -Porasil-Silicagel chromatographiert. Die entsprechenden Fraktionen wurden wiederum vereinigt und eingedampft und ergaben die gewünschte Verbindung als amorphes Feststoff; das NMR-Spektrum (100 MHz) in D_6 -Dimethylsulfoxid zeigte die Gegenwart von ca. 0,11 Mol Äthanol.

Analyse für $C_{16}H_{24}N_{12}OS_5 \cdot 0,11 C_2H_6O$

Berechnet: C, 34,42, H, 4,39, N, 29,71, S, 28,33,

Gefunden (korr. für 1,86% H_2O):

C, 34,95, H, 4,41, N, 29,04, S, 27,71.

Beispiel 70

3-{2-[(2-Aminothiazol -4- yl)-methylthio]-äthylamino}-4-methylamino-1,2,5-thiadiazol -1,1- dioxid

A. 2-[(2-Aminothiazol -4- yl)-methylthio]-äthylamin-dihydrochlorid

5,65 g (50,0 mMol) Cysteamin-hydrochlorid und 9,25 g (50,0 mMol) 2-Amino -4- chlormethylthiazol-hydrochlorid wurden in 70 ml konzentrierter Salzsäure gelöst und bei einer Ölbadtemperatur von 105° erhitzt. Nach 64 h wurde das Gemisch im Vakuum eingedampft und der Rückstand mit Aceton zerrieben. Das gesammelte Produkt wurde mit Äthanol verrieben, filtriert und getrocknet und ergab die gewünschte Verbindung vom Smp. 170–200°.

Analyse für $C_6H_{13}Cl_2N_3S_2$

Berechnet: C, 27,48, H, 4,90, N, 16,02, S, 24,46, Cl, 27,04,

Gefunden: C, 27,29, H, 5,07, N, 15,91, S, 24,15, Cl, 27,24.

B. 3-{2-[(2-Aminothiazol -4- yl)-methylthio]-äthylamino}-4-methylamino-1,2,5-thiadiazol -1,1- dioxid

Eine Lösung von 2-[(2-Aminothiazol -4- yl)-methylthio]-äthylamin (aus dem Dihydrochlorid, 3,0 g, 11,4 mMol) (hergestellt in Schritt A) in 25 ml Methanol wurde tropfenweise während 1,5 h zu einer kalten (5°) gerührten, partiellen Suspension von 2,03 g (11,4 mMol) 3,4-Dimethoxy-1,2,5-thiadiazol -1,1- dioxid in 55 ml Methanol gegeben. Nach 1,5 h wurde wasserfreies Methylamin durch die Lösung geleitet und nach 30 min wurde während 19 h bei 5° gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde dann im Vakuum eingeeengt und der Rückstand auf 400 g Silicagel gegeben und mit Aceton/Methylenchlorid (7:3) chromatographiert. Die entsprechenden Fraktionen wurden vereinigt und eingedampft zum gewünschten Produkt. Umkristallisation aus 95% Äthanol ergab die gewünschte Verbindung vom Smp. 200–201°.

Analyse für $C_9H_{14}N_6O_2S_3$

Berechnet: C, 32,32, H, 4,32, N, 25,13, S, 28,76,

Gefunden: C, 32,25, H, 4,20, N, 25,06, S, 29,14.

Beispiel 71

3-Amino -4- {2-[(2-dimethylaminomethylthiazol -5- yl)-methylthio]-äthylamino}-1,2,5-thiadiazol -1- oxid

Eine Lösung von 2,05 g (8,86 mMol) 2-[(Dimethylamino-methylthio]-5-yl)-methylthio]-äthylamin (hergestellt in Beispiel 62, Stufe D) in 70 ml Methanol wurde tropfenweise zu einer kalten (8°) gerührten Lösung von 1,44 g (8,88 mMol) 3,4-Dimethoxy-1,2,5-thiadiazol-1-oxid in 170 ml Methanol gegeben. Wasserfreies Ammoniak wurde während 8 min. durch die Lösung geleitet und dann wurde bei Zimmertemperatur während 0,5 h gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde im Vakuum eingedampft und der Rückstand mit Acetonitril verrieben, wobei 1,76 g Produkt erhalten wurde. Dieses Produkt wurde durch Chromatographieren auf 100 g Silicagel (230–400 mesh) und unter Verwendung von Acetonitril/Methanol gereinigt. Die entsprechenden Fraktionen wurden vereinigt, eingedampft und der Rückstand aus Aceton umkristallisiert, wobei die gewünschte Verbindung vom Smp. 131–133° erhalten wurde.

Analyse für $C_{11}H_{17}N_6OS_3$

Berechnet: C, 38,13, H, 5,24, N, 24,26, S, 27,76

Gefunden (korr. für 0,49% H_2O):

C, 37,86, H, 5,06, N, 24,34, S, 27,68.

Beispiel 72

3-Amino-4-[(2-aminothiazol-4-yl)-methylthio]-äthylamino]-1,2,5-thiadiazol-1-oxid.

Eine Lösung von 2-[(2-Aminothiazol-4-yl)-methylthio]-äthylamin (aus dem Dihydrochlorid, 2,62 g, 10,0 mMol) (hergestellt in Beispiel 70, Schritt A) in 20 ml Methanol wurde tropfenweise während 30 min. zu einer kalten (5°) Lösung von 1,62 g (10,0 mMol) 3,4-Dimethoxy-1,2,5-thiadiazol-1-oxid in 50 ml Methanol gegeben. Nach Umrühren während 1,5 h wurde wasserfreies Ammoniak während 30 min. durch die Lösung geleitet und dann diese bei 5° während 17 h gehalten. Das Reaktionsgemisch wurde dann im Vakuum eingengt und der Rückstand auf einem präparativen HPLC-System und unter Verwendung von μ -Porasil-Silicagel chromatographiert. Die entsprechenden Fraktionen wurden vereinigt und im Vakuum eingedampft und ergaben die gewünschte Verbindung als amorphen Feststoff, das NMR-Spektrum (100 MHz) in D_6 -Dimethylsulfoxid zeigte die Gegenwart von ca. 0,4 Mol Äthanol.

Analyse für $C_8H_{12}N_6OS_3 \cdot 0,4C_2H_6O$

Berechnet: C, 32,74, H, 4,50, N, 26,03, S, 29,80

Gefunden (korr. für 1,39% H_2O):

C, 32,39, H, 4,28, N, 28,39, S, 30,02.

Beispiel 73

3-Methylamino-4-[(2-[(2,3-dimethylguanidino)-thiazol-4-yl)-methylthio]-äthylamino]-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid

Eine Lösung von 2,5 g (9,64 mMol) 2-[(2-[(2,3-Dimethylguanidino)-thiazol-4-yl)-methylthio]-äthylamin (hergestellt in Beispiel 68, Schritt A) in Methanol wurde tropfenweise während 40 min. zu einer kalten (8°) gerührten Suspension von 1,72 g (9,64 mMol) 3,4-Dimethoxy-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid in 270 ml Methanol gegeben. Wasserfreies Methylamin wurde während 7 min. durch die Lösung geleitet und diese wurde dann im Vakuum eingengt. Der Rückstand wurde auf 100 g Silicagel (230–400 mesh) gegeben und chromatographiert und nach Vereinigung der entsprechenden Fraktionen und Eindampfen erhielt man 2,5 g des Produktes als Schaum. Umkristallisieren aus wässrigem Äthanol ergab die gewünschte Verbindung vom Smp. 132–137°.

Analyse für $C_{12}H_{20}N_8O_2S_3$

Berechnet: C, 35,63, H, 4,98, N, 27,70, S, 23,78

Gefunden (korr. für 4,78% H_2O):

C, 35,74, H, 5,04, N, 27,87, S, 23,56.

Beispiel 74

3-[(2-[(2-Dimethylaminothiazol-4-yl)-methylthio]-äthyl-

amino]-4-amino-1,2,5-thiadiazol-1-oxid

A. 2-[(2-Dimethylaminothiazol-4-yl)-methylthio]-äthylamin

5,24 g (45,9 mMol) Cysteamin-hydrochlorid und 9,8 g (45,9 mMol) 2-Dimethylamino-4-chlormethylthiazolhydrochlorid (hergestellt aus N,N-Dimethylthioharnstoff und 1,3-Dichlor-2-propanon) wurden in 45 ml konzentrierter Salzsäure gelöst und bei einer Ölbadtemperatur von 100° während 96 h erhitzt. Das Gemisch wurde im Vakuum eingedampft und der Rückstand mit 40% wässriger NaOH basisch gemacht. Die wässrige Phase wurde mit Methylacetat extrahiert, getrocknet und eingedampft und ergab die gewünschte Verbindung als Öl, welches ohne weitere Aufarbeitung in Schritt B eingesetzt wurde.

Das NMR-Spektrum (60 MHz) in D_2O ergab die folgenden Resonanzen δ : 6,97 (s, 1H), 3,94 (s, 2H), 3,67 (s, 3H), 3,15 (s, 3H), 3,05 (m, 4H).

B. 3-[(2-[(2-Dimethylaminothiazol-4-yl)-methylthio]-äthylamino)-4-amino-1,2,5-thiadiazol-1-oxid

Eine Lösung von 3,5 g (16,1 mMol) 2-[(2-Dimethylaminothiazol-4-yl)-methylthio]-äthylamin (hergestellt in Schritt A) in 70 ml Methanol wurde tropfenweise während 30 min. zu einer kalten (7°) gerührten Lösung von 2,61 g (16,1 mMol) 3,4-Dimethoxy-1,2,5-thiadiazol-1-oxid in 200 ml Methanol gegeben. Während 8 min. wurde anschliessend wasserfreies Ammoniak durch die Lösung geleitet und nach Rühren während 30 min. wurde das Gemisch im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wurde mit Isopropanol zerrieben und dann mit Methanol gelöst, filtriert und zum gewünschten Produkt eingedampft. Dieses Produkt wurde chromatographisch auf 100 g Silicagel (230–400 mesh) und mit Methylenchlorid/Methanol als Elutionsmittel gereinigt. Die entsprechenden Fraktionen wurden vereinigt und durch HPLC auf einer μ -Porasil-Silicagel-Säule erneut chromatographiert. Die entsprechenden Fraktionen wurden wiederum vereinigt und im Vakuum eingedampft, wobei die gewünschte Verbindung vom Smp. 116–122° erhalten wurde. Das NMR-Spektrum (100 MHz) in D_6 -Dimethylsulfoxid zeigte die Gegenwart von ca. $1/3$ Mol Äthanol.

Analyse für $C_{10}H_{16}N_6OS_3 \cdot 1/3C_2H_6O$

Berechnet: C, 36,83, H, 5,22, N, 24,16

Gefunden (korr. für 11,92% H_2O):

C, 36,61, H, 4,06, N, 24,22.

Beispiel 75

3-[(2-[(2-Dimethylaminothiazol-4-yl)-methylthio]-äthylamino)-4-methylamino-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid

Eine Lösung von 2,5 g (11,5 mMol) 2-[(2-Dimethylaminothiazol-4-yl)-methylthio]-äthylamin (hergestellt in Beispiel 74, Schritt A) wurde tropfenweise während 30 min. zu einer kalten (7°) gerührten Suspension von 2,05 g (11,5 mMol) 3,4-Dimethoxy-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid in 200 ml Methanol gegeben. Wasserfreies Methylamin wurde während 7 min. durch die Lösung geleitet und nach 30 min. Umrühren wurde das Gemisch im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wurde aus Methanol umkristallisiert und ergab 1,6 g Produkt. Zwei Umkristallisationen aus 2-Methoxyäthanol ergaben die gewünschte Verbindung vom Smp. 227–229°.

Beispiel 76

3-[(2-[(2-Imidazolidinyl-imino]-thiazol-4-yl)-methylthio]-äthylamino)-4-methylamino-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid

A. 2-[(2-[(2-Imidazolidinyl)-iminothiazol-4-yl)-methylthio]-äthylamin

2,22 g (19,5 mMol) Cysteamin-hydrochlorid und 4,94 g (19,51 mMol) 2-[(2-Imidazolidinyl)-imino]-4-chlormethyl-

thiazol-hydrochlorid (hergestellt aus 1,3-Dichlor-2-propanon und N-(2-Imidazolidin-2-yl)-thioharnstoff, seinerseits hergestellt aus 2-(Cyanimino)-imidazolidin) wurden in 20 ml konzentrierter Salzsäure gelöst und bei einer Ölbadtemperatur von 100° während 5,5 h erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde im Vakuum eingedampft und der Rückstand mit 40% NaOH basisch gemacht. Die wässrige Phase wurde mit Methylacetat extrahiert, getrocknet und eingedampft und ergab 2,02 g der gewünschten Verbindung, welche ohne Aufarbeiten im nächsten Schritt eingesetzt wurde.

B. 3-[(2-[2-Imidazolidinyl]-iminothiazol-4-yl)-methylthio]-äthylamino-4-methylamino-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid

Eine Lösung von 2,02 g (7,85 mMol) 2-[(2-[2-Imidazolidinyl]-imidothiazol-4-yl)-methylthio]-äthylamin (hergestellt in Schritt A) in 85 ml Methanol wurde tropfenweise während 40 min. zu einer kalten (8°) gerührten Suspension von 1,4 g (7,85 mMol) 3,4-Dimethoxy-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid in 190 ml Methanol gegeben. Wasserfreies Methylamin wurde während 7 min. durch die Lösung geleitet und nach 30 min. bei Zimmertemperatur wurde das Gemisch im Vakuum eingedampft und ergab 3,5 g Produkt. Dieses Produkt wurde auf einem präparativen HPLC-System mit μ -Porasil-Silicagel chromatographiert. Die entsprechenden Fraktionen wurden vereinigt, eingedampft und der Rückstand aus Methanol umkristallisiert, wobei die gewünschte Verbindung vom Smp. 229–231° erhalten wurde. Umkristallisieren aus wässrigem Äthanol ergab die gewünschte Verbindung mit Smp. 136–140°, welche mit steigender Temperatur wieder erhärtete und bei 219–224° zum zweiten Mal schmolz.

Analyse für $C_{12}H_{18}N_8O_2S_3$

Berechnet: C, 35,81, H, 4,51, N, 27,84, S, 23,90,

Gefunden (korr. für 4,59% H_2O):

C, 35,51, H, 4,43, N, 27,98, S, 23,56.

Beispiel 77

3-{2-[(5-Dimethylaminomethyl-2-thienyl)-methylthio]-äthylamino}-4-[(2-pyridyl)-methylamino]-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid

Das Vorgehen aus Beispiel 31 wurde wiederholt, wobei jedoch anstelle von Methylamin ein äquimolarer Anteil 2-Aminomethylpyridin eingesetzt wurde. Säulenchromatographie des rohen Feststoffs ergab 3,08 g Produkt. Nach Umkristallisieren aus Isopropanol erhielt man die gewünschte Verbindung vom Smp. 162–164° (Zers.).

Analyse für $C_{18}H_{24}N_6O_2S_3$

Berechnet: C, 47,76, H, 5,34, N, 18,57

Gefunden: C, 47,80, H, 5,32, N, 18,75.

Beispiel 78

3-2-[(5-Dimethylaminomethyl-2-thienyl)-methylthio]-äthylamino)-4-[(4-pyridyl)-methylamino]-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid

Das Vorgehen aus Beispiel 31 wurde wiederholt, wobei jedoch anstelle von Methylamin ein äquimolarer Anteil von 4-Aminomethylpyridin eingesetzt wurde. Nach Chromatographieren des Rohprodukts wurde dieses in heissem Isopropanol gelöst, vom unlöslichen abdekantiert und die Lösung mit wasserfreier HCl behandelt, wobei die gewünschte Verbindung als Hydrochlorid erhalten wurde. Dieses Salz wurde in Wasser gelöst und mit gesättigter wässriger Natriumcarbonatlösung alkalisch gemacht, wobei nach Filtrieren die gewünschte Verbindung als freie Base vom Smp. 88–90° erhalten wurde.

Analyse für $C_{18}H_{24}N_6O_2S_3$

Berechnet: C, 47,76, H, 5,34, N, 18,57

Gefunden (korr. für 3,73% H_2O):

C, 47,54, H, 5,32, N, 19,09.

Beispiel 79

3-{2-[(5-Dimethylaminomethyl-2-thienyl)-methylthio]-äthylamino}-4-äthylamino-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid

Beispiel 31 wurde wiederholt, jedoch unter Verwendung eines äquimolaren Anteils von Äthylamin anstelle von Methylamin. Die entsprechenden Fraktionen aus der Säulenchromatographie wurden im warmem Isopropanol gelöst und mit wasserfreier HCl gesättigt. Der kristalline Feststoff wurde abfiltriert, mit Aceton gewaschen und getrocknet und ergab 2,9 g der gewünschten Verbindung als Hydrochlorid vom Smp. 246–247° (Zers.).

Analyse für $C_{14}H_{24}ClN_5O_2S_3$

Berechnet: C, 39,47, H, 5,68, N, 16,44, Cl, 8,32

Gefunden: C, 39,81, H, 5,74, N, 16,62, Cl, 8,20.

Beispiel 80

3-Methylamino-4-[3-(3-piperidinomethylphenoxy)-propylamino]-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid

Eine Lösung von 2,35 g (9,45 mMol) 3-(3-Piperidinomethylphenoxy)-propylamin (hergestellt nach GB-Patentanmeldung 2 023 133) in 30 ml Methanol wurde tropfenweise während 40 min. zu einer gerührten partiellen Suspension von 1,68 g (9,45 mMol) 3,4-Dimethoxy-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid, welche im Eis/Wasserbad auf 1° abgekühlt worden war, gegeben. Nach 15 min. wurde wasserfreies Methylamin während 5 min. durch die Lösung geleitet und diese wurde dann bei Zimmertemperatur während 30 min. gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde im Vakuum eingedampft und der Rückstand auf 100 g Silicagel (230–400 mesh) und mit Methanol/Acetonitril als Elutionsmittel chromatographiert. Die entsprechenden Fraktionen wurden vereinigt und eingedampft und ergaben 2,2 g Produkt. Umkristallisation aus Acetonitril mit Behandlung durch Aktivkohle ergab die gewünschte Verbindung vom Smp. 182–184°.

Analyse für $C_{18}H_{27}N_5O_3S$

Berechnet: C, 54,94, H, 6,92, N, 17,80, S, 8,15

Gefunden: C, 54,90, H, 7,07, N, 18,14, S, 8,29.

Beispiel 81

3-Amino-4-[3-(3-piperidinomethylphenoxy)-propylamino]-1,2,5-thiadiazol-1-oxid

Eine Lösung von 3-(3-Piperidinomethylphenoxy)-propylamin (aus dem Dihydrochlorid, 4,0 g, 12,4 mMol) in 40 ml Methanol wurde tropfenweise während 50 min. zu einer Lösung von 2,01 g (12,4 mMol) 3,4-Dimethoxy-1,2,5-thiadiazol-1-oxid in 200 ml Methanol gegeben, welche auf 0° im Eis/Wasserbad abgekühlt wurde. Nach 15 min. wurde während 5 min. wasserfreier Ammoniak durch die Lösung geleitet und diese wurde anschliessend bei Zimmertemperatur während 17 h gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde im Vakuum eingengt und der Rückstand auf 100 g Silicagel (230–400 mesh) unter Verwendung von Methanol/Acetonitril chromatographiert. Die entsprechenden Fraktionen wurden vereinigt und eingedampft und ergaben 4,18 g Produkt. Umkristallisieren aus 95% wässrigem Äthanol ergab die gewünschte Verbindung vom Smp. 155–157° (Zers.).

