



Ausschliessungspatent

Erteilt gemäß § 5 Absatz 1 des Änderungsgesetzes zum Patentgesetz

ISSN 0433-6461

(11)

202 426

Int.Cl.³ 3(51) C 07 C 97/10
 C 07 C 93/12
 C 07 C149/24
 C 07 D333/20
 C 07 D307/14

AMT FÜR ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21) AP C 07 C/ 2399 616
 (31) 264533

(22) 18.05.82
 (32) 18.05.81

(44) 14.09.83
 (33) US

(71) siehe (73)
 (72) ALGIERI, ALDO A.; CRENSHAW, RONNIE R.; US;
 (73) BRISTOL-MYERS COMPANY; NEW YORK, US
 (74) IPB (INTERNATIONALES PATENTBÜRO BERLIN) 60892/18/37/36 1020 BERLIN WALLSTRASSE
 23/24

(54) VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG VON 1,2-DIAMINOCYCLOBUTEN-3,4-DIONEN

(57) Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung substituierter 1,2-Diamino-cyclobuten-3,4-dione der Formel I, worin A einen substituierten Phenyl-, Furyl-, Thienyl- oder Pyridyl-Rest bedeutet, Z für Schwefel, Sauerstoff oder Methylen steht, m für Null bis 2 steht, n für 2 bis 5 steht und R₁ und R₂ jeweils Wasserstoff oder (niedrig)Alkyl bedeuten. Dieses Verfahren ist dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der Formel II, worin R₁₂ eine austretende Gruppe bedeutet, a) nacheinander und in jeder gewünschten Reihenfolge mit einer Verbindung der Formel R₁-NH-R₂ und einer Verbindung der Formel A(CH₂)_mZ(CH₂)_nNH₂ umsetzt, oder b) nacheinander und in jeder gewünschten Reihenfolge mit einer Verbindung der Formel HS(CH₂)_nNH₂ einer Verbindung der Formel III und anschließend mit einer Verbindung der Formel A(CH₂)_mX umsetzt, wobei R₁, R₂, A, m, Z und n die vorstehenden Bedeutungen besitzen. Die nach dem erfindungsgemäßen Verfahren hergestellten Verbindungen sind starke Histamin-H₂-Rezeptorantagonisten, die die Magensäuresekretion hemmen und zur Behandlung von Magengeschwüren brauchbar sind. Formeln I bis III

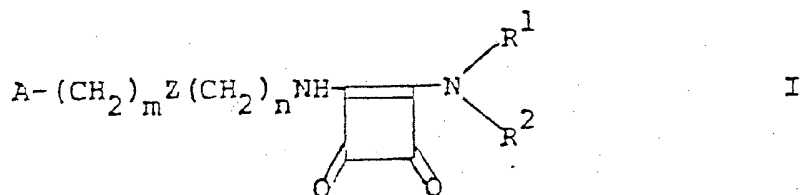
1

5

10 Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von substituierten 1,2-Diaminocyclobuten-3,4-dionen der Formel I:

15



20

worin A einen substituierten Phenyl-, Furyl-, Thienyl-, oder Pyridylrest bedeutet,

Z für Schwefel, Sauerstoff oder Methylen steht,

25

m für Null bis 2 steht,

n für 2 bis 5 steht

und

R₁ und R₂ die unten angegebenen Bedeutungen besitzen, .

30

35

1

5

Die nach dem erfindungsgemäßen Verfahren hergestellten Verbindungen sind starke Histamin- H_2 -Antagonisten, sie inhibieren die Magensäuresekretion und sind zur Behandlung von Magengeschwüren brauchbar.

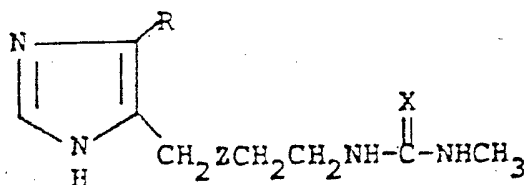
10

Charakteristik der bekannten technischen Lösungen

15

Burimamid (IIa) war der erste klinisch wirksame H_2 -Rezeptor-Antagonist. Diese Verbindung hemmt die Magensäuresekretion bei Mensch und Tier, ihre Absorption bei oraler Verabreichung ist jedoch mäßig.

20



25

IIa;	R = H,	Z=CH ₂ ,	X=S	Burimamid
b;	R=CH ₃ ,	Z=S,	X=S	Metiamid
c;	R=CH ₃ ,	Z=S,	X=NCN	Cimetidin

30

Metiamid (IIb) ein später gefundener H_2 -Antagonist, ist stärker wirksam als Burimamid und ist beim Menschen auch bei oraler Verabreichung wirksam. Die klinische Brauchbarkeit war jedoch aufgrund der Toxizität dieser Verbindung (Agranulocytosis) begrenzt. Cimetidin (IIc) ist ein ebenso wirksamer H_2 -Antagonist wie Metiamid ohne Agranulocytose hervorzurufen und wurde vor kurzem als Antiulcusmittel auf den Markt gebracht.

35

1

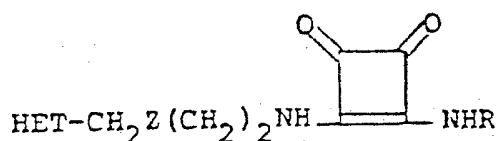
5

Übersichtsartikel über die Entwicklung der H_2 -Antagonisten, einschließlich der oben diskutierten, sind in C.R. Ganellin, et al., Federation Proceedings, 35, 1924 (1976), in Drugs of the Future, 1, 13 (1976) und in den darin zitierten Publikationen zu finden.

10

Das US-PS 4 062 863 beschreibt Histamin- H_2 -Antagonisten der Formel:

15



20

worin R Wasserstoff, (niedrig)Alkyl oder $(\text{CH}_2)_2\text{Z'CH}_2\text{-HET'}$ bedeutet; Z und Z' jeweils für Schwefel oder Methylen stehen und HET und HET' einen, gegebenenfalls durch Methyl oder Brom substituierten Imidazolring, einen, gegebenenfalls durch Hydroxy, Methoxy, Chlor oder Brom substituierten Pyridinring, einen Thiazol- oder einen Isothiazolring bedeuten, und deren pharmazeutisch verträgliche Säureadditionssalze. Die US-PSen 4120968, 4120973 und 4166857 sind Ausscheidungen aus obigem Patent und haben im wesentlichen den gleichen Inhalt.

25

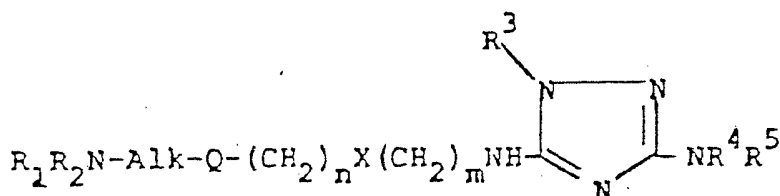
30

35

1

Die GB-Anmeldung 2 023 133 beschreibt Histamin- H_2 -Antagonisten der Formel:

5



10

worin

R_1 und R_2 jeweils Wasserstoff, Alkyl, Cycloalkyl, Alkenyl, Alkynyl, Aralkyl, Trifluoralkyl oder Alkyl, das durch Hydroxy, Alkoxy, Amino, Alkylamino, Dialkylamino oder Cycloalkyl substituiert ist, bedeuten, oder

15

R_1 und R_2 zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, für einen 5- bis 10-gliedrigen alicyclischen, heterocyclischen Ring stehen, der gesättigt sein kann oder wenigstens eine Doppelbindung enthalten kann, der durch eine oder mehrere Alkyl- oder Hydroxygruppen substituiert sein kann und/oder der ein weiteres Heteroatom enthalten kann;

20

Alk eine geradkettige oder verzweigte Alkylenkette mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen bedeutet;
Q einen Furan- oder Thiophenring bedeutet, der über seine 2- und 5-Stellung in das Molekül eingebaut ist, wobei der Furanring gegebenenfalls einen weiteren, der R_1R_2N -Alk-Gruppe benachbarten Substituenten R_7 enthalten kann, oder

25

30

Q für einen Benzolring steht, der über seine 1- und 3- oder 1- und 4-Stellungen in das Molekül eingebaut ist;

35

1

5

R_7 Halogen, Alkyl (das gegebenenfalls durch Hydroxy oder Alkoxy substituiert sein kann) bedeutet;

X für Methylen, Sauerstoff, Schwefel oder

10

>N-R^6 steht, wobei R^6 Wasserstoff oder Methyl bedeutet;

n für Null, 1 oder 2 steht,

m für 2, 3 oder 4 steht,

15

R_3 Wasserstoff, Alkyl, Alkenyl, Aralkyl, Hydroxyalkyl mit wenigstens 2 Kohlenstoffatomen, Alkoxyalkyl oder Aryl bedeutet; und

R_4 u. R_5 jeweils Wasserstoff, Alkyl, durch Hydroxy oder C_{1-3} -Alkoxy substituiertes Alkyl, Alkenyl, Aralkyl oder Heteroalkyl bedeuten, oder

20

R_4 u. R_5 zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, für einen 5- bis 7-gliedrigen, gesättigten heterocyclischen Ring stehen, der ein weiteres Heteroatom oder die Gruppe

25

>NR^6 enthalten kann, oder

R_4 u. R_5 zusammen für die Gruppe >CR_8R_9

30

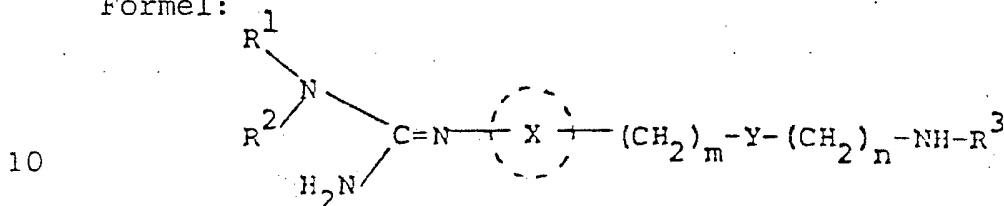
stehen, wobei R_8 Aryl oder Heteroaryl und R_9 Wasserstoff oder Alkyl bedeuten;

und deren physiologisch verträgliche Salze und Hydrate.

35

1

5 Die veröffentlichte Europäische Patentanmeldung
30 092 beschreibt Histamin- H_2 -Antagonisten der
Formel:



worin

15 R^1 und R^2 Wasserstoff oder Alkyl, Cycloalkyl oder
Cycloalkylalkyl, die gegebenenfalls mit
Halogen substituiert sein können, bedeuten,
wobei wenigstens einer der Substituenten
 R^1 und R^2 für Halogensubstituiertes Alkyl,
Cycloalkyl oder Cycloalkylalkyl stehen muß;

20

X einen Phenylring, der gegebenenfalls einen
oder 2 Substituenten enthalten kann, oder
einen 5- oder 6-gliedrigen heterocyclischen
aromatischen Ring bedeutet, wobei dieser
25 1, 2 oder 3 Heteroatome, ausgewählt unter
O, N und S, enthalten kann und gegebenen-
falls, soweit möglich, einen Substituenten,
ausgewählt unter Halogen, Alkyl, Alkoxy,
Alkylthio, Trifluormethyl, Hydroxy und
30 Amino, enthalten kann;

Y für O, S, einer direkten Bindung, Methylen,
cis- oder trans-Vinyl, Sulfinyl oder NR^4
steht, worin R^4 H oder Alkyl bedeutet;

35

m für Null bis 4 und n für 1 bis 5 stehen;

1

5 R^3 unter anderem AB bedeutet, worin A unter
anderem ein 3,4-Dioxocyclobuten-1,2-diyl-
Rest und B unter anderem ein NR^7R^8 -Rest
ist, worin R^7 und R^8 unter anderem Wasser-
stoff, Alkyl, Halogenalkyl, Alkoxycarbonyl,
10 Alkenyl, Alkynyl, (primär Hydroxy)alkyl
oder (primär Amino)alkyl bedeuten oder
 R^8 und R^9 zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie
gebunden sind, für einen 5- oder 6-gliedrigen
Ring stehen, der gegebenenfalls O oder NR^9
enthält, wobei R^9 für Wasserstoff oder Alkyl
15 steht.

Ziel der Erfindung

20 Ziel der Erfindung ist die Schaffung eines Verfahrens
zur Herstellung von 1,2-Diaminocyclobuten-3,4-dionen,
die zur Behandlung von Magengeschwüren und anderen, durch
Übersäuerung des Magens hervorgerufene oder ver-
schlimmerte Krankheiten brauchbar sind.

25

30

35

1

5

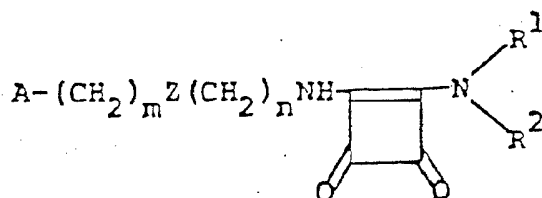
Darlegung des Wesens der Erfindung

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind Histamin-H₂-
10 Antagonisten, die wirksame Magensäureinhibitoren bei
Mensch und Tier sind und die zur Behandlung von Magen-
geschwüren und anderen, durch Übersäuerung des Magens
hervorgerufene oder verschlimmerte Krankheiten brauch-
bar sind.

15

Das erfindungsgemäße Verfahren zur Herstellung von 1,2-
Diaminocyclobuten-3,4-dionen der allgemeinen Formel I:

20



I

25

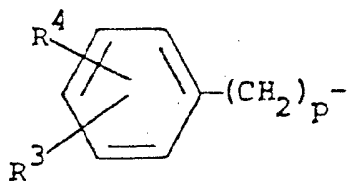
worin

R¹ und R² jeweils Wasserstoff oder (niedrig)-Alkyl be-
deuten und, für den Fall, daß R¹ Wasserstoff
bedeutet, R₂ auch Allyl, Propargyl, Cyclo-
30 (niedrig)alkyl(niedrig)alkyl, Cyclo(niedrig)-
alkyl, Cyano(niedrig)alkyl, 2-Fluoräthyl,
2,2,2-Trifluoräthyl, Hydroxy, 2,3-Dihydroxy-
propyl,

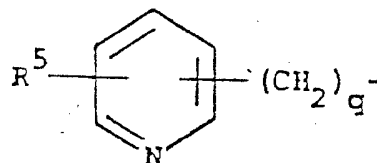
35

1

5

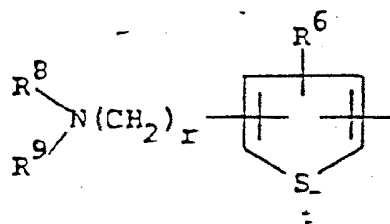
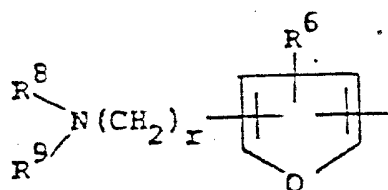


oder

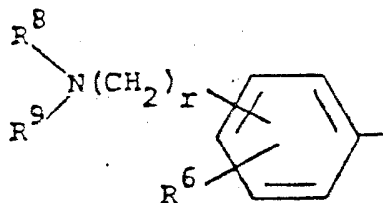


- bedeuten kann, worin
- p eine ganze Zahl von 1 bis einschließlich 6 bedeutet,
- q für eine ganze Zahl von 1 bis einschließlich 6 steht,
- R^3 und R^4 jeweils Wasserstoff, Niedrigalkyl, Hydroxy, (niedrig)Alkoxy oder Halogen bedeuten, wobei R^4 auch Trifluormethyl bedeuten kann, wenn R^3 für Wasserstoff steht, oder
- R^3 und R^4 zusammen für Methylendioxy stehen,
- R^5 Wasserstoff, (niedrig)Alkyl, (niedrig)Alkoxy, Hydroxy, Amino oder Halogen bedeutet,
- m für eine ganze Zahl von Null bis einschließlich 2 steht;
- n für eine ganze Zahl von 2 bis einschließlich 5 steht;
- Z für Schwefel, Sauerstoff oder Methylen steht und
- A für

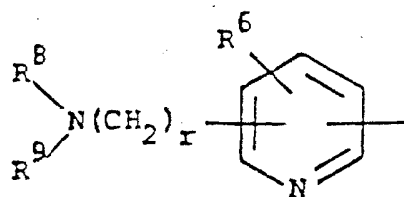
25



30



oder



35

steht,

1

worin R^6 Wasserstoff, (niedrig)Alkyl, (niedrig)Alkoxy, oder Halogen bedeutet;

5 r für eine ganze Zahl von 1 bis einschließlich 4 steht und

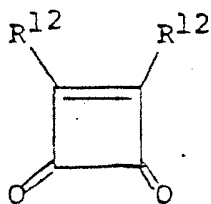
R^8 und R^9 jeweils Wasserstoff, (niedrig)Alkyl, Allyl, Propargyl, (niedrig)Alkoxy(niedrig)alkyl, wobei zwischen der (niedrig)Alkoxygruppe und dem Stickstoffatom wenigstens zwei Kohlenstoffatome stehen, Cyclo(niedrig)alkyl oder Phenyl(niedrig)alkyl bedeuten, wobei

