



Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 81 04 29 (P. 230 907)

Pierwszeństwo: 80 04 30 Stany Zjednoczone
Ameryki

Zgłoszenie ogłoszono: 82 08 16

Opis patentowy opublikowano: 1987 03 31

CZYTELNIA

Urzędu Patentowego
Miejscowość _____

Int. Cl.³

C07D 285/10
A61K 31/41

Twórca wynalazku _____

Uprawniony z patentu: Merck and Co., Inc., Rahway
(Stany Zjednoczone Ameryki)

Sposób wytwarzania nowych pochodnych aminotriadiazoli

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych pochodnych aminotriadiazoli o ogólnym wzorze 1, w którym R oznacza atom wodoru, niższą grupę alkilową albo grupę o ogólnym wzorze 2 lub 3, w których to wzorach R_3 i R_4 są jednakowe lub różne i oznaczają niższą grupę alkilową względnie R_3 i R_4 tworzą wspólnie z atomem azotu, z którym są związane, sześcioczłonowy pierścień heterocykliczny ewentualnie zawierający atom tlenu lub heteroatom N— R_7 , przy czym R_7 oznacza atom wodoru lub niższą grupę alkilową, R_5 i R_6 oznaczają atomy wodoru, a k oznacza 1, n oznacza zero lub 1, m oznacza 2 lub 3, X oznacza atom tlenu lub siarki, p oznacza 1 lub 2, R_1 i R_2 są jednakowe lub różne i oznaczają atom wodoru, niższą grupę alkilową, niższą grupę alkinyłową, niższą grupę alkilową podstawioną grupą fenyłową lub niższą grupę alkilową podstawioną grupą pirydylową, a A oznacza grupę fenyłową albo pięcio- lub sześcioczłonowy pierścień heterocykliczny zawierający 1—2 heteroatomy, takie jak atom tlenu, siarki lub azotu i ewentualnie skondensowany z pierścieniem benzenowym.

Inhibitory wydzielania kwasu żołądkowego działające na zasadzie antagonizmu w stosunku do receptora H_2 histaminy są skutecznymi środkami przeciwwrzodowymi. Związki takie rozpatrywane są na ogół jako cząsteczki o trzech członach (A, B i C), z których każdy niezależnie może działać w sposób przeciwdziałający wydzielaniu. Człon

2

„A” może być podstawioną lub niepodstawioną grupą aromatyczną lub heteroaromatyczną, np. ujawnioną w opisie patentowym Stanów Zjednoczonych Ameryki nr 3 950 333, opisie patentowym Stanów Zjednoczonych Ameryki nr 4 128 658 oraz w belgijskim opisie patentowym nr 867 106 (Derwent Abstract 84065A/47).

Człon środkowy, czyli człon „B”, może być łańcuchem łączącym związanym z członem A, np. $A-CH_2SCH_2CH_2-$, $AOCH_2CH_2CH_2-$ lub $A-/m$ -fenylen/, co omówiono we wspomnianych opisach patentowych oraz w europejskim opisie patentowym nr 3 640 (Derwent Abstract 61 827/B/34).

Człon końcowy „C” jest strukturalnie odmienny od członu A i B i może być np. podstawionym ugrupowaniem guanidyny, podstawionym ugrupowaniem 1,1-dwuaminoetylenowym lub ugrupowaniem 3,5-dwuamino-1-alkilotriazolu, co ujawniono we wspomnianych opisach patentowych Stanów Zjednoczonych Ameryki oraz w belgijskim opisie patentowym nr 875 846 (Derwent Abstract 79110 B/44).

Zakresem wynalazku objęte są nowe człony C mające zdolność hamowania wydzielania, gdy połączone są z członami A—B o działaniu przeciwrzodowym. Nowymi członami C są ugrupowania 1-tlenku, 3,4-dwuamino-1,2,5-triadiazolu i 1,1-dwutlenku 3,4-dwutlenku 3,4-dwuamino-1,2,5-triadiazolu. Połączenie tych członów z członami A—B sprawia, że powstałe związki odznaczają się znacz-

nie wyższą aktywnością w porównaniu do związków znanych dotychczas, łącznie ze związkami przedstawionymi we wspomnianych wyżej opisach patentowych.

Sposobem według wynalazku wytwarza się związki 3,4-dwuamino-1,2,5-tiadiazolowe, w których jedna z grup aminowych jest połączona z podstawioną lub niepodstawioną grupą fenyłową, grupą heterocykliczną za pośrednictwem liniowej lub pierścieniowej grupy łączącej.

Cechą sposobu według wynalazku jest to, że związek o ogólnym wzorze 4, w którym L_1 oraz L_2 oznaczają grupy odszczepiające się, a p ma wyżej podane znaczenie, poddaje się reakcji z jedną z amin o ogólnych wzorach 5 lub 6, w których R, A, n, X, m, R_1 i R_2 mają wyżej podane znaczenie, po czym powstały związek poddaje się reakcji z drugą z amin o wzorach 5 lub 6.

We wzorze 1 A może oznaczać ugrupowanie furanu, tiofenu, oksazolu, tiazolu, imidazolu, pirydyny i pirazyny, względnie benzofuranu. Określenie „niższa grupa alkilowa” oznacza, jeśli nie podano inaczej, grupy alkilowe o 1—5 atomach węgla, o prostym lub rozgałęzionym łańcuchu. Przykładami takich grup alkilowych są grupa metylowa, etylowa, propylowa, izopropylowa, butylowa, II-rzęd. butylowa, pentylowa, itp. Określenie „niższa grupa alkinyłowa” oznacza grupy alkinyłowe o 3—5 atomach węgla, o prostym lub rozgałęzionym łańcuchu i jednym potrójnym wiązaniu. Przykładami takich grup są grupa propargilowa, butynyłowa i pentynyłowa.

Korzystnymi związkami są związki o wzorze 1, w którym R_1 i R_2 oznaczają niezależnie atom wodoru, niższą grupę alkilową, niższą grupę alkinyłową lub podstawioną niższą grupę alkilową, w której podstawnikiem jest grupa fenyłowa, lub pirydylowa, a R_3 i R_4 oznaczają niezależnie niższą grupę alkilową, względnie R_3 i R_4 tworzą wspólnie heterocykliczny pierścień piperydynowy, pierścień morfolinowy lub pierścień piperazynowy podstawiony przy atomie azotu niższą grupą alkilową.

Innymi korzystnymi związkami są związki o wzorze 1, w którym R_1 i R_2 oznaczają niezależnie atom wodoru lub niższą grupę alkilową, a p oznacza 1 lub 2. Jeszcze innymi korzystnymi związkami są związki o wzorze 1, w którym A oznacza grupę m-fenylenową lub 6-członowy pierścień heterocykliczny, X oznacza atom tlenu, n oznacza zero, m oznacza 3, a R oznacza grupę o wzorze 2. W przypadku takich związków jeszcze korzystniej R_3 i R_4 oznaczają niższą grupę alkilową, korzystnie metylową lub pierścień morfolinowy, piperydynowy lub N-metylopiperazynowy.

Gdy A oznacza pierścień heterocykliczny, to korzystne jest, jeśli n oznacza 1, X oznacza atom siarki, a m oznacza 2. Korzystne znaczenie podstawnika R są różne w zależności od znaczenia podstawnika A. Gdy A oznacza ugrupowanie benzofuranu, korzystne jest, by R oznaczał grupę o wzorze 2. W takim przypadku korzystne jest, by R_3 i R_4 oznaczały niższe grupy alkilowe, lub też by tworzyły pierścień morfolinowy, piperydynowy lub N-metylopiperazynowy.

Gdy A oznacza ugrupowanie imidazolu, korzystne jest, by R oznaczało niższą grupę alkilową, a najkorzystniej grupę metylową. Gdy A oznacza ugrupowanie tiazolu, korzystne jest, by R oznaczało grupę o wzorze 3, w którym R_5 i R_6 oznaczają atomy wodoru.

Związki wytwarzane sposobem według wynalazku tworzą z łatwością fizjologicznie dopuszczalne sole. Sole takie obejmują sole z kwasami nieorganicznymi w rodzaju chlorowodorów, bromowodorów, siarczanów, azotanów i fosforanów. Sole kwasów organicznych, szczególnie dogodne w użyciu, są związkami kwasów alifatycznych, mono- i dwukarboksylowych oraz kwasów sulfonowych. Przykładami takich soli są octany, maleiniany, fumarany, winiany, cytryniany, benzoesany, bursztyniany, metanosulfoniany i izotoniany. Związki i ich sole mogą również tworzyć wodziany i solwaty. Atomy azotu w grupach R, A, R_1 i R_2 mogą ponadto tworzyć czwartorzędowe sole i N-tlenki.

Oczywiście, związki wytwarzane sposobem według wynalazku wykazują izomerię tautomeryczną na atomach azotu przylegających do pierścienia tiadiazolowego. Jeśli jeden lub oba przylegające atomy azotu związane są z atomami wodoru, struktura egzoiminowa może powstawać zarówno na jednym, jak obu tych atomach azotu, co przedstawia schemat 1.

Wszystkie takie odmiany tautomeryczne związków wytwarzanych sposobem według wynalazku są objęte zakresem wynalazku. W przypadku, gdy R oznacza ugrupowanie guanidynowe, istnieje możliwość występowania trzech różnych struktur tautomerycznych, które również są objęte zakresem wynalazku.

Gdy p oznacza 1, istnieje możliwość występowania stereozomerii podstawowych form związków, odpowiednio do konfiguracji R lub S przy atomie siarki pierścienia tiadiazolowego. Również wszelkie tego rodzaju formy stereozomerii są objęte zakresem wynalazku.

Związki wytwarzane sposobem według wynalazku otrzymuje się w reakcji 1-tlenku lub 1,1-dwu-tlenku 1,2,5-tiadiazolu podstawionego właściwą grupą amonową i grupą odszczepiającą się, z odpowiednio dobraną podstawioną aminą. Reakcję tę przedstawia schemat 2, na którym R, R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , A, X, k, m, n i p mają wyżej podane znaczenie, o ile nie zaznaczono inaczej, a L_1 i L_2 oznaczają grupy odszczepiające się.

Przykładami właściwych dla tych reakcji i grup odszczepiających się są: niższa grupa alkoksylowa, niższa grupa alkilotio, grupa fenoksylowa, grupa fenylotio i atom chlorowca. Grupami odszczepiającymi się, takimi jak niższa grupa alkoksylowa i niższa grupa alkilotio, są grupy zawierające 1—5 atomów węgla, o prostym lub rozgałęzionym łańcuchu. Przykładami tych grup są: grupa metoksyłowa, etoksyłowa, propoksyłowa, izopropoksyłowa, butoksyłowa, II-rzęd. butoksyłowa, pentoksyłowa, metylotio, etylotio, propylotio, izopropylotio, fenoksyłowa, fenylotio i podobne. Określenie „atom chlorowca” obejmuje atomy chloru, fluoru i bromu.

Korzystnymi grupami odszczepiającymi się są grupy metoksylova, etoksylova i metylotio oraz atom fluoru, chloru i bromu. Jak przedstawiono na schemacie 2, związki dwuaminotiadiazolowe otrzymuje się przez wymianę jednej z grup odszczepiających się w związku o wzorze 4 w reakcji z aminą, prostą lub złożoną, a następnie przez wymianę drugiej grupy odszczepiającej się w reakcji z inną aminą, w wyniku czego powstaje żądany związek. Proces ten prowadzi się z użyciem sulfotlenku lub sulfonu tiadiazolu.

W pierwszym etapie procesu przedstawiono na schemacie 2 reagenty kontaktuje się w rozpuszczalniku, korzystnie nieprotonowym, takim jak tetrahydrofuran, acetonitryl, octan etylu, eter, itp., w temperaturze od -78 do 50°C , a korzystnie od -78 do 0°C . Reakcja jest szybka i kończy się w krótkim czasie. Gazową aminę przepuszcza się przez cieklą mieszaninę reakcyjną przez czas wystarczający dla zajścia reakcji do końca. Jeden równoważnik aminy przepuszcza się korzystnie przez mieszaninę w okresie od 5 minut do 2 godzin. Aminę w stanie ciekłym lub stałym dodaje się porcjami przez taki sam okres. Postęp reakcji można śledzić badając próbkę mieszaniny reakcyjnej metodą chromatografii cienkowarstwowej. Po zakończeniu reakcji mieszaninę reakcyjną pozostawia się do ogrzania i wyodrębnia się produkt znanymi metodami.

