



Patentdirektoratet
TAASTRUP

(21) Patentansøgning nr.: 2691/90

(22) Indleveringsdag: 09 nov 1990

(24) Løbedag: 01 sep 1980

(41) Alm. tilgængelig: 09 nov 1990

(44) Fremlagt: 03 aug 1992

(86) International ansøgning nr.: -

(62) Stamansøgning nr.: 3718/80

(30) Prioritet: 04 sep 1979 US 72517 31 jan 1980 US 117182 07 jun 1980 US 163831

(71) Ansøger: *Bristol-Myers Squibb Company; 345, Park Avenue; 10154 New York; N.Y., US

(72) Opfinder: Ronnie Ray *Crenshaw; US, Aldo Antonio *Algieri; US

(51) Int.Cl.5

C 07 D 417/12

//C 07 D 417/12,

C 07 D 233:00,

C 07 D 285:00)

(C 07 D 417/12,

C 07 D 285:00,

C 07 D 307:00)

(74) Fuldmægtig: Th. Ostenfeld Patentbureau A/S

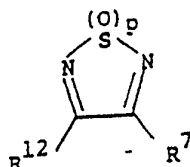
(54) 3,4-Disubstituerede 1,2,5-thiadiazol-1-oxider eller -1,1-dioxider

(56) Fremdragne publikationer

(57) Sammendrag:

2691-90

3,4-disubstituerede 1,2,5-thiadiazol-1-oxider eller -1,1-dioxider
med formlen



hvor

p er 1 eller 2,

R⁷ betegner en fraspaltelig gruppe udvalgt blandt halogen, (lavere)-alkoxy, (lavere)alkylthio, phenoxy, phenylthio, substitueret phenoxy og substitueret phenylthio, hvori phenylringen kan indeholde 1 eller 2 substituenten udvalgt blandt halogen, (lavere)alkyl, (lavere)alkoxy og nitro, og

R¹² betegner A(CH₂)_mZ(CH₂)_nNH-, R²R³N- eller HS(CH₂)_nNH-,

hvor R² og R³ hver især uafhængigt af hinanden betegner hydrogen, (lavere)alkyl, (lavere)alkenyl, (lavere)alkynyl, cyclo(lavere)alkyl, cyclo(lavere)alkyl(lavere)alkyl, hydroxy(lavere)alkyl, (lavere)alkoxy-(lavere)alkyl, (lavere)alkylthio(lavere)alkyl, amino(lavere)alkyl, (lavere)alkylamino(lavere)alkyl, di(lavere)alkylamino(lavere)alkyl,

fortsættes

pyrrolidino(lavere)alkyl, piperidino(lavere)alkyl, morpholino(lavere)-alkyl, piperazino(lavere)alkyl, pyridyl(lavere)alkyl, amino, (lavere)-alkylamino, di(lavere)alkylamino, 2,2,2-trifluorethyl, 2-fluorethyl, hydroxy, (lavere)alkoxy, 2,3-dihydroxypropyl, cyano, cyano(lavere)alkyl, amidino, (lavere)alkylamidino, A'-(CH₂)_m, Z'(CH₂)_n-, phenyl, phenyl-(lavere)alkyl, substitueret phenyl eller substitueret phenyl(lavere)-alkyl, hvori phenylringen kan indeholde én eller to substituerter uafhængigt udvalgt blandt (lavere)alkyl, hydroxy, (lavere)alkoxy og halogen, eller én substituent udvalgt blandt methylendioxy, trifluormethyl og di(lavere)alkylamino, under den forudsætning at R² og R³ ikke begge kan være cyclo(lavere)alkyl, phenyl, substitueret phenyl, amino, (lavere)alkylamino, di(lavere)alkylamino, hydroxy, (lavere)alkoxy, cyano, amidino, (lavere)alkylamidino eller A'-(CH₂)_m, Z'(CH₂)_n-, eller R² og R³ kan tilsammen betegne -CH₂CH₂X(CH₂)_r-,

r er et helt tal fra 1 til 3, inklusive,

X betegner methylen, svovl, oxygen eller N-R⁴, under den forudsætning, at når p er 2, og R⁷ betegner methoxy, kan R² og R³ sammen med det nitrogen, hvortil de er knyttet, ikke betegne morpholino, og at når r er 1, betegner X methylen,

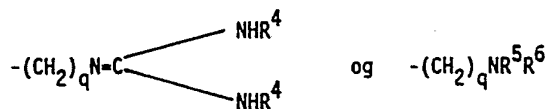
R⁴ betegner hydrogen, (lavere)alkyl, (lavere)alkenyl, (lavere)alkynyl, (lavere)alkanoyl eller benzoyl,

m og m' er hver især uafhængigt af hinanden et helt tal fra 0 til 2, inklusive,

n og n' er hver især uafhængigt af hinanden et helt tal fra 2 til 4, inklusive,

Z og Z' er hver især uafhængigt af hinanden svovl, oxygen eller methylen,

A og A' er hver især uafhængigt af hinanden phenyl, imidazolyl, thiazolyl, isothiazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, triazolyl, thiadiazolyl, oxadiazolyl, furyl, thienyl eller pyridyl, under den forudsætning at A og A' uafhængigt af hinanden kan indeholde en eller to substituerter, idet den første substituent er udvalgt blandt (lavere)alkyl, hydroxy, trifluormethyl, halogen, amino, hydroxymethyl, (lavere)alkoxy,



og den anden er udvalgt blandt (lavere)alkyl, hydroxy, trifluormethyl, halogen, amino, hydroxymethyl og (lavere)alkoxy,