10 R^8 und R^9 nicht gleichzeitig Cyclo(niedrig)alkyl bedeuten können, oder

15 R^8 und R^9 zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, für Pyrrolidino, Methylpyrrolidino, Dimethylpyrrolidino, Morpholino, Thiomorpholino, Piperidino, Methylpiperidino, Dimethylpiperidino, Hydroxypiperidino, N-Methylpiperazino, 1,2,3,6-Tetrahydropyridyl, 3-Pyrrolino, Homopiperidino, Heptamethylenimino, Octamethylenimino oder 3-Azabicyclo{3.2.2}nonan stehen;

20

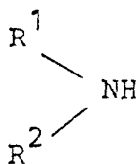
oder der nicht-toxischen, pharmazeutisch verträglichen Salze, Hydrate oder Solvate davon, ist gekennzeichnet dadurch, daß man eine Verbindung der Formel II



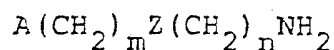
II

worin R^{12} eine austretende Gruppe bedeutet,

(a) nacheinander und in jeder gewünschten Reihenfolge mit einer Verbindung der Formel



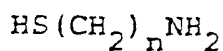
und einer Verbindung der Formel



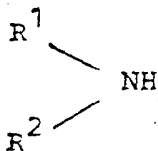
worin R^1 , R^2 , A , m , Z und n die vorstehenden Bedeutungen besitzen, umgesetzt,

oder

(b) nacheinander und in jeder gewünschten Reihenfolge mit einer Verbindung der Formel

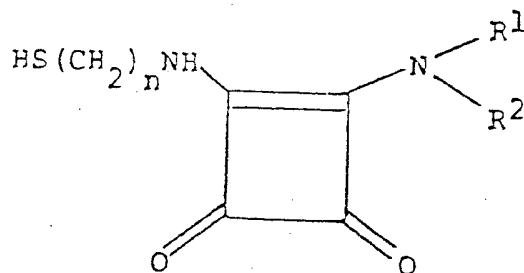


worin n die vorstehende Bedeutung besitzt und einer Verbindung der Formel:



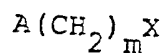
worin R^1 und R^2 die vorstehenden Bedeutungen besitzen, umgesetzt,

die so erhaltene Verbindung der Formel VI:



VI

worin R¹, R² und n die Bedeutungen besitzen, anschließend mit einer Verbindung der Formel:



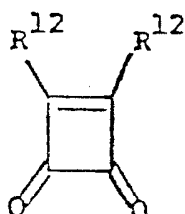
worin A und m die vorstehenden Bedeutungen besitzen und X eine austretende Gruppe bedeutet, umgesetzt, und die erhaltene Verbindung der Formel I gegebenenfalls in ein pharmazeutisch verträgliches Salz, Hydrat oder Solvat überführt.

1

- 5 Die vorliegende Erfindung umfaßt auch alle möglichen
tautomerer Formen, geometrischen Isomere, optischen
Isomere und zwitterionische Formen der Verbindungen der
Formel I sowie deren Mischungen.
- 10 Die in der Beschreibung und in den Ansprüchen ver-
wendeten Ausdrücke "(niedrig)Alkyl" und "(niedrig)Alkoxy"
bedeuten geradkettige oder verzweigte Alkyl- oder
Alkoxy-Gruppen mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen. Vorzugs-
weise enthalten diese Gruppen 1 bis 4 Kohlenstoffatome
15 und am bevorzugtesten 1 oder 2 Kohlenstoffatome.
Der Ausdruck "Cyclo(niedrig)alkyl" bedeutet einen
Cycloalkyl-Ring mit 3 bis 7 Kohlenstoffatomen und
vorzugsweise 3 bis 6 Kohlenstoffatomen. Wenn nicht
andere angegeben, bedeutet "Halogen" Chlor, Fluor,
20 Brom und Jod. Der Ausdruck "nicht-toxische, pharma-
zeutisch verträgliche Salze" umfaßt Salze der erfindungs-
gemäßen Verbindungen der Formel I mit jeder nicht-toxi-
schen, pharmazeutisch verträglichen Säure. Derartige
bekannte Säuren sind beispielsweise Chlorwasserstoff-
25 säure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Sulfamin-
säure, Phosphorsäure, Salpetersäure, Maleinsäure,
Fumarsäure, Bernsteinsäure, Oxalsäure, Benzoesäure,
Methansulfonsäure, Weinsäure, Citronensäure, Campher-
sulfonsäure, Lävulinsäure und dergl. Die Salze werden
30 nach bekannten Verfahren hergestellt.

35

Als Ausgangsmaterial für das erfindungsgemäße Verfahren dient eine Verbindung der Formel II:

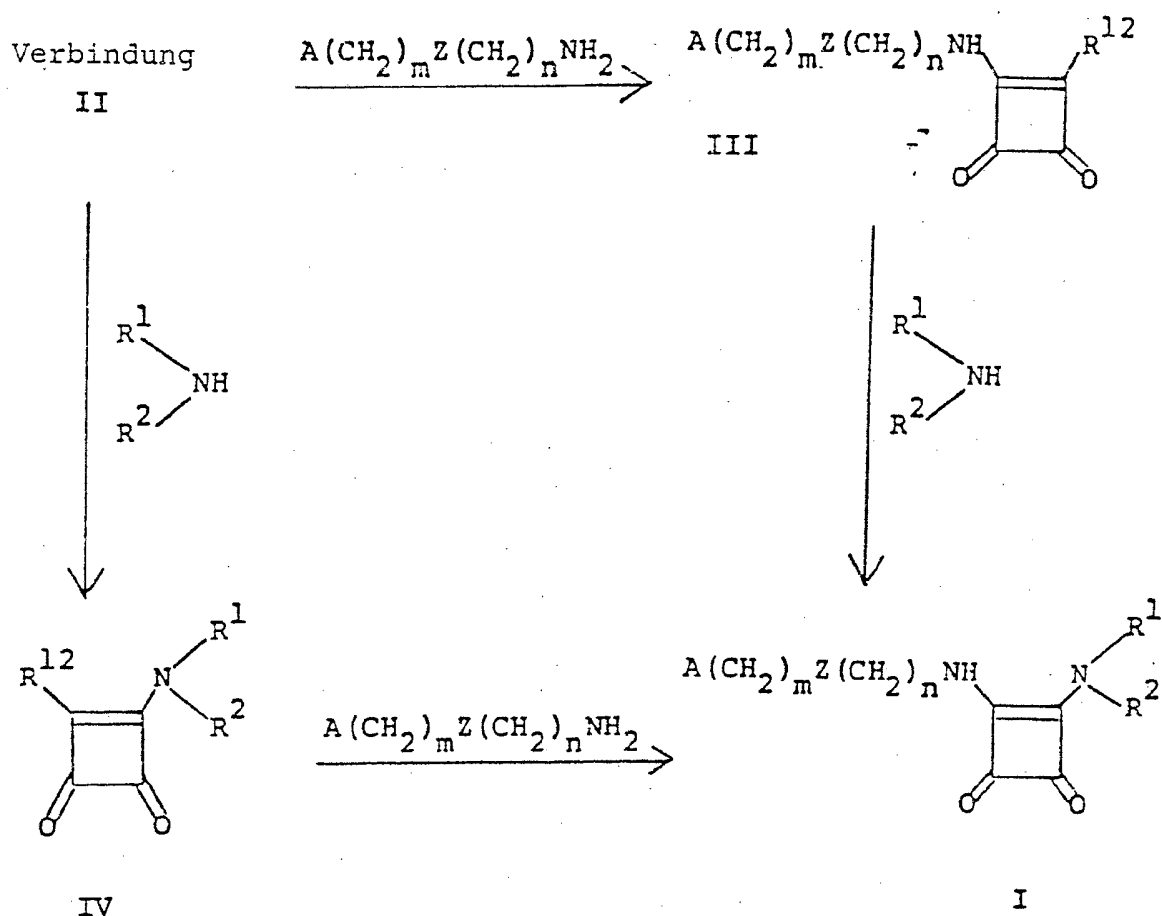


II

worin R^{12} eine austretende Gruppe, wie Halogen, Phenoxy, substituiertes Phenoxy, Alkoxy oder dergleichen bedeutet. Geeignete austretende Gruppen sind dem Fachmann bekannt. Vorzugsweise bedeutet R^{12} (niedrig)Alkoxy und insbesondere Methoxy und Äthoxy.

Die Verbindungen der Formel I können ausgehend von den Verbindungen der Formel II in verschiedenen, alternativen Reaktionsfolgen hergestellt werden. Einige der Zwischenprodukte sind ihrerseits neu.

Reaktionsschema 1



- 25 Die Reaktionen werden in einem inerten, organischen Lösungsmittel durchgeführt. Beispielsweise ist Methanol ein geeignetes Lösungsmittel. Die Reaktionstemperatur ist nicht entscheidend. Die meisten Ausgangsmaterialien sind ziemlich reaktiv, vorzugsweise werden die Reaktionen
- 30 bei einer Temperatur unterhalb Raumtemperatur, beispielsweise 0 bis 10 °C, durchgeführt. Mit weniger reaktiven Verbindungen führt man die Reaktion zweckmäßigerweise bei Raumtemperatur durch. Zur Vervollständigung der Reaktion ist es manchmal wünschenswert,
- 35 die Temperatur der Reaktionsmischung später zu erhöhen (beispielsweise auf 50 bis 60 °C).

1

Reaktionsschema 2

Verbindung

II

5

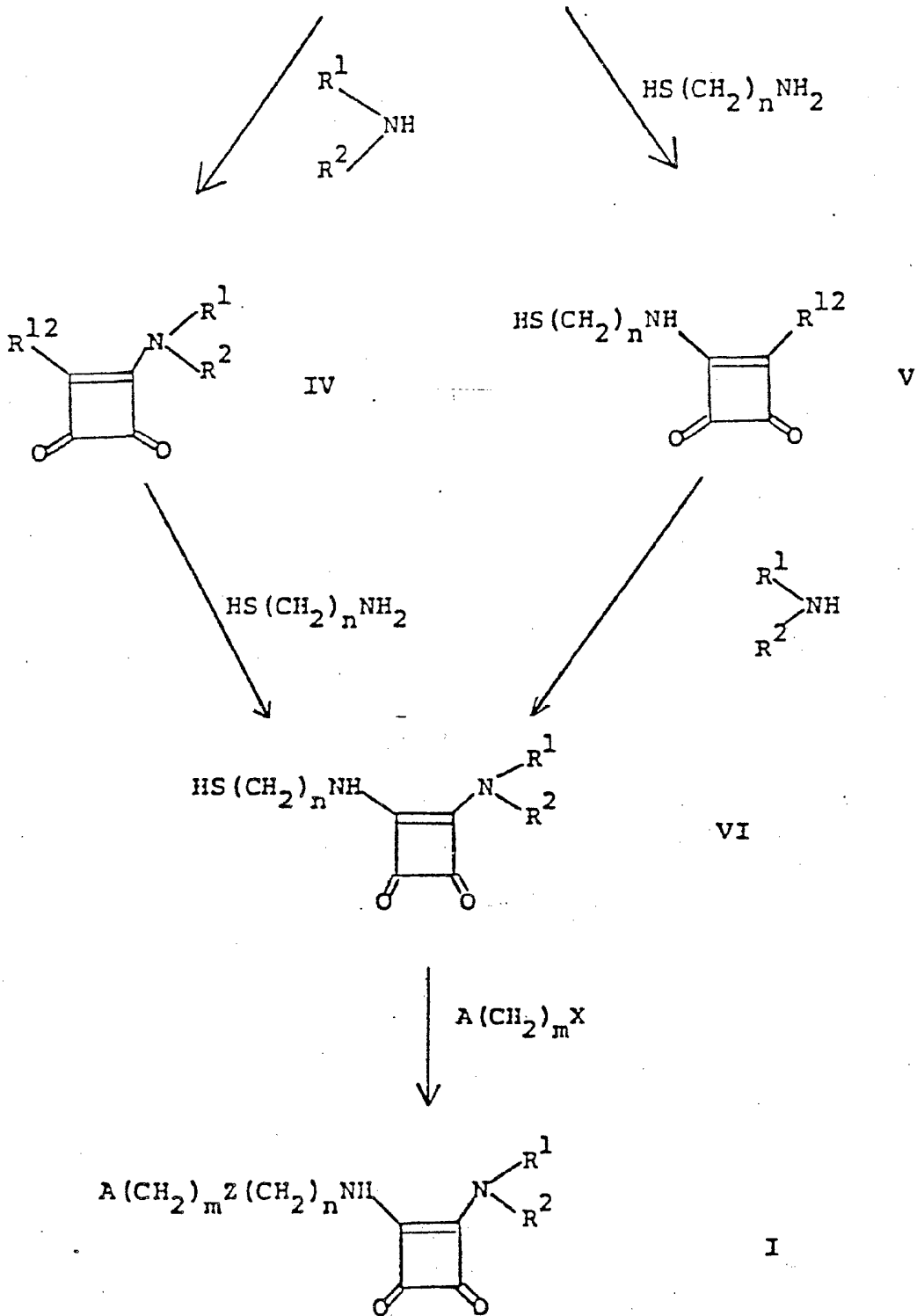
10

15

25

30

35



I

1

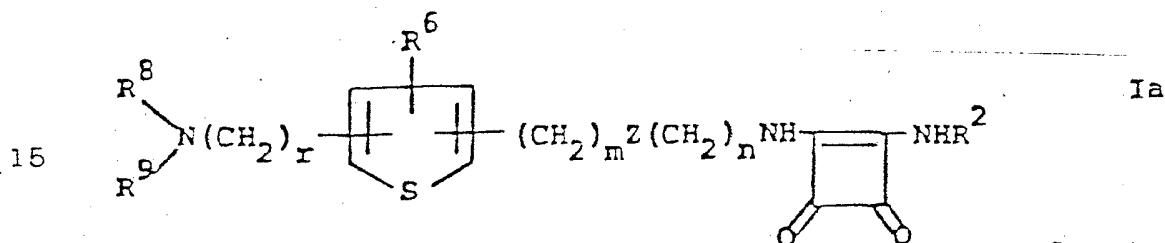
5

10 Im Reaktionsschema 2 bedeutet X eine herkömmliche
austretende Gruppe, wie Fluor, Chlor, Brom, Jod,
 O_3SR^{13} , worin R^{13} (niedrig)Alkyl [beispielsweise Methan-
sulfonat], Aryl oder substituiertes Aryl [z.B. Benzol-
sulfonat, p-Brombenzolsulfonat oder p-Toluolsulfonat],
15 $-O_3SF$, Acetoxy oder 2,4-Dinitrophenoxy bedeutet.
Der Einfachheit halber und aus wirtschaftlichen Gründen
verwendet man vorzugsweise eine Verbindung, worin
X für Chlor steht. Die Reaktionsbedingungen zur Her-
stellung der Verbindungen der Formel IV, V und VI
20 entsprechen den für das Reaktionsschema I beschriebenen.
Die Reaktion der Verbindungen der Formel VI mit
 $A(CH_2)_mX$ kann in jedem inerten organischen Lösungs-
mittel, wie einem Alkanol, Acetonitril, Dimethylform-
amid, Dimethylsulfoxid, Aceton oder dergleichen, durch-
25 geführt werden. Vorzugsweise verwendet man ein Alkanol,
wie Methanol, Äthanol oder Isopropanol. Die Reaktions-
temperatur ist nicht entscheidend, die Reaktion kann
bei Temperaturen von etwa 0 °C bis etwa 200 °C aus-
geführt werden. Bei niedrigen Temperaturen ist die
30 Reaktion langsam, während höhere Temperaturen aufgrund
von Zersetzungs Vorgängen und Bildung von Nebenprodukten
normalerweise zu weniger reinen Produkten führen.
Vorzugsweise wird die Reaktion bei Raumtemperatur durch-
geführt. Die Reaktion der Verbindungen der Formel VI
35 mit $A(CH_2)_mX$ zur Herstellung der erfindungsgemäßen Ver-

1

bindungen wird vorzugsweise in Gegenwart einer Base,
 5 die aufgrund ihrer Säureakzeptoreigenschaften die
 Reaktion erleichtert, durchgeführt. Geeignete Basen
 sind beispielsweise NaOH, KOH, LiOH, Triäthylamin,
 Dimethylanilin, Natriumäthylat und dergleichen.