Analyse für $C_{17}H_{25}N_5O_2S$:

	C	H	N	S
⁶⁰ Berechnet	56,17	6,93	19,27	8,82
Gefunden	55,97	7,04	19,57	8,63

Teil II

⁶⁵ 3-Amino-4-[3-(3-piperidinomethylphenoxy)propylamino]-1,2,5-thiadiazol-1-oxid

Eine Mischung von 3-Amino-4-methoxy-1,2,5-thiadiazol-1-oxid (9,16 g; 62,25 mMol) und 3-(3-Piperidinomethyl-

ylphenoxy)-propylamin (15,46 g; 62,25 mMol) (aus dem Dihydrochlorid) in 500 ml Methanol wurde bei Zimmertemperatur während 2,5 d gerührt. Das Lösungsmittel wurde abgedampft unter reduziertem Druck und der zurückbleibende Feststoff wurde aus Methanol umkristallisiert, wobei 13,12 g (58%) der Titelverbindung, als kristallines Pulver erhalten wurde, Schmelzpunkt 157–159,5 °C (Zers.). Dieses Produkt ist identisch mit der Verbindung, hergestellt gemäss Beispiel 81 (Teil I).

Beispiel 82

3-Amino-4-[3-(3-piperidinomethylphenoxy)-propylamino]-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid

Eine Lösung von 3-(3-Piperidinomethylphenoxy)-propylamin (aus dem Dihydrochlorid, 4,0 g, 12,4 mMol), in 35 ml Methanol wurde tropfenweise während 65 min. zu einer gerührten partiellen Suspension von 2,22 g (12,4 mMol) 3,4-Dimethoxy-1,2,5-thiadiazol-1-oxid in 200 ml Methanol gegeben, welches im Eis/Wasserbad auf 2° abgekühlt worden war. Nach 15 min. wurde während 5 min. wasserfreier Ammoniak durch die Lösung geleitet und diese wurde bei Zimmertemperatur während 30 min. gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde dann im Vakuum eingedampft und der Rückstand auf 100 g Silicagel (2300–400 mesh) gegeben und mit Methanol/Acetonitril chromatographiert. Die entsprechenden Fraktionen wurden vereinigt und eingedampft und ergaben 3,2 g Produkt. Das NMR-Spektrum (100 MHz) in D₆-Dimethylsulfid zeigte die folgenden Resonanzen δ: 7,2 (m, 1H), 6,9 (m, 3H), 4,1 (t, 2H), 3,5 (t, 2H), 3,4 (s, 2H), 2,3 (m, 4H), 2,0 (m, 2H), 1,4 (breit s, 6H).

Beispiel 83

3-{2-[(5-Dimethylaminomethyl-2-thienyl)methylthio]äthylamino}-4-(3,4-methylendioxybenzylamino)-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid

Eine Lösung von 2,02 (8,8 mMol) 2-[(5-Dimethylaminomethyl-2-thienyl)methylthio]äthylamin in 30 ml Methanol wurde tropfenweise während 40 min. zu einer gerührten Lösung von 1,56 g (8,8 mMol) 3,4-Dimethoxy-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid in 200 ml Methanol gegeben, das im Eis/Wasserbad auf 0° abgekühlt worden war. Nach 20 min. wurden 1,46 g (9,6 mMol) Piperonylamin zugegeben und das Gemisch bei Zimmertemperatur während 3 h gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde dann zur nahen Trockene eingengt, mit Äther versetzt und das erhaltene Gemisch wurde filtriert und ergab 3,47 g Produkt. Umkristallisieren aus Methanol ergab die gewünschte Verbindung vom Smp. 180–182°.

Analyse für C₂₀H₂₅N₅O₄S₃
Berechnet: C, 48,46, H, 5,08, N, 14,13
Gefunden (korr. für 0,38% H₂O):
C, 48,92, H, 4,88, N, 14,52.

Beispiel 84

3-Amino-4-{2-[(6-dimethylaminomethyl-2-pyridyl)methylthio]äthylamino}-1,2,5-thiadiazol-1-oxid

A. 6-(N,N-Dimethylcarbonyl)-2-carbomethoxy-pyridin

Eine Lösung von 22,8 g (0,13 Mol) 6-Carbomethoxy-2-picolinsäure in 80 ml Thionylchlorid wurde bei einer Ölbadtemperatur von 100° während 3 h erhitzt. Die Lösung wurde im Vakuum eingengt und der Rückstand in 200 ml Dioxan gelöst und dann tropfenweise zu einer Lösung von 70 g Dimethylamin in Dioxan gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde während 2 h gerührt und dann bei 4° über Nacht stehen gelassen, filtriert und im Vakuum eingengt. Der Rückstand wurde in Toluol gelöst, mit Methylcyclohexan verdünnt und filtriert und ergab 20,7 g der gewünschten Verbindung vom Smp. 90–92°.

Analyse für C₁₀H₁₂N₂O₃

Berechnet: C, 57,68, H, 5,81, N, 13,46

Gefunden: C, 57,64, H, 5,85, N, 13,77.

B. 6-Dimethylaminomethyl-2-hydroxymethylpyridin

5 Eine Lösung von 20,3 g (97,5 mMol) 6-(N,N-Dimethylcarbonyl)-2-carbomethoxy-pyridin (hergestellt in Schritt A) in 200 ml Tetrahydrofuran wurde zu einer Suspension von 9,6 g (0,25 Mol) Lithiumaluminiumhydrid in 500 ml Tetrahydrofuran gegeben. Das Gemisch wurde gerührt und unter 10 Stickstoff auf Rückflusstemperatur erhitzt und nach 3 h bei Zimmertemperatur über Nacht stehen gelassen. Das Gemisch wurde mit einer gesättigten wässrigen Lösung von Na₂SO₄ zersetzt, filtriert, getrocknet und im Vakuum eingengt. Der Rückstand wurde auf 275 g Aluminiumoxid gegeben und mit 15 Methylchlorid eluiert. Die entsprechenden Fraktionen wurden vereinigt und eingedampft und ergaben 5,2 g der gewünschten Verbindung.

Das NMR-Spektrum (60 MHz) in CDCl₃ ergab die folgenden Resonanzen δ: 7,38 (m, 3H), 4,75 (s, 2H), 3,58 (s, 2H), 2,27 (s, 6H).

C. 2-[(6-Dimethylaminomethyl-2-pyridyl)methylthio]äthylamin

3,58 (31,5 mMol) Cysteamin-hydrochlorid und 5,0 g (30,1 mMol) 6-Dimethylaminomethyl-2-hydroxymethyl-pyridin 25 (hergestellt in Schritt B) wurden in 50 ml 48% Bromwasserstoffsäure gelöst und die Lösung während 12 h auf Rückflusstemperatur erhitzt und dann bei Zimmertemperatur während 8 h stehen gelassen. Das Reaktionsgemisch wurde im Vakuum auf das halbe Volumen eingedampft, mit 40% wässriger 30 NaOH basisch gemacht und mit mehreren Portionen Methylchlorid extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit einem kleinen Teil Wasser und gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, getrocknet und im Vakuum eingedampft, wobei 3,14 g der gewünschten Verbindung erhalten 35 wurden.

Das NMR-Spektrum (60 MHz) in CDCl₃ ergab die folgenden Resonanzen δ: 7,5 (m, 3H), 3,83 (s, 2H), 3,56 (s, 2H), 2,7 (m, 4H), 2,28 (s, 6H).

D. 3-Amino-4-{2-[(6-dimethylaminomethyl-2-pyridyl)methylthio]äthylamino}-1,2,5-thiadiazol-1-oxid

50 Eine Mischung von 3-Amino-4-methoxy-1,2,5-thiadiazol-1-oxid (1,77 g; 0,012 mol) und 2-[(6-Dimethylaminomethyl-2-pyridyl)methylthio]äthylamin (2,71 g; 0,012 mol) (hergestellt gemäss Stufe C) in 60 ml Methanol wurde bei 45 Raumtemperatur während 1,75 h gerührt und das Lösungsmittel wurde unter reduziertem Druck entfernt. Das rohe Öl wurde zweimal durch Flash-Chromatographie auf 70 g Silicagel (230–400 mesh) gereinigt, wobei zur Elution ein Gradient von Methylchlorid/methanol mit 0,5% NH₄OH verwendet wurde. Die geeigneten Fraktionen wurden vereinigt und eingedampft, wobei 1,285 g (31,5%) der Titelverbindung in Form eines spröden Schaums erhalten wurden.

Analyse für C₁₃H₂₀N₆OS₂:

	C	H	N	S
Berechnet	48,86	5,92	24,69	18,83
Gefunden	48,58	6,23	24,00	18,28

(korr. für 0,84% H₂O)

Beispiel 85

3-{2-[(5-Hydroxymethyl-1H-imidazol-4-yl)methylthio]äthylamino}-4-methylamino-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid

2-[(5-Hydroxymethyl-1H-imidazol-4-yl)methylthio]äthylamin, hergestellt nach dem Verfahren gemäss dem belgischen Patent 843 840, wird mit 3,4-Dimethoxy-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid umgesetzt und das resultierende 3-{2-[(5-Hydroxymethyl-1H-imidazol-4-yl)methylthio]äthylamino}-4-methoxy-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid wird mit einem

Überschuss an Methylamin behandelt, gemäss dem im Beispiel 2 beschriebenen Verfahren, wobei die Titelverbindung erhalten wird.

Beispiel 86

Das allgemeine Verfahren des Beispiels 85 wird wiederholt unter Ausnahme, dass anstelle von 2-[(5-Hydroxymethyl-1H-imidazol-4-yl)methylthio]äthylamin eine der nachfolgend angeführten Verbindungen verwendet wird:

2-[(5-Bromo-1H-imidazol-4-yl)methylthio]äthylamin,
2-[Imidazol-4-yl)methylthio]äthylamin,
2-[Imidazol-2-yl)methylthio]äthylamin,
2-[(1-Methyl-imidazol-2-yl)methylthio]äthylamin,
2-[(2-Methyl-1H-imidazol-4-yl)methylthio]äthylamin,
2-[(1-Methyl-imidazol-4-yl)methylthio]äthylamin,
2-[(1,5-Dimethyl-imidazol-4-yl)methylthio]äthylamin,
2-[(5-Chlor-1-methyl-imidazol-4-yl)methylthio]äthylamin,
2-[(5-Trifluormethyl-1H-imidazol-4-yl)methylthio]äthylamin,
2-[(5-Äthyl-1H-imidazol-4-yl)methylthio]äthylamin,
2-[(2-Amino-1H-imidazol-4-yl)methylthio]äthylamin.

Jede dieser Verbindungen kann nach einem allgemeinen Verfahren, das im Belgischen Patent Nr. 779 775 beschrieben ist, hergestellt werden. Aus den oben genannten Verbindungen werden folgende Verbindungen erhalten:

3-[2-[5-Brom-1H-imidazol-4-yl)methylthio]äthylamin]-4-methylamino-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid,
3-[2-[Imidazol-4-yl)methylthio]äthylamino]methylamino-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid,
3-[2-[Imidazol-2-yl)methylthio]äthylamino]-4-methylamino-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid,
3-[2-[(1-Methyl-imidazol-2-yl)methylthio]äthylamino]-4-methylamino-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid,
3-[2-[2-Methyl-1H-imidazol-4-yl)methylthio]äthylamino]-4-methylamino-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid,
3-[2-[(1-Methyl-imidazol-4-yl)methylthio]äthylamino]-4-methylamino-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid,
3-[2-[(1,5-Dimethyl-imidazol-4-yl)methylthio]äthylamino]-4-methylamino-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid,
3-[2-[(5-Chlor-1-methyl-imidazol-4-yl)methylthio]äthylamino]-4-methylamino-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid,
3-[2-[5-Trifluormethyl-1H-imidazol-4-yl)methylthio]äthylamino]-4-methylamino-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid,
3-[2-[(5-Äthyl-1H-imidazol-4-yl)methylthio]äthylamino]-4-methylamino-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid,
3-[2-[(2-Amino-1H-imidazol-4-yl)methylthio]äthylamino]-4-methylamino-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid.

Beispiel 87

3-[4-[(2-Guanidino-1H-imidazol-4-yl)butylamino]-4-methylamino-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid

Eine methanolische Suspension von 3,4-Dimethoxy-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid wird nacheinander mit einer äquimolaren Menge von 4-[2-Guanidino-1H-imidazol-4-yl]butylamin (hergestellt nach dem Belgischen Patent Nr. 866 156) umgesetzt, wobei ein Überschuss von Methylamin gemäss der allgemeinen Vorschrift des Beispiels 2 verwendet wird, wobei die Titelverbindung erhalten wird.

Beispiel 88

3-[2-[(5-Methyl-1H-imidazol-4-yl)methylthio]äthylamino]-4-(2-propynyl)amino-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid

Es wird eine methanolische Suspension von 3,4-Dimethoxy-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid mit einer äquivalenten Menge von 2-Propynylamin umgesetzt und das erhaltene 3-Methoxy-4-propynylamino-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid wird mit einem Äquivalent von 2-[(5-Methyl-1H-imidazol-4-yl)methylthio]äthylamin umgesetzt, wobei die Titelverbin-

dung erhalten wird, die identisch mit dem Produkt von Beispiel 1 ist.

Beispiel 89

5 3-[2-[(5-Methyl-1H-imidazol-4-yl)methylthio]äthylamino]-4-methylamino-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid

Wenn eine Lösung von 3-Methylamino-4-(2-mercaptoäthyl)-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid (hergestellt gemäss Beispiel 17, Stufe A) mit 4-Chlormethyl-5-methylimidazolhydrochlorid in Gegenwart einer starken Base umgesetzt wird, entsteht die Titelverbindung, die identisch ist mit dem Produkt von Beispiel 2.

Beispiel 90

15 3-[2-[(5-Dimethylaminomethyl-2-furyl)methoxy]äthylamino]-4-methylamino-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid

Bei der Umsetzung von 3,4-Dimethoxy-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid mit einem Äquivalent von 2-[(5-Dimethylaminomethyl-2-furyl)methoxy]äthylamin (hergestellt nach der US-Patentschrift Nr. 4 128 658) mit einem Überschuss an Methylamin entsteht die Titelverbindung.

Beispiel 91

25 3-[2-[(5-Dimethylaminomethyl-2-furyl)methylthio]äthylamino]-4-äthylamino-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid

Die Reaktion der methanolischen Suspension von 3,4-Dimethoxy-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid mit einem Äquivalent Äthylamin und die anschliessende Reaktion des resultierenden 3-Methoxy-4-äthylamino-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid mit einem Äquivalent von 2-[(5-Dimethylaminomethyl-2-furyl)methylthio]äthylamin ergibt die Titelverbindung, welche identisch ist mit dem Produkt gemäss Beispiel 7.

Beispiel 92

35 3-[2-[(5-Dimethylaminomethyl-2-furyl)methylthio]äthylamino]-4-methylamino-1,2,5-thiadiazol-1-oxid

Die Reaktion der methanolischen Suspension von 3,4-Dimethoxy-1,2,5-thiadiazol-1-oxid (hergestellt gemäss Beispiel 4, Stufe A) mit einem Äquivalent Methylamin und anschliessender Behandlung des resultierenden 3-Methoxy-4-methylamino-1,2,5-thiadiazol-1-oxid mit einem Äquivalent von 2-[(5-Dimethylaminomethyl-2-furyl)methylthio]äthylamin ergibt die Titelverbindung, welche identisch ist mit dem Produkt, hergestellt gemäss Beispiel 13.

Beispiel 93

45 3-[3-[(5-Dimethylaminomethyl-2-furyl)methylthio]propylamino]-4-äthylamino-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid

Bei der Umsetzung von 1-Phthalimido-3-[(5-dimethylaminomethyl-2-furyl)methylthio]propan (hergestellt gemäss dem Verfahren, das in der Belgischen Patentschrift Nr. 857 388 beschrieben ist) mit Hydrazin und anschliessender Reaktion des substituierten Propylamins gemäss dem allgemeinen Verfahren von Beispiel 7 wird die Titelverbindung erhalten.

Beispiel 94

Bei der Wiederholung des allgemeinen Verfahrens des Beispiels 19, mit der Ausnahme, dass anstelle von Dimethylamin eine Verbindung aus der Gruppe Thiomorpholin, Piperazin, N-Acetylpiperazin, N-Methylpiperazin, Hexamethylenimin und Homopiperazin verwendet wird, erhält man dabei die entsprechenden Produkte aus der Gruppe
3-[2-[(5-Dimethylaminomethyl-2-furyl)methylthio]äthylamino]-4-(4-thiomorpholinyl)-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid,
3-[2-[(5-Dimethylaminomethyl-2-furyl)methylthio]äthylamino]-4-(1-piperazinyl)-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid,
3-[2-[(5-Dimethylaminomethyl-2-furyl)methylthio]äthyl-

amino} -4- (4-acetyl -1- piperaziny) -1,2,5- thiadiazol -1,1-dioxid,
 3-2-[(5-Dimethylaminomethyl -2- furyl)methylthio]äthylamino} -4- (4-methyl -1- piperaziny) -1,2,5- thiadiazol -1,1-dioxid,
 3-2-[(5-Dimethylaminomethyl -2- furyl)methylthio]äthylamino} -4- (1-hexamethylenimino) -1,2,5- thiadiazol -1,1- dioxid und
 3-2-[(5-Dimethylaminomethyl -2- furyl)methylthio]äthylamino} -4- (1-homopiperaziny) -1,2,5- thiadiazol -1,1-dioxid.

