



Ausschliessungspatent

Erteilt gemäÙ § 5 Absatz 1 des Aenderungsgesetzes
zum Patentgesetz

ISSN 0433-6461

(11)

207 719

Int.Cl.³

3(51) C 07 D417/04

AMT FUER ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21) AP C 07 D/ 2488 215
(31) 196,231,293,574

(22) 14.10.81
(32) 14.10.80,20.08.81

(44) 14.03.84
(33) US,US

(71) siehe (73)
(72) LAMATTINA, JOHN L.;LIPINSKI, CHRISTOPHER A.;US;
(73) PFIZER INC., NEW YORK, US
(74) IPB (INTERNATIONALES PATENTBUERO BERLIN) 62224/18/39/36 1020 BERLIN WALLSTRASSE
23/24

(54) VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG VON 2-GUANIDINO-4-HETEROARYLTHIAZOLEN

(57) Die Erfindung bezieht sich auf neue 2-Guanidino-4-heteroarylthiazole mit Aktivität als antisekretorische Mittel und Histamin-H₂-Antagonisten und die somit bei der Verhütung und Behandlung von Magenübersäuerung und Geschwüren des Verdauungstrakts brauchbar sind. Das erfindungsgemäÙe Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel (IC) und deren pharmazeutisch annehmbarer Säureadditionssalze zeichnet sich dadurch aus, daß man eine Verbindung der Formel (II C) mit einer Verbindung der Formel RC(NH)OR₆ in Gegenwart einer Base umsetzt und das anfallende Produkt erwärmt und, wenn gewünscht, die erhaltene Verbindung der Formel (IC) mit einer pharmazeutisch annehmbaren Säure zu einem pharmazeutisch annehmbaren Salz umsetzt. Formel IC

248821 5

-1-

Berlin, den 5. 7. 83

62 224 18

Verfahren zur Herstellung von 2-Guanidino-4-heteroarylthiazolen

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung bezieht sich auf neue 2-Guanidino-4-heteroarylthiazole mit Aktivität als antisekretorische Mittel und Histamin- H_2 -Antagonisten und die somit bei der Verhütung und Behandlung von Magenübersäuerung und Geschwüren des Verdauungstrakts brauchbar sind.

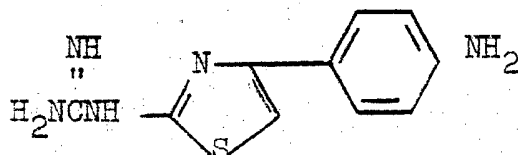
Charakteristik der bekannten technischen Lösungen

Chronische Magen- und Zwölffingerdarmgeschwüre, zusammen als Geschwüre des Verdauungstrakts bekannt, sind ein verbreitetes Leiden, für das eine Vielzahl von Behandlungen, einschließlich diätetische Maßnahmen, Arzneimitteltherapie und Chirurgie angewandt werden können, je nach der Schwere des Zustands. Besonders wertvolle therapeutische Mittel, die zur Behandlung von Magenübersäuerung und Geschwüren des Verdauungstrakts brauchbar sind, sind die Histamin- H_2 -Rezeptor-Antagonisten, die die Wirkung der physiologisch wirksamen Verbindung Histamin an den H_2 -Rezeptorstellen im Tierkörper blockieren und somit die Abscheidung von Magensäure hemmen.

Zum Stand der Technik sind der Anmelderin folgende Druckschriften bekannt geworden:

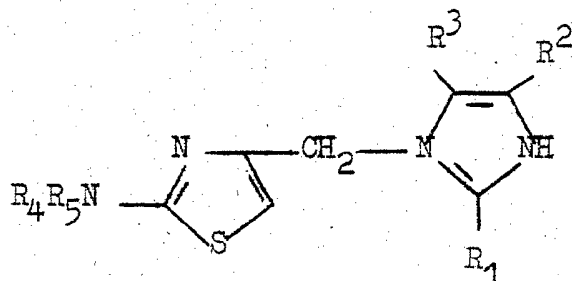
1. Europäische Patentveröffentlichung 3640: Hier wird eine Verbindung der Formel

248821 5 - 2 -



offenbart, die verwendbar ist als Zwischenprodukt für verschiedene amino-substituierte Verbindungen, welche ihrerseits zur Behandlung von Hyperacidität und peptischen Geschwüren brauchbar sind.

2. US-PS 3 519 637: Diese Patentschrift offenbart antibakterielle Verbindungen der Formel

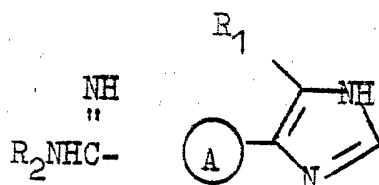


in welcher R_1 , R_2 und R_3 Wasserstoff, Alkyl, Halogen oder Nitro (wobei mindestens einer dieser Substituenten Nitro ist) darstellen; R_4 Wasserstoff oder Alkyl und R_5 Wasserstoff, Alkyl, Cycloalkyl, Alkenyl, Alkynyl, Phenyl, substituiertes Phenyl, Phenylalkyl, substituiertes Phenylalkyl sind oder R_4 und R_5 zusammen eine Alkylen-, Azaalkylen-, Oxoalkylen- oder Thioalkylen-Gruppe bedeuten.