Reakcja z drugą aminą przebiega na ogół wolniej niż z pierwszą, jednak powinowactwo chemiczne każdego układu uzależnione jest od konkretnego tiadiazolowego substratu i charakteru reagującej z nim aminy. Reakcję z drugą aminą prowadzi się w protonowym lub nieprotonowym rozpuszczalniku, takim jak metanol, etanol, eter, octan etylowy, tetrahydrofuran, itp. Proces prowadzi się na ogół w temperaturze od 0 do 100°C i reakcja zachodzi do końca w czasie od 5 minut do 6 dni. Jeśli chce się, by temperatura prowadzenia reakcji była wyższa od punktu wrzenia mieszaniny reakcyjnej, proces można prowadzić w naczyniu ciśnieniowym. Reakcje z sulfonami tiadiazolu przebiegają na ogół szybciej od reakcji z odpowiednimi sulfotlenkami i w efekcie reakcja z sulfonami kończy się w zasadniczo krótszym czasie i zachodzi w niższych temperaturach niż reakcja z użyciem sulfotlenków. Produkty reakcji wyodrębnia się ogólnie znanymi metodami.

Alternatywny sposób prowadzenia reakcji pierwszej aminy ze związkiem wyjściowym o wzorze 4 polega na reakcji trójalkilosililowej pochodnej lub dwu(trójalkilosililowej) pochodnej aminy ze związkiem 4. W sposobie tym można użyć zarówno złożonej, jak i prostej aminy, ale korzystniej jest stosować aminę prostszą, a przez to bardziej aktywną. Można użyć również amoniak. W przypadku stosowania amoniaku jako reagenta (R_1 i R_2 w produkcie są atomami wodoru), korzystnym reagentem jest heksametylosilazan, odczynnik dostępny w handlu. Reagent ten reaguje ze związkiem o wzorze 4 w rozpuszczalniku obojętnym i w temperaturze zbliżonej do pokojowej, w ciągu 1—24 godzin.

Grupy sililowe obecne w związku pośrednim

usuwa się przez działanie na ten związek pośredni wodą lub alkoholem w temperaturze zbliżonej do pokojowej. Jeśli związek o wzorze 4 ma być poddany reakcji z aminą inną niż amoniak, to odpowiedni reagent przygotowuje się działając na chlorowcowodorek aminy, korzystnie chlorowodorek, nadmiarem odczynnika takiego, jak heksametylosilazan. Reakcję prowadzi się bez żadnego rozpuszczalnika, w temperaturze od pokojowej do 100°C , w ciągu 0,5 do 24 godzin. Tak otrzymaną trójalkilosililo- lub dwu(trójalkilosililo)aminę poddaje się następnie reakcji ze związkiem o wzorze 4 w sposób opisany poprzednio. Grupę sililową usuwa się również sposobem podanym poprzednio i produkt (związek o wzorze 7 lub 8), wyodrębnia się znanymi metodami.

Jak podano poprzednio, związki o wzorze 1 wykazują farmakologiczną aktywność w organizmie zwierzęcym jako antagoniści pewnych działań histaminy, które nie podlegają zahamowaniu przez działania „antyhistamin”, takich jak mepiramina. Stwierdzono na przykład, że dla selektywnego zahamowania pobudzonego histaminą wydzielania kwasu żołądkowego w żołądku psów z przewlekłą przetoką, potrzebna jest dawka od 0,001 do 5 mg na 1 kg wagi ciała przy podawaniu dożylnym i od 0,01 do 10 mg na 1 kg, przy podawaniu doustnym. Działanie tych związków widoczne jest także w ich przeciwdziałaniu histaminie w innego rodzaju tkankach, gdzie działania takiego nie osiąga się przy stosowaniu antagonistów histaminy H_1 . Przykładem takiej innej tkanki jest wyizolowany prawy przedsionek świnki morskiej.

Stwierdzono, że związki te są do 200 razy bardziej aktywne przy działaniu w organizmie zwierzęcym w stosunku do powszechnie stosowanych antyhistamin H_2 przeciwdziałających wydzielaniu żołądkowemu. Jako farmaceutyczne nośniki można stosować zarówno stałe, jak i płynne substancje. Nośnikami stałymi są na przykład laktoza, terra alba, cukier trzcinowy, talk, żelatyna, agar, pektyna, kora akacji, stearynian magnezu, kwas stearynowy i inne. Przykłady ciekłych nośników to syrop, olej arachidowy, olej z oliwek, woda i podobne.

Można stosować różne preparaty farmaceutyczne. I tak, przy użyciu stałego nośnika środek można tabletkować, umieszczać go w twardych żelatynowych kapsułkach w postaci proszku lub granuliek, bądź formować go w formie różnego rodzaju pastylek. Ilość stałego nośnika może zmieniać się w szerokich granicach, ale korzystnie wynosi od 15 mg do 0,4 g. Jeśli stosuje się ciekły nośnik, preparat może mieć formę syropu, emulsji, miękkich żelatynowych kapsulek, sterylnego płynu do iniekcji w ampułce lub wodnych i niewodnych płynnych zawiesin.

Farmaceutyczne preparaty wytwarza się przy użyciu znanych technik obejmujących takie operacje jak mieszanie, granulowanie i sprasowywanie lub rozpuszczanie składników, odpowiednio do żądanej postaci preparatu. Składnik aktywny musi być zawarty w preparacie w ilości wystarczającej dla przeciwdziałania aktywności histaminy,

wywołującej wydzielanie kwasu żołądkowego. Podawać środek można doustnie lub pozajelitowo.

Dawka dzienna winna zawierać korzystnie składnik aktywny w ilości około 1–500 mg, bardziej korzystnie około 20–200 mg, w pojedynczej lub wielokrotnej dozie. Dla zastosowań terapeutycznych, farmakologicznie aktywny związek można podawać w postaci farmaceutycznego preparatu zawierającego jako składnik aktywny co najmniej jeden taki związek w formie zasadowej lub w formie soli addycyjnej z farmaceutycznie dopuszczalnym kwasem, w połączeniu z odpowiednim farmaceutycznym nośnikiem. Tego rodzaju sole addycyjne obejmują wymienione poprzednio sole.

W pewnych przypadkach inne farmakologicznie aktywne związki mogą stanowić składnik mieszaniny. Może być pożądane połączenie podstawowego związku lub związków ze środkami antycholinergicznymi, takimi jak propantelina, przeciwhistaminami H1 takimi jak mepiramina, pirenzamina-chlorofeniramina i podobne, bądź też z prostanoidami.

Preparat korzystnie wytwarza się w formie dawki jednostkowej, przystosowanej do odpowiedniego sposobu podawania, na przykład w formie tabletki, kapsułki czy płynu do iniekcji. W celu wykazania biologicznego działania przeprowadzono próbę dla porównania związków wykazujących działanie przeciw wydzielaniu żołądkowemu.

Badania prowadzono z żeńskimi osobnikami psów gończych z chroniczną przetoką żołądkową. Związki badane podawano śródżylnie w 0 minucie badania. Wydzielinę żołądkową stymulowano podawaniem maksymalnej wydzielniczej dawki chlorowodoru histaminy (64 µg na kg masy ciała) w 0 minucie. Wydzielinę żołądkową gromadzono przez grawitacyjne sączkowanie, w trakcie trzech 30 minutowych okresów (0–30, 30–60, 60–90). Mierzono objętość wydzieliny i porcje miareczkowano do pH 7 w celu określenia stężenia kwasu (miareczkowany kwas mEq/l); całkowitą zawartość kwasu w milirównoważnikach oznaczono na podstawie objętości i stężenia. Inhibowany procent objętości, stężenie kwasu i całkowity wydatek kwasu obliczano w stosunku do wyników u zwierząt nie poddanych działaniu badanych związków. Wartości ED₅₀ (dawki skutecznej w 50% przypadków) określano metodą liniowej analizy regresji. Wyniki uzyskane przy użyciu badanych związków przedstawiono w tabeli 1, przy czym A i B oznaczają odpowiednio 1-tlenkowy związek tiadiazolu i 1,1-dwutlenkowy związek tiadiazolu wytworzone sposobem według wynalazku, a C i D oznaczają związki stosowane w dotychczasowej praktyce.

(1) chlorowodorek histaminy (64 µg/kg masy ciała), najefektywniejszy stymulator wydzielania żołądkowego,

(2) wartość ED₅₀ obliczana w czasie maksymalnego wydzielania u zwierząt nie poddanych działaniu badanych związków (0–30 minut po podaniu histaminy),

(3) (N) minimalna liczba psów otrzymujących daną dawkę związku.

A. 1-tlenek 3-N-{2-[5-dwumetyloaminometylo-

Tabela 1

Inhibicja wpływu histaminy wywołującej wydzielanie żołądkowe u psów z chroniczną przetoką żołądkową (1)			
Bada- ny zwią- zek	Krot- ność dawki	Liczba zwie- rząt/ dawkę (3)	IV ED ₅₀ (mg/kg) * Całko- wita ilość wydzie- lonego kwasu
A	5	4	0,007
B	5	3	0,005
C	2	3	1,1
D	4	4	1,8

-2-furanylo/-metylotiojetylo}amino-4-amino-1,2,5-tiadiazolu (przykład IV).

B. 1,1-dwutlenek 3-N-{2-[5-dwumetyloaminometylo-2-furanylo/-metylotiojetylo}amino-4-amino-1,2,5-tiadiazolu (przykład XVI).

C. 3-N-{2-[5-dwumetyloaminometylo-2-furanylo/-metylotiojetylo}amino-5-amino-1,2,4-triazol, opisany w belgijskim opisie patentowym nr 875846 (przykład V) (Derwent Abstract 79110 b/44).

D. N-cyano-N'-metylo"-{2-[(4-metylo-5-imidazolilometylotiojetylo}guanidyna, przedstawiona w opisie patentowym Stanów Zjednoczonych Ameryki nr 3950333 (przykłady XXIII i XXXIII); w klinicznym stosowaniu występuje pod nazwą ogólną „Cimetidine”.

Jak widać z wyników przedstawionych w powyższej tabeli 1, związki A i B wykazują skuteczność rzędu od około 150 do około 350 razy większą niż dotychczas stosowane związki C i D. Wynalazek ilustrują następujące przykłady.

Przykład I. Chlorowodorek 1-tlenku 3-N-{2-[5-dwumetyloaminometylo-2-furanylo}metylotiojetylo}amino-4-metyloamino-1,2,5-tiadiazolu.

A. 1-tlenek 3-etoksy-4-metyloamino-1,2,5-tiadiazolu. Bezwodną metyloaminę (7,7 n, 0,25 mola) rozpuszczono w 100 ml tetrahydrofuranu, chłodząc roztwór mieszaniną suchego lodu i acetonu. Zimny roztwór wkroplono mieszając do 1-tlenku 3,4-dwuetoksy-1,2,5-tiadiazolu rozpuszczonego w 250 ml tetrahydrofuranu, utrzymując roztwór w temperaturze –15°C, przez okres 1,5 godziny. Mieszanie kontynuowano przez dalszą godzinę w temperaturze –15°C, a następnie rozpuszczalnik odparowano pod obniżonym ciśnieniem. Stałą pozostałość o beżowym zabarwieniu oczyszczono metodą chromatograficzną na żelu krzemionkowym (100 g) przy użyciu chloroformu. Ciało stałe o barwie zbliżonej do białej (36,9 g) miało temperaturę topnienia 91–92°C.

IR drganie rozciągające 1095 cm⁻¹ dla S = 0.