10 Vorzugsweise dient das erfindungsgemäße Verfahren zur
 Herstellung der Verbindung der Formel Ia



und ist dadurch gekennzeichnet, daß

20 R^2 Wasserstoff, (niedrig)Alkyl, Allyl, Pro-
 pargyl, 3-Pyridylmethyl oder 6-Methyl-3-
 pyridylmethyl bedeutet;

25 n für eine ganze Zahl von 0 bis einschließlich
 2 steht,

m für eine ganze Zahl von 2 bis einschließlich
 5 steht,

z für Schwefel, Sauerstoff oder Methylen steht,

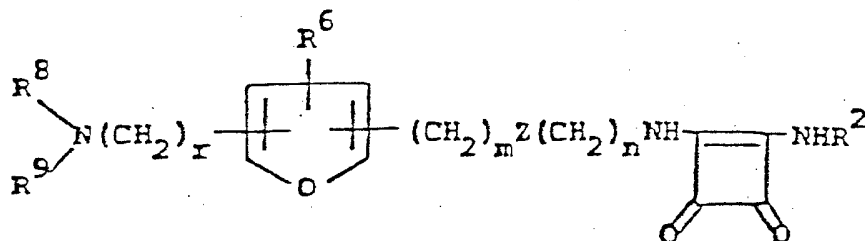
30 R^6 Wasserstoff oder Niedrigalkyl bedeutet,

r für eine ganze Zahl von 1 bis einschließlich
 4 steht und

35 R^8 und R^9 jeweils Wasserstoff oder (niedrig)-
 Alkyl bedeuten,
 oder

R^8 und R^9 zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, für Pyrrolidino, Methylpyrrolidino, Morpholino, Thiomorpholino, Piperidino, Methylpiperidino, N-Methylpiperazino, 1,2,3,6-Tetrahydropyridyl, Homopiperidino, Heptamethylenimino, Octamethylenimino oder 3-Azabicyclo-[3.2.2]-nonan stehen;

Eine weitere bevorzugte Ausführungsform des erfindungsgemäßen Verfahrens dient zur Herstellung der Verbindungen der Formel I b:



Ib

und ist dadurch gekennzeichnet, daß R^2 Wasserstoff, (niedrig)Alkyl, Allyl, Propargyl, 3-Pyridylmethyl oder 6-Methyl-3-pyridylmethyl bedeutet, m für eine ganze Zahl von Null bis einschließlich 2 steht, n für eine ganze Zahl von 2 bis einschließlich 5 steht, z für Schwefel, Sauerstoff oder Methylen steht, R^6 Wasserstoff oder Niedrigalkyl bedeutet,

1

r für eine ganze Zahl von 1 bis einschließlich 4 steht

und

5

R^8 und R^9 jeweils Wasserstoff oder Niedrigalkyl bedeuten

oder

10

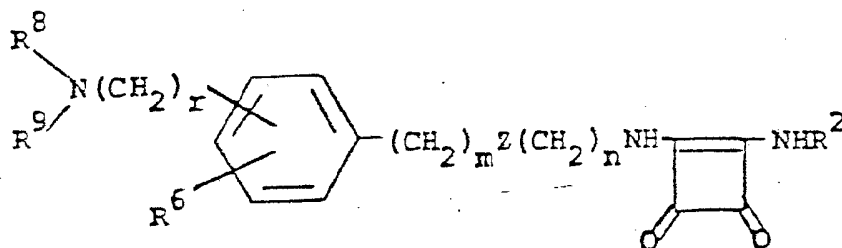
R^8 und R^9 zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, für Pyrrolidino, Methylpyrrolidino, Morpholino, Thiomorpholino, Piperidino, Methylpiperidino, N-Methylpiperazino, 1,2,3,6-Tetrahydropyridyl, Homopiperidino, Heptamethylenimino, Octamethylenimino oder 3-Azabicyclo[3.2.2]nonan stehen,

15

20

Eine weitere bevorzugte Ausführungsform des erfindungsgemäßen Verfahrens dient zur Herstellung der Verbindungen der Formel Ic:

25



Ic

30

und ist dadurch gekennzeichnet, daß

R^2 Wasserstoff, (niedrig)Alkyl, Allyl, Propargyl, 3-Pyridylmethyl oder 6-Methyl-3-pyridylmethyl bedeutet,

35

m für eine ganze Zahl von Null bis einschließlich 2 steht,

n für eine ganze Zahl von 2 bis einschließlich 5 steht,

1
Z für Schwefel, Sauerstoff oder Methylen steht,
R⁶ Wasserstoff oder (niedrig)Alkyl bedeutet,
r für eine ganze Zahl von 1 bis einschließlich
5 4 steht und
R⁸ und R⁹ jeweils Wasserstoff oder Niedrig-
alkyl bedeuten, oder
R⁸ und R⁹ zusammen mit dem Stickstoffatom,
an das sie gebunden sind, für
10 Pyrrolidino, Methylpyrrolidino,
Morpholino, Thiomorpholino, Piperidino,
Methylpiperidino, N-Methylpiperazino,
1,2,3,6-Tetrahydropyridyl, Homo-
piperidino, Heptamethylenimino, Octa-
15 methylenimino oder 3-Azabicyclo[3.2.2]-
nonan stehen

20 Gemäß dem erfindungsgemäßen Verfahren werden besonders
bevorzugt folgende Verbindungen der Formel I hergestellt:

25 a) 1-Amino-2-[3-(3-piperidinomethylphenoxy)propylamino]-
cyclobuten-3,4-dion, oder dessen nicht-toxische,
pharmazeutisch verträgliche Salze, Hydrate oder
Solvate.

30 b) 1-Amino-2-[3-(3-piperidinomethylphenoxy)propylamino]-
cyclobuten-3,4-dion-hydrochlorid.

35 c) 1-Amino-2-{2-[(5-dimethylaminomethyl-2-furyl)-
methylthio]äthylamino} cyclobuten-3,4-dion, oder
dessen nicht-toxische, pharmazeutische verträgliche
Salze, Hydrate oder Solvate.

1

- d) 1-Amino-2- {2-[(5-dimethylaminomethyl-3-thienyl)-
methylthio]äthylamino} cyclobuten-3,4-dion, oder
5 dessen nicht-toxische, pharmazeutisch verträgliche
Salze, Hydrate oder Solvate.
- e) 1-Amino-2- {2-[(5-piperidinomethyl-3-thienyl)methyl-
10 thio]-äthylamino } cyclobuten-3,4-dion, oder dessen
nicht-toxische, pharmazeutisch verträgliche Salze,
Hydrate oder Solvate.
- f) 1-Amino-2-[3-(3-dimethylaminomethylphenoxy)propyl-
15 amino]-cyclobuten-3,4-dion, oder dessen nicht-toxi-
sche, pharmazeutisch verträgliche Salze, Hydrate
oder Solvate.
- g) 1-Amino-2-[3-(3-pyrrolidinomethylphenoxy)propylamino]-
20 cyclobuten-3,4-dion oder dessen nicht-toxische,
pharmazeutisch verträgliche Salze, Hydrate oder
Solvate.
- h) 1-Amino-2- {3-[3-(3-methylpyrrolidino)methylphenoxy]-
25 propylamino} cyclobuten-3,4-dion, oder dessen
nicht-toxische, pharmazeutische verträgliche
Salze, Hydrate oder Solvate.
- i) 1-Methylamino-2-[3-(3-piperidinomethylphenoxy)-
30 propylamino]cyclobuten-3,4-dion, oder dessen nicht-
toxische, pharmazeutische verträgliche Salze, Hydrate
oder Solvate.
- j) 2-[3-(3-Piperidinomethylphenoxy)propylamino]-1-
35 (2-propynylamino)cyclobuten-3,4-dion, oder dessen
nicht-toxische, pharmazeutisch verträgliche Salze,
Hydrate oder Solvate.

1

- 5 k) 2-[3-(3-Piperidinomethylphenoxy)propylamino]-1-(3-pyridyl)methylaminocyclobuten-3,4-dion oder dessen nicht-toxische, pharmazeutisch verträgliche Salze, Hydrate oder Solvate.

10

- l) 1-Amino-2-[3-(3-hexamethyleniminomethylphenoxy)-propylamino]cyclobuten-3,4-dion, oder dessen nicht-toxische, pharmazeutisch verträgliche Salze, Hydrate oder Solvate.

15

- m) 1-Amino-2-[3-(3-piperidinomethylthiophenoxy)propylamino]cyclobuten-3,4-dion oder dessen nicht-toxische, pharmazeutisch verträgliche Salze, Hydrate oder Solvate.

20

- n) 1-Amino-2-[3-(3-heptamethyleniminomethylphenoxy)-propylamino]cyclobuten-3,4-dion, oder dessen nicht-toxische, pharmazeutische verträgliche Salze, Hydrate oder Solvate.

25

- o) 1-Amino-2-[3-(3-octamethyleniminomethylphenoxy)-propylamino]cyclobuten-3,4-dion oder dessen nicht-toxische, pharmazeutisch verträgliche Salze, Hydrate oder Solvate.

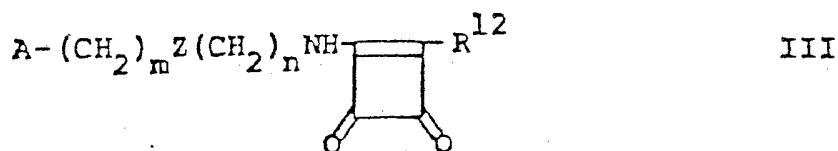
30

35

1

Zwischenprodukte des erfindungsgemäßen Verfahrens sind die Verbindungen der Formel III:

5



10

worin R^{12} eine herkömmliche austretende Gruppe, ausgewählt unter Halogen, Phenoxy, substituiertem Phenoxy und Alkoxy, bedeutet;

15

m für eine ganze Zahl von Null bis einschließlich 2 steht,

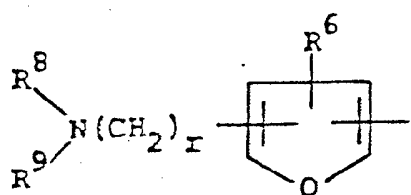
20

n für eine ganze Zahl von 2 bis einschließlich 5 steht,

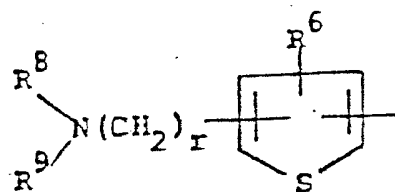
Z für Schwefel, Sauerstoff oder Methylen steht, und

A für

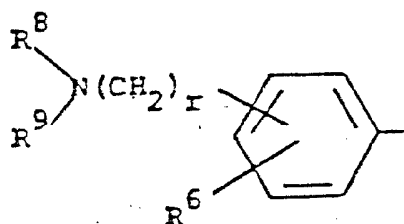
25



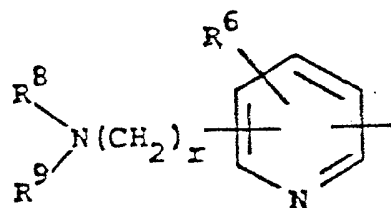
30



35



oder



1

steht,

5

worin R^6 Wasserstoff, (niedrig)Alkyl, (niedrig)Alkoxy oder Halogen bedeutet,

r für eine ganze Zahl von 1 bis einschließlich 4 steht und

10

R^8 und R^9 jeweils Wasserstoff, Niedrigalkyl, Allyl, Propargyl, (niedrig)Alkoxy-(niedrig)alkyl, wobei zwischen der (niedrig)Alkoxygruppe und dem Stickstoffatom mindestens 2 Kohlenstoffatome stehen, Cyclo(niedrig)alkyl, oder Phenyl(niedrig)alkyl bedeuten,

15

wobei R^8 und R^9 nicht gleichzeitig Cyclo(niedrig)alkyl bedeuten können, oder R^8 und R^9

zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, für Pyrrolidino, Methylpyrrolidino, Dimethylpyrrolidino, Morpholino,

20

Thiomorpholino, Piperidino, Methylpiperidino, Dimethylpiperidino, Hydroxypiperidino, N-Methylpiperazino, 1,2,3,6-Tetrahydropyridyl,

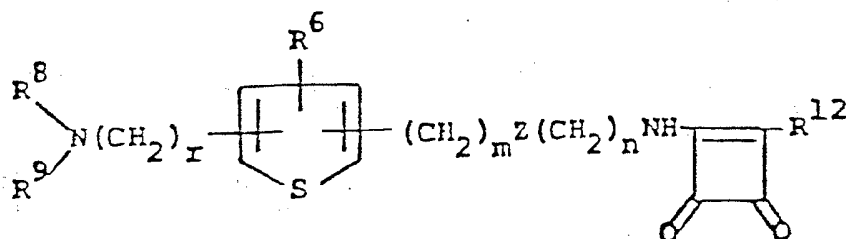
25

3-Pyrrolino, Homopiperidino, Heptamethylenimino, Octamethylenimino oder 3-Azabicyclo[3.2.2]nonan stehen.

30

35

Vorzugsweise haben die Zwischenprodukte der Formel III
die Formel IIIa:



IIIa

worin

R^{12} eine herkömmliche austretende Gruppe, ausgewählt unter Halogen, Phenoxy, substituiertem Phenoxy und (niedrig)Alkoxy bedeutet,

m für eine ganze Zahl von Null bis einschließlich 2 steht;

n für eine ganze Zahl von 2 bis einschließlich 5 steht,

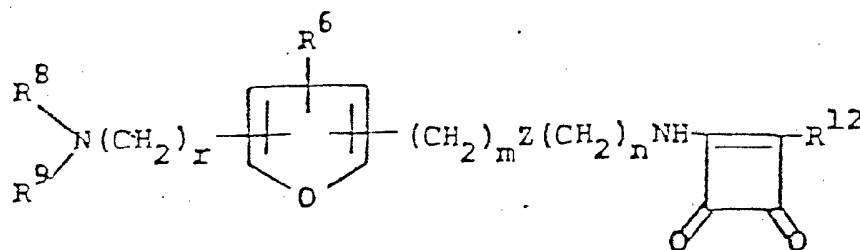
Z für Schwefel, Sauerstoff oder Methylen steht,
 R^6 Wasserstoff oder (niedrig)Alkyl bedeutet,

r für eine ganze Zahl von 1 bis einschließlich 4 steht und

R^8 und R^9 jeweils Wasserstoff oder (niedrig)Alkyl bedeuten, oder

R^8 und R^9 zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, für Pyrrolidino, Methylpyrrolidino, Morpholino, Thiomorpholino, Piperidino, Methylpiperidino, N-Methylpiperazino, 1,2,3,6-Tetrahydropyridyl, Homopiperidino, Heptamethylenimino, Octamethylenimino oder 3-Azabicyclo[3.2.2]-nonan stehen,

oder die Formel III b:



IIIb

worin

R^{12} eine herkömmliche austretende Gruppe, ausgewählt unter Halogen, Phenoxy, substituiertem Phenoxy und (niedrig)Alkoxy bedeutet,

m für eine ganze Zahl von Null bis einschließlich 2 steht,

n für eine ganze Zahl von 2 bis einschließlich 5 steht,

Z für Schwefel, Sauerstoff oder Methylen steht,

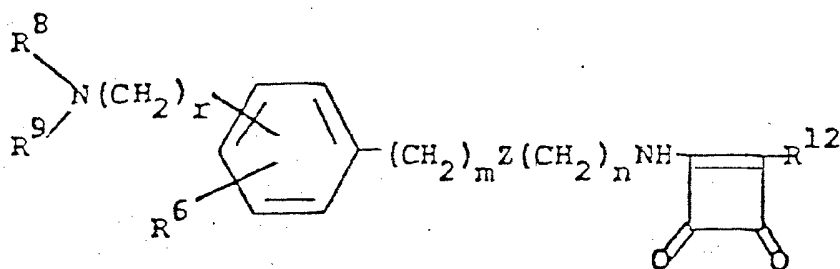
R^6 Wasserstoff oder (niedrig)Alkyl bedeutet,

r für eine ganze Zahl von 1 bis einschließlich 4 steht und

R^8 und R^9 jeweils Wasserstoff oder (niedrig)Alkyl bedeuten oder

R^8 und R^9 zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, für Pyrrolidino, Methylpyrrolidino, Morpholino, Thiomorpholino, Piperidino, Methylpiperidino, N-Methylpiperazino, 1,2,3,6-Tetrahydropyridyl, Homopiperidino, Heptamethylenimino, Octamethylenimino oder 3-Azabicyclo[3.2.2]nonan stehen,

oder die Formel III c:



IIIc

worin

R^{12} eine herkömmliche austretende Gruppe, ausgewählt unter Halogen, Phenoxy, substituiertem Phenoxy oder (niedrig)Alkoxy bedeutet,

m eine ganze Zahl von Null bis einschließlich 2 bedeutet,

n für eine ganze Zahl von 2 bis einschließlich 5 steht,

Z für Schwefel, Sauerstoff oder Methylen steht,

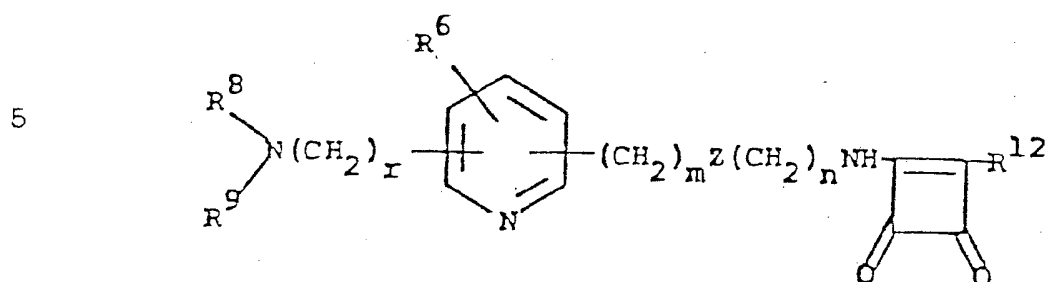
R^6 Wasserstoff oder (niedrig)Alkyl bedeutet,

r für eine ganze Zahl von 1 bis einschließlich 4 steht und

R^8 und R^9 jeweils Wasserstoff oder Niedrigalkyl bedeuten, oder

R^8 und R^9 zusammen mit dem Stickstoffatom an das sie gebunden sind, für Pyrrolidino, Methylpyrrolidino, Morpholino, Thiomorpholino, Piperidino, Methylpiperidino, N-Methylpiperazino, 1,2,3,6-Tetrahydropyridyl, Homopiperidino, Heptamethylenimino, Octamethylenimino oder 3-Azabicyclo[3.2.2]nonan stehen,

1. oder die Formel III d:



10 III d

15 worin R¹² eine herkömmliche austretende Gruppe,
ausgewählt unter Halogen, Phenoxy,
substituiertem Phenoxy und Niedrigalkoxy,
bedeutet,

m für eine ganze Zahl von Null bis ein-
schließlich 2 steht,

20 n für eine ganze Zahl von 2 bis einschließlich
5 steht,

Z für Schwefel, Sauerstoff oder Methylen
steht,

R⁶ Wasserstoff oder Niedrigalkyl bedeutet,

25 r für eine ganze Zahl von 1 bis ein-
schließlich 4 steht und

R⁸ und R⁹ jeweils Wasserstoff oder (niedrig)-
Alkyl bedeuten, oder

30 R⁸ und R⁹ zusammen mit dem Stickstoffatom,
an das sie gebunden sind, für
Pyrrolidino, Methylpyrrolidino,
Morpholino, Thiomorpholino, Piperidino,
Methylpiperidino, N-Methylpiperazino,
1,2,3,6-Tetrahydropyridyl, Homo-
35 piperidino, Heptamethylenimino,
Octamethylenimino oder 3-Azabicyclo-
[3.2.2]-nonan stehen.