3. US-PS 4 220 654: Diese Patentschrift offenbart Verbindungen, die für die Behandlung von gastrischer Hyper-

24 8821 5 - 3 -

acidität und peptischen Geschwüren brauchbar sind und die Formel



besitzen, in welcher R_1 Wasserstoff oder Methyl, R_2 Niederalkyl und A einen cyclischen zweiwertigen Rest darstellen, welcher ausgewählt ist unter Phenylen, Cyclohexylen, Thienylen, Tetrahydrothienylen und 1,3-Dithianylen (gegebenenfalls substituiert mit Halogen).

Nach Überzeugung der Anmelderin sind keine dieser genannten Druckschriften relevant, weder daß sie die erfindungsgemäßen Verbindungen vorwegnehmen noch daß sie diese nahelegen.

Ziel der Erfindung

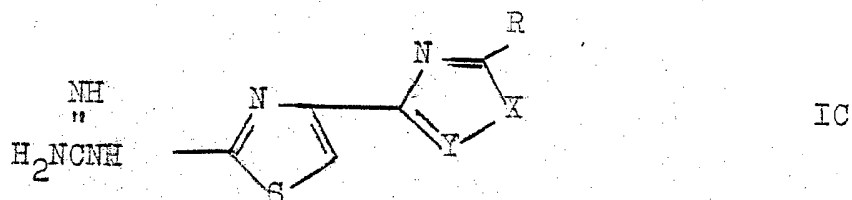
Ziel der Erfindung ist die Bereitstellung neuer Verbindungen mit verbesserter Aktivität als antisekretorische Mittel und Histamin- H_2 -Antagonisten, die für die Verhütung und Behandlung von Magenübersäuerung und Geschwüren des Verdauungstraktes geeignet sind.

Darlegung des Wesens der Erfindung

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, Verbindungen mit den gewünschten Eigenschaften und Verfahren zu ihrer Herstellung aufzufinden.

248821 5 - 4 -

Erfindungsgemäß werden neue 2-Guanidino-4-heteroarylthiazole hergestellt, die als Histamin- H_2 -Antagonisten und als anti-sekretorische Mittel und damit bei der Behandlung von Geschwüren des Verdauungstraktes und anderen durch Magenübersäuerung verursachten oder erschwerten Zuständen brauchbar sind. Im einzelnen sind die neuen erfindungsgemäßen Verbindungen solche der Formel



und deren pharmazeutisch annehmbarer Säureadditionssalze, worin X NH, Y N, R Wasserstoff, Hydroxymethyl, Alkyl mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, $-(CH_2)_nAr$, $-NH_2$, $-NHR_1$ oder $-NHCOR_1$ ist, worin R_1 Alkyl mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen oder $-(CH_2)_mAr$ ist, n eine ganze Zahl von 2 bis 4, m eine ganze Zahl von 1 bis 4 und Ar Phenyl oder Phenyl monosubstituiert mit Chlor, Brom, Fluor, Alkyl mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen oder Alkoxy mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen ist.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind 2-Guanidino-4-triazolyl-thiazol und dessen Derivate. Bevorzugte Verbindungen umfassen solche, bei denen R $-NH_2$ oder Methyl ist.

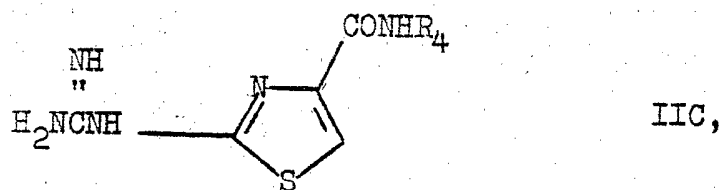
Zur Erfindung gehören auch pharmazeutische Mittel mit einer Magen-antisekretorisch wirksamen Menge einer Verbindung der Formel IC oder einem pharmazeutisch annehmbaren Säureadditionssalz hiervon, zusammen mit einem pharmazeutisch annehm-

248821 5 - 5 -

baren Träger oder Verdünnungsmittel. Bevorzugte pharmazeutische Mittel sind solche, die die bevorzugten Verbindungen der Formel IC, wie oben beschrieben, umfassen, einschließlich solcher, bei denen Y N, X NH und R -NH₂ oder Methyl ist.

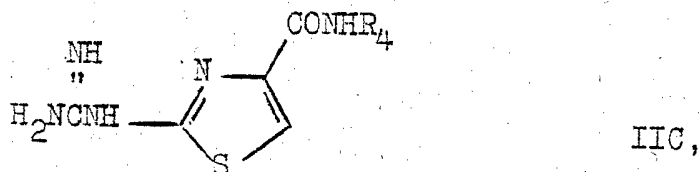
Zur Erfindung gehört auch das Verfahren zur Behandlung von Magenübersäuerung in einem zu behandelnden Tier, wobei dem Tier eine Magen-antisek-retorisch wirksame Menge einer Verbindung der Formel IC oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes hiervon verabreicht wird. Bevorzugte Verbindungen zur Verwendung bei diesem Behandlungsverfahren sind die bevorzugten Verbindungen der Formel IC, wie oben beschrieben.