¹³C NMR dla węgla 1-tlenku tiadiazolu: δ = 163,34, 157,36

B. Chlorowodorek 1-tlenku 3-N-(2-[5-dwumetyloaminometylo-2-furanylo/metylotio]etylo)amino-4-metyloamino-1,2,5-tiadiazolu. Do mieszanego roztworu 1,75 g (10,0 mmoli) 1-tlenku 3-etoksy-4-metyloamino-1,2,5-tiadiazolu w 25 ml CH_2Cl_2 dodano 2,14 g (10,0 mmoli) 2-[5-dwuetyloaminometylo-2-furanylo/metylotio]etyloaminy. Całość mieszaną przez trzy dni w temperaturze pokojowej, w atmosferze azotu, a następnie zateżono pod obniżonym ciśnieniem.

Pozostałość rozpuszczono ponownie w minimalnej ilości chlorku metylenu i roztwór poddano chromatografii na suchej kolumnie z aktywnym tlenkiem glinu III. Eluacja 1—2% metanolo- CH_2Cl_2 dała w efekcie wolną zasadę tytułowego związku, którą rozpuszczono w 1 równoważniku 1N wodnego roztworu kwasu solnego i roztwór odfiltrowano, po czym przesącz poddano liofilizacji. Pozostałość rozpuszczono w mieszaninie 4 części tetrahydrofuranu i 1 części bezwodnego alkoholu etylowego, a następnie oziębiono, otrzymując higroskopijne ciało stałe o białym zabarwieniu, które odfiltrowano i osuszono pod obniżonym ciśnieniem w 60°C. Uzyskano chlorowodorek 1-tlenku 3-N-(2-[5-dwumetyloaminometylo-2-furanylo/-metylotio]etylo)amino-4-metyloamino-1,2,5-tiadiazolu w formie tetrahydrofuranowego solwatu (amorficzny). Próbki wykazują prawidłowy obraz widma jądrowego rezonansu magnetycznego (D_2O) i posiadają IR drgań rozciągających (KBr) równe 1050- $^{-1}$ dla $\text{S}=\text{O}$.

Przykład II. Chlorowodorek 1,1-dwutlenku 3-N-(2-[5-dwumetyloaminometylo-2-furanylo/metylotio]etylo)amino-4-metyloamino-1,2,5-tiadiazolu.

A. 1,1-dwutlenek 3-etoksy-4-metyloamino-1,2,5-tiadiazolu. Do roztworu 2,06 g (10,0 mmoli) 1,1-dwutlenku 3,4-dwuetyloamino-1,2,5-tiadiazolu w 25 ml acetonitrylu dodano 0,8 g 40% roztworu metyloaminy w wodzie. Otrzymany jasny, bezbarwny roztwór wystarżono w temperaturze pokojowej przez 16 godzin, a następnie zateżono pod obniżonym ciśnieniem. Pozostałość zmieszano z 25 ml chlorku metylenu i mieszaninę odfiltrowano, otrzymując 0,35 g mieszaniny tytułowego związku i 1,1 dwutlenku 3,4-dwuetyloamino-1,2,5-tiadiazolu. Filtrat poddano chromatografii na kolumnie wypełnionej aktywnym tlenkiem glinu III i związek tytułowy eluowano 29% mieszaniną metanolu i chlorku metylenu, otrzymując 0,65 g (34%) czystego 1,1-dwutlenku 3-etoksy-4-metyloamino-1,2,5-tiadiazolu o temperaturze topnienia 160—161°C.

B. Hydrat chlorowodoru 1,1-dwutlenku 3-N-(2-[5-dwumetyloaminometylo-2-furanylo/metylotio]etylo)amino-4-metyloamino-1,2,5-tiadiazolu. Do mieszaniny zawiesiny 1,1-dwutlenku 3-etoksy-4-metyloamino-1,2,5-tiadiazolu (0,65 g, 3,4 mmola) w 10 ml chlorku metylenu dodano 0,73 g (3,4 mmola) 2-[5-dwumetyloaminometylo-2-furanylo/metylotio]etyloaminy. Zawiesinę mieszaną w atmosferze azotu i w temperaturze pokojowej do nabrania przezroczystego wyglądu, co nastąpiło po 2,5 godzinach. Po 1,5 dnia, mieszaninę zateżono pod obniżonym ciśnieniem i pozostałość poddano chromatografii na aktywnym tlenku glinu III tak, jak w przykładzie IIA. Wolną zasadę związku wymienionego w tytule rozpuszczono 1 równoważnikiem 1N kwa-

su solnego, a roztwór odfiltrowano i przesącz poddano liofilizacji. Uzyskano chlorowodorek 1,1-dwutlenku 3-N-(2-[5-dwumetyloaminometylo-2-furanylo/metylotio]etylo)amino-4-metyloamino-1,2,5-tiadiazolu w postaci hydratu, który osuszono pod obniżonym ciśnieniem w 60°C (amorficzny). Higroskopijne ciało stałe wykazywało prawidłowy obraz widma jądrowego rezonansu magnetycznego (D_2O) i posiadało IR drgań rozciągających (KBr) równe 1155 i 1305 cm^{-1} dla $\text{S}=\text{O}$.

Przykład III. 1-tlenek 3-N-(2-[2-guanidyno-tiazolilo/-metylotio]etylo)amino-4-metyloamino-1,2,5-tiadiazolu.

Do mieszanego roztworu 3,3 g (14 mmoli) 2-[2-guanidyno-4-tiazolilo/metylotio]etyloaminy w 25 ml octanu etylowego i 5 ml bezwodnego etanolu dodano 2,5 g (14 mmoli) 1-tlenku 3-etoksy-4-metyloamino-1,2,5-tiadiazolu. Otrzymaną zawiesinę mieszaną przez 16 godzin w temperaturze pokojowej, w atmosferze azotu. W trakcie mieszania nastąpiło stopniowe twardnienie żywicy i powstało ciało stałe o białej barwie, które odfiltrowano uzyskując 5,1 g (100%) surowego produktu. Rekryształizacja z wody zawierającej małą ilość metanolu dała ciało stałe o białym zabarwieniu i temperaturze topnienia 169—171°C (z rozkładem) zidentyfikowanego jako 1-tlenek 3-N-(2-[2-guanidyno-4-tiazolilo/metylotio]etylo)amino-4-metyloamino-1,2,5-tiadiazolu. Produkt wykazywał prawidłowy obraz widma jądrowego rezonansu magnetycznego (D_2O , CDCl_3) i IR drgań rozciągających (KBr) równe 1030 cm^{-1} dla $\text{S} \rightarrow \text{O}$.

Przykład IV. 1-tlenek 3-N-(2-[5-dwumetyloaminometylo-2-furanylo/-metylotio]etylo)amino-4-metyloamino-1,2,5-tiadiazolu.

A. 1-tlenek 3-N-(2-[5-dwumetyloaminometylo-2-furanylo/-metylotio]etylo)amino-4-etoksy-1,2,5-tiadiazolu.

1-tlenek 3,4-dwuetyloamino-1,2,5-tiadiazolu (1,9 g 10 mmoli) rozpuszczono w 10 ml tetrahydrofuranu i wkropiono do niego, przy ciągłym mieszaniu, roztwór 2-[5-dwumetyloaminometylo-2-furanylo/metylotio]etyloaminy (2,14 g, 10 mmoli) w 10 ml tetrahydrofuranu, w temperaturze łaźni lodowej. Roztwór mieszaną przez całą noc w temperaturze pokojowej. Po usunięciu rozpuszczalnika pod obniżonym ciśnieniem otrzymano lepki olej o bursztynowej barwie. W wyniku chromatografii na żelu krzemionkowym (50 g), przy użyciu etanolu w chloroformie, uzyskano 3,6 g 1-tlenku 3-N-(2-[5-dwumetyloaminometylo-2-furanylo/metylotio]etylo)amino-4-etoksy-1,2,5-tiadiazolu w formie lepkiego oleju. Analiza i ^1H NMR potwierdziły obecność 0,5 mola chloroformu.

B. 1-tlenek 3-N-(2-[5-dwumetyloaminometylo-2-furanylo/-metylotio]etylo)amino-4-dwumetyloamino-1,2,5-tiadiazolu.

1-tlenek 3-N-(2-[5-dwumetyloaminometylo-2-furanylo/metylotio]etylo)amino-4-etoksy-1,2,5-tiadiazolu (3,05 g, 8,5 mmola) rozpuszczono w 10 ml tetrahydrofuranu i przez roztwór przepuszczono gazową dwumetyloaminę (0,38 g, 8,5 mmoli) utrzymując go w temperaturze łaźni lodowej. Mieszaninę reakcyjną pozostawiono w szczelnej kolbie, ciągle mieszając, w temperaturze pokojowej, na całą noc,

a następnie, dla zapewnienia całkowitego zajścia reakcji, dodano nadmiar dwumetyloaminy. Po usunięciu rozpuszczalnika pod obniżonym ciśnieniem, otrzymano 2,7 g lepkiego oleju o bursztynowym zabarwieniu, który oczyszczono metodą chromatograficzną na żelu krzemionkowym. Po długotrwałym odstaniu i utarciu z eterem naftowym, oczyszczony olej zestalił się w błądo beżowej barwy ciała stałe o temperaturze topnienia 55–58°C. Rekrytalizowane z chlorku n-butylu dało 1-tlenek 3-N-(2-[5-dwumetyloaminometylo-2-furanylo/metylotio]etylo)-amino-4-dwumetyloamino-1,2,5-tiadiazolu.

Przykład V. 1-tlenek 3-N-(2-[5-dwumetyloaminometylo-2-furanylo/metylotio]etylo)-amino-4-2-propynylo/amino-1,2,5-tiadiazolu.

1-tlenek 3-N-(2-[5-dwumetyloaminometylo-2-furanylo/metylotio]etylo)-amino-4-etoksy-1,2,5-tiadiazolu (5,37 g, 0,015 mola) rozpuszczono w 30 ml tetrahydrofuranu, a następnie wdroplono doń, w czasie kilku minut, roztwór 2-propyloaminy (0,91 g, 0,0165 mola) w 5 ml tetrahydrofuranu. Całość mieszało w temperaturze pokojowej przez 72 godziny. Po usunięciu rozpuszczalnika pod obniżonym ciśnieniem, otrzymano olej o ciemnobursztynowym zabarwieniu. Po wykorzystaniu metody chromatografii na żelu krzemionkowym, stosując jako eluent 5% mieszaninę etanolu z chloroformem, uzyskano 3,2 g oleju o jasno bursztynowym zabarwieniu. Wynik NMR potwierdził założoną strukturę produktu.

Przykład VI. 1-tlenek 3-N-(2-[5-dwumetyloaminometylo-2-furanylo/metylotio]etylo)-amino-4-amino-1,2,5-tiadiazolu.

1-tlenek 3-N-(2-[5-dwumetyloaminometylo-2-furanylo/metylotio]etylo)-amino-4-etoksy-1,2,5-tiadiazolu (5,37 g, 0,015 mola) rozpuszczono w 10 ml tetrahydrofuranu i dodano do niego, w temperaturze łaźni lodowej, roztwór bezwodnego amoniaku (1,7 g, 0,10 mola) rozpuszczonego w 10 ml oziębnego tetrahydrofuranu. Całość mieszało w temperaturze łaźni lodowej przez wiele godzin, a następnie przez całą noc w temperaturze pokojowej. Po usunięciu rozpuszczalnika pod obniżonym ciśnieniem otrzymano lepki olej, który stwardniał po utarciu go z eterem naftowym, dając 4,8 g stałego produktu o jasnobieżowej barwie. Rekrytalizacja i nitrometanu dała 2,7 g produktu stałego o jasnobrunatnej barwie, którego temperatura topnienia wynosiła 132–136°C (z rozkładem).