Beispiel 95

Bei der Wiederholung des Beispiels 8, wobei man anstelle des 2-Propynylamins eine Verbindung der folgenden Gruppe verwendet: Cyclobutylamin, Aminomethylcyclobutan, Äthanolamin, 2-Methylthioäthylamin, 2,2,2-Trifluoräthylamin, 2-Fluoräthylamin, Äthylendiamin, 2-Methylaminoäthylamin, 2-Dimethylaminoäthylamin, 1,1-Dimethylhydrazin, Cyanamid, 3-Aminopropionitril, Guanidin und Methylguanidin, erhält man dabei die entsprechende Verbindung der nachstehend aufgeführten Gruppe:

3-(Cyclobutylamino) -4-{2-[(5-dimethylaminomethyl -2- furyl)methylthio]äthylamino} -1,2,5- thiadiazol -1,1- dioxid,
 3-[(Cyclobutyl)methylamino] -4-{2-[(5-dimethylaminomethyl -2- furyl)methylthio]äthylamino} -1,2,5- thiadiazol -1,1- dioxid,
 3-2-[(5-Dimethylaminomethyl -2- furyl)methylthio]äthylamino} -4- (2-hydroxyäthylamino) -1,2,5- thiadiazol -1,1- dioxid,
 3-2-[(5-Dimethylaminomethyl -2- furyl)methylthio]äthylamino} -4- (2-methylthioäthylamino) -1,2,5- thiadiazol -1,1- dioxid,
 3-2-[(5-Dimethylaminomethyl -2- furyl)methylthio]äthylamino} -4- (2,2,2-trifluoräthylamino) -1,2,5- thiadiazol -1,1- dioxid,
 3-2-[(5-Dimethylaminomethyl -2- furyl)methylthio]äthylamino} -4- (2-fluoräthylamino) -1,2,5- thiadiazol -1,1- dioxid,
 3-(2-Aminoäthylamino) -4-{2-[(5-dimethylaminomethyl -2- furyl)methylthio]äthylamino} -1,2,5- thiadiazol -1,1- dioxid,
 3-2-[(5-Dimethylaminomethyl -2- furyl)methylthio]äthylamino} -4- (2-methylaminoäthylamino) -1,2,5- thiadiazol -1,1- dioxid,
 3-2-[(5-Dimethylaminomethyl -2- furyl)methylthio]äthylamino} -4- (2-dimethylaminoäthylamino) -1,2,5- thiadiazol -1,1- dioxid,
 3-2-[(5-Dimethylaminomethyl -2- furyl)methylthio]äthylamino} -4- (2,2-dimethylhydrazino) -1,2,5- thiadiazol -1,1- dioxid,
 3-Cyanoamino -4-{2-[(5-dimethylaminomethyl -2- furyl)methylthio]äthylamino} -1,2,5- thiadiazol -1,1- dioxid,
 3-(3-Cyanopropylamino) -4-{2-[(5-dimethylaminomethyl -2- furyl)methylthio]äthylamino} -1,2,5- thiadiazol -1,1- dioxid,
 3-2-[(5-Dimethylaminomethyl -2- furyl)methylthio]äthylamino} -4- guanidino -1,2,5- thiadiazol -1,1- dioxid,
 3-2-[(5-Dimethylaminomethyl -2- furyl)methylthio]äthylamino} -4- (N'-methyl)guanidino -1,2,5- thiadiazol -1,1- dioxid.

Beispiel 96

3-(2,3-Dihydroxypropylamino) -4-{2-[(2-guanidinothiazol -4- yl)methylthio]äthylamino} -1,2,5- thiadiazol -1,1-dioxid

Bei der Umsetzung einer methanolischen Lösung von 2-[(2-Guanidinothiazol -4- yl)methylthio]äthylamin mit 3,4-Dimethoxy -1,2,5- thiadiazol -1,1- dioxid gemäss dem Beispiel von Beispiel 31 und anschliessender Reaktion des resultierenden 3-Methoxy -4-{2-[(2-guanidinothiazol -4- yl)methylthio]äthylamino} -1,2,5- thiadiazol -1,1- dioxid mit 3-Amino -1,2- propanol wird die Titelverbindung erhalten.

Beispiel 97

3-Methylamino -4-{2-[(thiazol -2- yl)methylthio]äthylamino} -1,2,5- thiadiazol -1,1-dioxid

Bei der Umsetzung einer methanolischen Lösung von 2-[(Thiazol -2- yl)methylthio]äthylamin (hergestellt gemäss dem Verfahren, das in der US-Patentschrift 3 950 333 beschrieben ist) mit 3,4-Dimethoxy -1,2,5- thiadiazol -1,1- dioxid und anschliessender Reaktion des resultierenden 3-Methoxy -4-{2-[(thiazol -2- yl)methylthio]äthylamino} -1,2,5- thiadiazol -1,1- dioxid mit Methylamin gemäss dem allgemeinen Verfahren, wie in Beispiel 20 beschrieben, wird die Titelverbindung erhalten.

Beispiel 98

Bei der Umsetzung von 2-Chlormethyl -4- methylthiazol (hergestellt durch Reaktion von Thionylchlorid mit 2-Hydroxymethyl -4- methylthiazol, welches seinerseits hergestellt wurde durch das Verfahren gemäss J. Chem. Soc. (Suppl. Issue No. 1), S. 106-111 (1966) oder Acta Chem. Scand., 20, 2649 (1966) mit Cysteaminhydrochlorid mit etwa zwei Äquivalenten einer starken Base, wie zum Beispiel Natriummethoxid und das resultierende Amin wird anschliessend mit 3,4-Dimethoxy -1,2,5- thiadiazol -1,1- dioxid behandelt, wobei 3-Methoxy -4-{2-[(4- methylthiazol -2- yl)methylthio]äthylamino} -1,2,5- thiadiazol -1,1- dioxid erhalten wird. Die letztgenannte Verbindung wird mit Methylamin umgesetzt gemäss dem allgemeinen Verfahren von Beispiel 20. Dabei wird 3-Methylamino -4-{2-[(4- methylthiazol -2- yl)methylthio]äthylamino} -1,2,5- thiadiazol -1,1- dioxid.

Bei der Wiederholung des oben beschriebenen Verfahrens mit Ausnahme, dass anstelle von 2-Chlormethyl -4- methylthiazol die äquimolare Menge des Chlormethylthiazols verwendet wird, das hergestellt wird durch Umsetzung von Thionylchlorid mit

2-Amino -4- hydroxymethylthiazol¹,
 2-Hydroxymethyl -4,5- dimethylthiazol²,
 4-Hydroxymethyl -2- methylthiazol³,
 4-Hydroxymethyl -2- chlorthiazol⁴,
 5-Hydroxymethyl -2- methylthiazol⁵,
 5-Hydroxymethyl -4- methylthiazol⁶,
 4-Hydroxymethylthiazol⁷ und
 4-Dimethylaminomethyl -2- hydroxymethylthiazol⁸.

Dabei werden die folgenden entsprechenden Produkte erhalten:

3-2-[(2-Aminothiazol -4- yl)methylthio]äthylamino} -4-methylamino -1,2,5- thiadiazol -1,1- dioxid,
 3-2-[(4,5-Dimethylthiazol -2- yl)methylthio]äthylamino} -4-methylamino -1,2,5- thiadiazol -1,1- dioxid,
 3-2-[(2-Methylthiazol -4- yl)methylthio]äthylamino} -4-methylamino -1,2,5- thiadiazol -1,1- dioxid,
 3-2-[(2-Chlorthiazol -4- yl)methylthio]äthylamino} -4-methylamino -1,2,5- thiadiazol -1,1- dioxid,
 3-2-[(2-Methylthiazol -5- yl)methylthio]äthylamino} -4-methylamino -1,2,5- thiadiazol -1,1- dioxid,
 3-2-[(4-Methylthiazol -5- yl)methylthio]äthylamino} -4-methylamino -1,2,5- thiadiazol -1,1- dioxid,
 3-2-[(Thiazol -4- yl)methylthio]äthylamino} -4- methylamino -1,2,5- thiadiazol -1,1- dioxid und
 3-2-[(4-Dimethylaminomethylthiazol -2- yl)methylthio]äthylamino} -4- methylamino -1,2,5- thiadiazol -1,1- dioxid.

Die oben erwähnten Ausgangsverbindungen werden gemäss den Verfahren hergestellt, die in den folgenden Publikationen beschrieben sind:

(1) J. Am. Chem. Soc., 68, 2155 (1946) 61 55) (2) Helv. Chim. Acta, 31, 652 (1948);
 (3) und (5) Zh. Obshch. Khim., 32, 570 (1962) [C.A., 58, 2525 b (1963)];

(4) Rev. Roumaine Chim., 10, 897 (1965) [C.A., 64, 816 b (1966)];

(6) J. Am. Chem. Soc., 67, 400 (1945);

(7) Zh. Obshch. Khim., 27, 726 (1957) [C.A., 51, 16 436 h (1957)];

(8) Es wird eine äthanolische Lösung von Dimethylamin mit 2-Brom-4-chlormethylthiazol umgesetzt, hergestellt gemäss dem oben angeführten Literaturzitat (4). Das erhaltene 2-Brom-4-dimethylaminomethylthiazol wird mit einer starken Base und Formaldehyd gemäss dem allgemeinen Verfahren, das in Acta Chem. Scand., 20, 2649 (1966), beschrieben ist, wobei das gewünschte 4-Dimethylaminomethyl-2-hydroxymethyl-thiazol erhalten wird.

Beispiel 99

3-{3-[(2-Dimethylaminomethyl-4-thiazolyl)methylthio]propylamino}-4-methylamino-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid

Bei der Reaktion von 2-Dimethylaminomethyl-4-hydroxymethylthiazol (hergestellt gemäss Beispiel 23, Stufe D) mit 3-Mercaptopropylaminhydrochlorid (hergestellt gemäss Verfahren, das in J. Org. Chem., 27, 2846 (1962) beschrieben ist) in wässriger Bromwasserstoffsäure (48%). Das resultierende Amin wird allmählich mit 3,4-Dimethoxy-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid und überschüssigem Methylamin behandelt, wie dies im allgemeinen Verfahren von Beispiel 20 beschrieben ist, wobei die Titelverbindung erhalten wird.

Beispiel 100

3-{2-[(2-Guanidinothiazol-4-yl)methylthio]propylamino}-4-amino-1,2,5-thiadiazol-1-oxid

Bei der Umsetzung von 2-[(Guanidinothiazol-4-yl)methylthio]propylamin mit 3,4-Dimethoxy-1,2,5-thiadiazol-1-oxid (hergestellt gemäss Beispiel 4, Stufe A) und anschliessender Umsetzung des resultierenden 3-{2-[(2-Guanidinothiazol-4-yl)methylthio]propylamino}-4-methoxy-1,2,5-thiadiazol-1-dioxid mit überschüssigem Ammoniak gemäss dem Verfahren von Beispiel 24 wird die Titelverbindung erhalten.

Beispiel 101

3-{2-[(2-Guanidinothiazol-4-yl)methylthio]äthylamino}-4-methylamino-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid

Es wird eine methanolische Suspension von 3,4-Dimethoxy-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid mit einem Äquivalent Methylamin umgesetzt. Die Reaktion des erhaltenen 3-Methoxy-4-methylamino-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid mit einem Äquivalent von 2-[(2-Guanidinothiazol-4-yl)methylthio]äthylamin ergibt die Titelverbindung, welche identisch ist mit dem Produkt, das in Beispiel 31 erhalten wird.

Beispiel 102

3-{2-[(2-Guanidinothiazol-4-yl)methylthio]äthylamino}-4-methylamino-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid

Bei der Umsetzung von 3-Methylamino-4-(2-mercaptoäthyl)-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid (hergestellt gemäss Beispiel 17, Stufe A) mit 4-Chlormethyl-2-guanidinothiazolhydrochlorid und einer starken Base wird die Titelverbindung erhalten, welche identisch mit dem Produkt gemäss Beispiel 20 ist.

Beispiel 103

3-{2-[(2-Guanidinothiazol-4-yl)methylthio]äthylamino}-4-hydroxy-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid

Bei der Umsetzung von 3,4-Dimethoxy-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid mit einem Äquivalent von 2-[(2-Guanidinothiazol-4-yl)methylthio]äthylamin und anschliessender Reaktion des resultierenden 3-{2-[(2-Guanidinothiazol-4-yl)methylthio]äthylamino}-4-methoxy-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid mit Natriumhydroxid gemäss dem Verfahren, das in Beispiel

12, Stufe B beschrieben ist, wird die Titelverbindung erhalten.

Beispiel 104

3-{2-[(2-Dimethylaminomethyl-4-thiazolyl)methylthio]-äthylamino}-4-methylamino-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid

Die Umsetzung einer methanolischen Suspension von 3,4-Dimethoxy-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid mit einem Äquivalent Methylamin und anschliessender Behandlung des erhaltenen 3-Methoxy-4-methylamino-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid mit einem Äquivalent von 2-[(2-Dimethylaminomethyl-4-thiazolyl)methylthio]äthylamin (hergestellt gemäss Beispiel 22, Stufe E) ergibt die Titelverbindung, welche identisch ist mit dem Produkt, das gemäss Beispiel 22 erhalten wird.

Beispiel 105

3-{2-[(2-Dimethylaminomethyl-4-thiazolyl)methylthio]äthylamino}-4-methylamino-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid

Die Umsetzung von 3-Methylamino-4-(2-mercaptoäthyl)-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid (hergestellt gemäss Beispiel 17, Stufe A) mit ungefähr einem Äquivalent von 2-Dimethylaminomethyl-4-hydroxymethylthiazol (hergestellt gemäss Beispiel 23, Stufe D) in konzentrierter Salzsäure, wobei die Lösung anschliessend basisch gemacht wird und die Verbindung, welche die Titelverbindung ist, aufgearbeitet wird. Sie ist identisch mit dem Produkt, das gemäss Beispiel 22 hergestellt wird.

Beispiel 106

3-{2-[(2-Dimethylaminomethyl-4-thiazolyl)methylthio]äthylamino}-4-methoxy-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid

(hergestellt gemäss dem Verfahren, das in Beispiel 22, Stufe F, beschrieben ist) mit Natriumhydroxid, gemäss dem Verfahren, das in Beispiel 12, Stufe B beschrieben ist, wird die Titelverbindung erhalten.

Beispiel 107

3-Amino-4-{2-[(2-Dimethylaminomethyl-4-thiazolyl)methylthio]äthylamino}-1,2,5-thiadiazol-1-oxid

Bei der Umsetzung einer methanolischen Lösung von 3-{2-[(2-Dimethylaminomethyl-4-thiazolyl)methylthio]äthylamino}-4-methoxy-1,2,5-thiadiazol-1,1-oxid (hergestellt aus 3,4-Dimethoxy-1,2,5-thiadiazol-1-oxid durch das allgemeine Verfahren, das in Beispiel 23, Stufe F beschrieben ist) mit wasserfreiem Ammoniak gemäss dem allgemeinen Verfahren, das in Beispiel 24 beschrieben ist, wird die Titelverbindung erhalten.

Beispiel 108

3-{2-[(2-Dimethylaminomethyl-4-thiazolyl)methylthio]-äthylamino}-4-methylamino-1,2,5-thiadiazol-1-oxid

Umsetzung von 3-Methylamino-4-(2-mercaptoäthyl)-1,2,5-thiadiazol-1-oxid (hergestellt durch Reaktion von 3,4-Dimethoxy-1,2,5-thiadiazol-1-oxid mit 2-Aminoäthanthiol und Methylamin gemäss dem Verfahren, das in Beispiel 17, Stufe A beschrieben ist) mit ungefähr einem Äquivalent von 2-Dimethylaminomethyl-4-hydroxymethylthiazol (hergestellt gemäss Beispiel 23, Stufe D) ergibt die Titelverbindung.

Beispiel 109

3-Amino-4-[4-(2-guanidinothiazol-4-yl)butylamino]-1,2,5-thiadiazol-1-oxid

Wenn eine methanolische Lösung von 3,4-Dimethoxy-1,2,5-thiadiazol-1-oxid nacheinander mit 4-(2-Guanidinothiazol-4-yl)butylamin versetzt wird (hergestellt gemäss dem Verfahren, das in der US-Patentschrift Nr. 4 165 377 beschrieben ist) und mit Überschuss von wasserfreiem Ammo-

niak gemäss dem allgemeinen Verfahren, das in Beispiel 24 beschrieben ist, umgesetzt, wird die Titelverbindung erhalten.

Beispiel 110

3-[2-[(3-Chlor-2-pyridyl)methylthio]äthylamino]-4-methylamino-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid

Bei der Umsetzung einer methanolischen Lösung von 3,4-Dimethoxy-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid nacheinander mit 2-[(3-chlor-2-pyridyl)methylthio]äthylamin (hergestellt gemäss dem Verfahren, das in der US-Patentschrift 4 024 260 beschrieben ist) und Methylamin gemäss dem allgemeinen Verfahren des Beispiels 27 wird die Titelverbindung erhalten.

Beispiel 111

3-[2-[(6-Dimethylaminomethyl-2-pyridyl)methylthio]äthylamino]-4-methylamino-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid

Bei der Behandlung einer methanolischen Lösung von 3,4-Dimethoxy-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid nacheinander mit einer äquimolaren Menge von 2-[(6-Dimethylaminomethyl-2-pyridyl)methylthio]äthylamin (hergestellt gemäss Beispiel 84, Stufe C) und einem Überschuss von Methylamin wird die Titelverbindung erhalten.

Beispiel 112

Das allgemeine Verfahren des Beispiels 27 wird wiederholt, wobei jedoch das verwendete 2-[(2-Pyridyl)methylthio]äthylamin durch eine der folgenden Verbindungen ersetzt wird:

2-[(3-Brom-2-pyridyl)methylthio]äthylamin,
2-[(3-Cyano-2-pyridyl)methylthio]äthylamin,
2-[(3-Hydroxy-2-pyridyl)methylthio]äthylamin,
2-[(3-Methoxy-2-pyridyl)methylthio]äthylamin,
2-[(3-Äthoxy-2-pyridyl)methylthio]äthylamin,
2-[(3-Methyl-2-pyridyl)methylthio]äthylamin und
2-[(3-Amino-2-pyridyl)methylthio]äthylamin (hergestellt gemäss den allgemeinen Verfahren, die in den Belgischen Patentschriften 779 775, 804 144 und 844 504), wobei die folgenden entsprechenden Verbindungen erhalten werden:
3-[2-[(3-Brom-2-pyridyl)methylthio]äthylamino]-4-methylamino-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid,
3-[2-[(3-Hydroxy-2-pyridyl)methylthio]äthylamino]-4-methylamino-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid,
3-[2-[(3-Methoxy-2-pyridyl)methylthio]äthylamino]-4-methylamino-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid,
3-[2-[(3-Ethoxy-2-pyridyl)methylthio]äthylamino]-4-methylamino-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid,
3-[2-[(3-Methyl-2-pyridyl)methylthio]äthylamino]-4-methylamino-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid und
3-[2-[(3-Amino-2-pyridyl)methylthio]äthylamino]-4-methylamino-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid.

Beispiel 113

3-[2-[(3-Chlor-2-pyridyl)methylthio]äthylamino]-4-[2-[(5-Dimethylaminomethyl-2-furyl)methylthio]äthylamino]-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid

Wenn eine methanolische Lösung von 3,4-Dimethoxy-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid nacheinander mit 2-[(5-Dimethylaminomethyl-2-furyl)methylthio]äthylamin und 2-[(3-Chlor-2-pyridyl)methylthio]äthylamin behandelt wird, erhält man die Titelverbindung.

Beispiel 114

3-[2-[(6-Dimethylaminomethyl-2-pyridyl)methylthio]äthylamino]-4-methylamino-1,2,5-thiadiazol-1-oxid

Bei der Umsetzung einer methanolischen Lösung von 3,4-Dimethoxy-1,2,5-thiadiazol-1-oxid (erhalten gemäss Beispiel 4, Stufe A) nacheinander mit einer äquimolaren Menge von 2-[(6-Dimethylaminomethyl-2-pyridyl)methyl-

thio]äthylamin (hergestellt gemäss Beispiel 84, Stufe C) und einem Überschuss von Methylamin wird die Titelverbindung erhalten.