1

Die bevorzugtesten Zwischenprodukte der Formel III sind:

5

a) 1-Methoxy-2-[3-(3-piperidinomethylphenoxy)propyl-
amino]-cyclobuten-3,4-dion.

b) 1-Methoxy-2-{2-[(5-dimethylaminomethyl-2-furyl)-
methylthio]äthylamino} cyclobuten-3,4-dion.

10

c) 1-Methoxy-2-{2-[(5-dimethylaminomethyl-3-thienyl)-
methylthio]äthylamino} cyclobuten-3,4-dion.

15

d) 1-Methoxy-2-{2-[(5-piperidinomethyl-3-thienyl)-
methylthio]äthylamino} cyclobuten-3,4-dion.

e) 1-Methoxy-2-[3-(3-dimethylaminomethylphenoxy)propyl-
amino]-cyclobuten-3,4-dion.

20

f) 1-Methoxy-2-[3-(3-pyrrolidinomethylphenoxy)-propyl-
amino]-cyclobuten-3,4-dion.

25

g) 1-Methoxy-2-{3-[3-(3-methylpyrrolidino)methylphen-
oxy]-propylamino} cyclobuten-3,4-dion.

h) 1-Methoxy-2-[3-(3-hexamethyleniminomethylphenoxy)-
propylamino]-cyclobuten-3,4-dion.

30

i) 1-Methoxy-2-[3-(3-piperidinomethylthiophenoxy)-
propylamino]-cyclobuten-3,4-dion.

j) 1-Methoxy-2-[3-(3-heptamethyleniminomethylphenoxy)-
propylamino]cyclobuten-3,4-dion.

35

k) 1-Methoxy-2-[3-(3-octamethyleniminomethylphenoxy)-
propylamino]-cyclobuten-3,4-dion.

1

Die zur Herstellung der Verbindungen der Formel I
5 verwendeten Ausgangsmaterialien der Formel II sind
entweder bekannt oder werden nach bekannten Verfahren
hergestellt. Sie sind beispielsweise in dem ausführ-
lichen Übersichtsartikel von A.H. Schmidt in Synthesis,
S. 961 bis 994 (Dezember 1980) und den darin zitierten
10 Publikationen beschrieben.

Zur therapeutischen Anwendung werden die pharmakologisch
wirksamen Verbindungen der Formel I normalerweise in
Form eines pharmazeutischen Mittels verabreicht, das
15 als Wirkstoff oder einen der Wirkstoffe wenigstens
eine der erfindungsgemäßen Verbindungen in Form der
freien Base oder in Form eines nicht-toxischen, pharma-
zeutisch verträglichen Säureadditionssalzes zusammen
mit einem pharmazeutisch verträglichen Träger enthält.

20

Die pharmazeutischen Mittel können oral, parenteral
oder in Form rektaler Suppositorien verabreicht
werden. Es kann eine Vielzahl pharmazeutischer Dar-
reichungsformen verwendet werden. Bei Verwendung eines
25 festen Trägers kann die Formulierung tablettiert werden,
in Pulverform oder in Form von Pellets in eine Hart-
gelatine kapsel gegeben werden, oder, in Form einer
Pastille oder eines Bonbons ausgebildet werden. Bei Ver-
wendung eines flüssigen Trägers kann die Formulierung
30 in Form eines Sirups, einer Emulsion, einer Weichgelatine-
kapsel, einer sterilen Injektionslösung oder einer
wäßrigen oder nicht-wäßrigen flüssigen Suspension vor-
liegen. Die pharmazeutischen Mittel werden nach her-
kömmlichen Techniken hergestellt, die zur Herstellung der
35 gewünschten Formulierung geeignet sind.

1

Die Dosierung der pharmazeutischen Mittel hängt nicht nur von solchen Faktoren, wie dem Gewicht des Patienten, ab, sondern auch von der Stärke der gewünschten Magensäureinhibierung und der Wirksamkeit der verwendeten Verbindung. Die Entscheidung über die im speziellen Fall anzuwendende Dosierung liegt in der Hand des Arztes. Im nachfolgend beschriebenen Test mit einem Hund mit einer Haidenhein-Tasche weist Cimetidin bei oraler Verabreichung einen ED_{50} -Wert von ungefähr 3,3 $\mu\text{Mol/kg}$ auf. Die übliche orale Dosis bei Erwachsenen beträgt bei Cimetidin 300 mg, wobei diese Dosis viermal pro Tag verabreicht wird. Die übliche Ausgangsdosis an erfindungsgemäßen Verbindungen bei oraler Verabreichung an Erwachsene wird anhand der nach dem gleichen Test erhaltenen ED_{50} -Werte für orale Verabreichung bestimmt. Wenn demgemäß der orale ED_{50} -Wert 0,33 $\mu\text{Mol/kg}$ beträgt, wäre die übliche Ausgangsdosis bei viermaliger oraler Verabreichung pro Tag jeweils ungefähr 30 mg, etc. Ähnliche Berechnungen können für die intravenöse Verabreichung angestellt werden. Diese Ausgangsdosierung (und die Zahl der Verabreichungen pro Tag) kann natürlich variiert werden, indem man die Dosierung den besonderen Umständen des jeweiligen Patienten anpaßt. Bei Verwendung der nach den bevorzugten Verfahren hergestellten Verbindungen enthält jede Dosiseinheit zur oralen Verabreichung den Wirkstoff in einer Menge von ungefähr 5 mg bis ungefähr 300 mg und am bevorzugtesten von ungefähr 10 mg bis ungefähr 100 mg. Vorzugsweise wird der Wirkstoff in gleichen Dosen ein bis viermal pro Tag verabreicht.

Von Brimblecombe et al., J. Int. Med. Res., 3, 86 (1975) konnte gezeigt werden, daß Histamin- H_2 -Rezeptorantagonisten wirksame Magensäure-Inhibitoren bei Mensch und Tier darstellen. Die klinische Bewertung des Histamin- H_2 -Rezeptor-

1

antagonisten Cimetidin ergab, wie von Grey et al., in
Lancet, 1, 8001 (1977) beschrieben, daß Cimetidin
5 ein wirksames therapeutisches Mittel zur Behandlung von
Magengeschwürrkrankungen ist. Ratten mit einer Magen-
fistel und Hunde mit einer Heidenhain-Tasche stellen
zwei der Tiermodelle zur Bestimmung der antisekretorischen
Aktivität von Histamin- H_2 -Antagonisten dar. Die ED_{50} -Werte
10 die anhand dieser Tiermodelle bestimmt wurden, sind nach
dem erfindungsgemäßen Verfahren hergestellten Verbindungen in den
nachfolgenden Tabellen I und II zusammengestellt.

Bestimmung der antisekretorischen Wirkung bei
15 Ratten mit einer Magenfistel

Man verwendet männliche Long Evans Ratten mit einem Ge-
wicht von 240 bis 260 g und mit implantierter Kanüle.
Die Ausführung und Implantation der Edelstahlkanüle
20 in die vordere Wand des Vormagens werden im
wesentlichen gemäß der Beschreibung von Pare et al.
in Laboratory Animal Science, 27, 244 (1977) ausgeführt.
Der Aufbau der Fistel und das operative Verfahren
entsprechen genau der Beschreibung in dieser Publikation.
25 Nach Durchführung des Eingriffs werden die Tiere einzeln
in Käfigen mit festem Boden und Sägespänen gehalten,
wobei ihnen Nahrung und Wasser während des gesamten
Genesungszeitraums ad libitum zur Verfügung steht. Die
Tiere werden frühestens 15 Tage nach dem Eingriff
30 für Tests verwendet.

20 Stunden vor Beginn des Tests läßt man die Tiere
fasten, gibt ihnen aber Wasser ad libitum. Unmittel-
bar vor Versuchsbeginn öffnet man die Kanüle und
35 wäscht den Magen vorsichtig mit 30 bis 40 ml warmer
Kochsalzlösung oder destilliertem Wasser, um etwaige
Rückstände zu entfernen. Anstelle des Schraubstopfens

1

wird dann ein Katheter in die Kanüle geschraubt.
Man bringt die Ratte dann in einen durchsichtigen recht-
eckigen Plastikkäfig mit einer Länge von 40 cm,
5 einer Breite von 15 cm und einer Höhe von 13 cm. Der
Boden des Käfigs weist in der Mitte einen Schlitz
mit einer Breite von ungefähr 1,5 cm und einer Länge
von ungefähr 25 cm auf, um Platz für den Katheter,
10 der durch den Schlitz hängt, zu schaffen. Auf diese
Weise ist die Ratte nicht in ihrer Bewegung gehindert
und kann sich während der Abnahmeperioden frei inner-
halb des Käfigs bewegen. Der weitere Test wird gemäß
der Beschreibung von Ridley et al. in Research Comm.
15 Chem. Path. Pharm., 17, 365 (1977) ausgeführt.

Die Magensekretionen, die während der ersten Stunde
nach dem Auswaschen des Magens gesammelt wurden,
werden verworfen, da sie kontaminiert sein könnten.
20 Zur Durchführung des Versuchs bei oraler Verabreichung
entfernt man anschließend den Katheter aus der
Kanüle und ersetzt ihn durch den Schraubstopfen.
Man verabreicht Wasser (2ml/kg) oral über eine
Magenintubation und bringt das Tier wieder für 45 Minuten
25 in den Käfig. Nach dieser Zeit entfernt man den Schraub-
stopfen und ersetzt ihn durch einen Katheter, an dem
eine kleine Plastikampulle befestigt ist, um die Magen-
sekretionen zu sammeln. Man sammelt die Ausscheidungen
während 2 Stunden (diese Probe stellt die Kontroll-
30 ausscheidung dar), entfernt dann den Katheter und er-
setzt ihn durch den Schraubstopfen. Die zu unter-
suchende Verbindung wird dann oral in einem Volumen
von 2 ml/kg über eine Magensonde verabreicht. 45 Minuten
später wird der Schraubstopfen erneut entfernt, durch
35 den Katheter, an dem eine kleine Plastikampulle be-
festigt ist, ersetzt und während der nächsten 2 Stunden

1

eine Probe gesammelt. Die Sekretionsmenge der zweiten Probe wird mit derjenigen der Kontrollprobe verglichen, um die Wirkung der zu untersuchenden Verbindung zu bestimmen.

10 Zur Untersuchung der Testverbindungen bei parenteraler Verabreichung werden den Tieren i.p. oder s.c. der Träger für die zu untersuchende Verbindung in einem Volumen von 2 ml/kg unmittelbar nach Verwerfen der nach den ersten 60 Minuten erhaltenen Probe injiziert. Man sammelt die Sekretionen während 2 Stunden (Kontroll-Sekretion) injiziert den Tieren dann entweder i.p. oder s.c.
15 die zu untersuchende Verbindung in einem Volumen von 2 ml/kg. Während der nächsten 2 Stunden sammelt man eine weitere Probe und vergleicht zur Bestimmung der Arzneimittelwirkung die Sekretionsmenge dieser Probe mit derjenigen der Kontrollprobe.

20

Die Proben werden zentrifugiert und das Volumen bestimmt. Man bestimmt die titrierbare Azidität, indem man eine 1 ml Probe mit 0,02 N NaOH bis pH 7,0 unter Verwendung einer Autobürette und eines elektrometrischen pH-Meters
25 (Radiometer) titriert. Die titrierbare Säuremenge wird in Mikroäquivalenten berechnet, indem man das Volumen in ml mit der Säurekonzentration in mÄquivalenten pro Liter multipliziert.

30

Die Ergebnisse sind als prozentuale Inhibierung in Relation zu den Kontrollwerten angegeben. Die Dosis-Wirkungs-Kurven wurden erstellt und die ED_{50} -Werte mit Hilfe der Regressionsanalyse errechnet. Für jede Dosierungsmenge wurden wenigstens 3 Ratten verwendet und
35 wenigstens drei Dosierungsmengen wurden zur Bestimmung der Dosis-Wirkungs-Kurve herangezogen.

1

Bestimmung der gastrisch-antisekretorischen Aktivität
beim Hund, dem eine Heidenhain-Tasche gelegt wurde

5

Vor der Operation bestimmt man das Blutbild der ausge-
wählten weiblichen Tiere und stellt ihren Gesundheits-
zustand fest. Die Hunde werden mit Tissue Vax 5 (DHL-
Pittman-Moore) geimpft und 4 Wochen lang in üblichen
10 Tierbehausungen beobachtet, so daß anfängliche Krank-
heiten beobachtet werden können. 24 Stunden vor der
Operation läßt man die Hunde fasten, gibt ihnen jedoch
Wasser ad libitum.

15

Man anästhesiert die Hunde mit 25 bis 30 mg/kg i.v.
Natriumpentothal (Abbott). Die weitere Narkose wird
durch Methoxyfluoran (Pittman-Moore) aufrechterhalten.
Man führt entlang der linea alba einen Schnitt
von Xiphoid bis Umbilicus durch, wodurch gute Zugänglich-
20 keit und leichtes Verschließen gewährleistet sind. Man
holt den Magen in das Operationsfeld, die große
Kurvatur wird an mehreren Punkten gestreckt und es werden
Klammern entlang der ausgewählten Schnittlinie ange-
setzt. Die Tasche wird aus dem Magenkörper gemacht,
25 so daß man die tatsächliche parietale Zellflüssigkeit
erhält. Ungefähr 30 % des Volumens des Magenkörpers
werden abgetrennt. Die Kanüle besteht aus leichtem,
biologisch inertem Material, wie Nylon oder Delrin,
wobei die Abmessungen und Befestigungen der Beschreibung
30 von DeVito und Harkins in J.Appl.Physiol., 14, 138 (1959)
entsprechen. Nach der Operation werden den Tieren Anti-
biotika und ein Analgetikum verabreicht. Der Genesungs-
zeitraum beträgt 2 bis 3 Monate. Die Untersuchungen
werden folgendermaßen durchgeführt: Vor jedem Experiment
35 läßt man die Hunde über Nacht (ungefähr 18 Stunden)
fasten, wobei man ihnen Wasser ad libitum zur Verfügung
stellt. Man steckt die Hunde in eine Schlinge und

1

bringt zur Arzneimittelerabreichung in einer Saphena-
Vene eine Kanüle an. Man infusiert Histamin in Form
5 der Base (100 µg/kg/Std) und Chlorpheniramin-maleat
(0,25 mg/kg/Std) kontinuierlich in einem Volumen von
6 ml/Stunde mit einer Harvard-Infusionspumpe.