Przykład VII. 1,1-dwutlenek 3-N-(2-[guanidyno-4-tiazolilo/metylotio]etylo)-amino-4-metyloamino-1,2,5-tiadiazolu. W sposób analogiczny, jak podano w przykładzie III, używając 1,16 g (5,0 mmola) aminy i 0,96 g (5,0 mmola) 1,1-dwutlenku 3-etoksy-4-metyloamino-1,2,5-tiadiazolu, otrzymano 0,65 g 1,1-dwutlenku 3-N-(2-[guanidyno-4-tiazolilo/metylotio]etylo)-amino-4-metyloamino-1,2,5-tiadiazolu o temperaturze topnienia 182–184°C (z rozkładem), po rekrytalizacji z wody. Widma IR SO₂ drgań rozciągających (KBr) były 1350, 1150 cm⁻¹. Wynik NMR był zgodny z założoną strukturą.

Przykład VIII. 1-tlenek 3-N-(3-[3-dwumety-

oaminometylo/fenoksy]propylo)-amino-4-amino-1,2,5-tiadiazolu.

Do roztworu 3-[3-dwumetyloaminometylo/fenoksy]propyloaminy 2,9 g, 0,0139 mola) w acetonitrylu (9 ml) dodano 1-tlenek 3-etoksy-4-amino-1,2,5-tiadiazolu (2,25 g, 0,014 mola). Proces rozpuszczania był niemal natychmiastowy, a produkt zaczął się wytrącać po upływie 15 minut. Mieszaninę reakcyjną mieszało w temperaturze pokojowej przez około 16 godzin, a następnie oddzielono czysty produkt przez odfiltrowanie. Stały produkt o białym zabarwieniu przemyto acetonitrylem i eterem, osuszono na powietrzu i w wyniku tego otrzymano 4,35 g 1-tlenku 3-N-(3-[3-dwumetyloaminometylo/fenoksy]propylo)-amino-4-amino-1,2,5-tiadiazolu o temperaturze topnienia 159–162°C.

Przykład IX. 1-tlenek 3-N-(2-[3-dwumetyloaminometylo/fenilo]metylotio)etyloamino-4-amino-1,2,5-tiadiazolu.

Do roztworu 2-[3-dwumetyloaminometylo/fenilo]metylotio)etyloaminy (3,36 g, 0,013 mola) w acetonitrylu (10 ml) dodano w pokojowej temperaturze 1-tlenek 3-etoksy-4-amino-1,2,5-tiadiazolu (2,42 g, 0,015 mola). Całkowite rozpuszczenie nastąpiło w czasie 15 minut, a produkt zaczął się wytrącać po 0,5 godzinie. Całość mieszało w temperaturze otoczenia przez około 16 godzin, po czym oddzielono produkt przez odfiltrowanie, przemyto acetonitrylem i eterem oraz wysuszono na powietrzu, uzyskując 3,7 g surowego produktu. Krystalizacja z acetonitrylu dała czysty 1-tlenek 3-N-(2-[3-dwumetyloaminometylo/fenilo]metylotio)etyloamino-4-amino-1,2,5-tiadiazolu w formie rozetek o brunatnym zabarwieniu i temperaturze topnienia 120–123°C.

Przykład X. Chlorowodorek 1-tlenku 3-N-(3-[3-dwumetyloaminometylo/fenoksy]propylo)-amino-4-metyloamino-1,2,5-tiadiazolu.

3-[3-dwumetyloaminometylo/fenoksy]propyloaminę (1,716 g, 0,00823 mola) rozpuszczono w tetrahydrofuranie (7 ml) i dodano do 1-tlenku 3-etoksy-4-metyloamino-1,2,5-tiadiazolu zawieszonego w 7 ml tetrahydrofuranu. Otrzymany roztwór mieszało w temperaturze otoczenia przez 18 godzin, a następnie zależono pod obniżonym ciśnieniem. Pozostałość poddano chromatografii na żelu krzemionkowym, eluując 10% mieszaniną metanolu i chloroformu. Otrzymano 2,5 g produktu w formie żywicy. Produkt rozpuszczono w etanolu (10 ml), zakwaszono 3N etanolem HCl, wytrącono dwuetylowym eterem, odfiltrowano i osuszono pod obniżonym ciśnieniem w temperaturze 55°C. Otrzymano chlorowodorek 1-tlenku 3-N-(3-[3-dwumetyloaminometylo/fenoksy]propylo)-amino-4-metyloamino-1,2,5-tiadiazolu o temperaturze topnienia 95°C (z rozkładem) solwatowany z eterem dwuetylowym.

Przykład XI. Chlorowodorek 1-tlenku 3-N-(3-[3-1-piperidynylometylo/fenoksy]propylo)-amino-4-metyloamino-1,2,5-tiadiazolu.

3-[3-1-piperidynylometylo/fenoksy]propyloaminę (2,48 g, 0,01 mola) w 4 ml tetrahydrofuranu reagowała z 1-tlenkiem 3-etoksy-4-metyloamino-1,2,5-

-tiadiazolu (1,87 g, 0,0107 mola) w 35 ml tetrahydrofuraniu, sposobem podanym w przykładzie X, dając w wyniku chlorowoderek 1-tlenku 3-N-{3-[3-(1-piperidynylo)metylo]fenoksy}propyloamino-4-metyloamino-1,2,5-tiadiazolu w formie bezpostaciowego ciała stałego, solwowanego z alkoholem etylowym.

Analiza elementarna:

obliczono: C 51,23, H 7,07, N 15,81, Cl 9,83,
stwierdzono: C 51,36, H 7,07, N 15,76, Cl 9,58.

Przykład XII. Chlorowoderek 1-tlenku 3-N-{3-[3-/4-metylo-1-piperazynylo/metylo]fenoksy}propyloamino-4-metyloamino-1,2,5-tiadiazolu.

A. 3-{[3-/4-metylo-1-piperazynylo/metylo]fenoksy}propanoamina. Do 2-[3-/3-formylofenoksy/propylo]-1H-izindolo-1,3-dionu (20 g, 0,0647 mola) dodano mieszając zawieszoną w octanie etylowym (50 ml) 1-metylopiperazynę (10,53 g, 0,195 mola), utrzymując całość w temperaturze otoczenia. Mieszanie utrzymywano o 45 minut dłużej niż wymagało to całkowite rozpuszczenie. Do roztworu dodano kwas octowy (23,1 g, 0,365 mola) zmieszany z 40 ml octanu etylowego i 80 ml etanolu, łącznie z 10% palladem na węglu (3 g). Mieszaninę utwardniono ($3,3 \cdot 10^2$ kPa), przefiltrowano i przesącz zążężono pod obniżonym ciśnieniem. Pozostałość rozpuszczono w rozcieńczonym kwasie solnym i ekstrahowano chlorkiem metylenu. Fazę wodną zalkalizowano stałym węglanem sodowym i ekstrahowano chlorkiem metylenu. Ekstrakty organiczne osuszone nad siarczanem sodowym i zążężono pod obniżonym ciśnieniem. Olejową pozostałość (21 g) mieszało w połączeniu z 250 ml etanolu i 64% hydrążnią (100 ml) przez 90 godzin, w temperaturze otoczenia. Mieszaninę rozcieńczężono eterem etylowym, odfiltrowano i przesącz zążężono pod obniżonym ciśnieniem, a pozostałość przedestylowano. Po zgromadzeniu frakcji destylujących w temperaturze 215–223°C ($1,8 \cdot 10^{-1}$ kPa) otrzymano 9,7 g produktu.

B. Chlorowoderek 1-tlenku 3-N-{3-[3-/4-metylo-1-piperazynylo/metylo]fenoksy}propyloamino-4-metyloamino-1,2,5-tiadiazolu.

Prowadząc reakcję 3-{[3-/4-metylo-1-piperazynylo/metylo]fenoksy}propanoaminy (3,1 g, 0,0118 mola) w tetrahydrofuranie (3 ml) z 1-tlenkiem 3-etoksy-4-metyloamino-1,2,5-tiadiazolu, sposobem opisanym w przykładzie X, otrzymano chlorowoderek 1-tlenku 3-N-{3-[3-/4-metylo-1-piperazynylo/metylo]fenoksy}propyloamino-4-metyloamino-1,2,5-tiadiazolu o temperaturze topnienia 78°C (z rozkładem).

Przykład XIII. Chlorowoderek 1-tlenku 3-N-{3-[3-/4-morfolinometylo/fenoksy]propylo}amino-4-metyloamino-1,2,5-tiadiazolu.

A. 3-[3-/4-morfolinometylo/fenoksy]propanoamina. Działając 2-[3-/3-formylofenoksy/propylo]-1H-izindolo-1,3-dionem (20 g, 0,0647 mola) na morfolinę (16,9 g, 0,194 mola), w warunkach przedstawionych w przykładzie XIIIa i wyodrębniając produkt w sposób analogiczny do tam podanego, otrzymano 11,6 g 3-[3-/4-morfolinometylo/fenoksy]propanoaminy o temperaturze wrzenia 168–169°C przy $1,8 \cdot 10^{-1}$ kPa.

B. Chlorowoderek 1-tlenku 3-N-{3-/4-morfolinometylo/fenoksy}propyloamino-4-metyloamino-1,2,5-tiadiazolu. Działając 3-[3-/4-morfolinometylo/fenoksy]propanoaminą (3,0 g, 0,012 mola) w tetrahydrofuranie (4 ml) na 1-tlenek 3-etoksy-4-metyloamino-1,2,5-tiadiazolu (2,27 g, 0,0129 mola) w tetrahydrofuranie (4 ml), w sposób przedstawiony w przykładzie X, otrzymano chlorowoderek 1-tlenku 3-N-{3-/4-morfolinometylo/fenoksy}propyloamino-4-metyloamino-1,2,5-tiadiazolu o temperaturze topnienia 90–95°C (z rozkładem).

Przykład XIV. 1-tlenek 3-N-{3-[3-/4-morfolinometylo/fenoksy]propylo}amino-4-amino-1,2,5-tiadiazolu.

W reakcji działano 3-[3-/4-morfolinometylo/fenoksy]propanoaminą (2,858 g, 0,01142 mola) w 4 ml acetonitrylu na 1-tlenek 3-etoksy-4-amino-1,2,5-tiadiazolu (1,933 g, 0,021 mola) zawieszony w 5 ml acetonitrylu. Po 20-godzinym mieszanii w temperaturze pokojowej, odfiltrowano krystaliczny produkt, przemyto go acetonitrylem i osuszono w warunkach obniżonego ciśnienia, otrzymując 1-tlenek 3-N-{3-[3-/4-morfolinometylo/fenoksy]propylo}amino-4-amino-1,2,5-tiadiazolu o temperaturze topnienia 185–186,5°C (z rozkładem).

Przykład XV. Chlorowoderek 1-tlenku 3-N-{2-[4-metylo-5-imidazolo/metylotio]etylo}amino-4-metyloamino-1,2,5-tiadiazolu.

2-[4-metylo-5-imidazolo/metylotio]etyloaminą (1,838 g, 0,01073 mola) rozpuszczono w mieszaninie tetrahydrofuranu i chlorku metylenu (3 ml), a następnie roztwór dodano do 1-tlenku 3-etoksy-4-metyloamino-1,2,5-tiadiazolu (1,8804 g, 0,01073 mola) i całość mieszało w temperaturze pokojowej przez 20 godzin. Mieszaninę reakcyjną zążężono pod obniżonym ciśnieniem i pozostałość rozpuszczono w izopropanolu (10 ml), zakwaszono etanolemowym chlorowodorkiem i rozcieńczężono eterem dwumetylowym. Surowy produkt odfiltrowano, ponownie rozpuszczono w izopropanolu (15 ml) i ten roztwór rozcieńczężono do 500 ml acetonitrylem. Mieszaninę przefiltrowano, stały osad odrzucono, a przesącz zążężono pod obniżonym ciśnieniem. Pozostałość (2,6 g) rozpuszczono w izopropanolu (12 ml) i z użyciem eteru dwumetylowego wytrącono produkt będący chlorowodorkiem 1-tlenku 3-N-{2-[4-metylo-5-imidazolo/metylotio]etylo}amino-4-metyloamino-1,2,5-tiadiazolu, o temperaturze topnienia 118°C (z rozkładem).