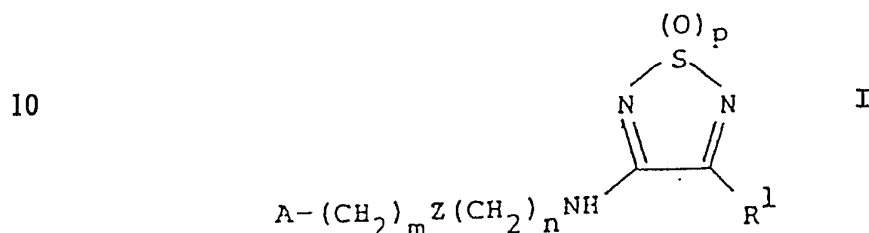
q er et helt tal fra 0 til 6, inklusive,

hvert R⁴ er uafhængigt af hinanden som ovenfor defineret, eller de to R⁴-grupper kan tilsammen betegne ethylen, og

R⁵ og R⁶ betegner hver især uafhængigt af hinanden hydrogen, (lavere)-alkyl, (lavere)alkenyl, (lavere)alkynyl, cyclo(lavere)alkyl eller phenyl, under den forudsætning at R⁵ og R⁶ ikke begge kan være cyclo(lavere)alkyl eller phenyl, eller R⁵ og R⁶ kan sammen med det nitrogenatom, hvortil de er knyttet, betegne pyrrolidino, morpholino, piperidino, methylpiperidino, N-methylpiperazino eller homopiperidino, eller salt, hydrat, solvat eller N-oxid deraf er hidtil ukendte nyttige mellemprodukter ved fremstillingen af de i dansk patentansøgning nr. 3718/80 omhandlede histamin H₂-antagonister.

Den foreliggende opfindelse angår hidtil ukendte 3,4-disubstitue-
 rede 1,2,5-thiadiazol-1-oxider eller -1,1-dioxider, der er nyttige som
 mellemprodukter ved fremstillingen af de i dansk patentansøgning nr.
 3718/89 (svarende til fremlæggesesskrift nr. 160.611 B) omhandlede
 5 histamin H₂-antagonister.

Disse histamin H₂-antagonister er nyttige til behandling af syg-
 dommen peptisk ulcer og har formlen



hvor

- 15 p betegner 1 eller 2,
 R¹ betegner hydroxy eller NR²R³,
 R² og R³ hver især uafhængigt af hinanden betegner hydrogen, (lavere)-
 alkyl, (lavere)alkenyl, (lavere)alkynyl, cyclo(lavere)alkyl, cyclo-
 (lavere)alkyl(lavere)alkyl, hydroxy(lavere)alkyl, (lavere)alkoxy-
 20 (lavere)alkyl, (lavere)alkylthio(lavere)alkyl, amino(lavere)alkyl,
 (lavere)alkylamino(lavere)alkyl, di(lavere)alkylamino(lavere)alkyl,
 pyrrolidino(lavere)alkyl, piperidino(lavere)alkyl, morpholino(lavere)-
 alkyl, piperazino(lavere)alkyl, pyridyl(lavere)alkyl, amino, (lavere)-
 alkylamino, di(lavere)alkylamino, 2,2,2-trifluorethyl, 2-fluorethyl,
 25 hydroxy, (lavere)alkoxy, 2,3-dihydroxypropyl, cyano, cyano(lavere)-
 alkyl, amidino, (lavere)alkylamidino, A'-(CH₂)_m, Z'(CH₂)_n-, phenyl,
 phenyl(lavere)alkyl, substitueret phenyl eller substitueret phenyl-
 (lavere)alkyl, hvori phenylringen kan indeholde en eller to substi-
 tuenter uafhængigt valgt blandt (lavere)alkyl, hydroxy, (lavere)-
 30 alkoxy og halogen eller en substituent valgt blandt methylendioxy,
 trifluormethyl og di(lavere)alkylamino, under den forudsætning at R²
 og R³ ikke begge er cyclo(lavere)alkyl, phenyl, substitueret phenyl,
 amino, (lavere)alkylamino, di(lavere)alkylamino, hydroxy, (lavere)-
 alkoxy, cyano, amidino, (lavere)alkylamidino eller A'-(CH₂)_m,
 35 Z'(CH₂)_n-, eller R² og R³ betegner tilsammen -CH₂CH₂X(CH₂)_r-,
 r er et helt tal fra 1 til 3, inklusive,
 X betegner methylen, svovl, oxygen eller N-R⁴ under den forudsætning, at
 når r er 1, er X methylen,

R^4 betegner hydrogen, (lavere)alkyl, (lavere)alkenyl, (lavere)-alkynyl, (lavere)alkanoyl eller benzoyl,

m og m' er hver især uafhængigt af hinanden et helt tal fra 0 til 2, inklusive,

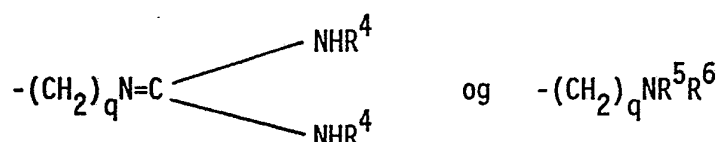
5 n og n' er hver især uafhængigt af hinanden et helt tal fra 2 til 4, inklusive,

Z og Z' er hver især uafhængigt af hinanden svovl, oxygen eller methylen,

A og A' er hver især uafhængigt af hinanden phenyl, imidazolyl,

10 thiazolyl, isothiazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, triazolyl, thiadiazolyl, oxadiazolyl, furyl, thienyl eller pyridyl, under den forudsætning at A og A' uafhængigt af hinanden kan indeholde en eller to substituent, idet den første substituent er udvalgt blandt (lavere)alkyl, hydroxy, trifluormethyl, halogen, amino, hydroxymethyl, (lavere)alkoxy,

15



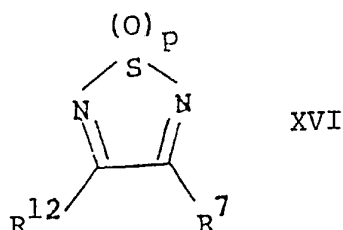
20 og den anden er udvalgt blandt (lavere)alkyl, hydroxy, trifluormethyl, halogen, amino, hydroxymethyl og (lavere)alkoxy,

q er et helt tal fra 0 til 6, inklusive, begge R^4 er uafhængigt af hinanden som ovenfor defineret, eller de to R^4 -grupper kan tilsammen betegne ethylen, og