Die Erfindung umfaßt auch neue Zwischenstufen, die bei der Herstellung der Verbindungen der Formel IC brauchbar sind. Im einzelnen sind solche Verbindungen die der Formel



worin R₄ -NH₂ ist, und deren Säureadditionssalze.

Beim erfindungsgemäßen Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel IC wird eine Zwischenstufe der Formel



248821 5

- 6 -

worin $R_4 - NH_2$ ist, mit einer Verbindung der Formel $RC(NH)OR_6$, worin R_6 Alky 1 mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen ist, in Gegenwart einer Base umgesetzt und das anfallende Produkt erwärmt oder, wenn erwünscht, wenn $R - NH_2$ ist, eine Verbindung der Formel IIC mit Methyl-pseudothioharnstoff umgesetzt und das erhaltene Produkt erwärmt und, wenn gewünscht, eine Verbindung der Formel IC, worin $R - NH_2$ ist, mit einem Alkyl- oder Aralkylhalogenid zu der entsprechenden Verbindung, worin $R - NHR_1$ ist, oder mit einem Carbon-säurehalogenid oder -anhydrid zur entsprechenden Verbindung, worin $R - NHCOR_1$ ist, und, wenn gewünscht, die erhaltene Verbindung der Formel IC mit einer pharmazeutisch annehmbaren Säure zu einem pharmazeutisch annehmbaren Salz umgesetzt.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel IC können aus 2-Guanidino-4-thiazol-carbonsäure-hydrazid, d. h. der neuen Zwischenstufe der Formel IIC mit $-CONHR_4$ und $R_4 = -NH_2$ hergestellt werden. Diese Zwischenstufe wird durch Umsetzen eines Alkylhalogenpyruvats, vorzugsweise von Äthylbrompyruvat, mit N-Amidinothioharnstoff in einem organischen Lösungsmittel, wie einem niederen Alkylalkohol mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, vorzugsweise Methanol oder Äthanol, bei einer Temperatur von etwa 0 bis etwa 100 °C, vorzugsweise bei Rückflußtemperatur des alkoholischen Lösungsmittels, unter Bildung eines 2-Guanidino-4-thiazol-carbonsäure-alkylesters hergestellt. Letzterer wird dann mit Hydrazin in einem niederen Alkohol als Lösungsmittel, vorzugsweise absolutem Äthanol, bei einer Temperatur von etwa 0 bis etwa 100 °C, vorzugsweise bei Rückflußtemperatur des alkoholischen Lösungsmittels, zur Bildung des gewünschten 2-Guanidi-

248821 5 - 7 -

no-4-thiazol-carbonsäurehydrazids umgesetzt.

Das wie oben beschrieben hergestellte Hydrazid-Derivat wird mit einem Alkylcarboximidat der Formel $RC(NH)OR_6$, worin R_6 Alkyl mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, vorzugsweise Methyl oder Äthyl ist, oder einem Säureadditionssalz hiervon, vorzugsweise einem Hydrohalogenid, wie dem Hydrochlorid oder Hydrobromid, zu dem entsprechenden 2-Guanidino-4-thiazol-carbonsäure-2-carboximinohydrazid umgesetzt. Die Umsetzung erfolgt in einem inerten organischen Lösungsmittel, vorzugsweise einem niederen Alkylalkohol, wie Methanol oder Äthanol, in Gegenwart einer Base, wie eines Alkalimetallalkoxids, vorzugsweise Natrium- oder Kaliumäthylat, bei einer Temperatur von etwa 10 bis 100 °C, vorzugsweise etwa 20 bis 75 °C.

Das 2-Guanidino-4-carbonsäure-2-carboximinohydrazid wird dann auf eine Temperatur von etwa 75 bis etwa 110 °C, vorzugsweise 90 bis 100 °C, in konzentrierter Ammoniaklösung zur Bildung der gewünschten Verbindung der Formel IC, worin Y N und X NH ist, erwärmt.

Die Verbindungen der Formel IC, worin Y N, X NH und R $-NH_2$ ist, können aus dem zuvor beschriebenen 2-Guanidino-4-thiazol-carbonsäure-hydrazid durch Umsetzen mit 2-Methylthiopseudoharnstoff, $H_2NC(SCH_3)NH$, oder einem Säureadditionssalz hiervon, wie dem Hydrohalogenid, vorzugsweise dem Hydrochlorid oder Hydrobromid oder dem Hemisulfat, zur Bildung von 2-Guanidino-4-thiazol-carbonsäure-2-amidinohydrazid, d. h. der neuen Zwischenstufe der Formel IIC mit

248821 5 - 8 -

$-\text{CONHR}_4$ und $\text{R}_4 = -\text{NHC}(\text{NH})\text{NH}_2$ hergestellt werden. Die Umsetzung erfolgt im allgemeinen in einem organischen Lösungsmittel, wie Dimethylsulfoxid, bei einer Temperatur von etwa 150 bis etwa 225 °C, vorzugsweise etwa 180 bis etwa 200 °C. Das Produkt wird dann auf eine Temperatur von etwa 75 bis etwa 110 °C, vorzugsweise etwa 90 bis 100 °C, in konzentrierter Ammoniaklösung, zur Bildung der gewünschten Verbindung der Formel IC, worin Y N, X NH und R $-\text{NH}_2$ ist, erwärmt.