Beispiel 115

3-[2-[(5-Dimethylaminomethyl-2-furyl)methylthio]äthylamino]-4-[2-[(4-methyl-1,2,5-oxadiazol-3-yl)methylthio]äthylamino]-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid

Bei der Umsetzung einer methanolischen Lösung von 3,4-Dimethoxy-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid mit 2-[(4-Methyl-1,2,5-oxadiazol-3-yl)methylthio]äthylamin (hergestellt gemäss Beispiel 28, Stufe B) und 2-[(5-Dimethylaminomethyl-2-furyl)methylthio]äthylamin, wird die Titelverbindung erhalten.

Beispiel 116

3-[2-[(2-Dimethylamino-1,3,4-oxadiazol-5-yl)methylthio]äthylamino]-4-methylamino-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid

Wenn 2-Dimethylamino-5-äthoxycarbonyl-1,3,4-oxadiazol (hergestellt gemäss dem Verfahren, das in Org. Magn. Resonance, 6, 144 (1974) beschrieben ist) hydrolysiert und anschliessend mit Boran reduziert wird, wie dies in Beispiel 28, Stufe A, beschrieben ist und anschliessend mit Cysteamin, gemäss dem Verfahren, das in Beispiel 29, Stufe A beschrieben ist, erhält man 2-[(2-Dimethylamino-1,3,4-oxadiazol-5-yl)methylthio]äthylamin.

Bei der Reaktion des oben erwähnten Amins mit einer äquimolaren Menge von 3,4-Dimethoxy-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid und anschliessender Umsetzung mit 3-[2-[(2-Dimethylamino-1,3,4-oxadiazol-5-yl)methylthio]äthylamino]-4-methoxy-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid mit einem Überschuss von Methylamin erhält man die Titelverbindung.

Beispiel 117

3-[2-[(3-[Dimethylaminomethyl]phenyl)methylthio]äthylamino]-4-amino-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid

Wenn eine methanolische Suspension von 3,4-Dimethoxy-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid nacheinander mit einer äquimolaren Menge von 2-[(3-[Dimethylaminomethyl]phenyl)methylthio]äthylamin (hergestellt gemäss dem Verfahren, wie im belgischen Patent 867 106 beschrieben) mit einem Überschuss von Ammoniak gemäss dem allgemeinen Verfahren, das in Beispiel 24 beschrieben ist, behandelt wird, erhält man die Titelverbindung.

Beispiel 118

3-[3-[3-(Dimethylaminomethyl)phenoxy]propylamino]-4-amino-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid

Wenn eine methanolische Suspension von 3,4-Dimethoxy-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid nacheinander mit einer äquimolaren Menge von 3-[3-(Dimethylaminomethyl)phenoxy]propylamin (hergestellt gemäss dem Verfahren, das im belgischen Patent 867 106 beschrieben ist) und einem Überschuss von Ammoniak gemäss dem allgemeinen Verfahren, das in Beispiel 24 beschrieben ist, behandelt wird, erhält man die Titelverbindung.

Beispiel 119

3-[2-[(5-Dimethylaminomethyl-2-thienyl)methylthio]äthylamino]-4-äthylamino-1,2,5-thiadiazol-1-oxid

Wenn eine Lösung von 3,4-Dimethoxy-1,2,5-thiadiazol-1-oxid (hergestellt gemäss Beispiel 4, Stufe A) nacheinander mit einer äquimolaren Menge von 2-[(5-Dimethylaminomethyl-2-thienyl)methylthio]äthylamin und einem Überschuss von Äthylamin gemäss dem Verfahren, das in Beispiel 13 beschrieben wird, umgesetzt wird, erhält man die Titelverbindung.

Beispiel 120

3-[2-[(5-Dimethylaminomethyl-2-thienyl)methylthio]äthyl-

amino} -4-{2-[(4-methyl-1,2,5-oxadiazol-3-yl)methylthio]äthylamino}-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid

Bei der Umsetzung einer Suspension von 3,4-Dimethoxy-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid mit einer äquimolaren Menge von 2-[(5-Dimethylaminomethyl-2-thienyl)methylthio]äthylamin und anschliessender Reaktion des resultierenden 3-{2-[(5-Dimethylaminomethyl-2-thienyl)-methylthio]äthylamino}-4-methoxy-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid mit 2-[(4-Methyl-1,2,5-oxadiazol-3-yl)-methylthio]äthylamin (hergestellt gemäss Beispiel 28, Stufe B) erhält man die Titelverbindung.

Beispiel 121

3-{4-[(2-Guanidino-4-oxazolyl)butylamino]-4-methylamino}-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid

Bei der Umsetzung von 3,4-Dimethoxy-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid mit einer äquimolaren Menge von 4-[(2-Guanidino-4-oxazolyl)butylamin (hergestellt gemäss dem Verfahren, das im belgischen Patent 866 155 beschrieben ist) und der Reaktion des resultierenden 3-{4-[(2-Guanidino-4-oxazolyl)butylamino]-4-methoxy-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid mit Methylamin, erhält man die Titelverbindung.

Beispiel 122

3-{2-[(2-(2-Amino-5-oxazolyl)äthylthio)äthylamino]-4-methylamino}-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid

Wird eine äquimolare Menge von 3,4-Dimethoxy-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid und 2-{2-(2-Amino-5-oxazolyl)äthylthio}äthylamin (hergestellt gemäss dem US-Patent Nr. 3 950 353) umgesetzt und anschliessend das resultierende 3-{2-[(2-(2-Amino-5-oxazolyl)äthylthio)äthylamino]-4-methoxy-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid mit einem Überschuss von Methylamin behandelt, erhält man die Titelverbindung.

Beispiel 123

3-{2-[3-Isoxazolylmethylthio]äthylamino}-4-methylamino-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid

Wird eine methanolische Suspension von 3,4-Dimethoxy-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid mit einem Äquivalent von 2-[3-Isoxazolylmethylthio]äthylamin (hergestellt gemäss dem Verfahren, das in der US-Patentschrift 3 950 353 beschrieben ist) und anschliessend das erhaltene 3-{2-[3-Isoxazolylmethylthio]äthylamino}-4-methoxy-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid mit einem Überschuss von Methylamin behandelt, erhält man die Titelverbindung.

Beispiel 124

Das allgemeine Verfahren gemäss Beispiel 123 wird wiederholt mit der Ausnahme, dass anstelle von 2-[3-Isoxazolylmethylthio]äthylamin eine äquimolare Menge von den nachstehenden angeführten Verbindungen verwendet wird:

2-[(5-Methyl-3-isoxazolyl)methylthio]äthylamin,
2-[(3,5-Dimethyl-4-isoxazolyl)methylthio]äthylamin und
2-[(2-(5-Methyl-4-isoxazolyl)äthylthio)äthylamin

(jede dieser Verbindungen kann gemäss dem allgemeinen Verfahren, das in der US-Patentschrift 3 950 353 beschrieben ist, hergestellt werden) und es werden dabei folgende entsprechende Verbindungen erhalten:

3-{2-[(5-Methyl-3-isoxazolyl)methylthio]äthylamino}-4-methylamino-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid,
3-{2-[(3,5-Dimethyl-4-isoxazolyl)methylthio]äthylamino}-4-methylamino-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid und
3-{2-[(2-(5-Dimethyl-4-isoxazolyl)äthylthio)äthylamino]-4-methylamino}-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid.

Beispiel 125

3-{2-[(5-Dimethylaminomethyl-2-furyl)methylthio]äthylamino}-4-{2-[3-isoxazolylmethylthio]äthylamino}-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid

Bei der Umsetzung einer methanolischen Suspension von 3,4-Dimethoxy-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid und einem Äquivalent von 2-[(5-Dimethylaminomethyl-2-furyl)methylthio]äthylamin gemäss dem Verfahren, wie in Beispiel 12, Stufe A, beschrieben, und anschliessender Behandlung mit einem Äquivalent von 2-[(3-Isoxazolylmethylthio]äthylamin wird die Titelverbindung erhalten.

Beispiel 126

3-{2-[3-Isothiazolylmethylthio]äthylamino}-4-methylamino-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid

Die Reaktion einer methanolischen Suspension von 3,4-Dimethoxy-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid mit einem Äquivalent von 2-[3-Isothiazolylmethylthio]äthylamin (hergestellt gemäss dem Verfahren, das in der US-Patentschrift 3 950 353 beschrieben ist) und die anschliessende Behandlung des erhaltenen 3-{2-[3-Isothiazolylmethylthio]äthylamino}-4-methoxy-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid mit einem Überschuss an Methylamin führt zur Titelverbindung.

Beispiel 127

Das allgemeine Verfahren gemäss Beispiel 126 wird wiederholt, wobei 2-[3-Isothiazolylmethylthio]äthylamin ersetzt wird durch 2-[(3-Methyl-4-isothiazolyl)methylthio]äthylamin, 2-[(4-Brom-3-methyl-5-isothiazolyl)methylthio]äthylamin bzw. 2-[(3-Methyl-5-isothiazolyl)methylthio]äthylamin (hergestellt gemäss dem allgemeinen Verfahren, das in der US-Patentschrift 3 450 353 und in J. Chem. Soc., 2032 (1963) beschrieben ist), wobei

3-{2-[(3-Methyl-4-isothiazolyl)methylthio]äthylamino}-4-methylamino-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid,
3-{2-[(4-Brom-3-methyl-5-isothiazolyl)methylthio]äthylamino}-4-methylamino-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid bzw.
3-{2-[(3-Methyl-5-isothiazolyl)methylthio]äthylamino}-4-methylamino-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid erhalten wird.

Beispiel 128

3-{2-[(5-Dimethylaminomethyl-2-furyl)methylthio]äthylamino}-4-{2-[3-isothiazolylmethylthio]äthylamino}-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid

Bei der Umsetzung einer methanolischen Suspension von 3,4-Dimethoxy-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid und einem Äquivalent von 2-[(5-Dimethylaminomethyl-2-furyl)methylthio]äthylamin gemäss dem Verfahren, wie es im Beispiel 12, Stufe A beschrieben ist und anschliessender Behandlung von 3-{2-[(5-Dimethylaminomethyl-2-furyl)methylthio]äthylamino}-4-methoxy-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid mit einem Äquivalent von 2-[3-Isothiazolylmethylthio]äthylamin wird die Titelverbindung erhalten.

Beispiel 129

3-{2-[(2-Amino-1,3,4-thiadiazol-5-yl)methylthio]äthylamino}-4-methylamino-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid

Die Reaktion von 3,4-Dimethoxy-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid mit einem Äquivalent von 2-[(2-Amino-1,3,4-thiadiazol-5-yl)methylthio]äthylamin (hergestellt gemäss dem Verfahren, das in der US-Patentschrift 3 950 353 beschrieben ist) und die Behandlung des erhaltenen 3-{2-[(2-Amino-1,3,4-thiadiazol-5-yl)methylthio]äthylamino}-4-methoxy-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid mit Methylamin führt zur Titelverbindung.

Beispiel 130

Das allgemeine Verfahren gemäss Beispiel 126 wird wiederholt, wobei das verwendete 2-[(2-Amino-1,3,4-thiadiazol

-5-yl)methylthio]äthylamin ersetzt wird durch eine äquimolare Menge von 3-[1,2,4-Thiadiazol-3-ylthio]propylamin, 2-[(1,2,3-Thiadiazol-4-yl)methylthio]äthylamin, 2-[(3-Hydroxy-1,2,5-thiadiazol-4-yl)methylthio]äthylamin bzw. 2-[(3-Amino-1,2,5-thiadiazol-4-yl)methylthio]äthylamin (hergestellt gemäss dem allgemeinen Verfahren, wie im US-Patent 3 950 353, J. Am. Chem. Soc., 86, 2861 (1964) und J. Org. Chem., 28, 1491 (1963) beschrieben) führt zu den Verbindungen:

3-{3-[1,2,4-Thiadiazol-3-ylthio]propylamino}-4-methylamino-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid,
 3-{2-[1,2,3-Thiadiazol-4-yl)methylthio]äthylamino}-4-methylamino-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid,
 3-{2-[(3-Hydroxy-1,2,5-thiadiazol-4-yl)methylthio]äthylamino}-4-methylamino-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid bzw.
 3-{2-[(3-Amino-1,2,5-thiadiazol-4-yl)methylthio]äthylamino}-4-methylamino-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid.

Beispiel 131

3-{2-[(5-Dimethylaminomethyl-2-furyl)methylthio]äthylamino}-4-{2-[(3-hydroxy-1,2,5-thiadiazol-4-yl)methylthio]äthylamino}-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid

Bei der Reaktion einer methanolischen Suspension von 3,4-Dimethoxy-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid mit einer äquimolaren Menge von 2-[(5-Dimethylaminomethyl-2-furyl)methylthio]äthylamin gemäss dem in Beispiel 12, Stufe A beschriebenen Verfahren und einer äquimolaren Menge von 2-[(3-Hydroxy-1,2,5-thiadiazol-4-yl)methylthio]äthylamin wird die Titelverbindung erhalten.

Beispiel 132

3-{2-[(2-Amino-1,2,4-triazol-4-yl)methylthio]äthylamino}-4-methylamino-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid

Die Reaktion von 3,4-Dimethoxy-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid mit einem Äquivalent von 2-[(2-Amino-1,2,4-triazol-5-yl)methylthio]äthylamin (hergestellt gemäss dem allgemeinen Verfahren, das in der US-Patentschrift 3 950 353 beschrieben ist) und einem Überschuss von Methylamin gemäss dem allgemeinen Verfahren, wie im Beispiel 2 beschrieben, führt zur Titelverbindung.

Beispiel 133

Das allgemeine Verfahren gemäss Beispiel 132 wird wiederholt mit der Ausnahme, dass 2-[(2-Amino-1,2,4-triazol-5-yl)methylthio]äthylamin durch eine äquimolare Menge von einer der folgenden Verbindungen ersetzt wird:

2-[(4-Methyl-1,2,4-triazol-3-yl)methylthio]äthylamin,
 2-[(5-Methyl-1,2,3-triazol-4-yl)methylthio]äthylamin bzw.
 2-[(1,2,4-Triazol-3-yl)methylthio]äthylamin (hergestellt gemäss dem allgemeinen Verfahren, wie in der US-Patentschrift 3 950 353 beschrieben). Dabei werden 3-{2-[(4-Methyl-1,2,4-triazol-3-yl)methylthio]äthylamino}-4-methylamino-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid, 3-{2-[(5-Methyl-1,2,3-triazol-4-yl)methylthio]äthylamino}-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid erhalten.

Beispiel 134

3-{2-[(5-Dimethylaminomethyl-2-furyl)methylthio]äthylamino}-4-{2-[(5-methyl-1,2,3-triazol-4-yl)methylthio]äthylamino}-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid

Bei der Reaktion einer methanolischen Suspension von 3,4-Dimethoxy-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid mit einer äquimolaren Menge von 2-[(5-Dimethylaminomethyl-2-furyl)methylthio]äthylamin gemäss dem Verfahren, wie im Beispiel 12, Stufe A beschrieben, wird eine äquimolare Menge von 2-[(5-Methyl-1,2,3-triazol-4-yl)methylthio]äthylamin der Titelverbindung erhalten.

Beispiel 135

3-{2-[(2-Dimethylaminomethyl-4-thiazolyl)methylthio]äthylamino}-4-dimethylamino-1,2,5-thiadiazol-1-oxid

Bei der Reaktion einer Lösung von 3,4-Dimethoxy-1,2,5-thiadiazol-1-oxid (hergestellt gemäss Beispiel 4, Stufe A) mit einem Äquivalent von 2-[(2-Dimethylaminomethyl-4-thiazolyl)methylthio]äthylamin (hergestellt gemäss Beispiel 22, Stufe E) und umsetzungsergebendem 3-{2-[(2-Dimethylaminomethyl-4-thiazolyl)methylthio]äthylamino}-4-methoxy-1,2,5-thiadiazol-1-oxid mit einem Überschuss von Dimethylamin gemäss dem Verfahren, wie im Beispiel 19 beschrieben, wird die Titelverbindung erhalten.

Beispiel 136

Das allgemeine Verfahren des Beispiels 135 wird wiederholt, mit der Ausnahme, dass das dort verwendete Dimethylamin hier ersetzt wird durch Pyrrolidine, Piperidine, Morpholine, Thiomorpholine, Piperazine, N-Acetylpiperazine, N-Methylpiperazine, Hexamethylenimine bzw. Homopiperazine. Dabei wird erhalten:

3-{2-[(2-Dimethylaminomethyl-4-thiazolyl)methylthio]äthylamino}-4-(pyrrolidinyl)-1,2,5-thiadiazol-1-oxid,
 3-{2-[(2-Dimethylaminomethyl-4-thiazolyl)methylthio]äthylamino}-4-(1-piperidinyl)-1,2,5-thiadiazol-1-oxid,
 3-{2-[(2-Dimethylaminomethyl-4-thiazolyl)methylthio]äthylamino}-4-(morpholinyl)-1,2,5-thiadiazol-1-oxid,
 3-{2-[(2-Dimethylaminomethyl-4-thiazolyl)methylthio]äthylamino}-4-(4-thiomorpholinyl)-1,2,5-thiadiazol-1-oxid,
 3-{2-[(2-Dimethylaminomethyl-4-thiazolyl)methylthio]äthylamino}-4-(1-piperazinyl)-1,2,5-thiadiazol-1-oxid,
 3-{2-[(2-Dimethylaminomethyl-4-thiazolyl)methylthio]äthylamino}-4-(4-acetyl-1-piperazinyl)-1,2,5-thiadiazol-1-oxid,
 3-{2-[(2-Dimethylaminomethyl-4-thiazolyl)methylthio]äthylamino}-4-(4-methyl-1-piperazinyl)-1,2,5-thiadiazol-1-oxid,
 3-{2-[(2-Dimethylaminomethyl-4-thiazolyl)methylthio]äthylamino}-4-(1-hexamethylenimino)-1,2,5-thiadiazol-1-oxid bzw.
 3-{2-[(2-Dimethylaminomethyl-4-thiazolyl)methylthio]äthylamino}-4-(1-homopiperazinyl)-1,2,5-thiadiazol-1-oxid.

Beispiel 137

3-Amino-4-{2-[(6-dimethylaminomethyl-2-pyridyl)methylthio]äthylamino}-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid

Bei der aufeinander folgenden Behandlung einer methanolischen Lösung von 3,4-Dimethoxy-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid mit einer äquimolaren Menge von 2-[(6-Dimethylaminomethyl-2-pyridyl)methylthio]äthylamin (hergestellt gemäss Beispiel 84, Stufe C) und einem Überschuss an Ammoniak wird die Titelverbindung erhalten.

Beispiel 138

3-{2-[(5-Guanidino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)methylthio]äthylamino}-4-methylamino-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid

Bei einer aufeinander folgenden Behandlung einer methanolischen Lösung von 3,4-Dimethoxy-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid mit einer äquimolaren Menge von 2-[(5-Guanidino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)methylthio]äthylamin (hergestellt gemäss dem Verfahren, das in der publizierten europäischen Patentanmeldung 6679 beschrieben ist) und einem Überschuss an Methylamin wird die Titelverbindung erhalten.