25 R^5 og R^6 betegner hver især uafhængigt af hinanden hydrogen, (lavere)-alkyl, (lavere)alkenyl, (lavere)alkynyl, cyclo(lavere)alkyl eller phenyl, under den forudsætning at R^5 og R^6 ikke begge kan være cyclo(lavere)alkyl eller phenyl, eller R^5 og R^6 kan sammen med det nitrogenatom, hvortil de er knyttet, betegne pyrrolidino, morpholino, piperidino, 30 methylpiperidino, N-methylpiperazino eller homopiperidino, eller et ikke-toxisk, farmaceutisk acceptabelt salt, hydrat, solvat eller N-oxid deraf.

De 3,4-disubstituerede 1,2,5-thiadiazol-1-oxider eller -1,1-dioxider har den almene formel (XVI)

35



5

hvor

p er 1 eller 2,

R^7 betegner en fraspaltelig gruppe udvalgt blandt halogen, (lavere)-alkoxy, (lavere)alkylthio, phenoxy, phenylthio, substitueret phenoxy og
10 substitueret phenylthio, hvor phenylringen kan indeholde 1 eller 2 substituent udvalgt blandt halogen, (lavere)alkyl, (lavere)alkoxy og nitro, og

R^{12} betegner $A(CH_2)_mZ(CH_2)_nNH-$, R^2R^3N- eller $HS(CH_2)_nNH-$, hvor R^2 og R^3 hver især uafhængigt af hinanden betegner hydrogen, (lavere)alkyl,
15 (lavere)alkenyl, (lavere)alkynyl, cyclo(lavere)alkyl, cyclo(lavere)-alkyl(lavere)alkyl, hydroxy(lavere)alkyl, (lavere)alkoxy(lavere)alkyl, (lavere)alkylthio(lavere)alkyl, amino(lavere)alkyl, (lavere)alkylamino(lavere)alkyl, di(lavere)alkylamino(lavere)alkyl, pyrrolidino(lavere)-alkyl, piperidino(lavere)alkyl, morpholino(lavere)alkyl, piperazino-
20 (lavere)alkyl, pyridyl(lavere)alkyl, amino, (lavere)alkylamino, di(lavere)alkylamino, 2,2,2-trifluorethyl, 2-fluorethyl, hydroxy, (lavere)alkoxy, 2,3-dihydroxypropyl, cyano, cyano(lavere)alkyl, amidino, (lavere)alkylamidino, $A'-(CH_2)_mZ'(CH_2)_n-$, phenyl, phenyl(lavere)-alkyl, substitueret phenyl eller substitueret phenyl(lavere)alkyl, hvor
25 phenylringen kan indeholde én eller to substituent uafhængigt udvalgt blandt (lavere)alkyl, hydroxy, (lavere)alkoxy og halogen, eller én substituent udvalgt blandt methylenedioxy, trifluormethyl og di(lavere)-alkylamino, under den forudsætning at R^2 og R^3 ikke begge kan være cyclo(lavere)alkyl, phenyl, substitueret phenyl, amino, (lavere)alkyl-
30 amino, di(lavere)alkylamino, hydroxy, (lavere)alkoxy, cyano, amidino, (lavere)alkylamidino eller $A'-(CH_2)_mZ'(CH_2)_n-$, eller R^2 og R^3 kan tilsammen betegne $-CH_2CH_2X(CH_2)_r-$,
r er et helt tal fra 1 til 3, inklusive,
X betegner methylen, svovl, oxygen eller $N-R^4$, under den forudsætning,
35 at når p er 2, og R^7 betegner methoxy, kan R^2 og R^3 sammen med det nitrogen, hvortil de er knyttet, ikke betegne morpholino, og at når r er 1, betegner X methylen,
 R^4 betegner hydrogen, (lavere)alkyl, (lavere)alkenyl, (lavere)alkynyl,

(lavere)alkanoyl eller benzoyl,

m og m' er hver især uafhængigt af hinanden et helt tal fra 0 til 2, inklusive,

n og n' er hver især uafhængigt af hinanden et helt tal fra 2 til 4,

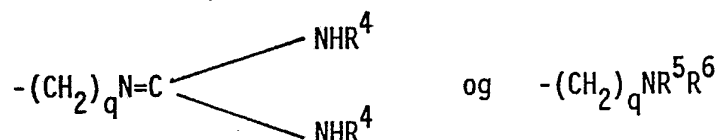
5 inklusive,

Z og Z' er hver især uafhængigt af hinanden svovl, oxygen eller methylen,

A og A' er hver især uafhængigt af hinanden phenyl, imidazolyl, thiazolyl, isothiazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, triazolyl, thiadiazolyl,

10 oxadiazolyl, furyl, thienyl eller pyridyl, under den forudsætning at A og A' uafhængigt af hinanden kan indeholde en eller to substituent, idet den første substituent er udvalgt blandt (lavere)alkyl, hydroxy, trifluormethyl, halogen, amino, hydroxymethyl, (lavere)alkoxy,

15



og den anden er udvalgt blandt (lavere)alkyl, hydroxy, trifluormethyl,

20 halogen, amino, hydroxymethyl og (lavere)alkoxy,

q er et helt tal fra 0 til 6, inklusive,

hvert R^4 er uafhængigt af hinanden som ovenfor defineret, eller de to R^4 -grupper kan tilsammen betegne ethylen, og