Przykład XVI. 1,1-dwutlenek 3-N-{2-[5-dwumetyloaminometylo-2-furanylo/metylotio]etylo}amino-4-amino-1,2,5-tiadiazolu.

Do przefiltrowanego roztworu 2-[5-dwumetyloaminometylo-2-furanylo/metylotio]etyloaminy 8,35 g (39,0 mmoli) w 70 ml metanolu dodano 6,9 g (38,9 mmoli) 1,1-dwutlenku 3-etoksy-4-amino-1,2,5-tiadiazolu. Bezbarwny roztwór mieszało przez 2 godziny w pokojowej temperaturze i w trakcie tego czasu wytrącił się osad o białym zabarwieniu. Osad oddzielono, zagotowano ze 125 ml octanu etylowego i ponownie przesączono, otrzymując 10,4 g czystego produktu wymienionego w tytule. Temperatura topnienia produktu 159–169°C (z rozkładem).

Przykład XVII. 1-tlenek 3-N-{3-[3-/1-pipery-

dynylometylo/fenoksy]propylo}amino-4-amino-1,2,5-tiadiazolu.

Roztwór 13,66 g (0,055 mola) 3-[3-/1-piperydynylometylo/fenoksy]propanoaminy w 5 ml CH_3CN dodano do 8,87 g (0,055 mola) 1-tlenku 3-etoksy-4-amino-1,2,5-tiadiazolu w 200 ml CH_3CN . Roztwór mieszano w temperaturze pokojowej, w atmosferze azotu i po około 15 minutach zaczęło się wytrącanie bezbarwnego produktu. Po 24 godzinach mieszaninę reakcyjną odfiltrowano, a produkt przemyto CH_3CN . Produkt zawieszono w 75 ml CH_3CN i całość mieszano przez 24 godziny w zamkniętym naczyniu. Stały osad wydzielono i ponownie mieszano z CH_3CN przez 48 godzin. Stały osad znowu oddzielono i suszono przez 4 godziny w temperaturze 78°C , pod obniżonym ciśnieniem. Otrzymano 16,0 g (80%) czystego produktu o temperaturze topnienia $152,5\text{--}154,5^\circ\text{C}$.

Przykład XVIII. 1-tlenek 3-N-(2-[4-morfolinylometylo/-2-benzofuranylo]metylotio)etyloamino-4-amino-1,2,5-tiadiazolu.

A. 6-metylobenzofurano-2-karboksylan etylu. Roztwór kwasu 6-metylobenzofurano-2-karboksylowego (111 g, 0,636 mola) i 4 ml stężonego kwasu siarkowego w 1 l etanolu ogrzewano pod chłodnicą zwrotną do wrzenia przez 16 godzin. Następnie usunięto około 2/3 roztworu przez destylację pod obniżonym ciśnieniem. Pozostałość wiano do 1 l wody z lodem. Oleisty eter oddzielono przy użyciu eteru, przemyto nasyconym roztworem dwuwęglanu sodowego i wodą oraz osuszono nad siarczanem sodowym. Destylacja pod obniżonym ciśnieniem dała w wyniku 90,5 g (70%) 6-metylobenzofurano-2-karboksylanu etylu o temperaturze wrzenia $174\text{--}176^\circ\text{C}$ (2,2 kPa). Produkt krystalizował w odbieralniku, temperatura topnienia $35\text{--}42^\circ\text{C}$.

B. 6-/bromometylo/benzofurano-2-karboksylan etylu. N-bromosukcynimid (37,4 g, 0,21 mola) dodano do roztworu 6-metylobenzofurano-2-karboksylanu etylu (40,8 g, 0,2 mola) i α,α -azodwuwizobutyronitrylu (500 mg) w czterochlorku węgla (300 ml). Zawiesinę ogrzewano do wrzenia pod chłodnicą zwrotną przez 3 godziny, a następnie ochłodzono i usunięto sukcydimid przez odfiltrowanie. Roztwór czterochlorku węgla przemyto wodą i wysuszono nad siarczanem sodowym. Roztwór odparowano pod obniżonym ciśnieniem. Stałą pozostałość rekrytalizowano z heksanu, uzyskując 47,4 g (69%) krystalicznego 6-/bromometylo/benzofurano-2-karboksylanu etylu o temperaturze topnienia $95\text{--}102^\circ\text{C}$. NMR (CDCl_3): δ 1,40 (3H, t, CH_3), 4,40 (2H, q, CH_2O), 4,58 (2H, s, CH_2Br).

C. 6-/4-morfolinylometylo/benzofurano-2-karboksylan etylu. Do roztworu 10,0 g (0,035 mola) 6-/bromometylo/benzofurano-2-karboksylanu etylu w 100 ml eteru, wkroplono w temperaturze $0\text{--}4^\circ\text{C}$, roztwór 7,7 g (0,088 mola) morfoliny w 100 ml eteru. Całość mieszano przez 18 godzin, a następnie, dodano wodę i rozdzielono warstwy. Warstwę organiczną ekstrahowano 3N kwasem solnym. Ekstrakt kwasowy zalkalizowano 10N wodorotlenkiem sodowym i ekstrahowano octanem etylowym. Otrzymany ekstrakt osuszono i zateżono otrzymując 8,4 g (86%) 6-/4-morfolinylometylo/benzofurano-2-karboksylanu etylowego.

D. 2-hidroksymetylo-6-/4-morfolinylometylo/benzofuran. Do zawiesiny 2,1 g (0,03 mola) wodorku glinowolitowego w 50 ml eteru dodano kroplami, w pokojowej temperaturze, roztwór 8,4 g (0,03 mola) 6-/4-morfolinylometylo/benzofurano-2-karboksylanu etylu w 25 ml eteru. Całość mieszano przez 18 godzin, a następnie dodawano nasycony Na_2SO_4 , aż do chwili wystąpienia zawiesiny o białym zabarwieniu, po czym odfiltrowano stały osad. Produkt przemyto chloroformem i ekstrahowano wodą. Roztwór chloroformowo-eterowy zateżono, uzyskując 4,7 g (63%) 2-hidroksymetylo-6-/4-morfolinylometylo/benzofuran o temperaturze topnienia $105\text{--}107^\circ\text{C}$.

E. 2-([6-/4-morfolinylometylo/-2-benzofuranylo]metylotio)etanoamina. 2-hidroksymetylo-6-/4-morfolinylometylo/benzofuran (4,7 g, 0,02 mola) dodano porcjami do chłodzonego lodem roztworu 2,4 g (0,02 mola) chlorowodorku cysteaminy w 10 ml 12N HCl, w atmosferze azotu. Po usunięciu łaźni lodowej roztwór mieszano przez 17 godzin w temperaturze pokojowej. Następnie roztwór oziębiono, ustalono pH roztworu równą 10 za pomocą 40% NaOH i roztwór ekstrahowano chlorkiem metylenu. Ekstrakt zateżono, otrzymując 6 g 2-([6-/4-morfolinylometylo/-2-benzofuranylo]metylotio)etanoaminy.

F. 1-tlenek 3-N-(2-[6-/4-morfolinylometylo/-2-benzofuranylo]metylotio)etyloamino-4-amino-1,2,5-tiadiazolu. Sposobem podanym w przykładzie IX, używając 2-([6-/4-morfolinylometylo/-2-benzofuranylo]metylotio)etanoaminę, otrzymano związek wymieniony w tytule, w formie stałego ciała o białej barwie i temperaturze topnienia $143\text{--}146^\circ\text{C}$.

Przykład XIX. 1,1-dwutlenek 3-N-(2-[6-/4-morfolinylometylo/-2-benzofuranylo]metylotio)etyloamino-4-amino-1,2,5-tiadiazolu.

Sposobem podanym w przykładzie XVI, używając 2-([6-/4-morfolinylometylo/-2-benzofuranylo]metylotio)etanoaminę jako reagent aminowy i jako rozpuszczalnik acetonitryl, otrzymano związek wymieniony w tytule w formie ciała stałego o jasno żółtym zabarwieniu i temperaturze topnienia $164\text{--}167^\circ\text{C}$.

Przykład XX. 1-tlenek 3-N-(2-[6-/4-morfolinylometylo/-2-benzofuranylo]metylotio)etyloamino-4-metyloamino-1,2,5-tiadiazolu.

Sposobem podanym w przykładzie IB, używając jako reagent aminowy 2-([6-/4-morfolinylometylo/-2-benzofuranylo]metylotio)etanoaminę i jako rozpuszczalnik acetonitryl, otrzymano po 6 dniach trwania reakcji, surowy produkt. Po oczyszczeniu metodą chromatograficzną na żelu krzemionkowym uzyskano czysty produkt wymieniony w tytule o temperaturze topnienia $139\text{--}143^\circ\text{C}$.

Przykład XXI. 1-tlenek 3-N-(2-[5-/4-morfolinylometylo/-2-furanylo]metylotio)etyloamino-4-amino-1,2,5-tiadiazolu.

Sposobem podanym w przykładzie IX, używając jako reagent aminowy 2-([5-/4-morfolinylometylo/-2-furanylo]metylotio)etanoaminę otrzymano związek wymieniony w tytule w postaci stałego ciała krystalicznego o temperaturze topnienia $142\text{--}144^\circ\text{C}$.

Przykład XXII. 1-tlenek 3-N-(2-[5-/1-piperydy-

nylometylo/-2-furanylo]metylotio]etyloamino-4-amino-1,2,5-tiadiazolu.

Sposobem podanym w przykładzie IX, używając jako reagent aminowy 2-[(5-/1-piperydynylometylo/-2-furanylo]metylotio]etanoaminę, otrzymano związek wymieniony w tytule, w formie ciała stałego o temperaturze topnienia 150°C.

Przykład XXIII. 1-tlenek 3-N-(2-[(4-metylo-5-imidazolilo]metylotio]etylo]amino-4-amino-1,2,5-tiadiazolu.

Sposobem podanym w przykładzie IX, używając jako reagent aminowy 2-[(4-metylo-5-imidazolilo]metylotio]etanoaminę, otrzymano związek wymieniony w tytule w formie zanieczyszczonej. Oczyszczenie metodą chromatograficzną na żelu krzemionkowym, a następnie wytrącenie z mieszaniny alkoholu izopropylowego i eteru, dało czysty produkt określony w tytule, zawierający 0,31 mola równoważnika alkoholu izopropylowego. Temperatura topnienia 98—126°C.

Przykład XXIV. 1,1-dwutlenek 3-N-2-[(4-metylo-5-imidazolilo]metylotio]etylo]amino-4-amino-1,2,5-tiadiazolu.

Tym samym zasadniczo sposobem, co podany w przykładzie XVI, używając jako reagent aminowy 2-[(4-metylo-5-imidazolilo]metylotio]etanoaminy i jako rozpuszczalnik acetonitryl, otrzymano produkt wymieniony w tytule. Oczyszczono go metodą chromatograficzną na żelu krzemionkowym i wytrącenie z mieszaniny etanolu-eter, uzyskując w efekcie czysty związek wymieniony w tytule, zawierający 0,5 mola równoważnika etanolu. Temperatura topnienia 78—92°C.

Przykład XXV. 1-tlenek 3-N-(2-[2-guanidyno-4-tiazolilo]metylotio]etylo]amino-4-amino-1,2,5-tiadiazolu.

Zastępując 1-tlenek 3-etoksy-4-metyloamino-1,2,5-tiadiazolu w przykładzie III 1-tlenkiem 3-etoksy-4-amino-1,2,5-tiadiazolu i oczyszczając produkt metodą chromatograficzną na żelu krzemionkowym oraz przez rekrytalizację, otrzymuje się związek wymieniony w tytule. Temperatura topnienia 186—188°C.

Przykład XXVI. Półwodzian chlorowodoru 1-tlenku 3-N-(2-[(6-dwumetyloaminometylo-3-pirydylo]metylotio]etylo]amino-4-amino-1,2,5-tiadiazolu.

