



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

⑤① Int. Cl.³: C 07 D 417/06

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



⑫ **PATENTSCHRIFT** A5

⑪

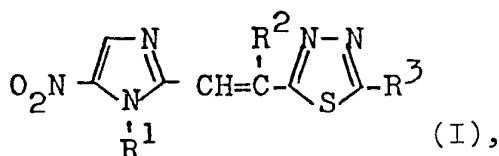
624 953

②① Gesuchsnummer:	12589/76	⑦③ Inhaber:	BASF Aktiengesellschaft, Ludwigshafen a.Rh. (DE)
②② Anmeldungsdatum:	05.10.1976		
③⑩ Priorität(en):	07.10.1975 DE 2544702 09.09.1976 DE 2640504	⑦② Erfinder:	Dr. Helmut Fleig, Mannheim I (DE) Dr. Helmut Hagen, Frankenthal (DE) Dr. Toni Dockner, Meckenheim (DE) Dr. Friedrich Wilhelm Kohlmann, Moorrege (DE)
②④ Patent erteilt:	31.08.1981		
④⑤ Patentschrift veröffentlicht:	31.08.1981	⑦④ Vertreter:	Brühwiler & Co., Zürich

⑤④ **Verfahren zur Herstellung von neuen 5-Nitroimidazolen.**

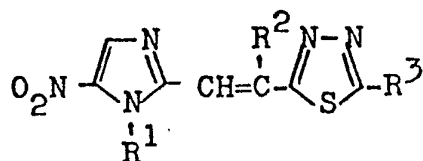
⑤⑦ Neue Verbindungen der Formel I werden durch Umsetzung eines 2-substituierten 1,3,4-Thiadiazols mit 5-Nitroimidazol-2-carboxaldehyd hergestellt. Die Umsetzung erfolgt bei erhöhten Temperaturen in Gegenwart eines sauren Kondensationskatalysators und eines Lösungsmittels. An Stelle des Aldehyds können auch dessen Acetale oder Acylale verwendet werden.

Die neuen Verbindungen der Formel I können als Chemotherapeutika zur Behandlung von mikrobiellen Infektionen verwendet werden.

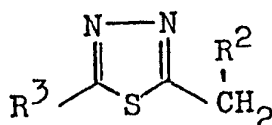


PATENTANSPRÜCHE

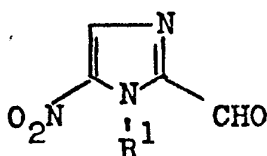
1. Verfahren zur Herstellung von neuen Nitroimidazolyl-vinylthiadiazolen der Formel I



in der R¹ eine Alkylgruppe mit 1 bis 4 C-Atomen, die durch Hydroxy oder Alkoxy mit 1 bis 4 C-Atomen im Alkyl substituiert sein kann, R² Wasserstoff oder Methyl und R³ ein Wasserstoffatom, einen Alkylrest mit 1 bis 24 C-Atomen, eine gegebenenfalls substituierte Phenylgruppe oder eine Heteroarylgruppe bedeuten, dadurch gekennzeichnet, dass man ein 2-substituiertes 1,3,4-Thiadiazol der Formel II



mit einem 5-Nitroimidazol-2-carboxaldehyd der Formel III



oder dessen Acetal oder Acylal, in der R¹ die oben genannten Bedeutungen hat, bei erhöhten Temperaturen in Gegenwart eines sauren Kondensationskatalysators und eines Lösungsmittels umgesetzt.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man Verbindungen der Formel I herstellt, in der R¹ Methyl, R² Wasserstoff oder Methyl und R³ Wasserstoff, Methyl, Äthyl, Phenyl oder Pyridyl bedeuten.

3. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man 2-Methyl-5-[2-(1-methyl-5-nitroimidazol-2-yl)-vinyl]-1,3,4-thiadiazol herstellt.

4. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man 2-Äthyl-5-[2-(1-methyl-5-nitroimidazol-2-yl)-vinyl]-1,3,4-thiadiazol herstellt.

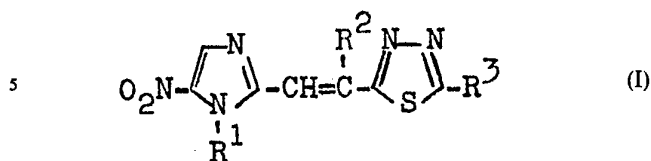
5. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man 2-Äthyl-5-[1-methyl-2-(1-methyl-5-nitroimidazol-2-yl)-vinyl]-1,3,4-thiadiazol herstellt.