R^5 og R^6 betegner hver især uafhængigt af hinanden hydrogen, (lavere)-

25 alkyl, (lavere)alkenyl, (lavere)alkynyl, cyclo(lavere)alkyl eller

phenyl, under den forudsætning at R^5 og R^6 ikke begge kan være cyclo-

(lavere)alkyl eller phenyl, eller R^5 og R^6 kan sammen med det nitrogen-

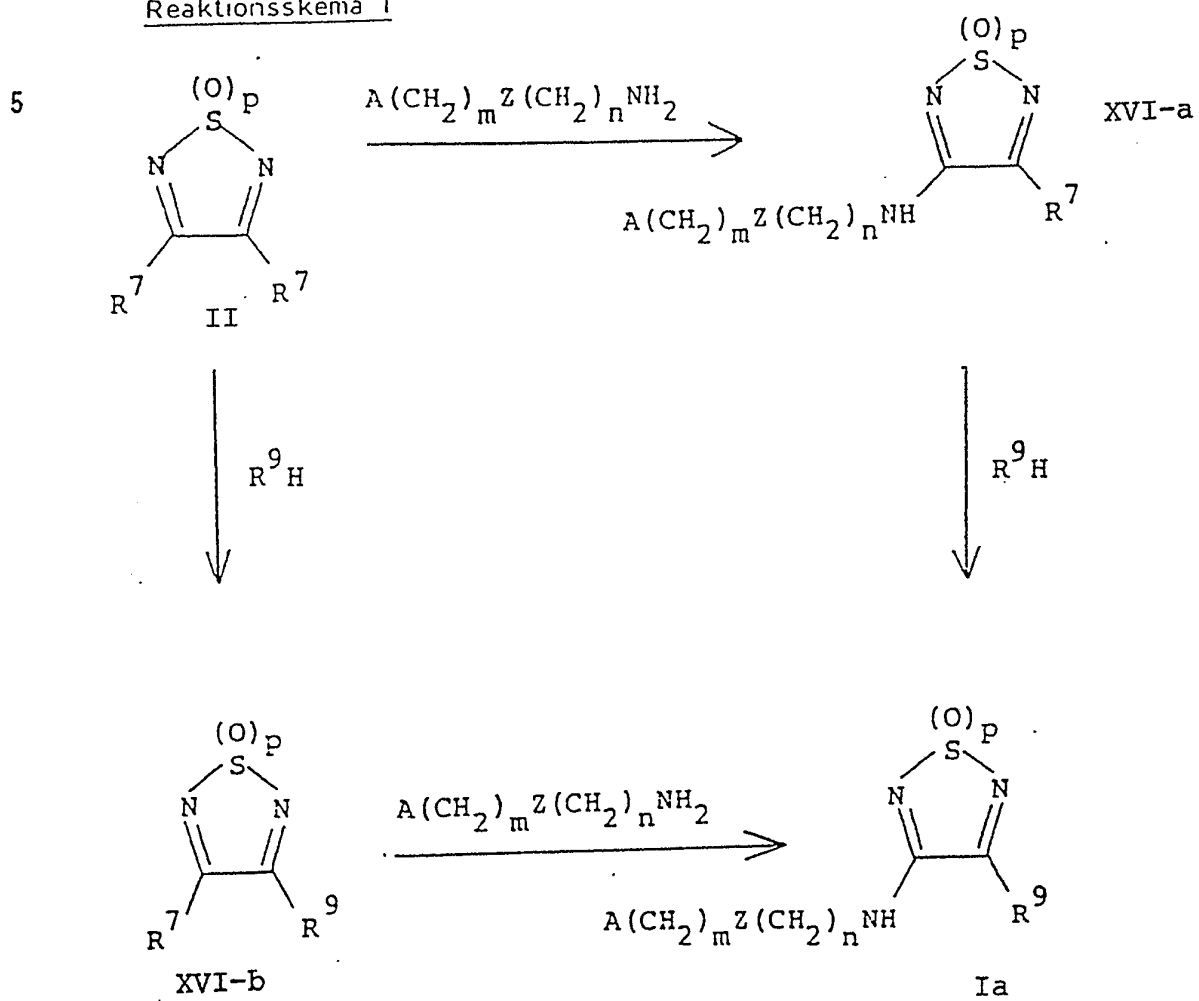
atom, hvortil de er knyttet, betegne pyrrolidino, morpholino, piperi-

dino, methylpiperidino, N-methylpiperazino eller homopiperidino,

30 eller salt, hydrat, solvat eller N-oxid deraf.

Forbindelserne med formlen I kan fremstilles ud fra en forbindelse med formlen XVI som vist i reaktionsskemaet nedenfor.