Die Verbindungen der Formel IC, worin Y N, X NH und R $-\text{NH}_2$ ist, können mit einem geeigneten Alkyl- oder Aralkylhalogenid in Gegenwart einer Base zu den entsprechenden Verbindungen der Formel IC, worin R $-\text{NHR}_1$ ist, worin R_1 Alkyl oder Aralkyl ist, umgesetzt werden. Ähnlich können solche Verbindungen, bei denen R $-\text{NH}_2$ ist, in die entsprechenden Verbindungen umgewandelt werden, bei denen R $-\text{NHCOR}_1$ ist, indem mit einem geeigneten Carbonsäurehalogenid oder -anhydrid umgesetzt wird.

Die pharmazeutisch annehmbaren Säureadditionssalze der neuen Verbindungen der Formel IC fallen auch unter die Erfindung. Die Salze werden leicht durch Zusammenbringen der freien Base mit einer geeigneten Mineral- oder organischen Säure entweder in wäßriger Lösung oder in einem geeigneten organischen Lösungsmittel hergestellt. Das feste Salz kann dann durch Ausfällung oder durch Einengen des Lösungsmittels erhalten werden. Die erfindungsgemäßen pharmazeutisch annehmbaren Säureadditionssalze umfassen, ohne hierauf zu beschränken, das Hydrochlorid, Sulfat, Bisulfat, Mesylat, Nitrat, Phosphat, Acetat, Lactat, Maleat, Fumarat, Citrat,

248821 5 - 9 -

Tartrat, Succinat, Gluconat und dgl. Bevorzugte Salze sind das Hydrochlorid und Dihydrochlorid. Wenn gewünscht, können die Verbindungen der Formel IC als freie Basen aus den Säureadditionssalzen durch Behandeln mit einer geeigneten Base und anschließendes Extrahieren der freien Base mit einem geeigneten organischen Lösungsmittel hergestellt werden.

Die Verbindungen der Formel IC und deren pharmazeutisch annehmbare Säureadditionssalze besitzen Aktivität als anti-sekretorische Mittel und Histamin- H_2 -Antagonisten und sind somit von therapeutischem Wert für die Behandlung von Magenübersäuerung und Geschwüren des Verdauungstrakts. Für die Zwecke der vorliegenden Beschreibung und der Ansprüche soll der Begriff "Behandlung von Magenübersäuerung" die Behandlung von Geschwüren des Verdauungstrakts und anderer solcher durch Sekretion von Magensäure verursachter oder erschwerter Zustände umfassen. Die Verbindungen können einem zu behandelnden Patienten nach einer Vielzahl herkömmlicher Verabreichungswege, darunter oral und parenteral, verabreicht werden. Vorzugsweise werden die Verbindungen oral verabreicht. Im allgemeinen werden sie oral in Dosen zwischen etwa 0,1 und 20 mg/kg Körpergewicht des zu behandelnden Patienten pro Tag verabreicht, vorzugsweise zu etwa 0,2 bis 2,5 mg/kg pro Tag. Wird parenterale Verabreichung gewünscht, können diese Verbindungen in Dosen zwischen etwa 0,1 und 1,0 mg/kg Körpergewicht des zu behandelnden Patienten pro Tag gegeben werden. Doch wird je nach dem Zustand des behandelten Patienten und der speziell angewandten Verbindung eine gewisse Schwankung in der Dosierung notwendigerweise eintreten.

248821 5 - 10 -

Die Verbindung kann allein oder in Kombination mit pharmazeutisch annehmbaren Trägern oder Verdünnungsmitteln verabreicht werden, entweder in einer Einzeldosis oder in mehreren Dosen. Geeignete pharmazeutische Träger umfassen inerte Verdünnungsmittel oder Füllstoffe, sterile wäßrige Lösungen und verschiedene organische Lösungsmittel. Die durch Kombinieren der neuen Verbindungen der Formel IC oder ihrer Salze und pharmazeutisch annehmbarer Träger gebildeten Pharmazeutika sind leicht in einer Vielzahl von Dosierungsformen, wie Tabletten, Pulver, Kapseln, Pastillen, Sirupen und dgl., zu verabreichen. Diese Pharmazeutika können, wenn gewünscht, zusätzliche Bestandteile, wie Geschmacks- oder Aromastoffe, Bindemittel, Exzipientien und dgl., enthalten. So können für orale Verabreichung Tabletten mit verschiedenen Exzipientien, wie Natriumcitrat, zusammen mit verschiedenen den Zerfall fördernden Mitteln, wie Stärke, Alginsäure und bestimmten komplexen Silikaten, zusammen mit Bindemitteln, wie Polyvinylpyrrolidon, Saccharose, Gelatine und Akazienharz, verwendet werden. Außerdem sind häufig Gleitmittel, wie Magnesiumstearat, Natriumaurylsulfat und Talkum, für Tablettierungszwecke nützlich. Feste Mittel ähnlicher Art können auch als Füllstoffe in weichen und harten gefüllten Gelatinekapseln verwendet werden. Bevorzugte Materialien hierfür umfassen Lactose oder Milchzucker und hochmolekulare Polyäthylenglykole. Wenn wäßrige Suspensionen oder Elixiere für orale Verabreichung gewünscht werden, kann der notwendige aktive Bestandteil mit verschiedenen Süßungsmitteln oder Aromatisierungsmitteln, färbenden Materialien oder Farbstoffen und, wenn gewünscht, emulgierenden Mitteln oder suspendierenden Mitteln, zusammen mit Verdünnungsmitteln, wie Wasser, Äthanol,