Przez zastąpienie 2-[(3-/dwumetyloaminometylo/-fenylo]metylotio]etyloaminy w przykładzie IX, 2-[(6-dwumetyloaminoetylo-2-pirydylo]metylotio]etanoaminą (przedstawioną w opisie patentowym Wielkiej Brytanii nr 2038804) i prowadzenie procesu oraz odzyskiwania produktu w sposób analogiczny jak podany, otrzymano 1-tlenek 3-N-(2-[(6-dwumetyloaminometylo-2-pirydylo]metylotio]etylo]amino-4-amino-1,2,5-tiadiazolu. Zasadę tę rozpuszczono w równoważnej ilości roztworu wodnego kwasu solnego i cały ten roztwór poddano liofilizacji, otrzymując czysty związek wymieniony w tytule, w formie chlorowodorowej soli. Produkt ma postać półwodzianu i występuje w formie szklatego ciała stałego, który jako wolna zasada topi się w temperaturze 119,5—122,5°C.

Przykład XXVII. 1,1-dwutlenek 3-N-(3-[3-

-/dwumetyloaminometylo/fenoksy]propylo]amino-4-amino-1,2,5-tiadiazolu.

Zastępując 1-tlenek 3-etoksy-4-amino-1,2,5-tiadiazolu w przykładzie VIII, 1,1-dwutlenkiem 3-etoksy-4-amino-1,2,5-tiadiazolu i prowadząc proces w sposób analogiczny do podanego, w acetonitrylu jako rozpuszczalniku, uzyskano krystaliczny produkt. Rekrytalizacja z nitrometanu dała czysty związek wymieniony w tytule, o temperaturze topnienia 173—175°C.

Przykład XXVIII. 1-tlenek 3-N-(2-[(5-dwumetyloaminometylo-2-tienylo]metylotio]etylo]amino-4-amino-1,2,5-tiadiazolu.

2-[(5-dwumetyloaminometylo-2-tienylo]metylotio]etanoaminę i 1-tlenek 3-etoksy-4-amino-1,2,5-tiadiazolu poddano reakcji w roztworze acetonitrylu, zgodnie ze sposobem podanym w przykładzie IX. Produkt reakcji oczyszczono metodą chromatograficzną, a następnie przez krystalizację z mieszaniny acetonitrylu i metanolu, uzyskując czysty produkt stanowiący związek wymieniony w tytule, o temperaturze topnienia 143—147°C.

Przykład XXIX. 1-tlenek 3-N-(2-[5-(5-metyloaminometylo-2-furanylo]metylotio]etylo]amino-4-amino-1,2,5-tiadiazolu.

Reakcję pomiędzy 2-[(5-metyloaminometylo-2-furanylo]metylotio]etanoaminą i 1-tlenkiem 3-etoksy-4-amino-1,2,5-tiadiazolu w acetonitrylu, prowadzono zgodnie ze sposobem opisanym w przykładzie IX. Surowy produkt poddano chromatografii na żelu krzemionkowym, a następnie krystalizowano go z alkoholu etylowego, otrzymując czysty związek wymieniony w tytule, o temperaturze topnienia 153—156°C.

Przykład XXX. 1-tlenek 3-N-(3-[3-(4-metylo-1-piperazynylo]metylo]fenoksy]propylo]amino-4-amino-1,2,5-tiadiazolu.

Sposobem podanym w przykładzie VIII i używając 3-[3-(4-metylo-1-piperazynylo]metylo]fenoksy]propanoaminę (otrzymaną jak w przykładzie XII) jako propanoaminowy reagent, otrzymano produkt, który krystalizowano z mieszaniny chloroform-eter, uzyskując czysty związek wymieniony w tytule. Temperatura topnienia 133°C (z rozkładem).

Przykład XXXI. 1-tlenek 3-N-(2-[(4-metylo-5-oksazoilo]metylotio]etylo]amino-4-amino-1,2,5-tiadiazolu.

Reakcję pomiędzy 2-[(4-metylo-5-oksazoilo]metylotio]etanoaminą z 1-tlenkiem 3-etoksy-4-amino-1,2,5-tiadiazolu w rozpuszczalniku acetonitrylowym, prowadzono zgodnie ze sposobem opisanym w przykładzie IX. Otrzymano związek wymieniony w tytule, o temperaturze topnienia 148—150°C.

Przykład XXXII. 1-tlenek 3-N-(3-(6-dwumetyloaminometylo-2-pirydylo]metylo]amino-4-amino-1,2,5-tiadiazolu.

A. 3-(6-dwumetyloaminometylo-2-pirydylo]propanoamina. Mieszaninę 3-merkaptopropyloaminy (4,8 g, 0,053 mola) i 60% wodorku sodu w oleju mineralnym (2,18 g, 0,054 mola) w bezwodnym dwumetyloformamidzie (50 ml) ogrzewano do temperatury 80°C, a następnie wdroplono doń roztwór 6-dwumetyloaminometylo-2-chloropirydyny (8,7 g, 0,051 mola) w 50 ml bezwodnego dwumetyloformamidu. Mieszaninę ogrzewano do 125°C przez okres

3 godzin, następnie oziębiono, rozcieńczono etanolem (70 ml) i, po odfiltrowaniu w celu usunięcia strąconych soli, odparowano do sucha. Pozostałość rozpuszczono w wodzie i produkt ekstrahowano chloroformem. Następnie ekstrakt rozcieńczono HCl i odczyn kwaśny zneutralizowano za pomocą Na_2CO_3 . Produkt ekstrahowano kolejny raz chloroformem, osuszono i odparowano, otrzymując 9,5 g. Ten pozostały olej destylowano, otrzymując 5,64 g czystego związku wymienionego w tytule. Temperatura wrzenia $129-133^\circ\text{C}/6,5 \cdot 10^{-2}$ kPa.

B. Chlorowodorek 1-tlenku 3-N-[3-(6-dwumetyloaminometylo-2-pirydyliotio)propylo]amino-4-amino-1,2,5-tiadiazolu. Aminowy produkt z części A poddano reakcji z 1-tlenkiem 3-etoksy-4-amino-1,2,5-tiadiazolu w sposób zasadniczo zgodny z opisanym w przykładzie VIII. Produkt reakcji poddano chromatografii, rozpuszczono w metanolu i dodano do niego równoważną ilość alkoholowego roztworu HCl. Do mieszaniny dodano acetonitryl i w efekcie otrzymano czysty produkt wymieniony w tytule, o temperaturze topnienia $174-176^\circ\text{C}$.

Przykład XXXIII. 1-tlenek 3-N-[2-(6-dwumetyloaminometylo-2-pirydyliotio)etylo]amino-4-amino-1,2,5-tiadiazolu.

A. 2-(6-dwumetyloaminometylo-2-pirydyliotio)etanoamina. Chlorowodorek cysteaminy (3,43 g, 0,030 mola) dodano do zawiesiny 60% wodorku sodowego w oleju mineralnym (2,5 g, 0,0625 mola) w bezwodnym dwumetyloformamidzie (30 ml) i całość ogrzano do 80°C . Do roztworu wkręplono 6-dwumetyloaminometylo-2-chloropirydynę (5,0 g, 0,0284 mola) rozpuszczoną w 30 ml bezwodnego dwumetyloformamidu i temperaturę reakcji podniesiono do 125°C na dwie godziny. Następnie mieszaninę reakcyjną oziębiono, rozcieńczono 60 ml etanolu, usunięto przez odfiltrowanie wytrącone sole, a przesącz odparowano do sucha. Pozostałość rozpuszczono w chloroformie, przemyto wodą i ekstrahowano rozcieńczonym HCl. Kwasowy ekstrakt zneutralizowano przy użyciu Na_2CO_3 i produkt ekstrahowano chloroformem, osuszono i odparowano, otrzymując 4,4 g produktu. Tę pozostałość olejową poddano destylacji, uzyskując 2,74 g związku wymienionego w tytule. Temperatura wrzenia $109-114^\circ\text{C}/0,35 \cdot 10^{-1}$ kPa.

B. 1-tlenek 3-N-[2-(6-dwumetyloaminometylo-2-pirydyliotio)etylo]amino-4-amino-1,2,5-tiadiazolu. Produkt aminowy z części A poddano reakcji z 1-tlenkiem 3-etoksy-4-amino-1,2,5-tiadiazolu, w sposób według przedstawionego w przykładzie X. Z mieszaniny reakcyjnej wykrystalizował czysty związek wymieniony w tytule. Temperatura topnienia $172-174^\circ\text{C}$.

Przykład XXXIV. 1-tlenek 3-N-[3-(6-dwumetyloaminometylo-2-pirydyloksy)propylo]amino-4-amino-1,2,5-tiadiazolu.

A. N-[3-(6-dwumetyloaminometylo-2-pirydyloksy)propylo]formamid. 3-aminopropanol (2,55 g, 0,034 mola) dodano do zawiesiny 60% wodorku sodowego w oleju mineralnym (1,29 g, 0,033 mola) w bezwodnym dwumetyloformamidzie (30 ml) i całość ogrzano do 80°C , wkrapając doń wcześniej roztwór 6-dwumetyloaminometylo-2-chloropirydyny (5,45 g, 0,032 mola) w 30 ml bezwodnego dwumety-

loformamidu. Mieszaninę reakcyjną podgrzewano do 125°C na 3 godziny, a następnie ochłodzono, rozcieńczono etanolem i odfiltrowano wytrącone sole. Rozpuszczalniki usunięto pod obniżonym ciśnieniem. Pozostałość rozpuszczono w chloroformie, przemyto wodą, ekstrahowano rozcieńczonym HCl i kwasowy ekstrakt zneutralizowano Na_2CO_3 . Surowy produkt ekstrahowano chloroformem, osuszono i odparowano (7,6 g). Tę pozostałość poddano chromatografii na żelu krzemiankowym (200 g) eluując ją mieszaniną 3-8% metanolu i chloroformu. Otrzymano 3,2 g związku wymienionego w tytule, w formie czystego oleju.

B. 3-(6-dwumetyloaminometylo-2-pirydyloksy)propyloamina. N-[3-(6-dwumetyloaminometylo-2-pirydyloksy)propylo]-formamid (2,7 g, 0,013 mola) dodano do roztworu 85% wodorotlenku potasowego w pastylkach (3,0 g) rozpuszczonych w 30 ml metanolu i całość ogrzewano łagodnie do wrzenia, pod chłodnicą zwrotną, przez 21 godzin. Mieszaninę reakcyjną oziębiono, rozcieńczono dwuetylowym eterem (30 ml), odfiltrowano wytrącone sole i usunięto z niej rozpuszczalnik pod obniżonym ciśnieniem. Pozostałość rozpuszczono w wodzie i produkt ekstrahowano wyczerpująco w mieszaninie etanolu i chloroformu, osuszono i odparowano ekstrakt otrzymując 2,1 g czystego produktu wymienionego w tytule.

C. 1-tlenek 3-N-[3-(6-dwumetyloaminometylo-2-pirydyloksy)propylo]amino-4-amino-1,2,5-tiadiazolu.

Aminowy produkt z części B poddano reakcji z 1-tlenkiem 3-etoksy-4-amino-1,2,5-tiadiazolu według sposobu podanego w przykładzie X. Produkt reakcji oczyszczono metodą chromatograficzną i krystalizacją z mieszaniny alkohol metylowy-acetonitryl, otrzymując związek wymieniony w tytule. Temperatura topnienia $139-142^\circ\text{C}$.

Przykład XXXV. 1-tlenek 3-N-[3-(2-pirydyliotio)propylo]amino-4-amino-1,2,5-tiadiazolu.

3-(2-pirydyliotio)propylo-aminę poddano reakcji z 1-tlenkiem 3-etoksy-4-amino-1,2,5-tiadiazolu według sposobu podanego w przykładzie VIII. Produkt reakcji rekrytalizowano z mieszaniny chloroformu i alkoholu metylowego, otrzymując czysty związek wymieniony w tytule. Temperatura topnienia $177-179^\circ\text{C}$.

Przykład XXXVI. 1-tlenek 3-N-{2-[(2-pirydylo)metylotio]etylo}amino-4-amino-1,2,5-tiadiazolu.