Beispiel 139

3-Amino-4-{2-[(5-guanidino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)methylthio]äthylamino}-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid

Bei der aufeinander folgenden Behandlung einer methanolischen Lösung von 3,4-Dimethoxy -1,2,5- thiadiazol -1,1-dioxid mit einer äquimolaren Menge von 2-[(5-Guanidino -1,2,4-thiadiazol -3- yl)methylthio]äthylamin und einem Überschuss an Ammoniak wird die Titelverbindung erhalten.

Beispiel 140

3-Amino -4- {2-[(5-guanidino -1,2,4- thiadiazol -3- yl)methylthio]äthylamino} -1,2,5- thiadiazol -1- oxid

Bei der aufeinander folgenden Behandlung einer methanolischen Lösung von 3,4-Dimethoxy -1,2,5- thiadiazol -1- oxid mit einer äquimolaren Menge von 2-[(5-Guanidino -1,2,4- thiadiazol -3- yl)methylthio]äthylamin und einem Überschuss Ammoniak wird die Titelverbindung erhalten.

Beispiel 141

3-{2-[(5-Guanidino -1,2,4- oxadiazol -3- yl)methylthio]äthylamino} -4- methylamino -1,2,5- thiadiazol -1,1- dioxid

Bei der aufeinander folgenden Behandlung einer methanolischen Lösung von 3,4-Dimethoxy -1,2,5- thiadiazol -1,1-dioxid mit einer äquimolaren Menge von 2-[(5-Guanidino-1-2,4-oxadiazol -3- yl)methylthio]äthylamin (hergestellt gemäss dem Verfahren, das in der publizierten europäischen Patentanmeldung 6286 beschrieben ist) und einem Überschuss an Methylamin wird die Titelverbindung erhalten.

Beispiel 142

3-Amino -4- {2-[(5-guanidino -1,2,4- oxadiazol -3- yl)methylthio]äthylamino} -1,2,5- thiadiazol -1,1- dioxid

Bei der aufeinander folgenden Behandlung einer methanolischen Lösung von 3,4-Dimethoxy -1,2,5- thiadiazol -1,1-dioxid mit einer äquimolaren Menge von 2-[(5-Guanidino -1,2,4- oxadiazol -3- yl)methylthio]äthylamin und einem Überschuss an Ammoniak wird die Titelverbindung erhalten.

Beispiel 143

3-Amino -4- {2-[(5-Guanidino -1,2,4- oxadiazol -3- yl)methylthio]äthylamino} -1,2,5- thiadiazol -1- oxid

Bei der aufeinander folgenden Behandlung einer methanolischen Lösung von 3,4-Dimethoxy -1,2,5- thiadiazol -1- oxid mit einer äquimolaren Menge von 2-[(5-Guanidino -1,2,4- oxadiazol -3- yl)methylthio]äthylamin und einem Überschuss an Ammoniak wird die Titelverbindung erhalten.

Beispiel 144

Das allgemeine Verfahren gemäss Beispiel 80 wird wiederholt, wobei das verwendete 3-(3-Piperidinomethylphenoxy)propylamin ersetzt wird durch eine äquimolare Menge von 3-(3-Pyrrolidinomethylphenoxy)propylamin, 3-[3-(4-Methylpiperidino)methylphenoxy]propylamin, 3-(3-Homopiperidinomethylphenoxy)propylamin, 3-(3-Morpholinomethylphenoxy)propylamin¹ bzw. 3-[3-(N-Methylpiperazino)methylphenoxy]propylamin², und dabei wird produziert:

3-Methylamino -4- [3-(3-pyrrolidinomethylphenoxy)propylamino] -1,2,5- thiadiazol -1,1- dioxid, Smp. 156–157 °C,

3-Methylamino -4- [3-(3- (4-methylpiperidino)methylphenoxy)propylamino] -1,2,5- thiadiazol -1,1- dioxid, Smp. 186–189 °C,

3-Methylamino -4- [3-(3-homopiperidinomethylphenoxy)propylamino] -1,2,5- thiadiazol -1,1- dioxid, Smp. 174–176 °C, als Hydrochlorid,

3-Methylamino -4-4 [3-(3-morpholinomethylphenoxy)propylamino] -1,2,5- thiadiazol -1,1- dioxid, Smp. 162–163 °C bzw.

3-Methylamino -4- [3-(3-(N-methylpiperazino)methylphenoxy)propylamino] -1,2,5- thiadiazol -1,1- dioxid.

Die oben erwähnten Ausgangsstoffe (1) und (2) werden

durch Hydrolyse einer Mischung von N-[3-(3-Formylphenoxy)propyl]phthalimid und dem entsprechenden Morpholin oder N-Methylpiperazin über 10% Palladium/Carbon-Katalysator und anschliessender Entfernung der Phthalimid- Schutzgruppe mit Hydrazin hergestellt. Die anderen Ausgangsstoffe werden gemäss den Verfahren hergestellt, die in der publizierten UK-Patentanmeldung 2 023 133 beschrieben sind.

Beispiel 145

Das allgemeine Verfahren des Beispiels 81 wird wiederholt, mit der Ausnahme, dass das verwendete 3-(3-Piperidinomethylphenoxy)propylamin ersetzt wird durch eine äquimolare Menge von:

15 3-[3-Pyrrolidinomethylphenoxy]propylamin,
3-[3-(4-Methylpiperidino)methylphenoxy]propylamin,

3-(3-Homopiperidinomethylphenoxy)propylamin,

3-(3-Morpholinomethylphenoxy)propylamin bzw.

3-[3-(N-Methylpiperazino)methylphenoxy]propylamin,

20 und dabei werden erhalten:

3-Amino -4- [3-(3-pyrrolidinomethylphenoxy)propylamino] -1,2,5- thiadiazol -1- oxid, Smp. 168–170 °C (Zers.),

3-Amino -4- [3-[3-(4-methylpiperidino)methylphenoxy]propylamino] -1,2,5- thiadiazol -1- oxid, Smp. 157–159 °C,

25 3-Amino -4- [3-(3-homopiperidinomethylphenoxy)propylamino] -1,2,5- thiadiazol -1- oxid, Smp. 167–169 °C,

3-Amino -4- [3-(3-morpholinomethylphenoxy)propylamino] -1,2,5- thiadiazol -1- oxid bzw.

3-Amino -4- [3-[3-(N-methylpiperazino)methylphenoxy]-

30 propylamino] -1,2,5- thiadiazol -1- oxid, Smp. 139–143 °C.

Beispiel 146

Das allgemeine Verfahren des Beispiels 82 wird wiederholt, mit der Ausnahme, dass das verwendete 3-(3-Piperidinomethylphenoxy)propylamin ersetzt wird durch eine äquimolare Menge von:

35 3-(3-Pyrrolidinomethylphenoxy)propylamin,

3-[3-(4-Methylpiperidino)methylphenoxy]propylamin,

3-(3-Homopiperidinomethylphenoxy)propylamin,

40 3-(3-Morpholinomethylphenoxy)propylamin bzw.

3-[3-(N-Methylpiperazino)methylphenoxy]propylamin;

dabei wird

3-Amino -4- [3-(3-pyrrolidinomethylphenoxy)propylamino] -1,2,5- thiadiazol -1,1- dioxid, Smp. 160–163 °C (Zers.),

45 3-Amino -4- [3-[3-(4-methylpiperidino)methylphenoxy]propylamino] -1,2,5- thiadiazol -1,1- dioxid,

3-Amino -4- [3-(3-homopiperidinomethylphenoxy)propylamino] -1,2,5- thiadiazol -1,1- dioxid,

3-Amino -4- [3-(3-morpholinomethylphenoxy)propylamino] -1,2,5- thiadiazol -1,1- dioxid, Smp. 172–174 °C (Zers.)

50 bzw.

3-Amino -4- [3-[3-(N-methylpiperazino)methylphenoxy]propylamino] -1,2,5- thiadiazol -1,1- dioxid.

Beispiel 147

Das allgemeine Verfahren des Beispiels 80 wird wiederholt, mit der Ausnahme, dass das verwendete Methylamin ersetzt wird durch eine äquimolare Menge von Äthylamin, Propylamin, n-Butylamin, Allylamin, 2-Propinylamin, Cyclopropylamin, Aminomethylcyclopropan, Äthanolamin, 2-Methoxyäthylamin, 2,2,2-Trifluoräthylamin, 2-Fluoräthylamin, Hydroxyamin, 3-Aminopropionitril, Benzylamin, 3-Methoxybenzylamin, 4-Methoxybenzylamin, 3,4-Dimethoxybenzylamin, Piperonylamin, 4-Chlorbenzylamin, 2-Aminomethylpyridin, 3-Aminomethylpyridin bzw. 4-Aminomethylpyridin, wobei erhalten wird:

3-Äthylamin -4- [3-(3-piperidinomethylphenoxy)propylamino] -1,2,5- thiadiazol -1,1- dioxid,

3-Propylamino -4- [3-(3-piperidinomethylphenoxy)propylamino] -1,2,5- thiadiazol -1,1- dioxid,
 3-Butylamino -4- [3-(3-piperidinomethylphenoxy)propylamino] -1,2,5- thiadiazol -1,1- dioxid,
 3-Allylamino -4- [3-(3-piperidinomethylphenoxy)propylamino] -1,2,5- thiadiazol -1,1- dioxid,
 3-(2-Propinyl)amino -4- [3-(3-piperidinomethylphenoxy)propylamino] -1,2,5- thiadiazol -1,1- dioxid,
 3-(Cyclopropylamino) -4- [3-(3-piperidinomethylphenoxy)propylamino] -1,2,5- thiadiazol -1,1- dioxid,
 3-[(Cyclopropyl)methylamino] -4- [3-(3-piperidinomethylphenoxy)propylamino] -1,2,5- thiadiazol -1,1- dioxid,
 3-(2-Hydroxyäthylamino) -4- [3-(3-piperidinomethylphenoxy)propylamino] -1,2,5- thiadiazol -1,1- dioxid,
 3-Methoxyäthylamino) -4- [3-(3-piperidinomethylphenoxy)propylamino] -1,2,5- thiadiazol -1,1- dioxid,
 3-(2,2,2-Trifluoräthylamino) -4- [3-(3-piperidinomethylphenoxy)propylamino] -1,2,5- thiadiazol -1,1- dioxid,
 3-(2-Fluoräthylamino) -4- [3-(3-piperidinomethylphenoxy)propylamino] -1,2,5- thiadiazol -1,1- dioxid,
 3-Hydroxyamino -4- [3-(3-piperidinomethylphenoxy)propylamino] -1,2,5- thiadiazol -1,1- dioxid,
 3-(3-Cyanopropylamino) -4- [3-(3-piperidinomethylphenoxy)propylamino] -1,2,5- thiadiazol -1,1- dioxid,
 3-Benzylamino -4- [3-(3-piperidinomethylphenoxy)propylamino] -1,2,5- thiadiazol -1,1- dioxid,
 3-(3-Methoxybenzylamino) -4- [3-(3-piperidinomethylphenoxy)propylamino] -1,2,5- thiadiazol -1,1- dioxid,
 3-(4-Methoxybenzylamino) -4- [3-(3-piperidinomethylphenoxy)propylamino] -1,2,5- thiadiazol -1,1- dioxid,
 3-(3,4-Dimethoxybenzylamino) -4- [3-(3-piperidinomethylphenoxy)propylamino] -1,2,5- thiadiazol -1,1- dioxid,
 3-(3,4-Methylendioxybenzylamino) -4- [3-(3-piperidinomethylphenoxy)propylamino] -1,2,5- thiadiazol -1,1- dioxid,
 3-(4-Chlorbenzylamino) -4- [3-(3-piperidinomethylphenoxy)propylamino] -1,2,5- thiadiazol -1,1- dioxid,
 3-[(2-Pyridyl)methylamino] -4- [3-(3-piperidinomethylphenoxy)propylamino] -1,2,5- thiadiazol -1,1- dioxid bzw.
 3-[(4-Pyridyl)methylamino] -4- [3-(3-piperidinomethylphenoxy)propylamino] -1,2,5- thiadiazol -1,1- dioxid

Beispiel 148

Die allgemeinen Verfahren des Beispiels 147 werden wiederholt, wobei anstelle des verwendeten 3,4-Dimethoxy -1,2,5- thiadiazol -1,1- dioxid eine äquimolare Menge von 3,4-Dimethoxy -1,2,5- thiadiazol -1- oxid verwendet wird, wobei die folgenden Verbindungen erhalten werden:

3-Äthylamino -4- [3-(3-piperidinomethylphenoxy)propylamino] -1,2,5- thiadiazol -1- oxid,
 3-Propylamino -4- [3-(3-piperidinomethylphenoxy)propylamino] -1,2,5- thiadiazol -1- oxid,
 3-Butylamino -4- [3-(3-piperidinomethylphenoxy)propylamino] -1,2,5- thiadiazol -1- oxid,
 3-Allylamino -4- [3-(3-piperidinomethylphenoxy)propylamino] -1,2,5- thiadiazol -1- oxid,
 3-(2-Propinyl)amino -4- [3-(3-piperidinomethylphenoxy)propylamino] -1,2,5- thiadiazol -1- oxid,
 3-(Cyclopropylamino) -4- [3-(3-piperidinomethylphenoxy)propylamino] -1,2,5- thiadiazol -1- oxid,
 3-[(Cyclopropyl)methylamino] -4- [3-(3-piperidinomethylphenoxy)propylamino] -1,2,5- thiadiazol -1- oxid,
 3-(2-Hydroxyäthylamino) -4- [3-(3-piperidinomethylphenoxy)propylamino] -1,2,5- thiadiazol -1- oxid,
 3-(2-Methoxyäthylamino) -4- [3-(3-piperidinomethylphenoxy)propylamino] -1,2,5- thiadiazol -1- oxid,
 3-(2,2,2-Trifluoräthylamino) -4- [3-(3-piperidinomethylphenoxy)propylamino] -1,2,5- thiadiazol -1- oxid,

oxy)propylamino] -1,2,5- thiadiazol -1- oxid,
 3-(2-Fluoräthylamino) -4- [3-(3-piperidinomethylphenoxy)propylamino] -1,2,5- thiadiazol -1- oxid,
 3-Hydroxyamino -4- [3-(3-piperidinomethylphenoxy)propylamino] -1,2,5- thiadiazol -1- oxid,
 3-(3-Cyanopropylamino) -4- [3-(3-piperidinomethylphenoxy)propylamino] -1,2,5- thiadiazol -1- oxid,
 3-Benzylamino -4- [3-(3-piperidinomethylphenoxy)propylamino] -1,2,5- thiadiazol -1- oxid,
 3-(3-Methoxybenzylamino) -4- [3-(3-piperidinomethylphenoxy)propylamino] -1,2,5- thiadiazol -1- oxid,
 3-(4-Methoxybenzylamino) -4- [3-(3-piperidinomethylphenoxy)propylamino] -1,2,5- thiadiazol -1- oxid,
 3-(3,4-Dimethoxybenzylamino) -4- [3-(3-piperidinomethylphenoxy)propylamino] -1,2,5- thiadiazol -1- oxid,
 3-(3,4-Methylendioxybenzylamino) -4- [3-(3-piperidinomethylphenoxy)propylamino] -1,2,5- thiadiazol -1- oxid,
 3-(4-Chlorbenzylamino) -4- [3-(3-piperidinomethylphenoxy)propylamino] -1,2,5- thiadiazol -1- oxid,
 3-[(2-Pyridyl)methylamino] -4- [3-(3-piperidinomethylphenoxy)propylamino] -1,2,5- thiadiazol -1- oxid, Smp. 139,5–143 °C,
 3-[(3-Pyridyl)methylamino] -4- [3-(3-piperidinomethylphenoxy)propylamino] -1,2,5- thiadiazol -1- oxid und
 3-[(4-Pyridyl)methylamino] -4- [3-(3-piperidinomethylphenoxy)propylamino] -1,2,5- thiadiazol -1- oxid.

Beispiel 149

3-[(3-Pyridyl)methylamino] -4- [3-(3-piperidinomethylphenoxy)propylamino] -1,2,5- thiadiazol -1- oxid
 Eine Lösung von 3-(3-Piperidinomethylphenoxy)propylamin (aus dem Dihydrochlorid, 3,21 g; 10,0 mmol) in 30 ml Methanol wurde tropfenweise während einer Periode von 60 min. zu einer partiellen Lösung von 3,4-Dimethoxy -1,2,5- thiadiazol -1- oxid (1,62 g; 10,0 mmol), welche in einem Eiswasser-Bad auf 5–7 °C gekühlt wurde, zugegeben. Nach 3 h bei Zimmertemperatur wurde eine Lösung von 3-Aminomethylpyridin (1,14 g; 10,5 mmol) in 10 ml Methanol zugefügt und die Lösung wurde dann während 18 h gerührt. Die Reaktionslösung wurde unter reduziertem Druck eingedampft und der Rest wurde durch Flash-Chromatographie auf 100 g Silicagel (230–400 mesh) unter Verwendung von Methylchlorid-methanol-ammoniak chromatographiert. Die geeigneten Fraktionen wurden vereinigt, eingedampft und mit Acetonitril titriert, wobei 4,05 g des Produkts erhalten wurden. Durch Umkristallisation aus Isopropylalkohol wurde die Titelverbindung mit einem Schmelzpunkt von 139,5–143 °C erhalten.

50 Analyse für C₂₃H₃₀N₆O₂S:

	C	H	N	S
Berechnet	60,77	6,65	18,49	7,04
Gefunden	60,66	6,64	18,22	7,02

55

Beispiel 150

3-Amino -4- [3-(3-guanidinophenoxy)propylamino] -1,2,5- thiadiazol -1- oxid
 60 A) 2-[3-(3-Nitrophenoxy)propyl] -1H- isoindol -1,3(2H)- dion
 Eine partielle Suspension von m-Nitrophenol (6,0 g; 43,0 mmol), N-(3-Brompropyl)phthalimid (10,0 g; 37,0 mmol) und Kaliumcarbonat (0,8 g; 58,0 mmol) in 50 ml DMF wurde bei Zimmertemperatur während 70 h gerührt. Die Reaktionsmischung wurde mit 80 ml Wasser verdünnt und filtriert, wobei das Produkt erhalten wurde. Die Umkristallisation aus 2-Methoxyäthanol führte zu 9,15 g der Titelverbindung mit einem Schmelzpunkt von 149–152 °C.

Analyse für $C_{17}H_{14}N_2O_5$:

	C	H	N
Berechnet	62,57	4,32	8,59
Gefunden	62,49	4,30	8,71

B) 2-[3-(3-Aminophenoxy)propyl]-1H-isoindol-1,3(2H)-dion

Eine Suspension von 2-[3-(3-Nitrophenoxy)propyl]-1H-isoindol-1,3(2H)-dion (1,0 g; 3,1 mmol) (hergestellt gemäss Stufe A) und 10% Palladium-auf-Kohle (0,2 g) in 100 ml 2-Methoxyäthanol wurde hydriert in einer Parr-Apparatur bei Zimmertemperatur während 45 min. Die Reaktionsmischung wurde eingedampft und das Filtrat wurde bis zur Trockenheit eingedampft, wobei 0,91 g des Rohproduktes erhalten wurden.