248821 5 - 11 -

Propylenglykol, Glyzerin oder Kombinationen hiervon, kombiniert werden.

Vorzugsweise werden die erfindungsgemäßen neuen Verbindungen oral in Einheitsdosisform verabreicht, d. h. als eine einzelne körperlich selbständige Dosierungseinheit mit einer geeigneten Menge der aktiven Verbindung in Kombination mit einem pharmazeutisch annehmbaren Träger oder Verdünner. Beispiele für solche Einheitsdosierungsformen sind Tabletten oder Kapseln mit etwa 5 bis 1000 mg des aktiven Bestandteils, wobei die Verbindung der Formel IC etwa 10 bis 90 % des Gesamtgewichts der Dosierungseinheit ausmacht.

Für parenterale Verabreichung können Lösungen der Verbindungen der Formel IC in sterilen wäßrigen Lösungen, z. B. wäßrigem Propylenglykol, Natriumchlorid, Dextrose oder Natriumbicarbonatlösungen, verwendet werden. Solche Lösungen sollten, wenn nötig, geeignet gepuffert sein, und das flüssige Verdünnungsmittel zuerst mit genügend Salzlösung oder Glukose isotonisch gemacht sein. Die Herstellung geeigneter steriler flüssiger Medien für parenterale Verabreichung ist dem Fachmann auf dem Gebiet gut bekannt.

Die Aktivität der erfindungsgemäßen Verbindungen als anti-sekretorische Mittel und als Histamin- H_2 -Antagonisten kann nach pharmakologischen Standardtests ermittelt werden, dazu gehört z. B. (1) die Messung ihres Vermögens, den Wirkungen von Histamin, die nicht durch ein Antihistamin, wie Mepyramin blockiert sind, entgegenzuwirken, und (2) die Messung ihres Vermögens zur Hemmung der Magensäuresekretion in Mä-

248821 5 - 12 -

gen von Heidenhain-Beutelhunden, die zuvor mit Pentagastrin behandelt worden waren, um die Sekretion von Magensäure anzuregen.

Ausführungsbeispiele

Die Erfindung wird durch die folgenden Beispiele veranschaulicht. Es sollte sich jedoch verstehen, daß die Erfindung nicht auf die speziellen Einzelheiten dieser Beispiele beschränkt ist. Alle Temperaturen sind in °C angegeben.

Beispiel 1

2-Guanidino-4-thiazol-carbonsäure-äthylester

111,2 g (0,94 Mol) 2-Amidinothioharnstoff wurden in 1 l unter Rückfluß siedendem Äthanol gelöst. Zu der Rückfluß-kochenden Lösung wurden rasch über 10 min 200 g (1,02 Mol) Äthylbrompyruvat gegeben. Nach 2 h Rückfluß wurden weitere 20 g (0,1 Mol) Äthylbrompyruvat zugesetzt und weitere 2 h unter Rückfluß gekocht. Das Reaktionsgemisch wurde auf 10° gekühlt und konzentrierte Ammoniumhydroxidlösung zugesetzt, um den pH-Wert auf 10 zu erhöhen. Es bildete sich ein Feststoff, der filtriert, zweimal mit Äther gewaschen und im Vakuum zu 176,4 g (88 %) 2-Guanidino-4-thiazol-carbonsäure-äthylester, Schmp. 229 - 230 °C (Zers.), getrocknet wurde.

248821 5 - 13 -

Beispiel 2

2-Guanidino-4-thiazol-carbonsäure-Hydrazid

16,7 g (0,0779 Mol) 2-Guanidino-4-thiazolcarbonsäure-äthylester wurden mit 25 ml (0,514 Mol) Hydrazinhydrat in 200 ml absolutem Äthanol zusammengebracht. Die Aufschlammung wurde auf Rückfluß erwärmt. Nach 1,5 h Rückfluß begann sich ein Feststoff aus der klaren Lösung zu bilden. Nach 2 h Rückfluß wurde die Reaktionsaufschlammung gekühlt und der anfallende Feststoff filtriert und mit Isopropylalkohol und Äther gewaschen, um 12,8 g (82 %) 2-Guanidino-4-thiazol-carbonsäure-Hydrazid, Schmp. 247 °C (Zers.), zu ergeben.