Proces reakcji 2-[(2-pirydylo)metylotio]etanoaminy z 1-tlenkiem 3-etoksy-4-amino-1,2,5-tiadiazolu przeprowadzono według sposobu podanego w przykładzie IX. Produkt reakcji oczyszczono metodą chromatograficzną i przez krystalizację z mieszaniny alkohol metylowy-acetonitryl, otrzymując związek wymieniony w tytule. Temperatura topnienia $102-104^\circ\text{C}$.

Przykład XXXVII. 1-tlenek 3-N-{2-[(2-pirazynylo)metylotio]etylo}amino-4-amino-1,2,5-tiadiazolu.

Poddając reakcji 2-[(2-pirazynylo)metylotio]etanoaminę z 1-tlenkiem 3-etoksy-4-amino-1,2,5-tiadiazolu, w warunkach zgodnych z przedstawionymi w przykładzie IX, i oczyszczając produkt reakcji metodą chromatograficzną i przez krystalizację z mieszaniny acetonitryl-alkohol metylowy, otrzyma-

no czysty związek wymieniony w tytule. Temperatura topnienia 148—150°C.

Przykład XXXVIII. 1-tlenek 3-N-{2-[(4-metylo-5-tiazolilo)metylotio]etylo}amino-4-amino-1,2,5-tiadiazolu.

A. 2-[(4-metylo-5-tiazolilo)metylotio]etanoamina. Do 95 ml 48% HBr oziębionych na łaźni lodowej, dodano mieszając chlorowodorek cysteaminy (7,96 g, 0,07 mola). Całość mieszano aż do powstania jednolitego roztworu. Do roztworu tego dodano powoli 4-metylo-5-tiazolilometanol (9,05 g, 0,07 mola). Po mieszanii w temperaturze 25°C przez 0,5 godziny, mieszaninę ogrzewano do wrzenia pod chłodnicą zwrotną przez 5 godzin, po czym oziębiono na łaźni lodowej, zalkalizowano wodorotlenkiem sodu (10N) i ekstrahowano szereg razy chlorkiem metylenu. Ekstrakty chlorku metylenu rozcieńczono równą objętością eteru, przemyto jeden raz solanką i osuszono nad siarczanem sodowym. Roztwór przefiltrowano i zateżono pod obniżonym ciśnieniem, a pozostałość przedestylowano, otrzymując bezbarwny olej stanowiący produkt wymieniony w tytule (10,05 g, 76%). Temperatura wrzenia 121,5—125°C/1,0 · 10⁻¹ kPa.

B. 1-tlenek 3-N-{2-[(4-metylo-5-tiazolilo)metylotio]etylo}amino-4-amino-1,2,5-tiadiazolu. Aminę z części A poddano reakcji z 1-tlenkiem 3-etoksy-4-amino-1,2,5-tiadiazolu w sposób analogiczny z podanym w przykładzie IX, stosując tetrahydrofuran jako rozpuszczalnik. Rekrytalizacja produktu z alkoholu metylowego dała czysty produkt wymieniony w tytule. Temperatura topnienia 157—159°C.

Przykład XXXIX. 1-tlenek 3-N-{2-[(5-dwumetyloaminometylo-2-furanylo)metylotio]etylo}amino-4-N-(2-feniloetylo)-amino-1,2,5-tiadiazolu.

A. 1-tlenek 3-etoksy-4-N-(2-feniloetylo)amino-1,2,5-tiadiazolu. Do roztworu 9,51 g (0,05 mola) 1-tlenku 3,4-dwuetoksy-1,2,5-tiadiazolu w 20 ml tetrahydrofuranu, w temperaturze -10°C, dodano roztwór 6,6 g (0,05 mola) 2-feniloetanoaminy w 50 ml tetrahydrofuranu, w czasie ponad 2 godzin. Całość mieszano przez 18 godzin na łaźni lodowej, a następnie zateżono pod obniżonym ciśnieniem. Pozostałość przemyto eterem i potem rekrytalizowano z acetonitrylu, uzyskując 10,8 g związku wymienionego w tytule. Temperatura topnienia 116—118°C.

B. 1-tlenek 3-N-{2-[(5-dwumetyloaminometylo-2-furanylo)metylotio]etylo}amino-4-(2-feniloetylo)amino-1,2,5-tiadiazolu. Produkt z części A oraz równomolową ilość 2-[(5-dwumetyloaminometylo-2-furanylo)metylotio]etyloaminy mieszano w tetrahydrofuranie sposobem podobnym do przedstawionego w przykładzie X. Krystaliczny produkt reakcji rekrytalizowano z mieszaniny acetonitrylu-eteru, otrzymując czysty związek wymieniony w tytule. Temperatura topnienia 92,5—94,5°C.

Przykład XL. 1-tlenek 3-N-{2-[(5-dwumetyloaminometylo-2-furanylo)metylotio]etylo}amino-4-N-[2-(4-pirydylo)etylo]amino-1,2,5-tiadiazolu.

A. 1-tlenek 3-etoksy-4-N-[2-(4-pirydylo)etylo]amino-1,2,5-tiadiazolu. Podstawiając 2-feniloetanoaminę, otrzymaną w części A przykładu XXXIX, równomolową ilością 2-(4-pirydylo)etanoaminy i postępując w sposób analogiczny, otrzymuje się produkt wymieniony w tytule, który krystalizuje się

z mieszaniny acetonitrylu-eter. Temperatura topnienia produktu 101—103°C.

B. 1-tlenek 3-N-{2-[(5-dwumetyloaminometylo-2-furanylo)metylotio]etylo}amino-4-N-[2-(4-pirydylo)etylo]amino-1,2,5-tiadiazolu. Produkt z części A tego przykładu oraz równomolową ilość 2-[(5-dwumetyloaminometylo-2-furanylo)metylotio]etyloaminy mieszano w acetonitrylu przez 48 godzin w pokojowej temperaturze. Otrzymany produkt reakcji krystalizowano z octanu etylu, uzyskując związek wymieniony w tytule. Temperatura topnienia 88—91°C.

Przykład XLI. 1-tlenek 3-N-{2-[(2-furanylo)metylotio]etylo}amino-4-amino-1,2,5-tiadiazolu. Przewodząc reakcję 2-[(2-furanylo)metylotio]etanoaminy z 1-tlenkiem 3-etoksy-4-amino-1,2,5-tiadiazolu w acetonitrylu, w warunkach przedstawionych w przykładzie XI, otrzymano produkt, który rekrytalizowano z acetonitrylu. Uzyskano związek wymieniony w tytule, o temperaturze topnienia 164°C (z rozkładem).

Dalsze przykłady otrzymywania przedstawiono w celu pokazania sposobu otrzymywania nowych związków pośrednich, stosowanych do wytwarzania związków według wynalazku.

Przykład XLII. 1-tlenek 3,4-dwuetoksy-1,2,5-tiadiazolu.

Do roztworu 441 g (3,06 moli) dwuoksymu szczawianu dwuetylowego w 300 ml chlorku metylenu i 780 ml (9,63 mola) pirydyny wkroplono, oziębiając mieszaninę, 195 ml (3,2 mola) chlorku tionylu w temperaturze 10 ± 5°C. Całość mieszano następnie przez 2 godziny w temperaturze pokojowej. Mieszaninę rozdzielono pomiędzy rozcieńczony kwas solny i chlorek metylenu. Warstwę chlorku metylenu przemyto rozcieńczonym kwasem solnym i dwa razy nasyconym roztworem wodorowęglanu sodowego oraz raz nasyconym roztworem chlorku sodowego.

Warstwę organiczną osuszono siarczanem magnezowym, zateżono do małej objętości i rozcieńczono heksanem. Kryształy produktu oddzielono przez odfiltrowanie, przemyto wodą i osuszono pod obniżonym ciśnieniem, otrzymując 410 g 1-tlenku 3,4-dwuetoksy-1,2,5-tiadiazolu o temperaturze topnienia 74—78°C.

Próbkę rekrytalizowano z cykloheksanu, otrzymując kryształy o białym zabarwieniu. Temperatura topnienia 75—78°C.

Widmo masowe 190 (M⁺ C₆H₁₀N₂OS), 161 (M⁺ - C₂H₅) IR (CHCl₃) 1625 (C=N), 1060 cm⁻¹ (SO) NMR (CDCl₃) δ 4,5 (q, J=7Hz, 4H), δ 1,5 (t, J=7Hz, 6H).

Przykład XLIII. 1-tlenek 3,4-dwumetylotio-1,2,5-tiadiazolu.

Do roztworu 353 g (2,39 mola) dwuoksymu szczawianu dwutiometylowego i 580 ml pirydyny (7,2 mola) wkroplono 188 ml (2,59 mola) chlorku tionylu w temperaturze 0—5°C. Temperaturę mieszaniny podniesiono do temperatury pokojowej i tak mieszano przez 2 godziny. Mieszaninę rozdzielono pomiędzy chlorek metylenu i rozcieńczony kwas solny. Warstwę organiczną przemyto raz rozcieńczonym kwasem solnym, dwukrotnie nasyconym roztworem wodorowęglanu sodowego i raz nasyco-

nym roztworem chlorku sodowego. Następnie warstwę organiczną osuszono nad siarczanem magnezowym i zateżono do małej objętości oraz rozcieńczono eterem. Produkt krystaliczny odfiltrowano, przemyto eterem i osuszono, otrzymując 401 g 1-tlenku 3,4-dwu-metylotio-1,2,5-tiadiazolu o temperaturze topnienia 109–112°C.

Widmo masowe 194 (M^+ $C_4H_6OS_2$)

IR ($CHCl_3$) 1625 ($C=N$), 1050 cm^{-1} (SO)

NMR ($CDCl_3$) 2,7 ppm s

Przykład XLIV. 1-tlenek 3-etoksy-4-metyloamino-1,2,5-tiadiazolu.

Bezwodną metyloaminę (7,7 g, 0,25 mola) rozpuszczono w 100 ml tetrahydrofuranu, chłodząc roztwór mieszaniną lodu i acetonu. Otrzymany zimny roztwór wklepiono mieszając do 1-tlenku 3,4-dwuetoksy-1,2,5-tiadiazolu (47,5 g, 0,25 mola) w 250 ml tetrahydrofuranu o temperaturze $-15^\circ C$, przez czas 1–0,5 godziny. Mieszanie kontynuowano przez dalszą godzinę również w temperaturze $-15^\circ C$, a następnie rozpuszczalnik usunięto pod obniżonym ciśnieniem. Stałą pozostałość o beżowej barwie oczyszczono metodą chromatograficzną na żelu krzemiankowym (100 g) stosując jako eluent chloroform. Otrzymano ciało stałe o prawie białym kolorze, topiące się w temperaturze 91–92°C.

IR $S=O$ drgania rozciągające 1095 cm^{-1}

^{13}C NMR dla węgla 1-tlenku tiadiazolu: 163,34, 157,36

Przykład XLV. 1-tlenek 3-etoksy-4-(1-pirolidynylo)-1,2,5-tiadiazolu.

Do 50,0 g (263 mole) 1-tlenku 3,4-dwuetoksy-1,2,5-tiadiazolu w 250 ml etanolu dodano 18,7 g (163 mole) pirolidyny. Całość mieszano przez 30 minut w temperaturze pokojowej, a następnie zateżono do 1/4 objętości i rozcieńczono równą objętością eteru. Mieszaninę reakcyjną przefiltrowano i filtrat zateżono pod obniżonym ciśnieniem, rozpuszczono w chlorku metylenu i przemyto trzykrotnie rozcieńczonym kwasem solnym i dwukrotnie nasyconym roztworem soli. Warstwę organiczną osuszono nad bezwodnym siarczanem magnezowym i zateżono pod obniżonym ciśnieniem. Olej krystalizował w igły w octanie etylu. Stały produkt odfiltrowano uzyskując 23,5 g kryształów o białej barwie o temperaturze topnienia 59–62°C, zidentyfikowanych jako 1-tlenek 3-etoksy-4-(1-pirolidynylo)-1,2,5-tiadiazolu.