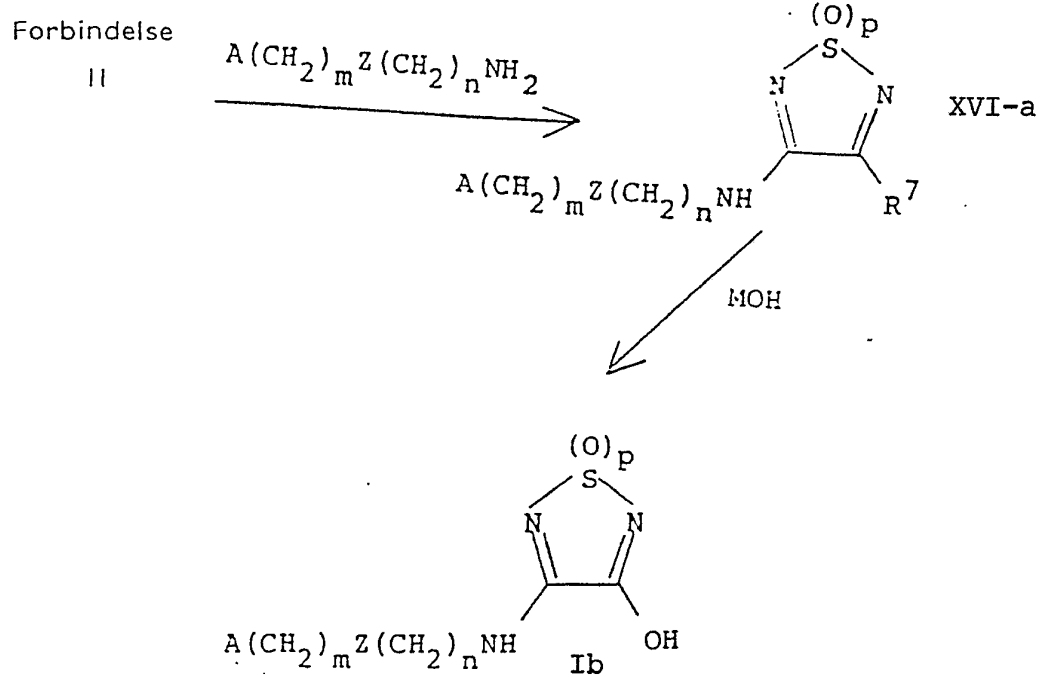
Reaktionsskema 1



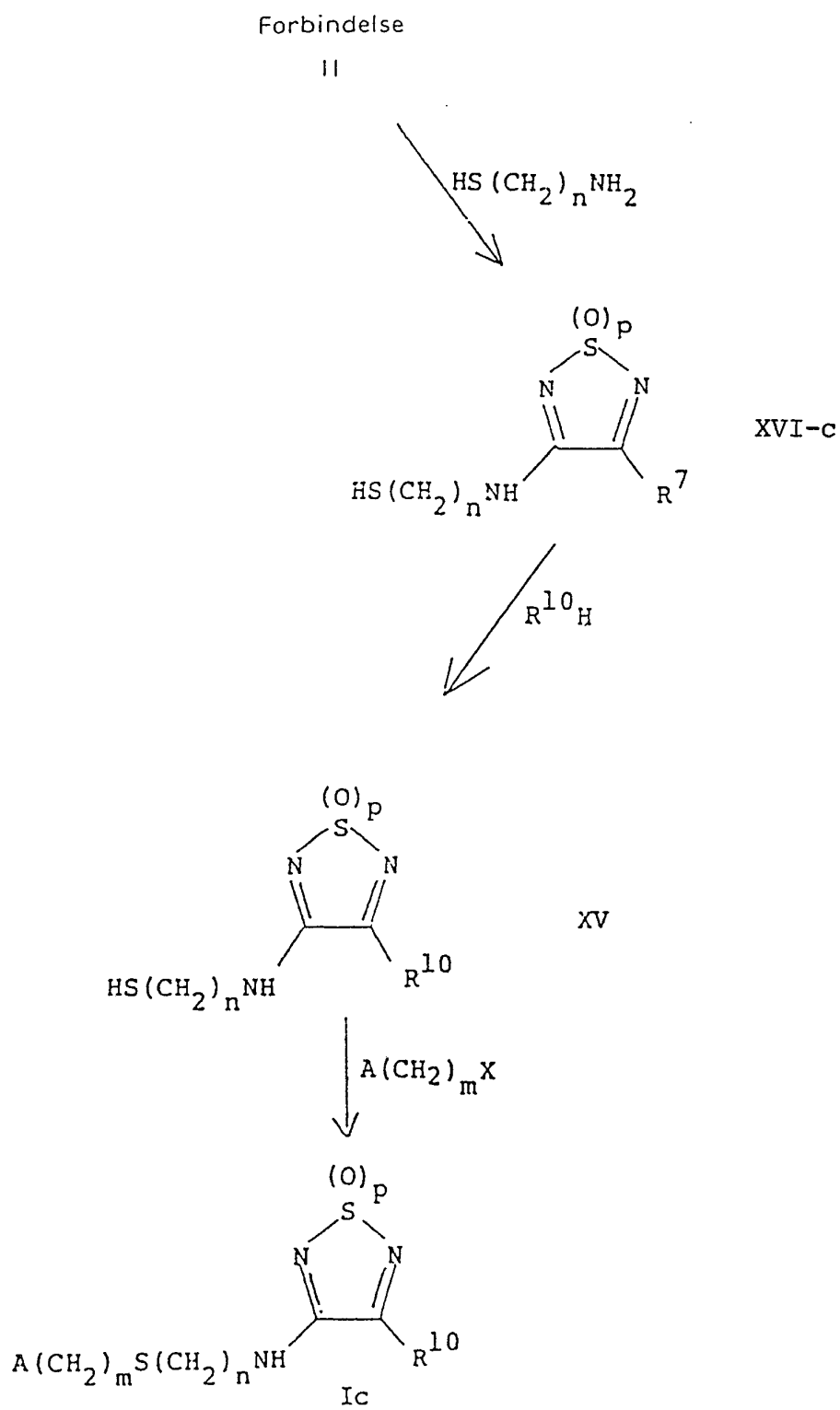
Note: $R^9 = -NR^2R^3$

I reaktionsskema 1 udføres omsætningerne i et inert organisk opløsningsmiddel. Det har vist sig, at methanol er et hensigtsmæssigt og let tilgængeligt opløsningsmiddel. Reaktionstemperaturen er ikke kritisk. De fleste udgangsmaterialer er temmelig reaktive, og det foretrækkes at

5 udføre omsætningen ved en temperatur under stuetemperatur, f.eks. 0-10⁰. Med nogle mindre reaktive forbindelser er det hensigtsmæssigt at udføre omsætningen ved stuetemperatur. Undertiden er det ønskeligt senere at hæve reaktionsblandingsens temperatur (f.eks. til 50-60⁰) for at fuldende omsætningen.

Reaktionsskema 2

I reaktionsskema 2 betegner M en metalkation, som fortrinsvis er K^+ , Li^+ eller Na^+ . Reaktionsbetingelserne og opløsningsmidlerne er som beskrevet for reaktionsskema 1.