Man infusierte die Hunde 90 Minuten lang, um eine
10 gleichmäßige Säureproduktion zu gewährleisten. Dann
wurde das Arzneimittel oder eine Kochsalzlösung
(Kontrolle) zusammen mit einem sekretionsanregenden
Mittel in einem Volumen von 0,5 ml/kg während eines
Zeitraumes von 30 Sekunden verabreicht. Bei oralen
15 Untersuchungen wird das Arzneimittel über eine Magen-
sonde in einem Volumen von 5 ml/kg verabreicht. Unter
andauernder Infusion des sekretionsanregenden Mittels
nimmt man während 4,5 Stunden alle 15 Minuten eine
Probe des Magensaftes. Jede Probe wird auf 0,5 ml genau
20 bestimmt. Die titrierbare Azidität wird bestimmt, indem
man eine 1 ml Probe mit 0,2 N NaOH auf pH 7,0 unter
Verwendung einer Autobürette und eines elektrometrischen
pH-Meters (Radiometer) titriert. Die titrierbare Säure-
menge wird in Mikroäquivalenten berechnet, indem
25 man das Volumen in ml mit der Säurekonzentration in
Milliäquivalenten pro Liter multipliziert.

Die Ergebnisse sind als prozentuale Inhibierung in
Relation zu den Kontrollwerten angegeben. Dosis-Wirkungs-
30 kurven werden erstellt und ED₅₀-Werte mit Hilfe der
Regressionsanalyse berechnet. Für jede Dosierungsmenge
werden 3 bis 5 Hunde verwendet, wobei zur Bestimmung
der Dosis-Wirkungskurve wenigstens drei Dosierungsmengen
verwendet werden.

35 Celite ist ein eingetragenes Warenzeichen der Johns-Man-
ville Products Corporation für Diatomeenerde.

In den nachfolgenden Beispielen sind alle Temperaturen
in °C ausgedrückt.

1

T a b e l l e I

Antisekretorische Aktivität bei Ratten mit einer
5 Magenfistel

	Verbindung hergestellt in Beispiel Nr.	ED ₅₀ SC [µmole /kg]	Wirkungsverhältnis [cimetidin = 1.0]
10	Cimetidin	3.8 (2.3-5.5)*	1.0
	1	0.023 (0.011-0.037)	162 (77-328)*
15	2	<1	>4
	3	~4	~1
20	9	0.055 (0.016-0.14)	61 (20-204)
	10i	0.08 (0.04-0.16)	48 (21-97)
25	10j	0.044 (0.019-0.09)	88 (36-211)
	10m	0.7 (0.36-1.4)	5.4 (2.1-12)
30	11	0.067 (0.02-0.18)	50 (15-169)
	12	0.094 (0.046-0.17)	44 (22-90)
	14d	0.031 (0.016-0.056)	124 (62-243)

35

*Zahlen in Klammern sind 95 % Vertrauensgrenze

1

T a b e l l e II

Antisekretorische Aktivität beim Hund mit der
5 Heidenhain Magen-Tasche

10	Verbindung herge- stellt in Beispiel Nr.	ED ₅₀ [µmole./kg]	Wirkungsverhältnis [cimetidin = 1.0]
	(intravenös) Cimetidin	2.18 (1.48-2.95)*	1.0
15	1	0.024 (0.019-0.029)	87 (62-117)*
	2		~20
20	9		~40
	10i		>40
25	(oral) Cimetidin	3.29 (1.05-5.19)	1.0
	1	0.16 (0.10-0.22)	25 (14-40)
30	9		~20

35

*) Zahlen in Klammern sind 95 % Vertrauensgrenze.

1

Beispiel 15 1-Amino-2-[3-(3-piperidinomethylphenoxy)propylamino]-
cyclobuten-3,4-dion

Man gibt eine Lösung von 3-(3-Piperidinomethylphenoxy)-
propylamin (aus dem Dihydrochlorid, 4,46 g; 13,9 mMol),
10 hergestellt gemäß der GB-Patentanmeldung 2 023 133,
in 40 ml Methanol auf einmal zu einer Lösung von
1,2-Dimethoxycyclobuten-3,4-dion (1,97 g; 13,9 mMol)
in 40 ml Methanol, die in einem Eiswasserbad auf
5 °C gekühlt wurde. Nach 2 Stunden bei Umgebungstemperatur
15 wird die Lösung auf 5 °C gekühlt. Anschließend leitet man
einen Überschuß an wasserfreiem Ammoniak 5 Minuten lang
in die Lösung. Die Mischung wird 18 Stunden bei Umgebungs-
temperatur gerührt und anschließend filtriert, wobei
man 4,35 g Produkt erhält.

20

Das Produkt (4,20 g; 12,2 mMol) wird in 40 ml 95 %-igem
wäßrigem Äthanol suspendiert und unter Rühren mit
6,11 ml (12,2 mMol) wäßriger 2,0 N Salzsäure versetzt.
Die Lösung wird durch Celite filtriert, 17 Stunden
25 lang auf Null Grad gekühlt und anschließend filtriert,
wobei man 4,33 g der Titelverbindung in Form des
Hydrochlorids mit einem Schmelzpunkt von 254 bis 257 °C
erhält.

30

Analyse $C_{19}H_{26}ClN_3O_3$:

	C	H	N	Cl
berechnet:	60,08	6,90	11,06	9,33 %
gefunden: korr. für	59,73	6,97	11,14	9,36 %
0,28 ml H ₂ O				

35

1

Beispiel 2

5 1-Amino-2- { 2-[(5-dimethylaminomethyl-2-furyl)-methylthio]-
äthylamino } cyclobuten-3,4-dion

Eine Lösung von 2-[(5-Dimethylaminomethyl-2-furyl)-
methylthio]äthylamin (2,89 g; 13,5 mMol), hergestellt
10 gemäß dem in der BE-PS 857 388 beschriebenen Verfahren,
in 30 ml Methanol tropft man während 30 Minuten zu einer
kalten (5 °C) gerührten Lösung von 1,2-Dimethoxycyclo-
buten-3,4-dion (1,92 g; 13,5 mMol) in 50 ml Methanol.
Nach 3 Stunden bei Umgebungstemperatur kühlt man die
15 Lösung auf 5 °C. Man leitet einen Überschuß an wasser-
freiem Ammoniak 5 Minuten lang in die Lösung. Die Mischung
wird bei Umgebungstemperatur 18 Stunden gerührt und an-
schließend filtriert, wobei man 2,48 g der Titelver-
bindung mit einem Schmelzpunkt von 227 bis 230 °C (Zers.)
20 erhält.

Eine Analysenprobe wird hergestellt, indem man aus
95 %-igem wäbrigem Äthanol und anschließend Methanol
umkristallisiert und im Vakuum 18 Stunden über P₂O₅
25 trocknet, wobei man die Titelverbindung in Form eines
nicht verkleinerbaren, klebrigen Feststoffes erhält;
das NMR-Spektrum (100 MHz) in d₆-Dimethylsulfoxyd zeigt
die Anwesenheit von ungefähr 0,2 Mol Methanol.

30 Analyse C₁₄H₁₉N₃O₃S·0,2 CH₄O:

	C	H	N	S
berechnet:	54,01	6,32	13,31	10,15 %
gefunden: (korr. für 0,54 % H ₂ O)	53,72	6,07	14,01	10,51 %

35

1 Beispiel 3

1-Amino-2- { 2-[(5-dimethylaminomethyl-2-thienyl)-methyl-
thio]-äthylamino } cyclobuten-3,4-dion

5

Eine Lösung von 2-[(5-Dimethylaminomethyl-2-thienyl)-
methylthio]äthylamin (2,06 g; 8,94 mMol), hergestellt
gemäß dem in der BE-PS 867 105 beschriebenen Verfahren,
in 20 ml Methanol wird auf einmal zu einer kalten (5°C)
10 Lösung von 1,2-Dimethoxycyclobuten-3,4-dion (1,27 g;
8,94 mMol) in 20 ml Methanol gegeben. Nach 3,5 Stunden
bei Umgebungstemperatur wird die Lösung auf 5 °C ge-
kühlt. Man leitet einen Überschuß an wasserfreiem
Ammoniak während 5 Minuten in die Lösung. Die Mischung
15 wird 18 Stunden bei Umgebungstemperatur gerührt und
anschließend filtriert, wobei man 2,66 g Produkt er-
hält. Umkristallisation aus 95 %-igem wäßrigem Äthanol
liefert die Titelverbindung mit einem Schmelzpunkt von
240 bis 243 °C (Zers.).

20

Analyse $C_{14}H_{19}N_3O_2S_2$:

	C	H	N	S
berechnet:	51,67	5,88	12,91	19,70 %
gefunden:	51,60	5,76	12,97	19,69 %

25

Beispiel 4

2- { 2-[(5-Dimethylaminomethyl-2-furyl)methylthio]-äthyl-
amino } -1-methylaminocyclobuten-3,4-dion

30

Eine Lösung von 2-[(5-Dimethylaminomethyl-2-furyl)-
methylthio]äthylamin (2,89 g; 13,5 mMol) in ³⁰ml Methanol
gibt man auf einmal zu einer kalten (5°C) Lösung von
35 1,2-Dimethoxycyclobuten-3,4-dion (1,92 g; 13,5 mMol)
in 50 ml Methanol. Nach 3 Stunden bei Umgebungstemperatur
kühlt man die Lösung auf 5 °C. Man leitet einen Über-

1

schuß an wasserfreiem Methylamin während 5 Minuten in die Lösung. Die Mischung wird 18 Stunden bei Umgebungstemperatur gerührt, das Lösungsmittel unter vermindertem

5 Druck abgezogen und anschließend mit Acetonitril verrührt und filtriert, wobei man 2,9 g Rohprodukt erhält. Das Produkt wird auf 40 g Kieselgel (0,038-0,062 mm) gegeben und mittels Schnellchromatographie unter Verwendung von Methanol-Acetonitril als Elutionsgradienten
10 chromatographiert. Das Lösungsmittel der entsprechenden Fraktionen wird verdampft, der Rückstand in Methanol aufgenommen, mit Kohle behandelt, filtriert und das Lösungsmittel bis nahezu zur Trockne verdampft. Der feste Rückstand wird mit Acetonitril verrührt und
15 filtriert, wobei man die Titelverbindung mit einem Schmelzpunkt von 176 - 177,5 °C erhält.

Analyse $C_{15}H_{21}N_3O_3S$:

	C	H	N	S
20 berechnet:	55,71	6,54	12,99	9,99 %
gefunden (korrigiert für 1,86 % H_2O)	55,46	6,39	13,14	10,30 %

Beispiel 5

25

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

Eine Lösung von 2-[(5-Dimethylaminomethyl-2-thienyl)-methylthio]äthylamin (1,32 g; 5,73 mMol) in 20 ml Methanol
30 wird in eine kalte (5 °C) Lösung von 1,2-Dimethoxycyclobuten-3,4-dion (814 mg, 5,73 mMol) in 15 ml Methanol gegeben. Nach 3,5 Stunden bei Umgebungstemperatur wird die Lösung auf 5 °C gekühlt. Man leitet einen Überschuß
35 an wasserfreiem Methylamin während 5 Minuten in die Lösung. Die Mischung wird 70 Stunden bei Umgebungs-

1

temperatur gerührt und anschließend filtriert, wobei
man 1,38 g Produkt erhält. Umkristallisation aus
Äthanol liefert die Titelverbindung mit einem Schmelz-
punkt von 185 bis 187 °C.

5

Analyse $C_{15}H_{21}N_3O_2S_2$:

	C	H	N	S
berechnet:	53,07	6,23	12,38	18,89 %
10 gefunden:	53,18	6,21	12,25	18,94 %

Beispiel 6

15

1-Amino-2- { 2-[(5-dimethylaminomethyl-4-methyl-2-thienyl)-
methylthio]äthylamino } cyclobuten-3,4-dion

20

Eine Mischung von 2-[(5-Dimethylaminomethyl-4-methyl-2-
thienyl)methylthio]äthylamin (3,0 g; 12,3 mMol), herge-
stellt gemäß dem in der veröffentlichten GB-Patent-
anmeldung 2 063 875 beschriebenen Verfahren, und
1-Amino-2-methoxycyclobuten-3,4-dion (1,56 g; 12,3 mMol)
in 50 ml Methanol wird 18 Stunden bei Umgebungstemperatur
gerührt und anschließend filtriert. Man erhält 3,72 g
25 Produkt, das nach Umkristallisation aus 95 %-igem
wäbrigem Äthanol 3,1 g der Titelverbindung ergibt.

25

30

Das Produkt (3,1 g; 9,13 mMol) wird in 40 ml Methanol
suspendiert und mit 1,52 ml wäbriger 6,0 N Salzsäure
unter Rühren versetzt. Die Mischung wird filtriert und
der Feststoff aus wäbrigem Methanol umkristallisiert,
wobei man die Titelverbindung in Form des Hydrochlorids
mit einem Schmelzpunkt von 202 bis 205 °C erhält.

35

Analyse $C_{15}H_{21}N_3O_2S_2 \cdot HCl$:

	C	H	N	S	Cl
berechnet:	47,93	5,90	11,18	17,06	9,43 %
gefunden:	47,74	5,79	11,41	17,21	9,42 %
(korr. für 0,38 % H ₂ O)					

1

Beispiel 7

1-Amino-2- $\left\{ 2-[(5\text{-piperidinomethyl-4-methyl-2-thienyl})\text{-methylthio}]\text{-äthylamino} \right\}$ cyclobuten-3,4-dion

Man wiederholt das in Beispiel 6 beschriebene Verfahren und verwendet anstelle des darin verwendeten 2-[(5-Dimethylaminomethyl-4-methyl-2-thienyl)methylthio]-äthylamin eine äquimolare Menge 2-[(5-Piperidinomethyl-4-methyl-2-thienyl)-methylthio]-äthylamin, hergestellt gemäß dem in der veröffentlichten GB-Patentanmeldung 1 063 875 beschriebenen Verfahren. Das Produkt (3,64 g; 9,6 mmol) wird in 50 ml Äthanol suspendiert und mit 4,8 ml wäßriger 2,0 N Salzsäure unter Rühren versetzt. Die Mischung wird filtriert und der Feststoff aus wäßrigem Äthanol umkristallisiert, wobei man die Titelverbindung in Form des Hydrochlorids mit einem Schmelzpunkt von 150 bis 157 °C erhält.

20

Analyse $C_{18}H_{25}N_3O_3S_2HCl$:

	C	H	N	S	Cl
berechnet:	51,97	6,30	10,10	15,41	8,52 %
gefunden: (korr. für 1,58 % H_2O)	52,05	6,33	10,37	15,24	8,16 %

25

Beispiel 8

1-Amino-2-[3-(3-piperidinomethylphenoxy)propylamino]-cyclobuten-3,4-dion

30

Eine Lösung von 3-(3-Piperidinomethylphenoxy)-propylamin- (aus dem Dihydrochlorid, 43,37 g; 0,135 Mol) in 250 ml Methanol wird in eine Suspension von 1-Amino-2-methoxy-cyclobuten-3,4-dion (17,16 g; 0,135 Mol) in 350 ml

35

1

Methanol gegeben und bei Umgebungstemperatur gerührt.
Nach 22 Stunden wird die Mischung filtriert, wobei man
38,0 g Produkt erhält.

5

Das Produkt (38,0 g, 0,111 Mol) wird in 375 ml wäbrigem
95 %-igem Äthanol suspendiert und mit 55,3 ml wäbriger
2,0 N Salzsäure unter Rühren versetzt. Filtration der
Mischung liefert 40,5 g der Titelverbindung in Form
des Hydrochlorids, das mit dem gemäß Beispiel 1 herge-
stellten Produkt identisch ist.

10

Das Produkt wird weiter gereinigt, indem man es in
30 %-igem wäbrigem Äthanol löst, anschließend durch
eine Schicht aus Kieselgel und Kohle filtriert, das
Lösungsmittel verdampft und den Rückstand aus wäbrigem
Äthanol umkristallisiert, wobei man die Titelverbindung
in Form des farblosen Hydrochlorids mit einem Schmelz-
punkt von 257 - 259 °C erhält.

20

Analyse $C_{19}H_{25}N_3O_3HCl$:

	C	H	N	Cl
berechnet:	60,08	6,90	11,06	9,33 %
gefunden:	59,82	7,10	10,87	9,47 %

25

Beispiel 9

30

1-Amino-2-[3-(3-dimethylaminomethylphenoxy)propylamino]-
cyclobuten-3,4-dion

35

Eine Mischung von 3-(3-Dimethylaminomethylphenoxy)-propyl-
amin (1,41 g; 6,77 mMol) , hergestellt nach dem in der
BE-PS 867 106 beschriebenen Verfahren, und 1-Amino-2-
methoxy-cyclobuten-3,4-dion (0,86 g; 6,77 mMol) in 40 ml

1

Methanol wird 20 Stunden bei Umgebungstemperatur gerührt und anschließend filtriert, wobei man 1,95 g der Titelverbindung erhält.

5

Das Produkt (1,95 g; 6,43 mMol) wird in 35 ml Äthanol suspendiert und mit 3,21 ml 2,= N wäßriger Salzsäure versetzt. Die Mischung wird filtriert und der Feststoff aus wäßrigem Äthanol umkristallisiert, wobei man das Hydrochlorid der Titelverbindung mit einem Schmelzpunkt von 205-207 °C erhält.