Beispiel 3

2-Guanidino-4-thiazol-carbonsäure-2-amidinohydrazid-Hemisulfat

17,9 g (0,089 Mol) 2-Guanidino-4-thiazol-carbonsäure-Hydrazid wurden mit 24,9 g 2-Methyl-2-thiopseudoharnstoff-sulfat (0,089 Mol) zusammengebracht und in 125 ml Dimethylsulfoxid rasch auf Rückfluß erwärmt. Die Reaktionskomponenten lösten sich und innerhalb von 5 min Rückfluß bildete sich ein schwerer Niederschlag. Es wurde für insgesamt 30 min weiter rückflußgekocht. Das Reaktionsgemisch wurde gekühlt und der anfallende schwere Niederschlag durch Filtrieren isoliert und mit einer kleinen Menge Dimethylsulfoxid, dann mit Isopropylalkohol und Äther gewaschen. Der anfallende Feststoff wurde im Vakuum getrocknet, um 34,6 g 2-Guanidino-4-thiazol-carbonsäure-2-amidinohydrazid mit etwas eingeschlossenem Dimethylsulfoxid zu ergeben.

248821 5 - 14 -

Beispiel 4

2-Guanidino-4-(3-amino-5-1,2,4-triazolyl)-thiazol

29,1 g (0,1 Mol) 2-Guanidino-4-thiazol-carbonsäure-2-amidinohydrazid-Hemisulfat wurden mit 250 ml konz. Ammoniumhydroxid zum Sieden erhitzt. Weiteres Ammoniumhydroxid wurde zugesetzt, um das auf Grund des Ammoniakverlustes verlorengegangene Volumen zu ersetzen. Nach 8 h Erhitzen wurde weitergekocht, bis der pH-Wert unter 8,0 war, und das Gemisch konnte sich abkühlen. Der anfallende Feststoff wurde durch Filtrieren gesammelt, mit einer kleinen Menge Wasser gewaschen, mit Aktivkohle entfärbt, aus Wasser umkristallisiert und im Vakuum getrocknet, um 10,8 g (48 %) 2-Guanidino-4-(3-amino-5-1,2,4-triazolyl)-thiazol, Schmp. 173 - 175 °C, zu ergeben. NMR (DMSO-D₆) δ : 7,07 (s, 1H), 6,93 (breites s, 4H), 5,53 (breites s, 2H),

ber. für C₆H₈N₈S: C 32,14, H 3,60, N 49,97,
 gef.: C 32,13, H 3,70, N 50,15.

Beispiel 5

2-Guanidino-4-thiazol-carbonsäure-2-acetiminohydrazid

37,1 g (0,3 Mol) Äthylacetimidat-Hydrochlorid wurden in 200 ml absolutem Äthanol gelöst. Eine Lösung von Natriumäthylat (6,9 g bzw. 0,3 Mol Natrium in 300 ml absolutem Äthanol) wurde zugesetzt. Der anfallende Niederschlag von Natriumchlorid wurde abfiltriert, und das klare Filtrat wurde mit 20,0 g (0,1 Mol) 2-Guanidino-4-thiazol-carbonsäurehydrazid versetzt. Die Aufschlammung wurde 60 h bei

248821 5 - 15 -

25 °C gerührt, wobei vollständige Lösung eintrat. Die klare, blaßorangefarbene Lösung wurde im Vakuum zu einem weichen Feststoff eingeeengt, der in 10 : 1 Äthylacetat/Äthanol verrieben wurde, um 24,0 g (88 %) rohes 2-Guanidino-4-thiazol-carbonsäure-2-acetiminohydrazid mit einem breiten Schmelzpunkt von 150 - 178 °C (Zers.) zu ergeben.

Beispiel 6

2-Guanidino-4-(3-methyl-5-1,2,4-triazolyl)-thiazol-Hemihydrat

23,0g(0,095 Mol) 2-Guanidino-4-thiazol-carbonsäure-2-acetiminohydrazid wurden mit 200 ml konz. Ammoniumhydroxidlösung zum Sieden erhitzt. Weiteres Ammoniumhydroxid wurde zugesetzt, um den auf Grund des Ammoniakverlustes eingetretenen Volumenverlust zu ersetzen. Nach 7 h Erhitzen wurde weiter gekocht, bis der pH-Wert unter 8,0 war, und das Gemisch konnte sich abkühlen. Der anfallende Feststoff wurde durch Filtrieren gesammelt, mit einer kleinen Portion Wasser gewaschen und dann 24 h (110°/0,1 mmHg) getrocknet, um 8,6 g (39 %) 2-Guanidino-4-(3-methyl-5-1,2,4-triazolyl)thiazol-Hemihydrat zu ergeben, Schmp. 185 °C (Verlust von H₂O), 260 °C (Zers.). NMR (DMSO-d₆) δ : 7,22 (s, 1H), 6,90 (breites s, 4H), 3,50 (breites s, 1H-H₂O), 2,32 (s, 3H).

ber. für C ₇ H ₉ N ₇ S.1/2 H ₂ O:	c	36,19,	H	4,34,	N	42,22
gef.:	C	36,43,	H	4,29,	N	42,17.