Reaktionsskema 3

I reaktionsskema 3 betegner $R^{10} - NR^2R^3$, og X er en konventionel fraspaltelig gruppe. Egnede fraspaltelige grupper omfatter f.eks. fluor, chlor, brom, iod, $-O_3SR^{11}$, hvori R^{11} betegner (lavere)alkyl (f.eks. methansulfonat), aryl eller substitueret aryl (f.eks. benzen-sulfonat, p-brombenzensulfonat eller p-toluensulfonat), O_3SF , acetoxyl og 2,4-dinitrophenoxy. Af nemheds og økonomiske grunde foretrækkes det at anvende en forbindelse, hvori X betegner chlor. Reaktionsbetingelserne for fremstillingen af forbindelserne med formlerne XVI-c og XV er som beskrevet for reaktionsskema 1. Omsætningen af forbindelsen med formlen XV med $A(CH_2)_mX$ kan udføres i et hvilket som helst inert organisk opløsningsmiddel, såsom en alkohol, acetonitril, dimethylformamid, dimethylsulfoxid, acetone, og lignende. Det foretrækkes at udføre omsætningen i en alkohol, såsom methanol, ethanol eller isopropanol. Reaktionstemperaturen er ikke kritisk; omsætningen kan udføres ved temperaturer på fra ca. 0° til ca. $200^\circ C$. Ved lave temperaturer er omsætningen langsom, medens høje temperaturer normalt fører til mindre rene produkter på grund af nedbrydning og dannelse af biprodukter. Det foretrækkes sædvanligvis at udføre omsætningen ved stuetemperatur. Omsætningen af forbindelsen med formlen XV med $A(CH_2)_mX$ til dannelse af forbindelsen med formlen Ic udføres fortrinsvis i nærværelse af en base, som letter omsætningen ved at optræde som en syreacceptor. Egnede baser omfatter f.eks. NaOH, KOH, LiOH, triethylamin, dimethylanilin, natriumethoxid, og lignende. Hvor X betegner hydroxyl, kan omsætningen udføres i koncentreret mineralsyre, f.eks. HCl. Alle mellemprodukter med formlen XVI-c og XV er hidtil ukendte forbindelser.

Opfindelsen belyses i det følgende nærmere.

Eksempel 13-{2-[(5-methyl-1H-imidazol-4-yl)methylthio]ethylamino}-4-methoxy-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid

- Til en godt omrørt suspension af 3,4-dimethoxy-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid (2,0 g, 11,2 mmol) (fremstillet i henhold til den i J. Org. Chem., 40, 2743 (1975) beskrevne fremgangsmåde) i 200 ml methanol ved omgivelsernes temperatur sættes en opløsning af 2-[(5-methyl-1H-imidazol-4-yl)-methylthio]ethylamin (fra dihydrochloridet, 2,73 g, 11,2 mmol) (fremstillet i henhold til belgisk patentskrift nr. 779.775) i 25 ml methanol. Efter omrøring i 30 minutter fremkom en methanolisk opløsning af titelforbindelsen. TLC (silica/CH₂Cl₂:CH₃OH (90:10)) gav R_f = 0,44.

Eksempel 2

- 15 3-{2-[(5-dimethylaminoethyl-2-furyl)methylthio]ethylamino}-4-methoxy-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid

- En opløsning af 2-[(5-dimethylaminomethyl-2-furyl)methylthio]ethylamin (2,41 g, 11,2 mmol) (fremstillet i henhold til den i belgisk patentskrift nr. 857.388 beskrevne fremgangsmåde) i 20 ml tør methanol sættes på én gang til en godt omrørt, kold (8⁰) suspension af 3,4-dimethoxy-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid (2,0 g, 11,2 mmol) i 200 ml methanol. Efter omrøring ved 8-10⁰ i 15 minutter fremstilledes en methanolisk opløsning af titelforbindelsen.

25 Eksempel 33-{2-[(5-dimethylaminomethyl-2-furyl)methylthio]ethylamino}-4-methoxy-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid

- En opløsning af 2-[(5-dimethylaminomethyl-2-furyl)methylthio]ethylamin (2,14 g, 10,0 mmol) i 25 ml tør methanol sættes dråbevis i løbet af 35 minutter til en godt omrørt suspension af 3,4-dimethoxy-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid (1,78 g, 10,0 mmol) i 180 ml tør methanol, som var blevet afkølet til 1⁰ i et is-vandbad. Efter 15 minutter ved 0⁰ fremkom en methanol-opløsning af titelforbindelsen. En TLC (silica(CH₂Cl₂:CH₃OH (9:1)) gav R_f = 0,48.
- 35 En 2,0 ml aliquot af opløsningen gjordes sur med 6,0N HCl og indampedes under reduceret tryk uden opvarmning til dannelse af titelforbindelsen som hydrochloridsaltet. NMR-spektret (100 MHz) i D₂O gav følgende resonanser δ : 6,45 (d, 1H), 6,19 (d, 1H), 4,14 (s, 2H), 4,0 (s,

3H), 3,64 (s, 2H), 3,37 (t, 2H), 2,65 (s, 6H), 2,61 (t, 2H).

Eksempel 4

5 3-{2-[(5-dimethylaminomethyl-2-furyl)methylthio]ethylamino}-4-methoxy-1,2,5-thiadiazol-1-oxid

En opløsning af 2-[(5-dimethylaminomethyl-2-furyl)methylthio]ethylamin (3,30 g, 15,4 mmol) i 25 ml methanol sættes dråbevis i løbet af 14 minutter til en godt omrørt suspension af 3,4-dimethoxy-1,2,5-thiadiazol-1-oxid (2,50 g, 15,4 mmol) (fremstillet i henhold til den i
 10 eksempel 4, trin A, beskrevne fremgangsmåde), der var afkølet til 12-15⁰ i et is-vandbad. Opløsningen omrørtes ved omgivelsernes temperatur i 1,5 time til dannelse af en methanolisk opløsning af titelforbindelsen.