Ein analytisches Beispiel wurde hergestellt durch Flash-Chromatographie auf Silicagel (230–400 mesh) unter Verwendung von Methylchloridmethanol. Die Umkristallisation aus absolutem Äthanol führte zur Titelverbindung mit dem Schmelzpunkt 157–162 °C.

Analyse für $C_{17}H_{16}N_2O_3$

	C	H	N
Berechnet	68,91	5,44	9,45
Gefunden	69,00	5,54	9,52

C) 2-[3-(3-Guanidinophenoxy)propyl]-1H-isoindol-1,3(2H)-dion

Eine Mischung des rohen 2-[3-(3-Aminophenoxy)propyl]-1H-isoindol-1,3(2H)-dion (13,27 g; 45,0 mmol) (hergestellt gemäss Stufe B), 50% rohes Cyanamid (7,9 ml) und 12N Salzsäure (3,78 ml; 45,0 mmol) in 39,4 ml absolutem Äthanol wurde unter Rückfluss während 2¹/₄ erhitzt. Zusätzlich wurde 7,9 ml des 50% wässrigen Cyanamids zugegeben und während 15 h erhitzt. Die Reaktionsmischung wurde eingedampft unter reduziertem Druck und der Rückstand wurde durch Flash-Chromatographie auf 120 g Silicagel (330–400 mesh) unter Verwendung von Methylchlorid-methanol chromatographiert. Die geeigneten Fraktionen wurden kombiniert, eingedampft und mit kaltem Acetonitril titriert, wobei 5,85 g des Produktes, erhalten wurden. Die Umkristallisation aus absolutem Äthanol ergab die Titelverbindung als Hydrochlorid mit dem Schmelzpunkt 185–187 °C.

Analyse für $C_{18}H_{18}N_4O_3 \cdot HCl$:

	C	H	N	Cl
Berechnet	57,68	5,11	14,95	9,46
Gefunden	57,65	5,55	15,08	9,16

D) 3-Amino-4-[3-(3-guanidinophenoxy)propylamino]-1,2,5-thiadiazol-1-oxid

Hydrazinhydrat (0,962 g; 19,76 mmol) wurde zu einer Suspension von 2-[3-(3-Guanidinophenoxy)propyl]-1H-isoindol-1,3(2H)-dionhydrochlorid (3,7 g; 9,9 mmol) (hergestellt gemäss Stufe C) in 37 ml von 95% Äthanol und die Mischung wurde bei Zimmertemperatur während 17 h gerührt und anschliessend wurde während 2 h auf 50 °C erhitzt (Ölbad-Temperatur). Das Äthanol wurde durch 37 ml Methanol ersetzt, 3-Amino-4-methoxy-1,2,5-thiadiazol-1-oxid (2,18 g; 14,81 mmol) wurde zugegeben und die resultierende Suspension wurde während 4 h auf 50 °C erhitzt. Die Reaktionsmischung wurde filtriert, zur Trockenheit abgestreift und der erhaltene Gummi wurde durch Flash-Chromatographie auf 120 g Silicagel (230–400 mesh) unter Verwendung von Methylchlorid (85): Methanol (15) als Elutionsmittel. Nachdem die geeigneten Fraktionen vereinigt wurden, wurde das halbfeste Produkt ein zweites Mal chromatographiert auf 70 g Silicagel (230–400 mesh), wobei zur Elution ein Methyl-

enchlorid-methanolgradient verwendet wurde. Das isolierte Produkt wurde aus Methanol/Aceton kristallisiert, und es wurden 0,27 g der 1,1 mol HCl enthaltenden Titelverbindung erhalten, Schmelzpunkt 207–209 °C (Zers.).

5

Analyse für $C_{12}H_{17}N_7SO_2 \cdot 1,1HCl$:

	C	H	N	Cl
Berechnet	39,66	5,02	26,98	10,73
Gefunden (korr. für 10 1,17% H ₂ O)	39,50	4,91	26,43	11,09

Beispiel 151

3-Amino-4-{2-[(5-piperidinomethyl-2-furyl)methylthio]äthylamino}-1,2,5-thiadiazol-1-oxid

15 A) 3-Amino-4-methoxy-1,2,5-thiadiazol-1-oxid

Eine 2,75N Lösung von Ammoniak (56,0 ml; 0,154 mmol) in Methanol wurde tropfenweise während 1 h der gut gerührten Lösung von 3,4-Dimethoxy-1,2,5-thiadiazol-1-oxid (24,3 g; 0,15 mol) in 725 ml Methanol bei 20 °C zugegeben. Die erhaltene Lösung wurde während 3 h bei Zimmertemperatur gerührt und dann auf ungefähr 125 ml unter reduziertem Druck eingedampft. Nach 16 h bei 0 °C wurde die Mischung filtriert, wobei 19,9 g Produkt erhalten wurden.

Ein analytisches Beispiel wurde hergestellt durch Umkristallisation aus Methanol, wobei die Titelverbindung mit einem Schmelzpunkt von 182–184 °C (Zers.) erhalten wurde.

Analyse für $C_9H_9N_3O_2S$:

	C	H	N	S
30 Berechnet	24,49	3,43	28,56	21,79
Gefunden	24,22	3,63	28,60	21,92

B) 3-Amino-4-{2-[(5-piperidinomethyl-2-furyl)methylthio]äthylamino}-1,2,5-thiadiazol-1-oxid

Eine Lösung von 2-[(5-Piperidinomethyl-2-furyl)methylthio]äthylamin (4,0 g; 15,7 mmol) (hergestellt gemäss den Verfahren, die im belgischen Patent 857 388 beschrieben [US-Patent 4 128 658]) in 125 ml Methanol wurde auf einmal zu einer gerührten Suspension von 3-Amino-4-methoxy-1,2,5-thiadiazol-1-oxid (2,31 g; 15,7 mmol) (hergestellt gemäss Stufe A) in 25 ml Methanol bei Zimmertemperatur gegeben. Nach 16 h Rühren wurde die Lösung unter reduziertem Druck eingedampft und der Rückstand wurde durch Flash-Chromatographie auf 100 g Silicagel (230–400 mesh) chromatographiert unter Verwendung von Methanol-acetonitril. Die geeigneten Fraktionen wurden vereinigt und eingedampft, wobei 3,71 g des Produktes erhalten wurden. Die Umkristallisation aus 95% wässrigem Äthanol mit Aktivkohlebehandlung führte zur Titelverbindung mit dem 50 Schmelzpunkt 161–163 °C.

Analyse für $C_{15}H_{23}N_5O_2S_2$:

	C	H	N	S
Berechnet	48,76	6,27	18,96	17,36
55 Gefunden	48,86	6,16	19,66	17,63

Beispiel 152

3-Amino-4-{2-[(5-methyl-1H-imidazol-4-yl)methylthio]äthylamino}-1,2,5-thiadiazol-1-oxid

Eine Mischung von 3-Amino-4-methoxy-1,2,5-thiadiazol-1-oxid (2,5 g; 17 mmol) und 2-[(5-Methyl-1H-imidazol-4-yl)methylthio]äthylamin (aus dem Dihydrochlorid, 4,15 g; 17 mmol) in 90 ml Methanol wurde bei Zimmertemperatur während 16 h gerührt und zur Trockenheit eingedampft. Das 65 Produkt wurde auf 100 g Silicagel aufgezogen und chromatographiert unter Verwendung eines Gradienten von Acetonitril-methanol zur Elution. Die geeigneten Fraktionen wurden vereinigt und eingedampft, wobei ein Gummi erhalten

wurde. Die rigorose Trocknung unter einem Hochvakuum ergab die Titelverbindung als amorphen, festen Stoff, welcher mit ca. 0,07 mol Isopropylalkoholäther ein Solvat bildete.

Analyse für $C_9H_{14}N_6OS_2$:

	C	H	N
Berechnet	37,75	4,93	29,35
Gefunden (korr. für 1,81% H_2O)	37,97	5,22	26,61

Beispiel 153

3-Amino-4-[3-(6-piperidinomethyl-2-pyridyloxy)propylamino]-1,2,5-thiadiazol-1-oxid

A) 2-Chlor-6-piperidinomethylpyridin

Zu 2-Chlor-2-methylpyridin (50,0 g, 0,392 mol) in 393 ml Tetrachlorkohlenstoff wurde N-Bromsuccinimid (87,2 g, 0,49 mol) und 1,0 g Benzoylperoxid beigelegt. Die Mischung wurde unter Rückfluss während 22 h gerührt, auf 10 °C gekühlt und filtriert. Das gekühlte Filtrat wurde dann langsam mit Piperidin behandelt (83,5 g, 0,98 mol) und während 18 h bei Zimmertemperatur gerührt. Nach der Entfernung des Piperidinhydrobromids durch Filtration wurde das Filtrat auf ungefähr das halbe Volumen konzentriert und mit 6N Salzsäure (65 ml) und 3N Salzsäure (40 ml) extrahiert. Die Säureextrakte wurden mit 40% Natriumhydroxid basisch gemacht und das Produkt wurde mit Methylenchlorid extrahiert. Das Lösungsmittel wurde abgedampft und der Rückstand wurde destilliert, wobei 41% eines farblosen Öls erhalten wurde, mit dem Siedepunkt 101–103 °C/0,45 mm Hg.

Analyse für $C_{11}H_{15}ClN_2$:

	C	H	N	Cl
Berechnet	62,71	7,18	13,29	16,82
Gefunden	61,71	7,31	13,63	17,20

B) N-[3-(6-Piperidinomethyl-2-pyridyloxy)propyl]-formamid

3-Aminopropanol (12,84 g, 0,171 mol) wurde zu einer Suspension von 50% Natriumhydrid in Mineralöl (7,96 g, 0,166 mol) in 180 ml von trockenem DMF gegeben und die Mischung wurde auf 80–83 °C gewärmt. Eine Lösung von 2-Chlor-6-piperidinomethylpyridin (34,0 g, 0,161 mol) (hergestellt gemäss Stufe A) in 180 ml von trockenem DMF wurde anschliessend tropfenweise zugegeben und anschliessend wurde die Temperatur während 3 h auf 125–128 °C angehoben, gefolgt von 17 h bei Raumtemperatur. Die ausgefallenen Salze wurden durch Filtration entfernt und das Lösungsmittel wurde unter Vakuum entfernt. Der ölige Rückstand wurde in Methylenchlorid gelöst, mit Wasser gewaschen, getrocknet und das Lösungsmittel abgedampft. Dieser Rückstand wurde in Acetonitril wieder aufgelöst und mit Skelly B extrahiert. Nach der Entfernung des Lösungsmittels wurde das rohe Öl gereinigt durch Flash-Chromatographie, auf 270 g Silicagel (230–400 mesh) unter Verwendung einer Gradienten-Elution von Methanol-methylenchlorid mit 0,5% NH_4OH . Die geeigneten Fraktionen wurden vereinigt und eingedampft und führten zur Titelverbindung als gelbes Öl, 21,63 g (48,4%).

C) 3-(6-Piperidinomethyl-2-pyridyloxy)propylamin

N-[3-(6-Piperidinomethyl-2-pyridyloxy)propyl]-formamid (19,6 g, 70,7 mmol) (hergestellt gemäss Stufe B) wurde zu einer Lösung von 85% Natriumhydroxid-Plättchen (18,63 g, 0,332 mol) aufgelöst in 180 ml Methanol und die Lösung wurde unter mässigem Rückfluss während 20 h erwärmt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum abgedampft und der partiell gereinigte Rückstand wurde durch Wiederauflösen in ungefähr 180 ml von 20% Methanol-methylenchlorid aufgelöst

und durch ein Bett von 38 g Silicagel durchtreten lassen. Das Silicagel wurde mit zusätzlich 120 ml des Eluats gewaschen und die vereinigten Filtrate wurden zu einem bernsteinfarbenen Öl eingedampft. Die letzte Reinigung wurde durch Flash-Chromatographie durchgeführt, auf 120 g Silicagel (230–400 mesh), unter Verwendung einer Gradienten-Elution von Methanol-methylenchlorid, das 0,5% NH_4OH enthält. Die Titelverbindung wurde als gelbes Öl erhalten, in 63% Ausbeute.

10

D) 3-Amino-4-[3-(6-piperidinomethyl-2-pyridyloxy)propylamino]-1,2,5-thiadiazol-1-oxid

Eine Mischung von 3-(6-Piperidinomethyl-2-pyridyloxy)propylamin (3,12 g, 11,9 mmol) (hergestellt gemäss Stufe C) und 3-Amino-4-methoxy-1,2,5-thiadiazol-1-oxid (1,75 g, 11,9 mmol) in 40 ml Methanol wurde bei Zimmertemperatur während 20 h gerührt und anschliessend zur Trockenheit eingedampft. Der Rückstand wurde flash-chromatographiert, auf 60 g Silicagel (230–400 mesh), unter Verwendung einer Gradienten-Elution von Methylenchlorid-methanol, das 0,5% NH_4OH enthält. Die geeigneten Fraktionen wurden vereinigt und zur Trockenheit eingedampft, wobei ein Feststoff erhalten wurde, der in Acetonitril aufgelöst wurde. Die Umkristallisation aus Acetonitril, das Methanol enthielt, ergab 1,24 g der Titelverbindung als weisser Feststoff, Schmelzpunkt 145–147 °C.

Analyse für $C_{16}H_{24}N_6O_2S$:

	C	H	N	S
30 Berechnet	52,73	6,64	23,06	8,80
Gefunden	52,75	6,50	23,23	9,06

Beispiel 154

3-Amino-4-[3-(6-dimethylaminomethyl-2-pyridyloxy)propylamino]-1,2,5-thiadiazol-1-oxid

Das allgemeine Verfahren des Beispiels 153 wurde wiederholt, mit der Ausnahme, dass das Piperidin, das in Stufe A verwendet wurde, durch einen Überschuss von Dimethylamingas ersetzt wurde. Nach der Flash-Chromatographie, der eine Umkristallisation aus Acetonitril, das Methanol enthielt, folgte, wurde die Titelverbindung erhalten, in einer Ausbeute von 44%, mit einem Schmelzpunkt von 141–144 °C.

Analyse für $C_{13}H_{20}N_6O_2S$:

	C	H	N	S
45 Berechnet	48,13	6,21	25,91	9,88
Gefunden	47,91	5,96	26,36	9,90

Beispiel 155

3-{2-[(5-Dimethylamino-2-furyl)methylthio]äthylamino}-4-(3-pyridyl)-methylamino-1,2,5-thiadiazol-1-oxid

Eine Lösung von 3-Aminomethylpyridin (2,02 g; 18,7 mmol) in 80 ml Methanol wurde tropfenweise während 40 min. zu einer partiellen Suspension von 3,4-Dimethoxy-1,2,5-thiadiazol-1-oxid (3,03 g; 18,7 mmol) in 150 ml Methanol zugegeben, gefolgt von einer Lösung von 2-[(5-Dimethylaminomethyl-2-furyl)methylthio]äthylamin (4,0 g; 18,7 mmol) in 30 ml Methanol. Die Reaktionsmischung wurde während 18 h bei Zimmertemperatur gerührt und das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde auf 500 g Silicagel (230–400 mesh) gegeben und durch Flash-Chromatographie gereinigt, wobei eine Gradienten-Elution von Acetonitril-Methanol verwendet wurde. Nach der Vereinigung der geeigneten Fraktionen wurde die Titelverbindung als bernsteinfarbiges Öl (4,25 g), das ein Mol Methanol enthielt, erhalten.

Analyse für $C_{18}H_{24}N_6O_2S_2 \cdot CH_3OH$

	C	H	N	S
Berechnet	50,42	6,23	18,57	14,17
Gefunden (korr. für 1,82% H_2O)	49,86	6,14	18,74	14,77

Beispiel 156

3-Amino-4-[2-[(2-furyl)methoxy]äthylamino]-1,2,5-thiadiazol-1-oxid

A) 2-[(2-Furyl)methoxy]äthylamin

50% Natriumhydrid in Mineralöl (4,8 g; 0,1 mol) wurde portionenweise zu einer kalten Lösung von Furfurylalkohol (9,8 g; 0,1 mol) in 100 ml DMF und nachdem die Wasserstoffentwicklung aufgehört hat, wurde eine Mischung von 2-Chloräthylaminhydrochlorid (11,6 g; 0,1 mol) und 50% Natriumhydrid/Mineralöl (4,8 g; 0,1 mol) in ca. 60 ml DMF in einem Guss zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde während 30 min. bei 0 °C gerührt und dann während 4 h bei 20 °C. Das DMF wurde unter Vakuum entfernt und der Rückstand wurde zwischen Methylenchlorid und Wasser verteilt. Die organische Phase wurde eingedampft, der Rückstand wurde in Acetonitril wieder aufgelöst und mit n-Pentan extrahiert. Die Entfernung des Acetonitrils gab ein dunkles Öl, welches durch präparative Hochdruck-Flüssigchromatographie gereinigt wurde [10µ-Porasil, mobile Phase: $CH_2Cl_2(100) : 2-PrOH(5,0) : NH_4OH(0,5)$]. Die geeigneten Fraktionen wurden vereinigt, wobei eine Ausbeute von 4,2 g (30%) der Titelverbindung erhalten wurde.

B) 3-Amino-4-[2-[(2-furyl)methoxy]äthylamin]-1,2,5-thiadiazol-1-oxid

Eine Mischung von 2-[(2-Furyl)methoxy]äthylamin (0,564 g; 4 mmol) hergestellt gemäss Stufe A und 3-Amino-4-methoxy-1,2,5-thiadiazol-1-oxid (0,589 g; 4 mmol) wurden bei Zimmertemperatur während 2,5 h gerührt und 16 h bei 0 °C stehengelassen. Die Reaktionsmischung wurde filtriert, wobei 0,525 g der Titelverbindung, mit dem Schmelzpunkt 178–179 °C, erhalten wurden.

Analyse für $C_9H_{12}N_4O_3S$:

	C	H	N
Berechnet	42,17	4,72	21,86
Gefunden	42,15	4,58	21,71

Beispiel 157

3-Amino-4-[2-[(5-dimethylaminomethyl-2-furyl)methoxy]äthylamino]-1,2,5-thiadiazol-1-oxid

A) N-[2-[(2-Furyl)methoxy]äthyl]phthalimid

2-[(2-Furyl)methoxy]äthylamin (3,2 g; 22,7 mmol) (hergestellt gemäss Beispiel 156, Stufe A) und Phthalsäureanhydrid (3,4 g; 23 mmol) wurden in 50 ml Toluol vereinigt und die Mischung wurde während 1,5 h in einer Flasche, die mit einer Dean-Stark-Falle ausgerüstet war, erwärmt. Die Mischung wurde zu einem Öl eingeeengt, welches durch präparative Hochdruckflüssigchromatographie gereinigt wurde auf Silica, unter Verwendung von Methylenchlorid als mobile Phase. Die geeigneten Fraktionen wurden eingeeengt, wobei 5,2 g der Titelverbindung als leicht gelbes Öl erhalten wurde.