248821 5 - 16 -

Beispiel 7

2-Guanidino-4-thiazol-carbonsäure-2-butyriminohydrazid

2,90 g (14,48 mMol) 2-Guanidino-4-thiazol-carbonsäure-hydrazid in 50 ml trockenem Äthanol wurde mit 29,1 mMol Äthyl-butyrimidat (hergestellt aus 4,41 g (29,1 mMol) Äthylbutyrimidat-Hydrochlorid) 5 Tage bei 25 °C aufgeschlämmt. Die Aufschlammung wurde filtriert und mit Äthanol und Äther gewaschen und getrocknet, um 3,071 g (78 %) 2-Guanidino-4-thiazol-carbonsäure-2-butyriminohydrazid zu ergeben.

Beispiel 8

2-Guanidino-4-(3-propyl-5-1,2,4-triazolyl)-thiazol-Hemihydrat

2,547 g (9,5 mMol) 2-Guanidino-4-thiazol-carbonsäure-2-butyriminohydrazid wurden 2 h in 50 ml Wasser auf Rückfluß erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde gekühlt und der anfallende Feststoff aus 150 ml 4 : 1 Wasser/Äthanol-Lösung umkristallisiert, um 1,119 g (47 %) 2-Guanidino-4-(3-propyl-5-1,2,4-triazolyl)-thiazol-Hemihydrat, Schmp. 268 - 270 °C (Zers.) zu ergeben.

NMR (DMSO-d₆) : 13,68 (breites s, 1H), 7,18 (s, 1H), 6,90 (breites s, 4H), 2,64 (t, 2H), 1,70 (m, 2H), 0,90 (t, 3H).

ber. für C₉H₁₃N₇S 1/2 H₂O: C 41,52, H 5,42, N 37,44,
gef.: C 41,81, H 5,50, N 38,10.

248821 5 - 17 -

Beispiel 9

2-Guanidino-4-thiazol-carbonsäure-2-propioniminohydrazid

2,90 g (14,48 mMol) 2-Guanidino-4-thiazol-carbonsäure-hydrazid in 50 ml trockenem Äthanol wurde mit 29,1 mMol Äthylpropionimidat (hergestellt aus 4,0 g (29,1 mMol) Äthylpropionimidat-Hydrochlorid) 5 Tage bei 25 °C aufgeschlämmt. Die Aufschlammung wurde filtriert und der anfallende Feststoff 2 h bei 60 °C im Vakuum getrocknet, um 2,802 g (75 %) 2-Guanidino-4-thiazol-carbonsäure-2-propioniminohydrazid zu ergeben.

Beispiel 10

2-Guanidino-4-(3-äthyl-5-1,2,4-triazolyl)-thiazol

2,726 g (10,7 mMol) 2-Guanidino-4-thiazol-carbonsäure-2-propioniminohydrazid wurden 2 h in 50 ml Wasser auf Rückfluß erhitzt. Beim Abkühlen schied sich ein Feststoff ab. Dieser wurde mit 200 ml siedendem Wasser behandelt, eine kleine Menge unlöslichen Materials wurde entfernt und die Lösung gekühlt, um einen weißen Feststoff zu ergeben. Zwei weitere Umkristallisierungen aus Wasser ergaben 1,048 g (41 %) 2-Guanidino-4-(3-äthyl-5-1,2,4-triazolyl)-thiazol, Schmp. 251-7° (Zers.). NMR (DMSO-d₆) δ : 13,80 (breites s, 1 H), 7,27 (s, 1H), 6,95 (breites s, 4 H), 2,70 (q, 2H), 1,25 (t, 3 H).

ber. für C ₈ H ₁₁ N ₇ S:	C	40,49,	H	4,67	N	41,32
gef.:	C	40,61,	H	4,60	N	40,50.

248821 5 - 18 -

Beispiel 11

Die der Magensäuresekretion entgegenwirkende Aktivität von erfindungsgemäßen Verbindungen wurde in über Nacht nüchtern gehaltenen, bei Bewußtsein befindlichen Heidenhain-Beutelhunden ermittelt. Pentagastrin (Pentavlon-Ayerst) wurde verwendet, um die Säureabgabe durch kontinuierliche Infusion in eine Oberflächen-Beinvene in Dosen zu stimulieren, die zuvor als nahezu maximale Säureabgabe aus dem Magensack stimulierend ermittelt worden waren. Magensaft wurde in 30 min-Abständen nach dem Beginn einer Pentagastrin-Infusion gesammelt und auf die nächsten 0,1 ml gemessen. Während eines Versuchs erfolgten 10 Probennahmen für jeden Hund. Die Säurekonzentration wurde durch Titrieren von 1,0 ml Magensaft auf pH 7,4 mit 0,1n Natriumhydroxid unter Verwendung einer Autoburette und eines pH-Meßgeräts mit Glaselektrode (Radiometer) bestimmt.

Wirkstoff oder Tr-äger wurde intravenös 90 min nach dem Beginn der Pentagastrin-Infusion in einer Dosis von 1 mg/kg gegeben. Die der Magensäuresekretion entgegenwirkenden Effekte wurden durch Vergleich der niedrigsten Säureabgabe nach Wirkstoff-Verabreichung mit der mittleren Säureabgabe unmittelbar vor dem Wirkstoff errechnet.