Eksempler på anvendelse af de 3,4-disubstituerede 1,2,5-thiadiazol-
 15 1-oxider eller -1,1-dioxider ifølge opfindelsen til fremstilling af slutforbindelser med formlen (I)

Eksempel 5

20 3-{2-[(5-methyl-1H-imidazol-4-yl)methylthio]ethylamino}-4-(2-propynyl)-amino-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid

Til den methanoliske opløsning af produktet ifølge eksempel 1 sættes 7 ml 2-propynylamin. Efter omrøring ved omgivelsernes temperatur i 20 minutter indampedes reaktionsblandingen under reduceret tryk, og den tilbageblevne olie anbragtes på silicagel og kromatograferedes ved
 25 gradienteluering under anvendelse af methylenchlorid-methanol. De relevante fraktioner forenedes til dannelse af 2,74 g af titelforbindelsen som en olie.

En yderligere rensning opnåedes ved at forene det ovenfor nævnte materiale med det, der opnåedes i et identisk andet forsøg, og blandingen anbragtes på silicagel og kromatograferedes ved gradienteluering under anvendelse af methylenchlorid-methanol. De relevante fraktioner forenedes med methanol og indampedes under reduceret tryk til dannelse af titelforbindelsen (2,93 g) som et letsmuldrende faststof, smk. 82-103⁰. NMR-spektrum (100 MHz) i d₆ dimethylsulfoxid viste tilstedeværelsen af 1/3 mol methanol.
 35

Analyse beregnet for C₁₂H₁₆N₆O₂S₂·1/3CH₃OH:

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

Fundet:

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

Eksempel 6

3-{2-[(5-dimethylaminomethyl-2-furyl)methylthio]ethylamino}-4-methylamino-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid og 3,4-bis-{2-[(5-dimethylaminomethyl-2-furyl)methylthio]ethylamino)-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid

5

A. 3-{2-[(5-dimethylaminoethyl-2-furyl)methylthio]ethylamino}-4-methylamino-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid

Vandfri methylamin bobledes til den afkølede (1⁰) methanoliske opløsning af produktet ifølge eksempel 2 i 6 minutter. Omrøring fortsættes i 10 minutter, og blandingen indampedes under reduceret tryk. Remanensen anbragtes på 45 g silicagel og kromatograferedes under anvendelse af gradienteluering af methylenchlorid-methanol. De relevante fraktioner, under anvendelse af methylenchlorid-methanol (95:5) for- enedes i methanol, filtreredes gennem "Celite" og koncentreredes derpå under reduceret tryk til dannelse af produktet. Omkrystallisation fra methanol gav titelforbindelsen (1,76 g), smp. 82-90⁰. NMR-spektret (100 MHz) i d₆ dimethylsulfoxid viste tilstedeværelsen af 2/3 mol methanol. Analyse beregnet for C₁₃H₂₁N₅O₃S₂·2/3CH₃OH:

C: 43,10, H: 6,26, N: 18,38, S: 16,83,
 20 Fundet: C: 43,30, H: 6,12, N: 18,57, S: 16,96.

B. 3,4-bis-{2-[(5-dimethylaminomethyl-2-furyl)methylthio]ethylamino)-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid

Den langsommere elueringskomponent under anvendelse af methylenchlorid-methanol (9:1) fra kromatografien ifølge trin A anbragtes på 45 g aluminiumoxid og kromatograferedes under anvendelse af en gradienteluering af ethylacetat-methanol. Den relevante fraktion indampedes, og remanensen tritureredes under ether-acetonitril til dannelse af et farveløst faststof, som opsamledes ved filtrering til dannelse af titelforbindelsen (428 mg) som et monohydrat, smp. 92,5-96⁰.

Analyse beregnet for C₂₂H₃₄N₆S₃O₄·H₂O:
 C: 47,12, H: 6,47, N: 14,99, S: 17,15,
 Fundet: C: 47,28, H: 6,48, N: 15,09, S: 17,39.
 Beregnet for H₂O = 3,21%
 35 Fundet = 3,32%.

Eksempel 73-{2-[(5-dimethylaminomethyl-2-furyl)methylthio]ethylamino}-4-hydroxy-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid

- Til den methanoliske opløsning af produktet ifølge eksempel 3,
- 5 afkølet til 0° i et is-vandbad, sættes en opløsning af natriumhydroxid-pellets (2,10 g, 52,5 mmol) i 25 ml tør methanol. Efter omrøring ved 0° i 2 timer og ved omgivelsernes temperatur i 68 timer neutraliseres reaktionsblandingen med 8,75 ml (52,5 mmol) vandig 6,0N HCl og indampes under formindsket tryk efter 10 minutters omrøring. Remanensen
- 10 krystalliseres under 95% EtOH til dannelse af det rå produkt, som opløstes i methanol, filtreres til fjernelse af natriumchlorid, anbragtes på 60 g silicagel og kromatograferes under anvendelse af en gradienteluering af methylenchlorid-methanol. De relevante fraktioner forenes og indampes under reduceret tryk til dannelse af 3,19 g af
- 15 produktet. Omkrystallisation fra vandig methanol gav titelforbindelsen, smp. $109-122^{\circ}$.

Analyse beregnet for $C_{12}H_{18}N_4O_4S_2$:

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

Fundet (korrigeret for 1,15% H_2O):

20 C: 41,59, H: 5,32, N: 16,33, S: 18,81.

Eksempel 83-{2-[(5-dimethylaminomethyl-2-furyl)methylthio]ethylamino}-4-methylamino-1,2,5-thiadiazol-1-oxid

- 25 Til den methanoliske opløsning af produktet ifølge eksempel 4, der var afkølet til 5° i et is-vandbad sættes vandfri methylamin i 8 minutter. Reaktionsblandingen omrørtes ved omgivelsernes temperatur i 17 timer, derefter indampes under reduceret tryk til dannelse af produktet som en gul olie, der anbragtes på 55 g silicagel og kromatograferes
- 30 under anvendelse af en gradienteluering af methylenchlorid-methanol. Den relevante fraktion indampes, opløstes i methanol og fortyndes med diethylether til dannelse af titelforbindelsen (2,32 g) som et faststof, der tørres i vakuum ved omgivelsernes temperatur over P_2O_5 i 3 timer, smp. $86-92^{\circ}$.