10

Analyse $C_{16}H_{21}N_3O_3HCl$:

	C	H	N	Cl
15 berechnet:	56,55	6,52	12,37	10,43 %
gefunden:	56,25	6,56	12,36	10,27 %

Beispiel 10

20 Das in Beispiel 9 beschriebene Verfahren wird wiederholt, wobei man anstelle des darin verwendeten 3-(3-Dimethylaminomethylphenoxy)propylamin jeweils eine äquimolare Menge von

25

- (a) 3-(3-Pyrrolidinomethylphenoxy)-propylamin,
- (b) 3-[3-(2-Methylpyrrolidino)methylphenoxy]-propylamin,
- (c) 3-[3-(3-Methylpyrrolidino)methylphenoxy]propylamin,
- (d) 3-[3-(4-Methylpiperidino)methylphenoxy]-propylamin,
- (e) 3-(3-Morpholinomethylphenoxy)propylamin,
- 30 (f) 3-[3-(4-Hydroxypiperidino)methylphenoxy]-propylamin,
- (g) 3-[3-(N-Methylpiperazino)methylphenoxy]propylamin,
- (h) 3-[3-(1,2,3,6-Tetrahydro-1-pyridyl)methylphenoxy]-propylamin,
- (i) 3-(3-Hexamethyleniminomethylphenoxy)propylamin,
- 35 (j) 3-(-Heptamethyleniminomethylphenoxy)propylamin,
- (k) 4-(3-Piperidinomethylphenoxy)butylamin,

- 1 (l) 5-(3-Piperidinomethylphenoxy)pentylamin,
 (m) 3-(3-Octamethyleniminomethylphenoxy)propylamin,
 (n) 3-[3-(3-Azabicyclo[3.2.2]non-3-yl)methylphenoxy]-
 propylamin
 5 und
 (o) 3-[3-(3-Pyrrolino)methylphenoxy]propylamin,

verwendet, wobei man jeweils erhält:

- 10 (a) 1-Amino-2-[3-(3-pyrrolidinomethylphenoxy)propylamino]-
 cyclobuten-3,4-dion in Form des Hydrochloridsalzes,
 Fp. 192,5-195 °C.

Analyse $C_{18}H_{23}N_3O_3HCl$:

	C	H	N	Cl
berechnet:	59,10	6,61	11,49	9,69 %
gefunden: (korr. für 0,55 % H_2O)	58,92	6,73	11,61	9,41 %

- 20 (b) 1-Amino-2-3-[3-(2-methylpyrrolidino)methylphenoxy]-
 propylaminocyclobuten-3,4-dion in Form des Hydro-
 chloridsalzes, Fp. 210-212 °C.

Analyse $C_{19}H_{25}N_3O_3HCl$:

	C	H	N	Cl
berechnet:	60,08	6,90	11,06	9,33 %
gefunden:	59,97	6,92	10,88	9,46 %

- 30 (c) 1-Amino-2- { 3-[3-(3-methylpyrrolidino)methylphenoxy]-
 propylamino } -cyclobuten-3,4-dion in Form des
 Hydrochlorids, Fp. 184,5 - 187 °C.

Analyse $C_{18}H_{25}N_3O_3HCl$:

	C	H	N	Cl
berechnet:	60,08	6,90	11,06	9,33 %
gefunden: (korr. für 0,26 % H_2O)	60,43	7,02	11,03	9,31 %

- 1
- (d) 1-Amino-2- { 3-[3-(4-methylpiperidino)methylphenoxy]-
propylamino } -cyclobuten-3,4-dion,
- (e) 1- Amino-2-[3-(3-morpholinomethylphenoxy) propylamino]-
5 cyclobuten-3,4-dion,
- (f) 1-Amino-2- { 3- [3-(4-hydroxypiperidino)methylphenoxy]-
propylamino } cyclobuten-3,4-dion,
- (g) 1-Amino-2- { 3-[3-(N-methylpiperazino)methylphenoxy]-
propylamino } cyclobuten-3,4-dion,
- 10 (h) 1-Amino-2- { 3- [3-(1,2,3,6-tetrahydro-1-pyridyl) -
methylphenoxy]-propylamino } cyclobuten-3,4-dion,
Fp. 213-215 °C (Zers.)
- (i) 1-Amino-2-[3-(3-hexamethyleniminomethylphenoxy) -
propylamino]-cyclobuten-3,4-dion in Form des
15 Hydrochlorids, Fp 200-202 °C.

Analyse $C_{20}H_{27}N_3O_3HCl$:

	C	H	N	Cl
gerechnet:	60,98	7,16	10,67	9,00 %
20 gefunden (korr. für 0,28 % H_2O)	61,25	7,14	10,55	8,61 %

- (j) 1-Amino-2-[3-(3-heptamethyleniminomethylphenoxy) -
propylamino]-cyclobuten-3,4-dion, Fp. nicht genau,
25 allmähliche Zersetzung bei ca. 200-240 °C.

Analyse $C_{21}H_{29}N_3O_3$

	C	H	N
berechnet:	67,90	7,87	11,31 %
30 gefunden:	66,44	7,74	11,33 %

- (k) 1-Amino-2-[4-(3-piperidinomethylphenoxy)butylamino]-
cyclobuten-3,4-dion,
- (l) 1-Amino-2-[5-(3-piperidinomethylphenoxy)-pentylamino]-
35 cyclobuten-3,4-dion,

1

(m) 1-Amino-2-[3-(3-octamethyleniminomethylphenoxy)-propylamino]-cyclobuten-3,4-dion, Fp. nicht festgestellt,

5

Analyse $C_{22}H_{31}N_3O_3$

	C	H	N
berechnet:	68,54	8,11	10,90 %
gefunden:	68,42	8,42	11,10 %

10

(n) 1-Amino-2- { 3-[3-(3-azabicyclo[3.2.2]non-3-yl)methylphenoxy]-propylamino } cyclobuten-3,4-dion als Hydrochloridsalz, Fp. 162-164 °C und

15

(o) 1-Amino-2- { 3-[3-(3-pyrrolino)methylphenoxy]propylamino } cyclobuten-3,4-dion.

20

Beispiel 11

1-Methylamino-2-[3-(3-piperidinomethylphenoxy)propylamino]-cyclobuten-3,4-dion

25

Eine Lösung von 3-(3-Piperidinomethylphenoxy)-propylamin (aus dem Dihydrochlorid, 3,21 g; 10,0mMol) in 40 ml Methanol gibt man zu einer Lösung von 1,2-Dimethoxycyclobuten-3,4-dion (1,42 g; 10,0 mMol) in 40 ml Methanol.

30

Nach 1 Stunde bei 10 °C und 30 Minuten bei Umgebungstemperatur kühlt man die Lösung auf 5 °C. Man leitet einen Überschuß an wasserfreiem Methylamin während 5 Minuten in die Lösung. Die Mischung wird 17 Stunden bei Umgebungstemperatur gerührt und anschließend filtriert, wobei man 2,77 g Produkt erhält.

35

Das Produkt (2,77 g) wird in 40 ml Äthanol suspendiert und mit 4,07 ml (8,1 mMol) wäßriger 2 N Salzsäure unter

1

Rühren versetzt, wobei man das Hydrochlorid der Titel-
verbindung mit einem Schmelzpunkt von 194-198 °C
erhält.

5

Analyse $C_{20}H_{27}N_3O_3 \cdot HCl$:

	C	H	N
berechnet:	60,99	7,16	10,67 %
gefunden (korr. für			
10 1,35 % H_2O)	60,63	6,96	10,71 %

Beispiel 12

15 2-[3-(3-Piperidinomethylphenoxy)propylamino]-1-(3-pyridyl)-
methyl - aminocyclobuten-3,4-dion

Das in Beispiel 11 beschriebene Verfahren wurde wiederholt,
wobei man anstelle des darin verwendeten Methylamins
20 1,08 g (10,0 mmol) 3-Aminomethylpyridin verwendet.
Das Rohprodukt wird auf 65 g Kieselgel (0,038-0,062 mm)
gegeben und mittels Schnellchromatographie unter Ver-
wendung eines Elutionsgradienten aus Methanol-Methylen-
chlorid, enthaltend 1 % NH_4OH , chromatographiert. Die
25 entsprechenden Fraktionen wurden vereinigt, das Lösungs-
mittel verdampft und der feste Rückstand aus Methanol
umkristallisiert, wobei man die Titelverbindung mit
einem Schmelzpunkt von 174 bis 178,5 °C erhält.

30 Analyse $C_{25}H_{30}N_4O_3$:

	C	H	N
berechnet:	69,10	6,96	12,89 %
gefunden: (korr. für			
35 0,52 % H_2O)	68,80	7,03	12,74 %

1

Beispiel 13

2-[3-(3-Piperidinomethylphenoxy)propylamino]-1-propyl-
5 aminocyclobuten-3,4-dion

Das in Beispiel 13 beschriebene Verfahren wird wieder-
holt, wobei man anstelle des darin verwendeten Methyl-
amins 4,0 ml (48,7 mMol) Propylamin verwendet. Das
10 Rohprodukt wird auf 60 g Kieselgel (0,038-0,062 mm)
gegeben und durch Schnellchromatographie unter Ver-
wendung von Methanol-Methylenchlorid als Elutions-
gradienten chromatographiert. Die entsprechenden
Fraktionen wurden vereinigt und der feste Rückstand
15 aus Methanol umkristallisiert, wobei man die Titel-
verbindung mit einem Fp. von 158-160 °C erhält.

Analyse $C_{22}H_{31}N_3O_3$:

	C	H	N
20 berechnet:	68,54	8,11	10,90 %
gefunden:	68,11	8,25	11,21 %

Beispiel 14

25

Das in Beispiel 12 beschriebene Verfahren wird wieder-
holt, wobei man anstelle des darin verwendeten 3-Amino-
methylpyridins jeweils einen molaren Überschuß an

30

- (a) Äthylamin,
- (b) n-Butylamin,
- (c) Allylamin,
- (d) Propargylamin,
- (e) Benzylamin und

35

- (f) 6-Methyl-3-aminomethylpyridin

verwendet, wobei man jeweils erhält:

1

(a) 1-Äthylamino-2-[3-(3-piperidinomethylphenoxy)-
propylamino]-cyclobuten-3,4-dion,

5 (b) 1-Butylamino-2-[3-(3-piperidinomethylphenoxy)-
propylamino]-cyclobuten-3,4-dion,

(c) 1-Allylamino-2-[3-(3-piperidinomethylphenoxy)-
propylamino]-cyclobuten-3,4-dion, Fp. 158-159,5 °C.

10

Analyse $C_{22}H_{29}N_3O_3$:

	C	H	N
berechnet:	68,90	7,62	10,96 %
gefunden:	68,81	7,70	10,72 %

15

(d) 2-[3-(3-Piperidinomethylphenoxy)propylamino]-1-
(2-propynylamino-)cyclobuten-3,4-dion, Fp. 158-160°C.

Analyse $C_{22}H_{27}N_3O_3$:

20

	C	H	N
berechnet:	69,27	7,13	11,02 %
gefunden:	69,26	7,25	10,78 %

25

(e) 1-Benzylamino-2-[3-(3-piperidinomethylphenoxy)-
propylamino]-cyclobuten-3,4-dion-hydrochlorid,
Fp. 136-140 °C.

Analyse: $C_{26}H_{31}N_3O_3HCl$:

30

	C	H	N	Cl
berechnet:	66,44	6,86	8,94	7,54 %
gefunden:	65,41	7,08	8,83	7,67 %
und				

(f) 1-(6-Methyl-3-pyridyl)methylamino-2-[3-(3-piperidino-
methylphenoxy)propylamino]cyclobuten-3,4-dion.

35

1

Beispiel 15

5 1-Amino-2-[3-(6-piperidinomethyl-2-pyridyloxy)propylamino]-
cyclobuten-3,4-dion

A. 2-Chlor-6-piperidinomethylpyridin

10 Zu 2-Chlor-6-methylpyridin (50,0 g, 0,392 Mol) in
393 ml Tetrachlorkohlenstoff gibt man N-Bromsuccin-
imid (87,2 g; 0,49 Mol) und 1,0 g Benzoylperoxyd.
Die Mischung wird 22 Stunden unter Rückfluß erhitzt,
auf 10 ° gekühlt und filtriert. Das gekühlte Filtrat
15 wird dann langsam mit Piperidin behandelt (83,5 g;
0,98 Mol) und 18 Stunden bei Umgebungstemperatur
gerührt. Nach Abfiltrieren des Piperidinhydrobromids
wird das Filtrat ungefähr auf die Hälfte seines
Volumens eingeeengt und mit 6 N HCl (65 ml) und
20 3 N HCl (40 ml) extrahiert. Die Säureextrakte werden
mit 40 %-igem Natriumhydroxyd alkalisch gemacht und
das Produkt in Methylenchlorid extrahiert. Das
Lösungsmittel wird abgezogen und der Rückstand
destilliert, wobei man die Titelverbindung als farb-
25 loses Öl in einer Ausbeute von 41 % mit einem Siede-
punkt von 101 bis 103 °C /0,45 mm Hg erhält.

Analyse $C_{11}H_{15}ClN_2$:

	C	H	Cl
30 berechnet:	62,71	7,18; 13,29;	16,82 %
gefunden:	61,71	7,31; 13,63;	17,20 %

35

1

B. N-[3-(6-Piperidinomethyl-2-pyridyloxy)propyl-
formamid

5

Man gibt 3-Aminopropanol (12,84 g; 0,171 Mol) zu einer
Suspension von 50 %-igem Natriumhydrid in Mineralöl
(7,96 g; 0,166 Mol) in 180 ml trockenem DMF und
erwärmt die Mischung auf 80-83 °C. Dazu tropft
10 man eine Lösung von 2-Chlor-6-piperidinomethylpyridin
(34,0 g; 0,161 Mol) hergestellt in Stufe A, in
180 ml trockenem DMF und erhöht nach beendeter Zugabe
die Temperatur 3 Stunden auf 125 bis 128 °C und
hält anschließend 17 Stunden bei Umgebungstemperatur.
15 Die ausgeschiedenen Salze werden abfiltriert, und
das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen. Der ölige
Rückstand wird in Methylenchlorid gelöst, mit
Wasser gewaschen, getrocknet und das Lösungsmittel
abgezogen. Der Rückstand wird mit Acetonitril gelöst
20 und mit Skelly B extrahiert. Nach Entfernen des
Lösungsmittels reinigt man das rohe Öl durch Kurz-
zeitchromatographie an 270 g Kieselgel (0,038-0,062 mm)
unter Verwendung von Methanol-Methylenchlorid als
Elutionsgradienten und engt ein, wobei man das Titel-
25 produkt in Form eines gelben Öls erhält, 21,63 g
(48,4 %).

C. 3-(6-Piperidinomethyl-2-pyridyloxy)-propylamin

30

Man gibt N-[3-(6-Piperidinomethyl-2-pyridyloxy)-
propyl]-formamid (19,6 g, 70,7 mMol), hergestellt in
Stufe B, zu einer Lösung 85 %-iger Kaliumhydroxid-
pellets (18,63 g; 0,332 Mol) in 180 ml Methanol und
erhitzt diese Lösung 20 Stunden unter leichtem Rück-
35 fluß. Das Lösungsmittel wird im Vakuum abgezogen und

1

und der Rückstand teilweise gereinigt, indem man ihn in ungefähr 180 ml 20 %-igem Methanol-Methylenchlorid löst und über eine Schicht von 38 g Kieselgel gibt. Das Kieselgel wird mit weiteren 120 ml Eluierungsmittel gewaschen. Die vereinigten Filtrate werden zu einem bernsteinfarbenen Öl eingeengt. Die endgültige Reinigung erfolgt durch Schnellchromatographie an 120 g Kieselgel (0,038 - 0,062 mm) unter Verwendung von Methanol-Methylenchlorid, das 0,5 % NH_4OH enthält, als Elutionsgradienten. Man erhält die Titelverbindung als gelbes Öl in 63 %-iger Ausbeute.

15 D. 1-Amino-2-[3-(6-piperidinomethyl-2-pyridyloxy)-propylamino]-cyclobuten-3,4-dion

Man rührt eine Mischung von 3-(6-Piperidinomethyl-2-pyridyloxy)-propylamin (2,5 g; 10 mMol), hergestellt in Stufe C, und 1-Amino-2-methoxycyclobuten-3,4-dion (1,27 g; 10 mMol) in 35 ml Methanol 18 Stunden bei Umgebungstemperatur und filtriert, wobei man 2,71 g Produkt erhält.

25 Das Produkt (2,71 g; 7,87 mMol) wird in 35 ml absolutem Äthanol suspendiert und mit 7,87 ml wäßriger 6,0 N HCl unter Rühren versetzt. Nach 64 Stunden bei 0°C wird das Salz durch Filtration isoliert und aus wäßrigem Äthanol umkristallisiert, wobei man das Hydrochlorid der Titelverbindung mit einem Fp. von $255-258^\circ\text{C}$ erhält.