Die erhaltenen Ergebnisse zeigten, daß die Verbindungen der Beispiele 4, 6, 8 und 10 die Magensäuresekretion um mindestens 15 % bei einer Dosis von 1 mg/kg hemmten.

248821 5 - 19 -

Beispiel 12

Die Histamin- H_2 -Antagonisten-Aktivität der erfindungsgemäßen Verbindungen wurde nach folgender Arbeitsweise bestimmt:

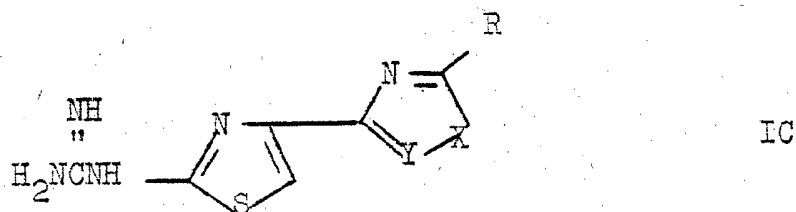
Meerschweinchen wurden durch einen Schlag auf den Kopf rasch getötet, das Herz entnommen und die rechten Vorhöfe freigelegt. Die Atria werden isometrisch in einem temperaturregelierten $32 \pm 2^\circ$ Gewebabad (10 ml mit Sauerstoff (95 % O_2 , 5 % CO_2) versorgtem Krebs-Henseleit-Puffer (pH 7,4)) suspendiert und können sich etwa 1 h lang stabilisieren, während dessen das Gewebabad mehrmals gespült wird. Einzelne Atrium-Kontraktionen werden mit einem Kraft-Verdrängungswandler verfolgt, der mit einem Kardiometer und einem Grass-Polygraph-Aufzeichner verbunden ist. Nachdem man eine auf die Dosis ansprechende Kurve auf Histamin erhält, wird das jedes Atrium enthaltende Bad mehrmals mit frischem Puffer gespült und die Vorhöfe wieder auf Grundwerte ins Gleichgewicht gebracht. Nach der Rückkehr auf die Grundwerte werden Testverbindungen in ausgekühlten Endkonzentrationen zugesetzt und die auf die Histamin-Dosis ansprechende Kurve wieder in Gegenwart des Antagonisten bestimmt. Die Ergebnisse sind in Dosis-Verhältnissen ausgedrückt, das Verhältnis von zur Erzielung der Hälfte der maximalen Anregung in Gegenwart und Abwesenheit des Antagonisten erforderlichen Histamin-Konzentrationen, und die scheinbare Dissoziationskonstante des H_2 -Rezeptor-Antagonisten pA_2 wird bestimmt. Die erzielten Ergebnisse zeigten, daß die Verbindungen der Beispiele 4, 6, 8 und 10 pA_2 -Werte über 5,7 haben.

248821 5

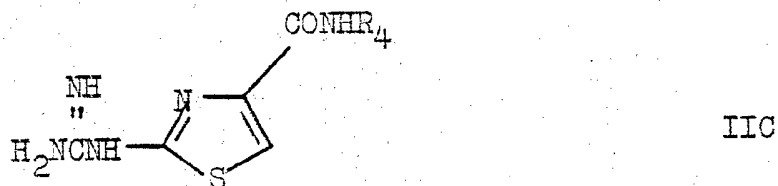
- 20 -

Erfindungsanspruch

Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel



und deren pharmazeutisch annehmbarer Säureadditionssalze, worin X NH, Y N, R Wasserstoff, Hydroxymethyl, Alkyl mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, $-(CH_2)_nAr$, $-NH_2$, $-NHR_1$ oder $-NHCOR_1$ ist, worin R_1 Alkyl mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen oder $-(CH_2)_mAr$ ist, n eine ganze Zahl von 2 bis 4, m eine ganze Zahl von 1 bis 4 und Ar Phenyl oder Phenyl monosubstituiert mit Chlor, Brom, Fluor, Alkyl mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen oder Alkoxy mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen ist, gekennzeichnet dadurch, daß eine Verbindung der Formel



worin $R_4 -NH_2$ ist, mit einer Verbindung der Formel $RC(NH)OR_6$, worin R_6 Alkyl mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen ist, in Gegenwart einer Base umgesetzt und das anfallende Produkt erwärmt oder, wenn erwünscht, wenn R $-NH_2$ ist, eine Verbindung der Formel IIC mit Methylpseudothioharnstoff umgesetzt und das erhaltene Produkt erwärmt und, wenn gewünscht, eine Verbin-

248821 5 - 21 -

dung der Formel IC, worin R $-NH_2$ ist, mit einem Alkyl- oder Aalkylhalogenid zu der entsprechenden Verbindung, worin R $-NHR_1$ ist, oder mit einem Carbonsäurehalogenid oder -anhydrid zur entsprechenden Verbindung, worin R $-NHCOR_1$ ist, und, wenn gewünscht, die erhaltene Verbindung der Formel IC mit einer pharmazeutisch annehmbaren Säure zu einem pharmazeutisch annehmbaren Salz umgesetzt wird.