6. Verbindungen der Formel I, hergestellt nach dem Verfahren gemäss Anspruch 1.

Gegenstand der Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung neuer Nitroimidazolylvinylthiadiazole, die als Chemotherapeutica zur Behandlung von mikrobiellen Infektionen bei Mensch und Tier verwendet werden können.

Es ist bekannt, dass Nitroheterocyclen, wie Nitrofurane, Nitrothiazole oder Nitroimidazole, als Mittel gegen Bakterien, Pilze und Protozoen wirksam sind. Die minimalen Hemmkonzentrationen bekannter Präparate, beispielsweise Metronidazol oder Tinidazol, liegen in der Grössenordnung zwischen 0,1 und 2 µg/ml. Ihre Wirksamkeit und Verträglichkeit befriedigt jedoch nicht immer. Es besteht daher der Wunsch, neue Substanzen mit erhöhter Wirksamkeit zu synthetisieren.

Es wurde nun gefunden, dass Verbindungen der Formel I



in der R¹ eine Alkylgruppe mit 1 bis 4 C-Atomen, die durch Hydroxy oder Alkoxy mit 1 bis 4 C-Atomen im Alkyl substituiert sein kann, R² Wasserstoff oder Methyl und R³ ein Wasserstoffatom, einen Alkylrest mit 1 bis 24 C-Atomen, eine gegebenenfalls substituierte Phenylgruppe oder eine Heteroarylgruppe bedeuten, wertvolle pharmakologische Eigenschaften aufweisen.

Für den Rest R¹ kommen beispielsweise im einzelnen in Betracht: Methyl, Äthyl, Isopropyl, n-Butyl, β-Hydroxyäthyl, β-Methoxyäthyl oder β-Äthoxyäthyl.

Für den Rest R² kommen als Alkylreste mit 1 bis 24 C-Atomen beispielsweise in Betracht: Methyl, Äthyl, n-Propyl, i-Propyl, n-Butyl, sek.-Butyl, iso-Butyl, Amyl, n-Hexyl, n-Heptyl, n-Octyl, 2-Äthylhexyl, Nonyl, Decyl, Undecyl, Dodecyl, Tridecyl, Pentadecyl, Octadecyl, Cosyl, Docosyl, Tetracosyl.

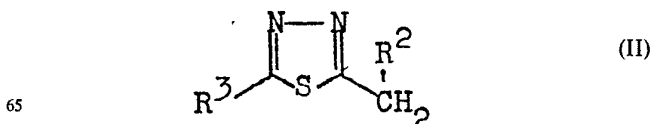
Wenn für R³ ein Phenylrest steht, kann dieser ein- oder mehrfach, bevorzugt ein- und zweifach, durch unter den Herstellungsbedingungen inerte Reste substituiert sein. Als inerte Substituenten sind insbesondere zu nennen: Halogenatome, wie Fluor, Chlor, Brom, Jod, Nitrogruppen und Alkylgruppen mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, die wiederum durch ein oder mehrere Halogenatome substituiert sein können, wie Trifluormethyl, Alkoxygruppen mit 1 bis 4 C-Atomen, acylierte und dialkylierte Aminogruppen mit jeweils 1 bis 4 C-Atomen im Alkyl- oder Acylrest. Beispiele für substituierte Phenylreste sind 2-Fluor-, 4-Fluor-, 3-Chlor-, 2-Brom-, 3-Brom-, 4-Jod-, 2,4-Dichlor-, 3,5-Dichlor-, 2-Methyl-, 3-Äthyl-, 4-i-Propyl-, 2,4-Dimethyl-, 3,5-Dimethyl-, 4-Nitro-, 3,5-Dimethoxy-, 4-Dimethylamino-, 4-Trifluormethyl-, 4-Acetylaminophenyl.

Als Heteroarylreste für R³ kommen beispielsweise Pyridyl, Furyl, Thienyl, Oxadiazolyl, Thiadiazolyl, in Betracht.