Analyse $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_3\text{HCl}$:

	C	H	N	Cl
berechnet:	56,77	6,61	14,71	9,31 %
gefunden:	56,71	6,80	14,41	9,98 %

1

Beispiel 16

5 1-Amino-2-[3-(6-dimethylaminomethyl-2-pyridyloxy)-
propylamino]-cyclobuten-3,4-dion

Das in Beispiel 15 beschriebene Verfahren wurde
wiederholt, wobei man anstelle des darin in Stufe A
verwendeten Piperidins überschüssiges wasserfreies
10 Dimethylamin verwendet. Das Produkt (2,26 g;
7,43 mMol) wird in 40 ml 95 %-igem Äthanol sus-
pendiert und mit 7,43 ml wäßriger 2,0 N HCl unter
Rühren versetzt. Nach Verdampfen der Hauptmenge des
15 Lösungsmittels wird der Rückstand mit Isopropanol
verrührt und aus wäßrigem Äthanol umkristallisiert,
wobei man das Hydrochlorid der Titelverbindung mit
einem Schmelzpunkt von 230 bis 234 °C (Zers.)
erhält.

20

Analyse: $C_{15}H_{20}N_4O_3 \cdot HCl$

	C	H	N	Cl
berechnet:	52,87	6,21	16,44	10,40 %
gefunden:	51,52	5,98	16,64	10,88 %

25

Beispiel 17

30 1-Amino-2-[2-(3-piperidinomethylthiophenoxy)äthylamino]-
cyclobuten-3,4-dion

A. m-Dithiobenzoylchlorid

35 Eine Mischung von m-Dithiobenzoesäure (20,8 g, 67,9 mMol)
hergestellt gemäß dem in J. Chem. Soc., London, 119,
1792 (1921) beschriebenen Verfahren und Thionylchlorid

1

(200 ml) wird 4 Stunden unter Rückfluß erhitzt, filtriert und anschließend das überschüssige SOCl_2 im Vakuum entfernt.

5

B. Dithio-bis-3,3'-N,N-di(piperidino)benzolcarboxamid

10

Das Rohprodukt aus Stufe A wird in 100 ml Tetrahydrofuran gelöst und bei 3°C zu einer Lösung von Piperidin (25,1 g; 0,29 Mol) in 500 ml Tetrahydrofuran getropft. Die Mischung wird 76 Stunden bei Umgebungstemperatur gerührt und in 1500 ml verdünnter Salzsäure (ca. 2 N) gegossen. Nach einer Stunde wird das Produkt in Äther extrahiert und nacheinander mit Wasser, wäßriger 1 N NaOH und Wasser gewaschen. Das Lösungsmittel wird abgezogen, wobei 26,4 g der Titelverbindung zurückbleiben.

15

20

C. 3-(Piperidinomethyl)thiophenol

25

Zu einer Suspension von Lithiumaluminiumhydrid (45,3 g; 1,19 Mol) in 2200 ml Äther tropft man unter Stickstoff eine Lösung von Dithio-bis-3,3'-N,N-di-(piperidino)-benzolcarboxamid (141,5 g; 0,32 Mol) hergestellt in Stufe B, in 2200 ml Äther und rührt die Mischung 20 Stunden bei Umgebungstemperatur. Die Mischung wird durch Zugabe gesättigter Natriumsulfatlösung zersetzt und filtriert. Der Filterkuchen wird mit 3000 ml Wasser gerührt. Dazu gibt man eine Lösung von Citronensäuremonohydrat (550 g; 2,62 Mol) in 550 ml Wasser. Der pH der Lösung wird mit 12 N HCl auf ungefähr 2 und anschließend auf pH 8 mit konz. Ammoniumhydroxyd eingestellt. Die Lösung wird mit Äther erschöpfend extrahiert, wobei man 120 g Produkt erhält.

30

35

1

Ein aliquoter Teil der Titelverbindung wird aus Iso-
 propanol umkristallisiert und ergibt ein Produkt mit
 5 einem Schmelzpunkt von 121 bis 123 °C; Massen-
 spektrum 206 (M^+).

Analyse $C_{12}H_{17}NS$:

	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- { 2-[3-(Piperidinomethyl)thiophenoxy]äthyl } phthal-
imid

15

Eine Mischung von 3-(Piperidinomethyl)thiophenol
 (2,07 g; 10 mMol) hergestellt in Stufe C, und
 N-(2-Bromäthyl)phthalimid (2,41 g; 9,5 mMol) in 10 ml
 trockenem DMF wird 84 Stunden bei Umgebungstemperatur
 20 gerührt. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem
 Druck verdampft und das rohe Öl mittels Kurzzeit-
 chromatographie an 100 g Kieselgel (0,038-0,062 mm)
 unter Verwendung von 2,5 % Methanol in Methylen-
 chlorid mit 0,2 % NH_4OH als Eluierungsmittel chromato-
 25 graphiert. Die entsprechenden Fraktionen wurden ver-
 einigt und das Lösungsmittel verdampft, wobei man
 ein Öl erhält, das unter Äther kristallisiert.
 Umkristallisation aus Acetonitril liefert 1,2 g der
 Titelverbindung in Form des Hydrobromids mit einem
 30 Schmelzpunkt von 180-181,5 °C.

Analyse $C_{22}H_{25}N_2O_2SHBr$:

	C	H	N	Br	S
35 berechnet:	57,26	5,46	6,07	17,32	6,96 %
gefunden:	56,98	5,43	6,30	17,51	7,19 %

1

E. 2-(3-Piperidinomethylthiophenoxy)äthylamin

5

10

Man gibt wasserfreies Hydrazin (1,79g; 56,0 mMol) zu einer Suspension von N- { 2-[3-(Piperidinomethyl)-thiophenoxy]äthyl } -phthalimid-hydrobromid (5,17 g; 11,2 mMol), hergestellt in Stufe D, in 200 ml 95 %-igem Äthanol, rührt 18 Stunden bei Umgebungstemperatur und filtriert. Das Filtrat wird eingedampft, und der halb feste Rückstand mit mehreren Portionen Äther gerührt. Verdampfen des Lösungsmittels liefert 2,8 g der Titelverbindung als gelbes Öl.

15

F. 1-Amino-2-[2-(3-piperidinomethylthiophenoxy)äthylamino]-cyclobuten-3,4-dion

20

25

Das in Stufe E hergestellte rohe Amin (1,4 g; 4,05 mMol) in 40 ml Methanol gibt man zu einer Suspension von 1-Amino-2-methoxycyclobuten-3,4-dion (0,515 g, 4,05 mMol) in 100 ml Methanol. Die Mischung wird 20 Stunden bei Umgebungstemperatur gerührt und anschließend filtriert, wobei man 0,8136 g Produkt erhält. Eine zweite Fraktion erhält man durch Einengen der Mutterlauge. Umkristallisation der vereinigten Fraktionen aus Methanol liefert 0,786 g (56 %) der Titelverbindung mit einem Schmelzpunkt von 228-230 °C (Zers.).

30

Analyse $C_{18}H_{23}N_3O_2S$:

	C	H	N	S
berechnet:	62,58	6,71	12,16	9,28 %
gefunden:	62,17	6,36	12,59	9,60 %

35

1

Beispiel 18

5 1-Amino-2-[3-(3-piperidinomethylthiophenoxy)propyl-
amino]-cyclobuten-3,4-dion

A. N- { 3-[3-(Piperidinomethyl) thiophenoxy]propyl } phthal-
imid

10

Man wiederholt das in Beispiel 17, Stufe D, beschriebene
Verfahren, wobei man anstelle des darin verwendeten
N-(2-Bromäthyl)phthalimids eine äquimolare Menge
N-(3-Brompropyl)-phthalimid verwendet. Das chromato-
graphierte Produkt wird aus Isopropanol umkristallisiert,
wobei man die Titelverbindung in Form des Hydro-
bromids mit einem Fp. von 188-192°C erhält.

15

Analyse $C_{23}H_{26}N_2O_2SHBr$:

20

	C	H	N	Br
berechnet:	58,10	5,72	5,89	16,81 %
gefunden:	57,79	5,41	5,73	16,80 %

B. 3-(3-Piperidinomethylthiophenoxy)propylamin

25

Zu einer Lösung von N- { 3-[3-(Piperidinomethyl)-
thiophenoxy]-propyl } phthalimid-hydrobromid (58,0 g,
0,12 Mol), hergestellt in Stufe A, in 1650 ml 95 %-igem
Äthanol gibt man Hydrazinhydrat (26,9 g; 0,54 Mol)
und erhitzt die Reaktionsmischung 4,5 Stunden auf
45 °C. Die Mischung wird mit 500 ml Äther verdünnt,
filtriert und das Filtrat zur Trockene eingeeengt,
wobei man die Titelverbindung als bernsteinfarbenes
Öl erhält (14,1 g). Ein aliquoter Teil wird destilliert
und liefert ein farbloses Öl mit einem Siedepunkt
von 154-155 °/0,15 mm Hg.

30

35

1 Analyse $C_{15}H_{24}N_2S$:

	C	H	N
berechnet:	68,13	9,15	10,59 %
gefunden:	67,37	9,07	10,94 %

5 C. 1-Amino-2-[3-(3-piperidinomethylthiophenoxy)propyl-
amino]-cyclobuten-3,4-dion

10 Man gibt 1-Amino-2-methoxycyclobuten-3,4-dion (1,20 g;
9,5 mMol) zu einer Lösung des in Stufe B hergestellten
rohen Amins (2,50 g; 9,5 mMol) in 75 ml Methanol und
rührt die Mischung 16 Stunden bei Umgebungstemperatur.
Der Niederschlag wird abfiltriert, wobei man 2,82 g
15 Rohprodukt erhält.

Der rohe Feststoff (2,82 g; 7,84 mMol) wird in 30 ml
95 %-igem Äthanol suspendiert und mit 4,0 ml wäßriger
2,0 N HCl unter Rühren versetzt. Nach ca. 15 Minuten
20 gibt man 40 ml Aceton zu und bewahrt die Mischung
16 Stunden bei Umgebungstemperatur auf. Der Nieder-
schlag wird aus wäßrigem Äthanol umkristallisiert,
wobei man 1,64 g der Titelverbindung in Form des
Hydrochlorids mit einem Schmelzpunkt von 236-237,5 °C
25 erhält.

Analyse $C_{19}H_{25}N_3O_3S \cdot HCl$:

	C	H	N	S	Cl
berechnet:	57,64	6,62	10,61	8,10	8,95 %
30 gefunden:	57,72	6,56	10,66	8,49	8,88 %

1 Beispiel 19

1-Amino-2- { 2-[(5-dimethylaminomethyl-3-thienyl)methylthio]-
äthylamino} cyclobuten-3,4-dion

5

Eine Mischung von 2-[(5-Dimethylaminomethyl-3-thienyl)-
methylthio]-äthylamin (2,11 g, 8,68 mMol), hergestellt
gemäß dem in der veröffentlichten Europäischen Patent-
anmeldung 27744 beschriebenen Verfahren, und

10 1-Amino-2-methoxycyclobuten-3,4-dion (1,10 g; 8,68 mMol)
in Methanol wird 18 Stunden bei Umgebungstemperatur
gerührt und anschließend filtriert. Das Rohprodukt
wird aus 2-Methoxyäthanol umkristallisiert, wobei man
1,30 g der Titelverbindung als farblosen Feststoff mit
15 einem Fp von 234-236 °C erhält.

Analyse C₁₄H₁₉N₃O₂S₂:

	C	H	N	S
berechnet:	51,66	5,88	12,91	19,71 %
20 gefunden;	51,53	5,64	12,62	19,91 %

Beispiel 20

25 1-Amino-3- { 2-[(5-piperidinomethyl-3-thienyl)methylthio]-
äthylamino} cyclobuten-3,4-dion

Das in Beispiel 19 beschriebene Verfahren wird wiederholt,
wobei man anstelle des darin verwendeten 2-[(5-Dimethyl-
30 aminomethyl-3-thienyl)methylthio]-äthylamin eine
äquimolare Menge 2-[(5-Piperidinomethyl-3-thienyl)-
methylthio]-äthylamin, hergestellt gemäß den in der
veröffentlichten Europäischen Patentanmeldung 27 744
beschriebenen Verfahren, verwendet. Umkristallisation des
35 rohen Feststoffes aus 2-Methoxyäthanol liefert 1,27 g der
Titelverbindung mit einem Fp. 236-238 °C.

1

Analyse $C_{17}H_{23}N_3O_2S_2$:

	C	H	N	S
5 berechnet:	55,86	6,34	11,50	17,54 %
gefunden:	55,59	6,23	11,75	17,62 %

Beispiel 21

10

1-Amino-2-[3-(5-dimethylaminomethyl -3-thienyloxy)-
propylamino]-cyclobuten-3,4-dion

Eine äquimolare Mischung von 4-[3-(Amino)propoxy]-N,N-
 15 dimethyl-2-thiophenmethanamin, hergestellt gemäß dem
 in der veröffentlichten Europäischen Patentanmeldung
 27 744 beschriebenen Verfahren, und 1-Amino-2-methoxy-
 cyclobuten-3,4-dion wird gemäß dem in Beispiel 19
 beschriebenen Verfahren umgesetzt, wobei man die
 20 Titelverbindung erhält.

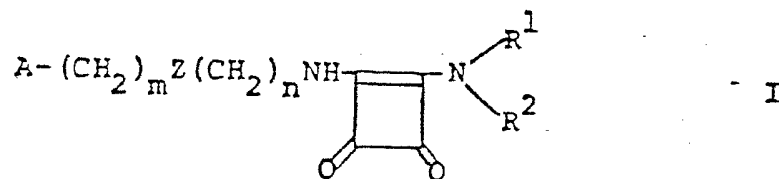
25

30

35

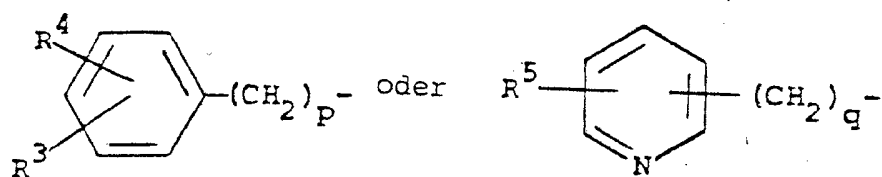
Erfindungsanspruch

1. Verfahren zur Herstellung von
1,2-Diaminocyclobuten-3,4-dionen der allgemeinen
Formel I:



worin

R^1 und R^2 jeweils Wasserstoff oder (niedrig)Alkyl
bedeuten,
und wobei für den Fall, daß R^1 für
Wasserstoff steht, R^2 auch Allyl,
Propargyl, Cyclo(niedrig)alkyl(niedrig)-
alkyl, Cyclo(niedrig)alkyl, Cyano(niedrig)-
alkyl, 2-Fluoräthyl, 2,2,2-Trifluoräthyl,
Hydroxy, 2,3-Dihydroxypropyl,



bedeuten kann,

1

worin

p für eine ganze Zahl von 1 bis einschließlich 2 steht,

5

q für eine ganze Zahl 1 bis einschließlich 6 steht,

R^3 und R^4 jeweils Wasserstoff, (niedrig)Alkyl, Hydroxy, (niedrig)Alkoxy oder Halogen bedeuten,

10

wobei R^4 auch Trifluormethyl bedeuten

kann, wenn R^3 für Wasserstoff steht,

oder R^3 und R^4 zusammen für Methylene-dioxy stehen, und

R^5

Wasserstoff bedeutet,

15

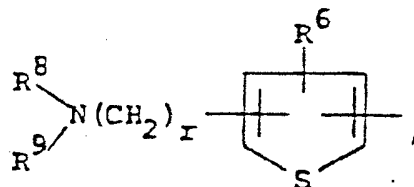
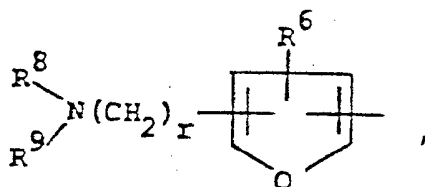
m für eine ganze Zahl von 0 bis einschließlich 2 steht,

n für eine ganze Zahl von 2 bis einschließlich 5 steht,

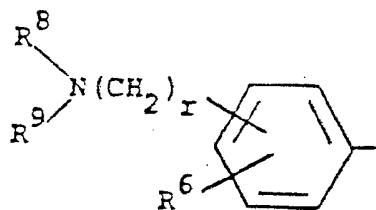
Z für Schwefel, Sauerstoff oder Methyl steht,

A für

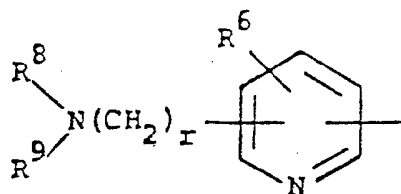
20



25



oder



30

35

steht, worin

1

R^6 Wasserstoff, (niedrig)Alkyl, (niedrig)-
Alkoxy oder Halogen bedeutet,

5

r für eine ganze Zahl von 1 bis einschließ-
lich 4 steht und

10

R^8 und R^9 jeweils Wasserstoff, (niedrig)Alkyl,
Allyl, Propargyl, (niedrig)Alkoxy(niedrig)-
alkyl, wobei zwischen der Niedrigalkoxy-
gruppe und dem Stickstoffatom mindestens
zwei Kohlenstoffatome stehen, Cyclo(niedrig)-
alkyl oder Phenyl(niedrig)alkyl bedeuten,
wobei R^8 und R^9 nicht gleichzeitig
Cyclo(niedrig)alkyl bedeuten können,
oder