35 Analyse beregnet for $C_{13}H_{21}N_5O_2S_2$:

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

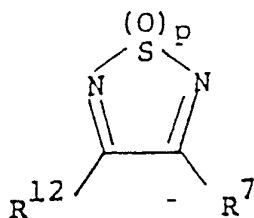
Fundet:

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

PATENTKRAV

1. 3,4-disubstitueret 1,2,5-thiadiazol-1-oxid eller -1,1-dioxid med formlen

5



10 hvori

p er 1 eller 2,

R^7 betegner en fraspaltelig gruppe udvalgt blandt halogen, (lavere)-alkoxy, (lavere)alkylthio, phenoxy, phenylthio, substitueret phenoxy og substitueret phenylthio, hvori phenylringen kan indeholde 1 eller 2

15 substituenten udvalgt blandt halogen, (lavere)alkyl, (lavere)alkoxy og nitro, og

R^{12} betegner $A(CH_2)_m Z(CH_2)_n NH-$, $R^2 R^3 N-$ eller $HS(CH_2)_n NH-$,

hvor R^2 og R^3 hver især uafhængigt af hinanden betegner hydrogen, (lavere)alkyl, (lavere)alkenyl, (lavere)alkynyl, cyclo(lavere)alkyl,

20 cyclo(lavere)alkyl(lavere)alkyl, hydroxy(lavere)alkyl, (lavere)alkoxy-(lavere)alkyl, (lavere)alkylthio(lavere)alkyl, amino(lavere)alkyl,

(lavere)alkylamino(lavere)alkyl, di(lavere)alkylamino(lavere)alkyl, pyrrolidino(lavere)alkyl, piperidino(lavere)alkyl, morpholino(lavere)-alkyl, piperazino(lavere)alkyl, pyridyl(lavere)alkyl, amino, (lavere)-

25 alkylamino, di(lavere)alkylamino, 2,2,2-trifluorethyl, 2-fluorethyl, hydroxy, (lavere)alkoxy, 2,3-dihydroxypropyl, cyano, cyano(lavere)alkyl, amidino, (lavere)alkylamidino, $A'-(CH_2)_m Z'(CH_2)_n -$, phenyl, phenyl-(lavere)alkyl, substitueret phenyl eller substitueret phenyl(lavere)-alkyl, hvori phenylringen kan indeholde én eller to substituenten

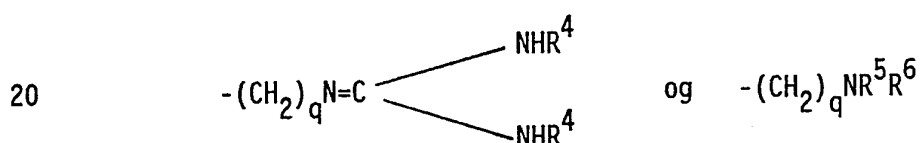
30 uafhængigt udvalgt blandt (lavere)alkyl, hydroxy, (lavere)alkoxy og halogen, eller én substituent udvalgt blandt methylendioxy, trifluor-methyl og di(lavere)alkylamino, under den forudsætning at R^2 og R^3 ikke begge kan være cyclo(lavere)alkyl, phenyl, substitueret phenyl, amino, (lavere)alkylamino, di(lavere)alkylamino, hydroxy, (lavere)alkoxy,

35 cyano, amidino, (lavere)alkylamidino eller $A'-(CH_2)_m Z'(CH_2)_n -$, eller R^2 og R^3 kan tilsammen betegne $-CH_2CH_2X(CH_2)_r-$,

r er et helt tal fra 1 til 3, inklusive,

X betegner methylen, svovl, oxygen eller $N-R^4$, under den forudsætning,

- at når p er 2, og R^7 betegner methoxy, kan R^2 og R^3 sammen med det nitrogen, hvortil de er knyttet, ikke betegne morpholino, og at når r er 1, betegner X methylen, R^4 betegner hydrogen, (lavere)alkyl, (lavere)alkenyl, (lavere)alkynyl, 5 (lavere)alkanoyl eller benzoyl, m og m' er hver især uafhængigt af hinanden et helt tal fra 0 til 2, inklusive, n og n' er hver især uafhængigt af hinanden et helt tal fra 2 til 4, inklusive, 10 Z og Z' er hver især uafhængigt af hinanden svovl, oxygen eller methylen, A og A' er hver især uafhængigt af hinanden phenyl, imidazolyl, thiazolyl, isothiazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, triazolyl, thiadiazolyl, oxadiazolyl, furyl, thienyl eller pyridyl, under den forudsætning at A 15 og A' uafhængigt af hinanden kan indeholde en eller to substituent, idet den første substituent er udvalgt blandt (lavere)alkyl, hydroxy, trifluormethyl, halogen, amino, hydroxymethyl, (lavere)alkoxy,



- og den anden er udvalgt blandt (lavere)alkyl, hydroxy, trifluormethyl, halogen, amino, hydroxymethyl og (lavere)alkoxy, 25 q er et helt tal fra 0 til 6, inklusive, hvert R^4 er uafhængigt af hinanden som ovenfor defineret, eller de to R^4 -grupper kan tilsammen betegne ethylen, og R^5 og R^6 betegner hver især uafhængigt af hinanden hydrogen, (lavere)-alkyl, (lavere)alkenyl, (lavere)alkynyl, cyclo(lavere)alkyl eller 30 phenyl, under den forudsætning at R^5 og R^6 ikke begge kan være cyclo(lavere)alkyl eller phenyl, eller R^5 og R^6 kan sammen med det nitrogenatom, hvortil de er knyttet, betegne pyrrolidino, morpholino, piperidino, methylpiperidino, N-methylpiperazino eller homopiperidino, eller salt, hydrat, solvat eller N-oxid deraf.