B) N-[2-[(5-Dimethylaminomethyl-2-furyl)methoxy]äthyl]phthalimid

N,N-Dimethylmethylenimmoniumchlorid (1,4 g; 15 mmol) wurde einer Lösung von N-[2-[(2-Furyl)methoxy]äthyl]phthalimid (2,71 g; 10 mmol) (hergestellt gemäss Stufe A) beigegeben, in 30 ml Acetonitril und die Mischung wurde während 16 h bei Zimmertemperatur gerührt, gefolgt von 4,5 h, bei Rückfluss. Das Lösungsmittel wurde eingedampft und der Rückstand wurde zwischen Methylenchlorid

und Wasser verteilt und mit K_2CO_3 alkalisch gemacht. Die organische Phase wurde abgetrennt und eingedampft, wobei ein gelber Gummi entstand. Die präparative Hochdruck-Flüssigchromatographie auf Silica unter Verwendung von $CH_2Cl_2(100) : 2-PrOH(3) : NH_4OH(0,5)$ als mobile Phase ergab 2,6 g der Titelverbindung.

C) N-2-[(5-Dimethylaminomethyl-2-furyl)methoxy]äthylamin

10 Eine Lösung von N-[2-[(5-Dimethylaminomethyl-2-furyl)methoxy]äthyl]phthalimid (2,6 g; 7,92 mmol) (hergestellt gemäss Stufe B) in 25 ml absolutem Äthylalkohol wurde mit 0,5 ml Hydrazinhydrat behandelt und die Lösung wurde unter Rückfluss während 1,5 h geheizt. Die erhaltene Mischung wurde filtriert und das Lösungsmittel wurde abgedampft, wobei ca. 2,3 g eines Gummis erhalten wurden. Nach einer präparativen Hochdruck-Flüssigchromatographie auf SiO_2 unter Verwendung von $CH_2Cl_2(100) : 95\%EtOH(5) : NH_4OH(0,5)$ als mobile Phase wurde die Titelverbindung in reinem Zustand als gelbes Öl erhalten, mit einer Ausbeute von 1,26 g (80,2%).

D) 3-Amino-4-[2-[(5-dimethylaminomethyl-2-furyl)methoxy]äthylamino]-1,2,5-thiadiazol-1-oxid

25 N-2-[(5-Dimethylaminomethyl-2-furyl)methoxy]äthylamin (1,26 g; 6,36 mmol) (hergestellt gemäss Stufe C) und 3-Amino-4-methoxy-1,2,5-thiadiazol-1-oxid (0,94 g; 6,36 mmol) wurden vereinigt in 25 ml Methanol und die Mischung wurde während 20 h bei Zimmertemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde abgedampft und der amorphe Rückstand wurde durch präparative Hochdruck-Flüssigchromatographie auf Siliciumdioxid unter Verwendung von $CH_2Cl_2(100) : 95\% EtOH(10) : NH_4OH(0,5)$ als mobile Phase gereinigt. Die geeigneten Fraktionen wurden vereinigt und gereinigt, wobei 30 1,6% des Produkts erhalten wurden.

Das Produkt (1,4 g; 4,47 mmol) wurde in 20 ml heissem Methanol aufgelöst und mit Oxalsäure $\cdot 2H_2O$ (0,56 g; 4,44 mmol). Die Lösung wurde geimpft, 16 h bei 0 °C aufbewahrt, und die Titelverbindung wurde als Hydrogenoxalatsalz isoliert, Schmelzpunkt 132–134 °C.

Analyse für $C_{12}H_{19}N_5O_3S \cdot C_2H_2O_4$:

	C	H	N
Berechnet	41,68	5,25	17,36
45 Gefunden	41,73	5,42	17,38

Beispiel 158

3-[2-[(2-Guanidino-4-thiazoyl)methylthio]äthylamino]-4-(3-pyridyl)methylamino-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid

Eine Lösung von 2-[(2-Guanidinothiazol-4-yl)methylthio]äthylamin (von Dihydrochlorid, 7,0 g; 23 mmol) in 180 ml Methanol wurde tropfenweise zu einer partiellen Suspension von 3,4-Dimethoxy-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid (4,1 g; 23 mmol) in 400 ml Methanol, bei 8 °C zugefügt. Diesem folgte 3-Picolylamin (2,74 g; 25,3 mmol) und die Reaktionsmischung wurde 15 min. bei 8 °C gerührt und dann 20 h bei Zimmertemperatur. Die Reaktionslösung wurde eingedampft und der Rückstand wurde flash-chromatographiert auf 125 g Silicagel (230–400 mesh) unter Verwendung von $CN_3CH(90) : CH_3OH(10) : NH_4OH(0,5)$ als Elutionsmittel. Eine zweite Reinigung erfolgte durch präparative Hochdruck-Flüssigchromatographie auf Siliciumdioxid mit $CH_2Cl_2(85) : 95\% EtOH(15) : NH_4OH(0,5)$ als mobile Phase, wobei 0,78 g der Titelverbindung als lederfarbenen Schaum, enthaltend 0,4 mol Äthanol, mit einem Schmelzpunkt von 128–138 °C (schäumend) erhalten wurde.

Analyse für $C_{15}H_{19}N_9O_2S_3 \cdot 0,4C_2H_5OH$:

	C	H	N	S
Berechnet	40,20	4,57	26,71	20,38
Gefunden	40,99	4,17	26,56	20,84

(korr. für 4,75% H_2O)

Das Produkt (180 mg) wurde in 12 ml Methanol aufgelöst, verdünnt mit 6 ml Äther und mit trockenem Chlorwasserstoff angesäuert. Das kristalline Präzipitat wurde mit Methanol umkristallisiert, wobei das Dihydrochloridsalz der Titelverbindung als farbloser Feststoff erhalten wurde, Schmelzpunkt 206–209 °C.

Analyse für $C_{15}H_{19}N_9O_2S_3 \cdot 2HCl$:

	C	H	N	S	Cl
Berechnet	34,22	4,02	23,94	18,27	13,47
Gefunden	34,01	3,91	24,07	18,40	13,51

(korr. für 4,37% H_2O)*Beispiel 159*3-Amino-4- $\{2-[(2\text{-acetylguanidino})\text{thiazol-4-yl}]methylthio\}$ äthylamino $\}-1,2,5\text{-thiadiazol-1-oxid}$

Eine Mischung von 3-Amino-4- $\{2-[(2\text{-guanidinothiazol-4-yl})methylthio\}$ äthylamino $\}-1,2,5\text{-thiadiazol-1-oxid-hydrochlorid}$ (hergestellt gemäss Beispiel 88) (1,064 g; 2,8 mmol), 6 ml Methylenchlorid, Acetylimidazol (7 ml einer 1M Lösung) und Triäthylamin (0,305 g; 3 mmol) wurde während drei Tagen bei Zimmertemperatur gerührt. Die erhaltene Lösung wurde mit 15 ml Methylenchlorid verdünnt, mit Wasser gewaschen und zur Trockenheit eingedampft. Der rohe Rückstand wurde durch präparative Hochdruck-Flüssigchromatographie auf Siliciumdioxid gereinigt, unter Verwendung von $CH_2Cl_2(500) : 95\% EtOH(100) : NH_4OH(3)$ als mobile Phase. Die geeigneten Fraktionen wurden vereinigt, wobei 0,418 g der Titelverbindung mit dem Schmelzpunkt 180–183 °C (Zers.) erhalten wurde.

Analyse für $C_{11}H_{16}N_8O_2S_3$:

	C	H	N
Berechnet	34,02	4,15	28,86
Gefunden	34,03	4,51	27,92

*Beispiel 160*3-Amino-4- $\{2-[(5\text{-dimethylaminomethyl-3-thienyl})methylthio\}$ äthylamino $\}-1,2,5\text{-thiadiazol-1-oxid}$

Eine Mischung von 2- $\{[(5\text{-Dimethylaminomethyl-3-thienyl})methylthio\}$ äthylamin (1,8 g; 7,81 mmol) und 3-Amino-4-methoxy-1,2,5-thiadiazol-1-oxid wurde auf 60 °C (Ölbadtemperatur) während 2 h erwärmt und bei Raumtemperatur während 18 h gerührt. Die Lösung wurde nahezu zur Trockenheit eingeeengt, und der kristalline Rückstand wurde auf 155 g Silicagel (230–400 mesh) gegeben und durch Flash-Chromatographie mittels einer gradienten Elution mit Methylenchlorid-methanol, enthaltend 1% NH_4OH . Die geeigneten Fraktionen wurden vereinigt und zur Trockenheit eingedampft, wobei 2,07 g eines farblosen Feststoffes erhalten wurden. Die Umkristallisation aus Acetonitril ergab die Titelverbindung, Schmelzpunkt 141–143 °C.

Analyse für $C_{12}H_{19}N_5OS_3$:

	C	H	N	S
Berechnet	41,71	5,54	20,27	27,84
Gefunden	41,58	5,41	20,41	28,25

*Beispiel 161*3-Amino-4- $\{2-[(5\text{-piperidinomethyl-3-thienyl})methylthio\}$ äthylamino $\}-1,2,5\text{-thiadiazol-1-oxid}$

Das allgemeine Verfahren gemäss Beispiel 160 wurde wiederholt, mit der Ausnahme, dass das verwendete 2- $\{[(5\text{-Di-$

methylaminomethyl-3-thienyl)methylthio]äthylamin durch eine äquimolare Menge von 2- $\{[(5\text{-Piperidinomethyl-3-thienyl})methylthio\}$ äthylamin ersetzt wurde. Die folgende Flash-Chromatographie des Rohproduktes und die Umkristallisation aus Acetonitril ergaben die Titelverbindung als farblosen Feststoff, mit einem Schmelzpunkt von 143–145 °C.

Analyse für $C_{15}H_{23}N_5OS_3$:

	C	H	N	S
Berechnet	46,72	6,01	18,16	24,95
Gefunden	46,60	5,73	18,19	24,83

*Beispiel 162*3-Amino-4- $\{2-[(5\text{-dimethylaminomethyl-4-methyl-2-thienyl})methylthio\}$ äthylamino $\}-1,2,5\text{-thiadiazol-1-oxid}$

Eine Mischung von 2- $\{[(5\text{-Dimethylaminomethyl-4-methyl-2-thienyl})methylthio\}$ äthylamin (3,0 g; 12,3 mmol) und 3-Amino-4-methoxy-1,2,5-thiadiazol-1-oxid (1,81 g; 12,3 mmol) wurde während 18 h bei Zimmertemperatur gerührt und fast zur Trockenheit eingedampft. Das erhaltene Öl wurde durch Flash-Chromatographie auf 80 g Silicagel (230–400 mesh) gereinigt, wobei eine Gradientenelution von Methylenchlorid-methanol verwendet wurde. Die geeigneten Fraktionen wurden vereinigt, unter reduziertem Druck eingeeengt und der resultierende Gummi wurde langsam durch Reiben unter Acetonitril kristallisiert. Die Umkristallisation des Produktes aus Acetonitril gab 3,0 g der Titelverbindung, Schmelzpunkt 102–110 °C.

30 Analyse für $C_{13}H_{21}N_5OS_3$:

	C	H	N	S
Berechnet	43,43	5,89	19,48	26,76
Gefunden	43,11	5,75	19,21	26,90

*Beispiel 163*3-Amino-4- $\{2-[(5\text{-piperidinomethyl-4-methyl-2-thienyl})methylthio\}$ äthylamino $\}-1,2,5\text{-thiadiazol-1-oxid}$

Das allgemeine Verfahren gemäss Beispiel 162 wurde wiederholt mit der Ausnahme, dass das verwendete 2- $\{[(5\text{-Dimethylaminomethyl-4-methyl-2-thienyl})methylthio\}$ äthylamin durch eine äquimolare Menge von 2- $\{[(5\text{-Piperidinomethyl-4-methyl-2-thienyl})methylthio\}$ äthylamin ersetzt wurde. Das chromatographierte Produkt wurde leicht kristallisiert, wenn in Acetonitril gerieben wurde, und dann wurde es umkristallisiert aus 95% Äthanol, wobei die Titelverbindung erhalten wurde, Schmelzpunkt 159–162 °C (Zers.).

Analyse für $C_{16}H_{25}N_5S_3O$:

	C	H	N	S
Berechnet	48,09	6,30	17,53	24,07
Gefunden	47,82	6,67	17,74	24,21

*Beispiel 164*3-Amino-4- $\{2-[(benzyloxy)\}$ äthylamino $\}-1,2,5\text{-thiadiazol-1-oxid}$

A) N- $\{2-[(benzyloxy)\}$ äthylphthalimid
Eine Lösung von N- $\{2-[(benzyloxy)\}$ äthylphthalimid (9,6 g; 50 mmol) in 125 ml Tetrahydrofuran unter Stickstoff wurde bei 0 °C mit 50% Natriumhydrid/Mineralöl (2,4 g; 50 mmol) behandelt und nach 20 min. wurde ein Überschuss von Benzylchlorid (12,7 g; 0,1 mol) zugegeben. Die Mischung wurde während 68 h bei Raumtemperatur gerührt; das Lösungsmittel wurde entfernt und der Rückstand wurde zwischen Methylenchlorid und Wasser verteilt. Die organische Phase wurde getrocknet über Magnesiumsulfat, zur Trockenheit eingeeengt und in Acetonitril wieder aufgelöst. Die Lösung wurde mit n-Pentan extrahiert und das Acetonitril wurde eingedampft,

wobei ein gelbes Öl erhalten wurde. Das Öl wurde in ca. 80 ml heissem absolutem Äthanol gelöst, filtriert und gekühlt, wobei die Titelverbindung als kristalliner Feststoff erhalten wurde. Ausbeute: 8,35 g (59,2%), Schmelzpunkt 69–71 °C.

Analyse für $C_{17}H_{15}NO_3$

	C	H	N
Berechnet	72,58	5,38	4,99
Gefunden	72,45	5,40	5,33

B) 2-(Benzyloxy)äthylamin

Das Produkt von Stufe A (8,3 g; 29,5 mmol) wurde in 100 ml absolutem Äthanol aufgelöst, mit Hydrazinhydrat (1,65 g; 33 mmol) und unter Rückfluss während 3 h erwärmt. Die Mischung wurde filtriert und das Filtrat wurde eingeeengt, wobei 1,8 g eines gelben Öls erhalten wurde. Die Feststoffe, welche durch Filtration entfernt wurden, wurden in verdünntem Kaliumhydroxid aufgelöst, mit Methylenechlorid extrahiert, getrocknet und eingeeengt, wobei zusätzlich 3,0 g Öl erhalten wurden. Die zwei Reste wurden vereinigt und gereinigt durch präparative Hochdruck-Flüssigchromatographie auf Siliciumdioxid, unter Verwendung von Methylenechlorid (95,5) : 2-propanol(4) : NH_4OH (0,5) als Elutionsmittel. Die geeigneten Fraktionen wurden vereinigt und eingedampft, wobei 4,3 g der Titelverbindung als nahezu farbloses Öl erhalten wurden.

C) 3-Amino-4-[2-(benzyloxy)äthylamin]-1,2,5-thiadiazol-1-oxid

Eine Mischung von 2-(Benzyloxy)äthylamin (4,23 g; 28 mmol) (hergestellt gemäss Stufe B) und 3-Amino-4-methoxy-1,2,5-thiadiazol-1-oxid (4,12 g; 28 mmol) in 100 ml Methanol wurde bei Zimmertemperatur während 20 h gerührt und filtriert. Die Mutterlauge wurde konzentriert, wobei eine zweite Ausbeute umkristallisiert wurde, wobei die Titelverbindung erhalten wurde, Schmelzpunkt 200–203 °C (Zers.); die totale Ausbeute betrug 6,37 g (83%).

Analyse für $C_{11}H_{14}N_4O_2S$:

	C	H	N
Berechnet	49,61	5,30	21,05
Gefunden	49,67	5,01	21,37

Beispiel 165

3-[3-[1,2-Dihydroxy)propylamino]-4-[3-(3-dimethylaminomethylphenoxy)propylamino]-1,2,5-thiadiazol-1-oxid

Eine Lösung von 3-(3-Dimethylaminomethylphenoxy)propylamin (3,0 g; 14,4 mmol) in 30 ml Methanol wurde langsam zu einer kalten Suspension von 3,4-Dimethoxy-1,2,5-thiadiazol-1-oxid (2,34 g; 14,4 mmol) in 80 ml Methanol zugefügt und die Lösung während 70 min. bei Zimmertemperatur gerührt. Darauf folgte die Zugabe von 85% 3-Amino-1,2-propanediol/glycerol (1,54 g; 14,4 mmol) in 15 ml Methanol mit anschliessendem Rühren während 20 h. Das Lösungsmittel wurde unter reduziertem Druck entfernt und der Rückstand wurde durch Reiben in Acetonitril auskristallisiert. Nach Filtrierung wurde das Produkt auf 100 g Silicagel (230–400 mesh) gegeben und durch Flash-Chromatographie chromatographiert, wobei eine Gradienten-Elution von Methylenechlorid-Methanol, enthaltend 1,5% NH_4OH , verwendet wurde. Die geeigneten Fraktionen wurden vereinigt, zur Trockenheit eingedampft und der Rückstand wurde durch Reiben in Acetonitril auskristallisiert, wobei die Titelverbindung als weisser Feststoff erhalten wurde, Ausbeute 2,45 g (43%), Schmelzpunkt 146–148 °C.

Analyse für $C_{17}H_{27}N_5O_4S$:

	C	H	N	S
Berechnet	51,37	6,85	17,62	8,07
Gefunden	51,04	6,81	17,97	8,36

5

Beispiel 166

3-Amino-4-[3-(3-diallylaminomethylphenoxy)propylamino]-1,2,5-thiadiazol-1-oxid

A) 3-(N,N-Diallylaminomethyl)phenol

10 Eine Mischung von 3-Hydroxybenzaldehyd (48,85 g; 0,4 mol) und Diallylamin (47,22 g; 0,486 mol) wurde mit Natriumborhydrid (8,0 g; 0,21 mol) behandelt und anschliessend wurde die Mischung allmählich auf 100 °C erhitzt. Dann wurden 200 ml absolutes Äthanol zugegeben, in einer solchen Menge, dass der Rückfluss gemässigt wurde und das Ausmass der Wasserstoffentwicklung aufrechterhalten wurde. Der Rückfluss wurde für eine weitere Stunde aufrechterhalten und anschliessend wurde durch Vakuum konzentriert. Das als Rückstand erhaltene Öl wurde zwischen Äther (300 ml), Petroläther (300 ml) und 450 ml wässriger Natriumhydroxidlösung verteilt. Die organische Phase wurde verworfen und die wässrige Phase wurde mit 70 ml konzentrierter Salzsäure angesäuert. Anschliessend wurde verschiedene Male mit Äther gewaschen und anschliessend wieder basisch gemacht mit konzentriertem Ammoniak. Das Produkt wurde verschiedene Male mit Äther extrahiert, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Nach der Abdampfung des Lösungsmittels wurden 17,2 g der Titelverbindung in Form eines Öls isoliert.