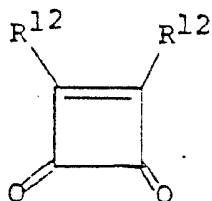
15

R^8 und R^9 zusammen mit dem Stickstoffatom, an das
sie gebunden sind, für Pyrrolidino, Methyl-
pyrrolidino, Dimethylpyrrolidino, Morpholino,
Thiomorpholino, Piperidino, Methylpiperidino,
Dimethylpiperidino, Hydroxypiperidino,
N-Methylpiperazino, 1,2,3,6-Tetrahydro-
pyridyl, 3-Pyrrolino, Homopiperidino,
Heptamethylenimino, Octamethylenimino oder
3-Azabicyclo[3.2.2]nonan stehen,

20

25

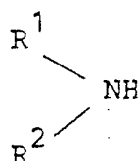
oder deren nicht-toxische, pharmazeutisch verträgliche
Salze, Hydrate oder Solvate, gekennzeichnet dadurch, daß
man eine Verbindung der Formel II



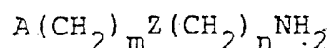
II

1
worin R^{12} eine austretende Gruppe bedeutet,

5
(a) nacheinander und in jeder gewünschten Reihenfolge mit einer Verbindung der Formel



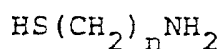
und einer Verbindung der Formel



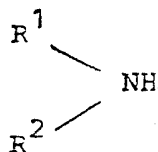
worin R^1 , R^2 , A, m, Z und n die vorstehenden Bedeutungen besitzen, umsetzt,

20 oder

(b) nacheinander und in jeder gewünschten Reihenfolge mit einer Verbindung der Formel

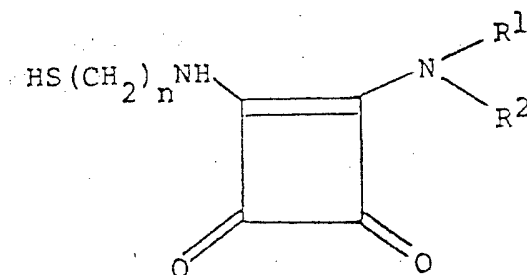


worin n die vorstehende Bedeutung besitzt und einer Verbindung der Formel:



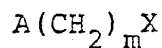
35 worin R^1 und R^2 die vorstehenden Bedeutungen besitzen, umsetzt,

die so erhaltene Verbindung der Formel VI:



VI

worin R^1 , R^2 und n die Bedeutungen besitzen, anschließend mit einer Verbindung der Formel:

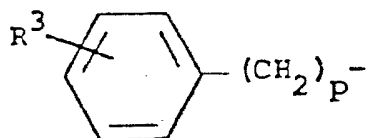


worin A und m die vorstehenden Bedeutungen besitzen und X eine austretende Gruppe bedeutet, umgesetzt, und die erhaltene Verbindung der Formel I gegebenenfalls in ein pharmazeutisch verträgliches Salz, Hydrat oder Solvat überführt.

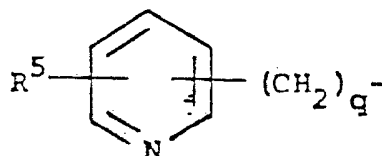
2. Verfahren nach Punkt 1, gekennzeichnet dadurch, daß R^1 und R^2 jeweils Wasserstoff oder (niedrig) Alkyl bedeuten, wobei für den Fall, daß R^1 für Wasserstoff steht, R^2 auch Allyl, Propargyl, Cyclo(niedrig)alkyl (niedrig)alkyl.

1

5



oder



bedeuten kann,

10

worin p und q jeweils eine ganze Zahl von 1 bis einschließlich 6 bedeuten, und R^3 und R^5 jeweils Wasserstoff, (niedrig)Alkyl oder (niedrig)Alkoxy bedeuten,

15

m für eine ganze Zahl von Null bis einschließlich 2 steht,

n für eine ganze Zahl von 2 bis einschließlich 5 steht,

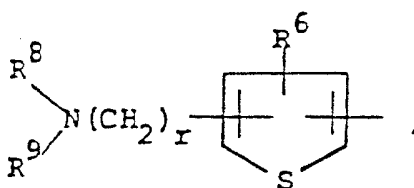
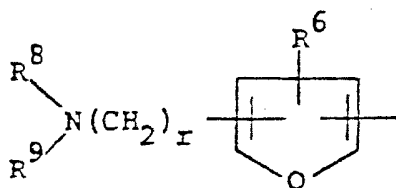
Z für Schwefel, Sauerstoff oder Methylen steht,

20

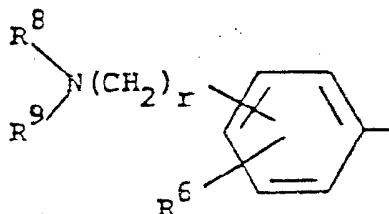
und

A für

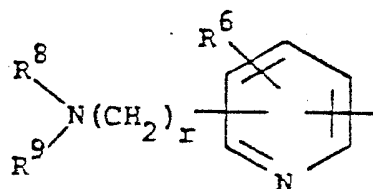
25



30



oder



35

steht,

worin R^6 Wasserstoff, (niedrig)Alkyl oder (niedrig)-
Alkoxy bedeutet,

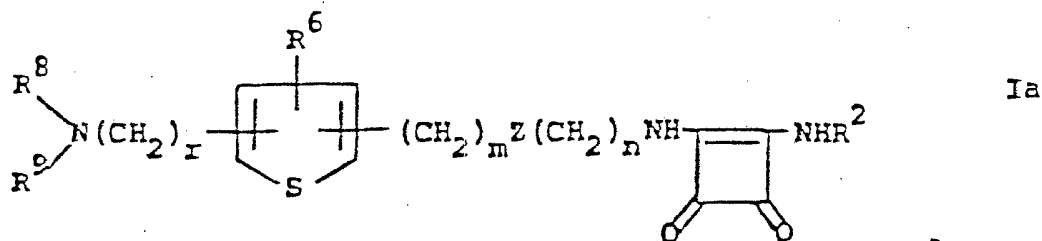
r für eine ganze Zahl von 1 bis einschließlich
4 steht, und

R^8 und R^9 jeweils Wasserstoff oder (niedrig)-
Alkyl bedeuten, oder

R^8 und R^9 zusammen mit dem Stickstoffatom, an
das sie gebunden sind, für Pyrrolidino,
Methylpyrrolidino, Morpholino, Thio-
morpholino, Piperidino, Methylpiperi-
dino, N-Methylpiperazino, 1,2,3,6-Tetra-
hydropyridyl, Homopiperidino, Hepta-
methylenimino, Octamethylenimino oder
3-Azabicyclo[3.2.2]-nonan stehen,

oder deren nicht-toxische, pharmazeutisch verträgliche
Salze, Hydrate oder Solvate.

3. Verfahren nach Punkt 1 zur Herstellung von 1,2-Diamino-
cyclobuten-3,4-dionen der allgemeinen Formel Ia:



gekennzeichnet dadurch, daß
 R^2 Wasserstoff, (niedrig)Alkyl, Allyl, Pro-
pargyl, 3-Pyridylmethyl oder 6-Methyl-3-
pyridylmethyl bedeutet;

n für eine ganze Zahl von 0 bis einschließlich
2 steht,

1

5

m für eine ganze Zahl von 2 bis einschließlich
5 steht,
Z für Schwefel, Sauerstoff oder Methylen steht,

R⁶ Wasserstoff oder Niedrigalkyl bedeutet,

10

r für eine ganze Zahl von 1 bis einschließlich
4 steht und

R⁸ und R⁹ jeweils Wasserstoff oder (niedrig)-
Alkyl bedeuten,

oder

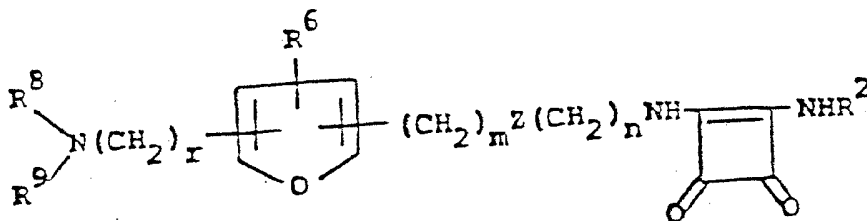
15

R⁸ und R⁹ zusammen mit dem Stickstoffatom, an
das sie gebunden sind, für
Pyrrolidino, Methylpyrrolidino,
Morpholino, Thiomorpholino, Piperi-
dino, Methylpiperidino, N-Methyl-
piperazino, 1,2,3,6-Tetrahydropyridyl,
Homopiperidino, Heptamethylenimino,
Octamethylenimino oder 3-Azabicyclo-
[3.2.2]-nonan stehen;

25

4. Verfahren nach Punkt 1 zur Herstellung von
1,2-Diaminocyclobuten-3,4-dionen der allgemeinen
Formel Ib:

30



35

1

gekennzeichnet dadurch, daß

5

R^2 Wasserstoff, (niedrig)Alkyl, Allyl, Propargyl, 3-Pyridylmethyl oder 6-Methyl-3-pyridylmethyl bedeutet,

m für eine ganze Zahl von Null bis einschließlich 2 steht,

10

n für eine ganze Zahl von 2 bis einschließlich 5 steht,

z für Schwefel, Sauerstoff oder Methylen steht,

15

R^6 Wasserstoff oder Niedrigalkyl bedeutet,

r für eine ganze Zahl von 1 bis einschließlich 4 steht

und

R^8 und R^9 jeweils Wasserstoff oder Niedrigalkyl bedeuten

20

oder

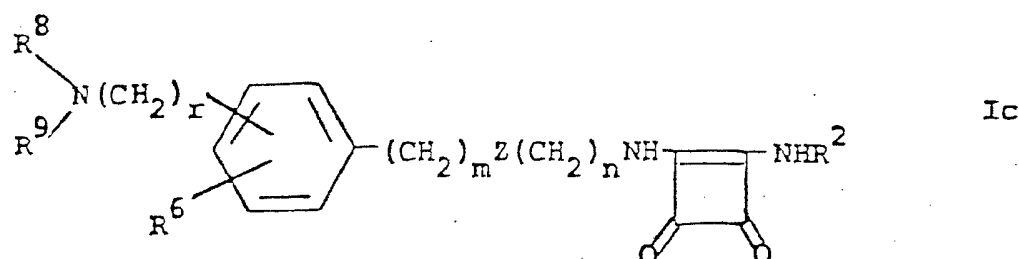
R^8 und R^9 zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, für Pyrrolidino, Methylpyrrolidino, Morpholino, Thiomorpholino, Piperidino, Methylpiperidino, N-Methylpiperazino, 1,2,3,6-Tetrahydropyridyl, Homopiperidino, Heptamethylenimino, Octamethylenimino oder 3-Azabicyclo[3.2.2]nonan stehen.

25

30

35

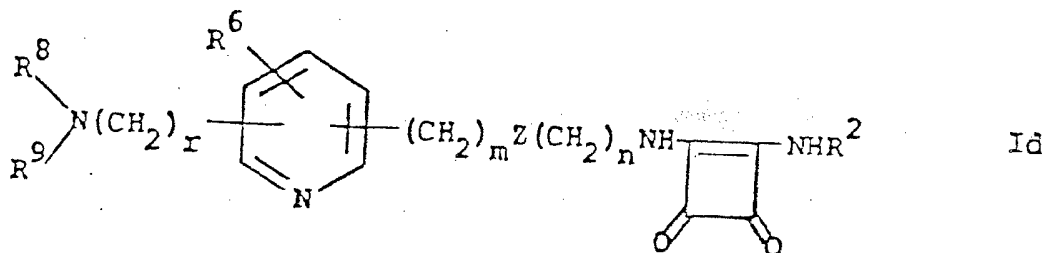
5. Verfahren nach Punkt 1 zur Herstellung von 1,2-Diamino-cyclobuten-3,4-dionen der allgemeinen Formel Ic:



gekennzeichnet dadurch, daß

- R^2 Wasserstoff, (niedrig)Alkyl, Allyl, Propargyl, 3-Pyridylmethyl oder 6-Methyl-3-pyridylmethyl bedeutet,
- m für eine ganze Zahl von Null bis einschließlich 2 steht,
- n für eine ganze Zahl von 2 bis einschließlich 5 steht,
- Z für Schwefel, Sauerstoff oder Methylen steht,
- R^6 Wasserstoff oder (niedrig)Alkyl bedeutet,
- r für eine ganze Zahl von 1 bis einschließlich 4 steht und
- R^8 und R^9 jeweils Wasserstoff oder Niedrigalkyl bedeuten, oder
- R^8 und R^9 zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, für Pyrrolidino, Methylpyrrolidino, Morpholino, Thiomorpholino, Piperidino, Methylpiperidino, N-Methyl-piperazino, 1,2,3,6-Tetrahydropyridyl, Homopiperidino, Heptamethylenimino, Octamethylenimino oder 3-Azabicyclo[3.2.2]nonan stehen.

6. Verfahren nach Punkt 1 zur Herstellung von 1,2-Diamino-cyclobuten-3,4-dionen der allgemeinen Formel Id:



gekennzeichnet dadurch, daß

R^2 Wasserstoff, (niedrig)Alkyl, Allyl, Propargyl, 3-Pyridylmethyl oder 6-Methyl-3-pyridylmethyl bedeutet,

m für eine ganze Zahl von Null bis einschließlich 2 steht,

n für eine ganze Zahl von 2 bis einschließlich 5 steht,

Z für Schwefel, Sauerstoff oder Methylen steht,

R^6 Wasserstoff oder (niedrig)Alkyl bedeutet,

r für eine ganze Zahl von 1 bis einschließlich 4 steht und

R^8 und R^9 jeweils Wasserstoff oder Niedrigalkyl bedeuten, oder

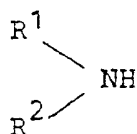
R^8 und R^9 zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, für Pyrrolidino, Methylpyrrolidino, Morpholino, Thiomorpholino, Piperidino, Methylpiperidino, N-Methylpiperazino, 1,2,3,6-Tetrahydropyridyl, Homopiperidino, Heptamethylenimino, Octamethylenimino oder 3-Azabicyclo[3.2.2]nonan stehen.

1

5

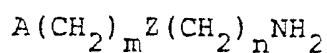
7. Verfahren nach einem der Punkte 1 - 6, gekennzeichnet dadurch, daß man eine Verbindung der allgemeinen Formel II mit einer Verbindung der Formel:

10



und einer Verbindung der Formel

15

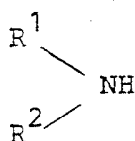


worin R^1 , R^2 , A, m, Z und n die in Punkt 1 angegebenen Bedeutungen besitzen, umgesetzt.

20

8. Verfahren nach Punkt 7, gekennzeichnet dadurch, daß man eine Verbindung der Formel II zuerst mit einer Verbindung der Formel

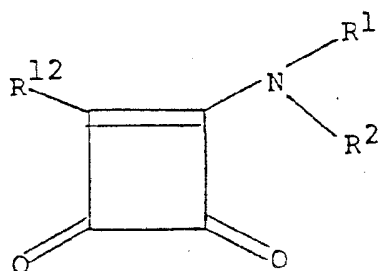
25



worin R^1 und R^2 die oben angegebenen Bedeutungen besitzen, umgesetzt, die so erhaltene Verbindung der Formel IV:

30

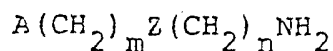
35



IV

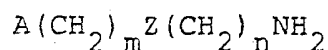
1

worin R^{12} , R^1 und R^2 die in Punkt 1 angegebenen Bedeutungen besitzen, anschließend mit einer Verbindung der Formel:

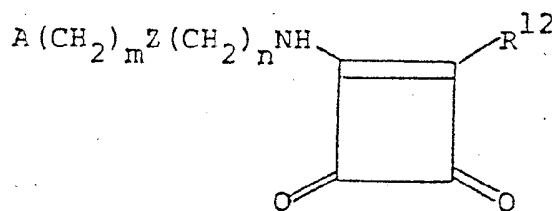


worin A, m, Z und n die in Punkt 1 angegebenen Bedeutungen besitzen, umsetzt,

9. Verfahren nach Anspruch 7, gekennzeichnet dadurch, daß man eine Verbindung der Formel II zuerst mit einer Verbindung der Formel:

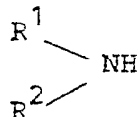


worin A, m, Z und n die in Punkt 1 angegebenen Bedeutungen besitzen, umsetzt und anschließend die so erhaltene Verbindung der Formel III:



III

mit einer Verbindung der Formel



worin R^1 und R^2 die in Punkt 1 angegebenen Bedeutungen besitzen, umsetzt.