Widmo masowe 215 (M^+), 186 ($M^+ - C_2H_5$), 170 ($M^+ - C_4H_6N$) 119 ($M^+ - C_5H_8N_2$), 70 (C_4H_6N)

IR ($CHCl_3$) 1625 ($C=N$), 1125 cm^{-1} (SO)

NMR ($CDCl_3$) 4,5 (t, $J = 7$ Hz, 2H), 3,7 (m, 4H), 2,0 (M, 4H), 1,5 (t, $J = 7$ Hz, 3H).

Przykład XLVI. 1-tlenek 3-metylotio-4-(4-morfolino)-1,2,5-tiadiazolu.

1,9 g (10 mmoli) 1-tlenku 3,4-dwutiotio-1,2,5-tiadiazolu i 0,9 ml (10 mmoli) morfoliny rozpuszczono w 25 ml acetonitrylu i mieszano przez 30 minut w temperaturze pokojowej. Mieszaninę reakcyjną przefiltrowano i otrzymano 500 mg kryształów, o których na podstawie NMR stwierdzono, iż stanowią 3-morfolinowy związek addycyjny. 200 mg tego produktu rozpuszczono ponownie w 5 ml ace-

tonitrylu i ogrzewano do wrzenia pod chłodnicą zwrotną przez 1 godzinę. Mieszaninę reakcyjną odparowano do sucha, a na pozostałość działano eterem i przefiltrowano powstały roztwór. Stały produkt posiadał temperaturę topnienia 142–148°C, a w oparciu o NMR zidentyfikowano produkt jako 1-tlenek 3-tiotio-4-(4-morfolino)-1,2,5-tiadiazolu.

Przykład XLVII. 1,1-dwutlenek 3-etoksy-4-amino-1,2,5-tiadiazolu.

Do zawiesiny 1,1-dwutlenku 3,4-dwuetoksy-1,2,5-tiadiazolu (5,15 g, 25 mmoli) w 25 ml bezwodnego CH_2Cl_2 dodano 4,05 g (25 mmoli) heksametylodwusilazanu. Całość mieszano 18 godzin, w temperaturze pokojowej i w atmosferze azotu, a otrzymany klarowny roztwór przefiltrowano przez krótką kolumnę wypełnioną żelem krzemiankowym. Eluowanie zawartości kolumny mieszaniną 1–4% etanolu i CH_2Cl_2 dało w efekcie frakcję zawierającą 3,8 g czystego 1,1-dwutlenku 3-etoksy-4-amino-1,2,5-tiadiazolu o temperaturze topnienia 176–177°C.

Przykład XLVIII. 1-tlenek 3-etoksy-4-amino-1,2,5-tiadiazolu.

Do cząstkowej zawiesiny 28,5 g (0,15 mola) 1-tlenku 3,4-dwuetoksy-1,2,5-tiadiazolu w 75 ml etanolu wklepiono w temperaturze pokojowej roztwór 114 ml około 1,4 M amoniaku w etanolu. Dodawanie roztworu trwało 1 godzinę. Postęp reakcji oceniano metodą cienkowarstwowej chromatografii. Po zajściu reakcji w około 50%, nastąpił początek wykrystalizowywania się produktu. Wytrącony produkt odfiltrowano i przemyto etanolem, uzyskując krystaliczny produkt o białym zabarwieniu, w ilości 12,4 g. Temperatura topnienia 130–134°C. Roztwór macierzysty etanolowy zateżono, otrzymując drugi rzut produktu.

Przykład XLIX. 1-tlenek 3,4-dwuamino-1,2,5-tiadiazolu.

Do naczynia reakcyjnego zawierającego 300 ml etanolu, zanurzonego w łaźni lodowej, wprowadzono mieszając 40,0 g (210 mmoli) 1-tlenku 3,4-dwuetoksy-1,2,5-tiadiazolu. Mieszanie prowadzono do momentu uformowania się zawiesiny. Przez zawiesinę przepuszczano powoli, przez około 5 minut, gazowy amoniak w nadmiarze, aż do chwili powstania klarownego roztworu. Następnie usunięto łaźnię lodową i gazowy amoniak przepuszczano przez roztwór przez kolejne 20 minut. Przez pierwsze 5 minut szybkość przepuszczania gazowego amoniaku odpowiadała szybkości średniej przepuszczania przez początkowe 5 minut, a w trakcie dalszych 15 minut szybkość przepuszczania została znacznie zwiększona. Amoniak przepuszczano do czasu uformowania się kryształów. Następnie do mieszaniny dodano dalszą ilość etanolu (200 ml) i kontynuowano szybkie przepuszczanie gazowego amoniaku przez kolejne 5 minut. Kryształy odfiltrowano, przemyto etanolem i osuszono przez całą noc, otrzymując 98,0% 1-tlenku, 3,4-amino-1,2,5-tiadiazolu. Temperatura topnienia 300°C.

Wyniki NMR odpowiadały założonej strukturze. Reakcje przedstawione powyżej posłużyły do otrzymania związków pośrednich o wzorze 9 przedstawionych w tabeli 2.

Tabela 2

R ₁	R ₂	Temperatura topnienia (°C)
C ₂ H ₅ O—	wzór 10	123—125
C ₂ H ₅ O—	wzór 11	130
C ₂ H ₅ O—	-NH ₂	130—133
CH ₃ S—	wzór 12	119—120
C ₂ H ₅ O—	wzór 13	218
CH ₃ S—	-NH-CH(CH ₃) ₂	135—136

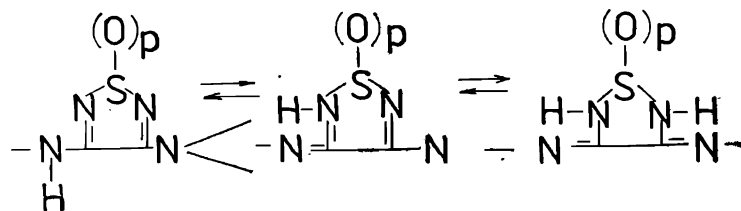
Analogicznie do przedstawionych reakcje posłużyły do otrzymania następujących związków pośrednich o wzorze 14:

- 1-tlenek 3-amino-4-metyloamino-1,2,5-tiadiazolu,
 1-tlenek 3-amino-4-(2-dwumetyloaminoetylo) amino-1,2,5-tiadiazolu,
 1-tlenek 3-amino-4-dodecyloamino-1,2,5-tiadiazolu,
 1-tlenek 3-amino-4-(4-fluoroanilino)-1,2,5-tiadiazolu,
 1-tlenek 3-amino-4-morfolino-1,2,5-tiadiazolu,
 1-tlenek 3-morfolino-4-(2-pirydynometylo)amino-1,2,5-tiadiazolu,
 1-tlenek 3,4-dwuamino-1,2,5-tiadiazolu.

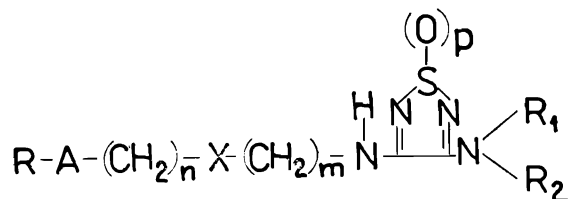
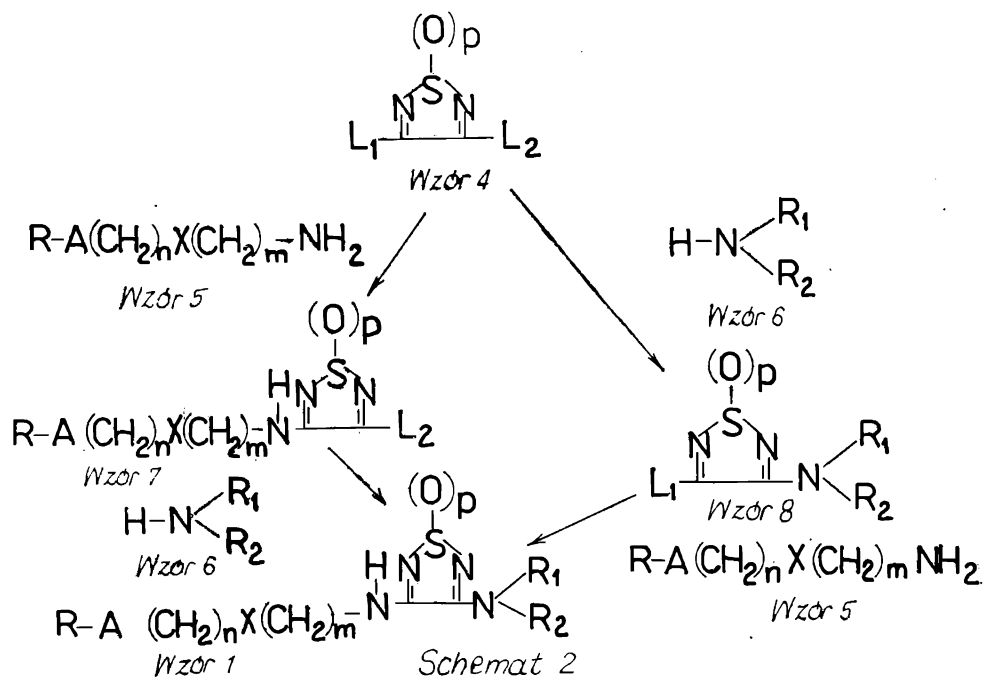
Zastrzeżenie patentowe

Sposób wytwarzania nowych pochodnych aminotiadiazoli o ogólnym wzorze 1, w którym R oznacza

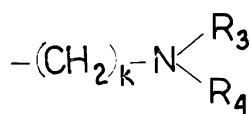
atom wodoru, niższą grupę alkilową albo grupę o ogólnym wzorze 2 lub 3, w których to wzorach R₃ i R₄ są jednakowe lub różne i oznaczają niższą grupę alkilową względnie R₃ i R₄ tworzą wspólnie z atomem azotu, z którym są związane, sześciocłonowy pierścień heterocykliczny ewentualnie zawierający atom tlenu lub heteroatom N-R₇, przy czym R₇ oznacza atom wodoru lub niższą grupę alkilową, R₃ i R₄ oznaczają atomy wodoru, a k oznacza 1, n oznacza zero lub 1, m oznacza 2 lub 3, X oznacza atom tlenu lub siarki, p oznacza 1 lub 2, R₁ i R₂ są jednakowe lub różne i oznaczają atom wodoru, niższą grupę alkilową, niższą grupę alkinylową, niższą grupę alkilową podstawioną grupą fenyłową lub niższą grupę alkilową podstawioną grupą pirydyłową, a A oznacza grupę fenylenową lub pięcio- lub sześciocłonowy pierścień heterocykliczny zawierający 1—2 heteroatomy, takie jak atom tlenu, siarki lub azotu i ewentualnie skondensowany z pierścieniem benzenowym, **znamienny tym**, że związek o ogólnym wzorze 4, w którym L₁ oraz L₂ oznaczają grupy odszczepiające się, a p ma wyżej podane znaczenie, poddaje się reakcji z jedną z amin o ogólnych wzorach 5 lub 6, w których R, A, n, X, m, R₁ i R₂ mają wyżej podane znaczenie, po czym powstały związek poddaje się reakcji z drugą z amin o wzorach 5 lub 6.



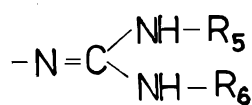
Schemat 1.



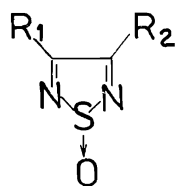
Wzór 1



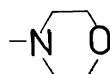
Wzór 2



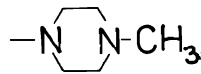
Wzór 3



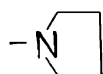
Wzór 9



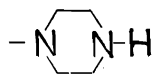
Wzór 10 -



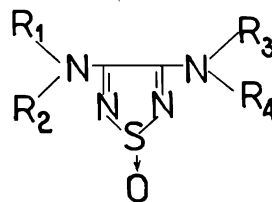
Wzór 11.



Wzór 12



Wzór 13



Wzór 14