30 B) 2-[3-[3-(N,N-Diallylaminomethyl)phenoxy]propyl]-1H-isoindol-1,3(2H)-dion

Das Rohprodukt von Stufe A (17,1 g; 84,2 mmol) in 20 ml Dimethylformamid wurde zu verschiedenen Portionen einer Suspension von 55% Natriumhydrid (3,93 g; 90 mmol) in 100 ml trockenem DMF zugegeben und die Mischung wurde gerührt, bis die Gasentwicklung aufhörte. N-(3-Brompropyl)phthalimid (24,66 g; 92 mmol) wurde dann zugegeben und während 18 h gerührt. Weitere 4,0 g (15 mmol) von N-(3-Brompropyl)phthalimid und 435 mg (10 mmol) 55% Natriumhydrid wurden zugegeben und anschliessend wurde während 3 h auf 40–50 °C erhitzt. Die Reaktionslösung wurde zwischen Äther (200 ml) und Wasser (400 ml) verteilt und die organische Phase wurde mit 80 ml einer molaren Salzsäure extrahiert. Der Extrakt wurde mit Ammoniumbicarbonat neutralisiert und mit Äther-Pentan (3:2) gut extrahiert und die organische Lösung wurde mittels 12 g Silicagel extrahiert. Nach Eindampfen des Lösungsmittels wurden 23,74 g der Titelverbindung als farbloses Öl erhalten.

50 Analyse für $C_{24}H_{26}N_2O_3$:

	C	H	N
Berechnet	73,82	6,71	7,17
Gefunden	73,79	6,82	6,97

55

C) 1-(3-Aminopropoxy)-3-(N,N-diallylaminomethyl)benzol

Eine Lösung von Phthalimid, hergestellt gemäss Stufe B (9,76 g; 25 mmol) und 64% Hydrazinlösung (6,25 g; 125 mmol) in 50 ml absolutem Äthanol wurde während 18 h bei Zimmertemperatur stehengelassen und anschliessend während 2 h auf 55 °C geheizt. Die Mischung wurde filtriert und das Äthanol wurde bei reduziertem Druck entfernt. Das zurückgebliebene Öl wurde in Äther wieder aufgelöst und durch einen Silicagelkuchen (5,0 g) filtriert und nach der Einengung im Vakuum blieben 4,92 g eines Produktes in Form eines farblosen Öls, Siedepunkt 120–130 °C bei 0,02 mm Hg.

Analyse für $C_{16}H_{24}N_2O$:

	C	H	N
Berechnet	73,80	9,29	10,76
Gefunden	73,32	9,30	10,27

D) 3-Amino-4-[3-(3-diallylaminoethylphenoxy)propylamino]-1,2,5-thiadiazol-1-oxid

Eine Mischung von 1-(3-Aminopropoxy)-3-(N,N-diallylaminoethyl)-benzol (hergestellt gemäss Stufe C) (1,3 g; 5 mmol) und 3-Amino-4-methoxy-1,2,5-thiadiazol-1-oxid (0,735 g; 5 mmol) in 10 ml Methanol wurden bei Zimmertemperatur während 60 h gerührt und anschliessend filtriert. Das Filtrat wurde aufkonzentriert zu einem sirupartigen Rückstand und während 20 min. mit 10 ml Acetonitril gerührt. Der ausgeschiedene Feststoff wurde durch Filtration isoliert, in Methylenchlorid (95) : Methanol (5) wieder aufgelöst und durch 25 g Silicagel filtriert. Das Silicagel wurde mit zusätzlichem Elutionsmittel gewaschen und das Filtrat wurde zu einem Semifeststoff eingengt. Die Titelverbindung wurde in Form eines weissen Feststoffes erhalten, die durch Reiben aus Acetonitril auskristallisierte. Schmelzpunkt 134–137 °C.

Analyse für $C_{18}H_{25}N_2O_2S$:

	C	H	N
Berechnet	57,59	6,71	18,65
Gefunden	57,20	6,46	18,30

Beispiel 167

3-Amino-4-[3-(3-dipropylaminomethylphenoxy)propylamino]-1,2,5-thiadiazol-1-oxid

A) 1-(3-Aminopropoxy)-3-(N,N-dipropylaminomethyl)-benzol

Eine Lösung von 1-(3-Aminopropoxy)-3-(N,N-diallylaminoethyl)-benzol (2,6 g; 10 mmol) (hergestellt gemäss Beispiel 166, Stufe C) in 20 ml absolutem Äthanol wurde bei 3,8 bar (55 psi) mit 0,4 g 5% Pd auf Aktivkohle hydriert, bis die Wasserstoffaufnahme aufhörte. Die Mischung wurde filtriert, im Vakuum konzentriert und der Rückstand destilliert, wobei 2,1 g (79%) der Titelverbindung als farbloses Öl erhalten wurden, Siedepunkt 114–118 °C bei 0,02 mm Hg.

Analyse für $C_{16}H_{28}N_2O$:

	C	H	N
Berechnet	72,68	10,67	10,60
Gefunden	70,78	10,39	10,07

B) 3-Amino-4-[3-(3-dipropylaminomethylphenoxy)propylamino]-1,2,5-thiadiazol-1-oxid

Das allgemeine Verfahren des Beispiels 166, Stufe D wurde wiederholt mit der Ausnahme, dass das verwendete 1-(3-Aminopropoxy)-3-(N,N-diallylaminoethyl)-benzol durch die äquimolare Menge von 1-(3-Aminopropoxy)-3-(N,N-dipropylaminomethyl)-benzol ersetzt wurde (hergestellt gemäss Stufe A). Das gereinigte Produkt wurde in Methylenchlorid-acetonitril umkristallisiert, wobei die Titelverbindung in 40% Ausbeute erhalten wurde, Schmelzpunkt 136–138 °C.

Analyse für $C_{18}H_{29}N_5O_2S$:

	C	H	N
Berechnet	56,97	7,70	18,46
Gefunden	56,28	7,69	18,77

Beispiel 168

3-Amino-4-[2-(3-piperidinomethylbenzyloxy)äthylamino]-1,2,5-thiadiazol-1-oxid

A) 2-(3-Piperidinomethylbenzyloxy)äthylamin

Zu einer Suspension von 50% Natriumhydrid/Mineralöl (3,0 g; 60 mmol) in 50 ml DMF wurde 3-Piperidinomethylbenzyloxyalkohol (6,16 g; 30 mmol) (hergestellt gemäss dem allgemeinen Verfahren, das in der belgischen Patentschrift 867 106 beschrieben ist, mit der Ausnahme, dass das Dimethylamin durch Piperidin ersetzt wurde) zugegeben und die Mischung wurde während 30 min. bei Zimmertemperatur gerührt, gefolgt durch eine Abkühlung auf –20 °C. 2-Chloräthylaminhydrochlorid (3,48 g; 30 mmol) wurde dann zugefügt; das Kühlbad wurde entfernt und es wurde während 3 h gerührt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und der Rückstand wurde zwischen Äther und Wasser verteilt. Die organische Phase wurde durch 30 ml 1-molare Salzsäure extrahiert und das Extrakt wurde mit konzentriertem Ammoniak basisch gemacht und mit Äther extrahiert, wobei nach Trocknen und Abdampfung 5,1 g eines Öls erhalten wurden. Die rohe Mischung wurde durch präparative Hochdruck-Flüssigchromatographie auf Siliciumdioxid unter Verwendung von Methylenchlorid (100) : 2-Propanol (20) : NH_4OH (0,5) als mobile Phase gereinigt. Die geeigneten Fraktionen wurden vereinigt, wobei nach Vakuumdestillation 2,12 g der Titelverbindung mit einem Siedepunkt von 124–126 °C bei 0,02 mm Hg erhalten werden.

B) 3-Amino-4-[2-(3-piperidinomethylbenzyloxy)äthylamino]-1,2,5-thiadiazol-1-oxid

Eine Mischung von 3-Amino-4-methoxy-1,2,5-thiadiazol-1-oxid (0,441 g; 3 mmol) und 2-(3-Piperidinomethylbenzyloxy)äthylamin (0,744 g; 3 mmol) (hergestellt gemäss Stufe A) in 11 ml Methanol wurde während 20 h bei Zimmertemperatur stehen gelassen und anschliessend während 2 h auf 50 °C erhitzt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum abgedampft und der zurückgebliebene amorphe Feststoff wurde aus $CH_2Cl_2-CH_3CN$ -Äther kristallisiert. Schliesslich wurde das Produkt mit Wasser und Acetonitril gewaschen, wobei die Titelverbindung als Monohydrat erhalten wurde (Schmelzpunkt 98–103 °C).

Analyse für $C_{17}H_{25}N_5O_2S \cdot H_2O$:

	C	H	N
Berechnet	53,52	7,14	18,36
Gefunden	53,69	6,91	18,48

Beispiel 169

3-Amino-4-[3-(piperidinomethylphenoxy)äthylamino]-1,2,5-thiadiazol-1-oxid

A) 3-Piperidinomethylphenoxy-acetonitril

Das allgemeine Verfahren des Beispiels 168, Stufe A wurde wiederholt mit der Ausnahme, dass das verwendete 2-Chloräthylamin-hydrochlorid durch eine äquimolare Menge von Chloracetonitril ersetzt wurde. Nach der Aufarbeitung des Rohproduktes wurde im Vakuum destilliert, wobei die Titelverbindung in 85,7% Ausbeute erhalten wurde; Siedepunkt 87–92 °C bei 0,02 mm Hg.

Analyse für $C_{14}H_{18}N_2O$:

	C	H	N
Berechnet	73,01	7,88	12,16
Gefunden	72,95	8,08	12,02

B) 2-(3-Piperidinomethylphenoxy)äthylamin

Eine Lösung von 3-Piperidinomethylphenoxy-acetonitril (3,16 g; 13,6 mmol) wurde zu einer Suspension von Aluminiumhydrid (hergestellt aus 1,04 g; 27,4 mmol von Lithiumaluminiumhydrid und 0,76 ml konzentrierter H_2SO_4 in 70 ml Tetrahydrofuran) gegeben und die Mischung wurde bei Zimmertemperatur während 2 h gerührt. Anschliessend wurde eine gesättigte Lösung von Natriumsulfat (3,1 ml) tropfen-

weise zugefügt, gefolgt durch eine kleine Menge 1-molarer Natronlauge. Die Mischung wurde während 2 h erwärmt, festes Natriumsulfat wurde zugegeben und die unlöslichen Bestandteile wurden durch Filtration entfernt. Das THF wurde durch Methylenchlorid ersetzt, mit verdünnter Natronlauge gewaschen und das Lösungsmittel wurde abgedampft. Dabei wurde die Titelverbindung in hoher Reinheit erhalten. Ein aliquoter Anteil wurde unter Vakuum destilliert, wobei ein farbloses Öl mit einem Siedepunkt von 120 °C bei 0,03 mm Hg erhalten wurde.

Analyse für C₁₄H₂₂N₂O:

	C	H	N
Berechnet	71,75	9,46	11,96
Gefunden	70,98	9,53	11,34

C) 3-Amino -4- [3-(piperidinomethylphenoxy)äthylamino]-1,2,5- thiadiazol -1- oxid

Eine Mischung von 3-Amino -4- methoxy -1,2,5- thiadiazol -1- oxid (0,75 g; 5 mmol) und 2-(3-Piperidinomethylphenoxy)äthylamin (1,17 g; 5 mmol) (hergestellt gemäss Stufe B) in 25 ml Methanol wurde für 3 h in einem Ölbad auf ca. 50 °C erwärmt und während 17 h bei Zimmertemperatur gerührt. Die ausgefallenen Kristalle wurden durch Filtration abgetrennt, gewaschen und getrocknet, wobei eine Ausbeute von 120 g der Titelverbindung in sehr guter Reinheit erhalten wurden, Schmelzpunkt 191–192 °C (Zers.).

Analyse für C₁₆H₂₃N₅O₂S:

	C	H	N
Berechnet	54,99	6,63	20,04
Gefunden	54,69	6,67	19,88

Beispiel 170

3-Amino -4- [3-(3-piperidinomethylthiophenoxy)propylamino]-1,2,5- thiadiazol -1- oxid

A) m-Dithiobenzoylchlorid

Eine Mischung von m-Dithiobenzoesäure (20,8 g; 67,9 mmol) (hergestellt gemäss dem Verfahren wie in J. Chem. Soc., London, 119, 1792 (1921) beschrieben) und Thionylchlorid (200 ml) wurde während 4 h rückflussiert, filtriert und der Überschuss an SOCl₂ wurde im Vakuum destilliert.

B) Dithio-bis -3,3'- N,N-di(piperidino)benzolcarbonsäureamid

Das Rohprodukt von Stufe A, in 100 ml Tetrahydrofuran aufgelöst, wurde tropfenweise bei 3 °C zu einer Lösung von Piperidin zugegeben (25,1 g; 0,29 mol) in 500 ml Tetrahydrofuran. Die Mischung wurde gerührt bei Zimmertemperatur während 76 h und in 1500 ml verdünnter HCl (ca. 2-molar). Nach 1 h wurde das Produkt mit Äther extrahiert, anschliessend mit Wasser, wässriger 1-molarer Natronlauge und Wasser gewaschen. Das Lösungsmittel wurde abgedampft, wobei 26,4 g der Titelverbindung zurückblieben.

C) 3-(Piperidinomethyl)thiophenol

Zu einer Suspension von Lithiumaluminiumhydrid (45,3 g; 1,19 mol) in 2200 ml Äther wurde unter Stickstoff tropfenweise zu einer Lösung von Dithio-bis -3,3'-N,N- di(piperidino)benzencarboxamid (141,5 g; 0,32 mol) (hergestellt gemäss Stufe B) in 2200 ml Äther und die Mischung wurde anschliessend bei Zimmertemperatur während 20 h gerührt. Die Mischung wurde durch Zugabe von gesättigter Natriumsulfatlösung zersetzt, filtriert und der Filterkuchen wurde zusammen mit 3000 ml Wasser gerührt. Eine Lösung von Zitronensäuremonohydrat (550 g; 2,62 mol) in 550 ml Wasser wurde zugegeben und der pH der Lösung wurde mit 12N Salzsäure auf einen Wert von ungefähr 2 eingestellt und anschliessend

wurde der pH auf einen Wert von 8 mit konzentriertem Ammoniak erhöht. Die Lösung wurde erschöpfend mit Äther extrahiert, wobei eine Ausbeute von 120 g Feststoff erhalten wurde. Ein aliquoter Anteil der Titelverbindung wurde aus Isopropylalkohol umkristallisiert, wobei ein Schmelzpunkt von 121–123 °C erhalten wurde; Massenspektrum 206 (M+).

Analyse für C₁₂H₁₇NS:

	C	H	N	S
10 Berechnet	69,56	8,21	6,76	15,46
Gefunden	69,02	8,03	6,67	15,06

D) N-{3-[3-(Piperidinomethyl)thiophenoxy]propyl}phthalimid

15 Eine Mischung von 3-(Piperidinomethyl)thiophenol (1,0 g; 4,82 mmol) (hergestellt gemäss Stufe C) und N-(3-Brompropyl)phthalimid (1,1 g; 4,15 mmol) in 5 ml trockenem DMF wurde bei Zimmertemperatur während 72 h gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter reduziertem Druck abgedampft und das rohe Öl wurde durch Flash-Chromatographie gereinigt, unter Verwendung von 75 g Silicagel (230–400 mesh) und Elution mit einem Gradienten von Methylenchlorid-methanol mit 0,5% NH₄OH. Nach der Vereinigung der geeigneten Fraktionen wurde das chromatographierte Produkt aus Isopropanol umkristallisiert, wobei die Titelverbindung als Hydrobromid erhalten wurde, Schmelzpunkt 188–192 °C.

Analyse für C₂₃H₂₆N₂O₂S · HBr:

	C	H	N	S
30 Berechnet	58,10	5,72	5,89	16,81
Gefunden	57,79	5,41	5,73	16,80

E) 3-(3-Piperidinomethylthiophenoxy)propylamin

Zu einer Lösung von N-{3-[3-(Piperidinomethyl)thiophenoxy]propyl}phthalimidhydrobromid (58,0 g; 0,12 mol) (hergestellt gemäss Stufe D) in 1650 ml 95% Äthanol wurde Hydrazinhydrat (26,9 g; 0,54 mol) zugegeben und die Reaktionsmischung wurde während 4,5 h auf 45 °C erwärmt. Die Mischung wurde mit 500 ml Äther verdünnt, filtriert und das Filtrat wurde zur Trockenheit eingedampft, wobei die Titelverbindung als bernsteinfarbenes Öl (14,1 g) erhalten wurde. Ein aliquoter Anteil wurde zu einem farblosen Öl destilliert (Schmelzpunkt 154–155 °C bei 0,15 mm Hg).

45 Analyse für C₁₅H₂₄N₂S:

	C	H	N
Berechnet	68,13	9,15	10,59
Gefunden	67,37	9,07	10,94

50 F) 3-Amino -4- [3-(3-piperidinomethylthiophenoxy)propylamino]-1,2,5- thiadiazol -1- oxid

Eine Mischung von destilliertem 3-(3-Piperidinomethylthiophenoxy)propylamin 0,855g; 3,23 mmol) (hergestellt gemäss Stufe E) und 3-Amino -4- methoxy -1,2,5- thiadiazol -1- oxid (0,532 g; 3,6 mol) in 12 ml Methanol wurden in einem Ölbad während 4 h auf 55 °C erwärmt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum abgedampft und der halb feste Rückstand wurde aus Acetonitril umkristallisiert, wobei 0,83 g der Titelverbindung als farblose Kristalle mit einem Schmelzpunkt von 142–145 °C erhalten wurden.

Analyse für C₁₇H₂₅N₅O₂S:

	C	H	N	S
Berechnet	53,80	6,64	18,45	16,90
65 Gefunden	53,63	6,65	18,64	17,03

Beispiel 171

3-Methylamino -4- [3-(3-piperidinomethylthiophenoxy)propylamino]-1,2,5- thiadiazol -1- oxid

Eine Suspension von 3,4-Dimethoxy-1,2,5-thiadiazol-1-oxid (1,35 g; 7,56 mmol) in 250 ml Methanol wurde bei Zimmertemperatur langsam mit einer Lösung von 3-(3-Piperidinomethylthiophenoxy)propylamin (2,0 g; 7,56 mmol) (hergestellt gemäss Beispiel 170, Stufe E) in 100 ml Methanol behandelt. Dann wurde während 10 min. Methylamingas in die Lösung eingeleitet und das Rühren wurde bei Zimmertemperatur während 16 h fortgesetzt. Die Reaktionslösung wurde nahezu zur Trockenheit konzentriert und der Rückstand wurde durch Flash-Chromatographie auf 150 g Silicagel (230–400 mesh) unter Verwendung von CH_2Cl_2 (95) : CH_3OH (5) :

NH_4OH (0,5) eluiert. Die geeigneten Fraktionen wurden vereinigt, zur Trockenheit eingedampft und der Rückstand wurde aus absolutem Äthanol kristallisiert. Eine Umkristallisierung in Methanol ergab 1,41 g der Titelverbindung als farbloser Feststoff, Schmelzpunkt 137–140 °C.

Analyse für $\text{C}_{18}\text{H}_{27}\text{N}_5\text{OS}_2$:

	C	H	N	S
Berechnet	54,93	6,91	17,80	16,29
10 Gefunden	55,11	6,63	17,89	16,55