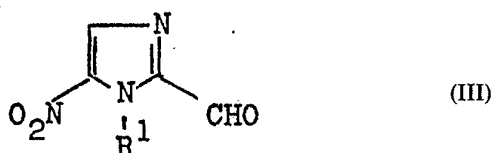
Für die genannten Reste sind als bevorzugt zu nennen: für R¹ Methyl und Äthyl sowie β-Hydroxyäthyl, β-Methoxyäthyl und β-Äthoxymethyl, für R² Wasserstoff oder Methyl und für R³ Alkylreste mit 1 bis 13 C-Atomen und davon besonders bevorzugt Alkylreste mit 1 bis 6 C-Atomen und Phenyl sowie von den heteroaromatischen Resten der Pyridinrest, der in 2-, 3- oder 4-Stellung verknüpft sein kann. Bevorzugte substituierte Phenylreste sind 2-Chlor-, 3-Chlor-, 4-Chlor-, 2-Methyl-, 3-Methyl-, 4-Methyl-, 4-Dimethylamino-, 4-Nitrophenyl.

Davon sind als besonders bevorzugt hervorzuheben Verbindungen, in denen R¹ Methyl, R² Wasserstoff oder Methyl und R³ Wasserstoff, Methyl, Äthyl, Phenyl oder Pyridyl bedeuten.

Das erfindungsgemässe Verfahren ist dadurch gekennzeichnet, dass man 2-substituierte 1,3,4-Thiadiazole mit der allgemeinen Formel II

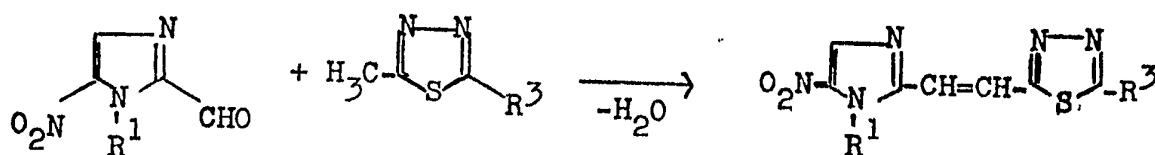


in der R² und R³ die oben genannten Bedeutungen haben, mit einem 5-Nitroimidazol-2-carboxaldehyd der Formel III



in der R¹ die oben genannte Bedeutung hat, bei erhöhten Temperaturen und in Gegenwart eines sauren Kondensationskatalysators und eines Lösungsmittels umgesetzt. Die Aldehyde der Formel III können auch als Acetale oder Acylale verwendet werden, wobei insbesondere die durch Umsetzung mit Methanol und Äthanol entstehenden Acetale und das durch Umsetzung mit Essigsäure entstehende Acylal zu nennen sind.

Die Reaktion kann durch die folgende Gleichung wiedergegeben werden:



Die als Ausgangsverbindungen verwendeten 1,3,4-Thiadiazole der Formel II sind zum Teil bekannte Verbindungen oder sie können ohne weiteres beispielsweise nach dem von R. Stollé, Ber. dtsch. chem. Ges. 32, 797 (1899) beschriebenen Verfahren erhalten werden. Hierbei setzt man N,N'-Diacylhydrazine mit P₂S₅ in einem aromatischen Kohlenwasserstoff, wie z.B. Xylol, bei erhöhter Temperatur um.

Das erfindungsgemässe Verfahren kann in zweckmässiger Weise ausgeführt werden, indem man eine Verbindung der Formel II mit einer Verbindung der Formel III oder deren Acetal oder Acylal bei Temperaturen zwischen 50 und 220°C in Gegenwart eines sauren Kondensationskatalysators, z.B. einer Lewisäure, einer Mineralsäure oder eines sauren Ionenaustauschers, und in Gegenwart eines Lösungsmittels umsetzt. Der bevorzugte Temperaturbereich liegt zwischen 90 und 150°C.

Als Katalysatoren kommen die an sich für Aldehydkondensationen bekannten sauren Kondensationskatalysatoren in Betracht, die vorteilhaft in Mengen von 0,005 bis 1 Mol, bevorzugt 0,05 bis 0,2 Mol Katalysator pro Mol Ausgangsstoff II zum Einsatz kommen. Saure Kondensationskatalysatoren sind beispielsweise Polyphosphorsäure, Borfluorid oder Zinkchlorid. Der bevorzugte Katalysator ist das Zinkchlorid.

Die Ausgangsstoffe werden im allgemeinen im stöchiometrischen Verhältnis eingesetzt, es kann aber auch eine der Verbindungen im Überschuss verwendet werden. Die Reaktion findet im allgemeinen bei Normaldruck statt, Über- oder Unterdruck kann jedoch in speziellen Fällen von Vorteil sein. Als Lösungsmittel haben sich vor allem niedere Carbonsäuren, wie Essigsäure oder Propionsäure, deren Anhydride und Gemische aus einer niederen Carbonsäure und dem jeweiligen Anhydrid, bewährt.

Bei den Gemischen Carbonsäure/Carbonsäureanhydrid liegt das Verhältnis zweckmässig zwischen 9:1 und 1:9.

Im allgemeinen ist die Reaktion innerhalb einiger Stunden beendet. Die Aufarbeitung bereitet keine Schwierigkeiten; sie kann beispielsweise durch Versetzen des Reaktionsgemisches mit einem Fällungsmittel, insbesondere Wasser oder Aceton, Ausfällen des Reaktionsproduktes, Absaugen, Waschen mit Wasser und Alkohol und Umkristallisieren aus einem geeigneten Lösungsmittel erfolgen.

Neben den in den Beispielen beschriebenen Verbindungen seien noch folgende Verbindungen genannt:

- 2-Thienyl-5-[2-(1-methyl-5-nitroimidazol-2-yl)-vinyl]-1,3,4-thiadiazol
- 2-n-Propyl-5-[1-äthyl-2-(1-methyl-5-nitroimidazol-2-yl)-vinyl]-1,3,4-thiadiazol
- 2-Äthyl-5-[1-methyl-2-(1-äthyl-5-nitroimidazol-2-yl)-vinyl]-1,3,4-thiadiazol
- 2-Methyl-5-[2-(1-äthyl-5-nitroimidazol-2-yl)-vinyl]-1,3,4-thiadiazol
- 2-Thienyl-5-[1-methyl-2-(1-methyl-5-nitroimidazol-2-yl)-vinyl]-1,3,4-thiadiazol
- 2-Furyl-5-[2-(1-methyl-5-nitroimidazol-2-yl)-vinyl]-1,3,4-thiadiazol
- 2-Methyl-5-[2-(1-hydroxyäthyl-5-nitroimidazol-2-yl)-vinyl]-1,3,4-thiadiazol
- 2-Äthyl-5-[1-methyl-2-(1-hydroxyäthyl-5-nitroimidazol-2-yl)-vinyl]-1,3,4-thiadiazol.

Die erfindungsgemäss hergestellten Verbindungen weisen eine gute Wirkung gegen Mikroorganismen auf. Sie weisen für die Behandlung von Infektionen durch Flagellaten, insbesondere Trichomonaden und Trypanosomen, und durch Entamoeba histolytica bei Mensch und Tier eine hervorragende Wirksamkeit auf.

Sie können auch recht gut antibakteriell wirken in Grenzkonzentrationen von < 10⁻⁵, beispielsweise die Verbindungen der Ausführungsbeispiele 6 und 7.

TABELLE 1
Minimale Hemmkonzentrationen (MHK) gegen
*Trichomonas vaginalis*¹⁾

Substanz	MHK [µg/ml]	Relative Wirksamkeit Metronidazol = 1,0
Beispiel 1	0,02	5,0
Beispiel 2	0,01	10,0
Beispiel 5	0,01	10,0
Beispiel 10	<0,01	>10,0
Beispiel 6	<0,01	>10,0
Beispiel 7	<0,01	>10,0
Metronidazol	0,1	1,0
Tinidazol	0,1	1,0

¹⁾ Die Versuche wurden im Röhren-Reihenverdünnungstest in vitro durchgeführt nach P. Klein, Bakteriologische Grundlagen der chemotherapeutischen Laboratoriumspraxis, Springer-Verlag Berlin - Göttingen - Heidelberg 1957.

Es war überraschend, dass durch die Einführung eines über eine Äthylenbrücke gebundenen Thiadiazolrestes die Wirksamkeit bekannter Handelsprodukte gegen Trichomonaden-Infektionen, z.B. Metronidazol und Tinidazol, maximal um mehr als das 10fache übertroffen werden konnte.

Bezüglich ihrer Wirksamkeit gegen Trichomonaden seien insbesondere hervorgehoben die Verbindungen der Beispiele 1, 5, 7 und 10.

Die Wirkung gegenüber Infektionen durch Trypanosomen und Entamoeba histolytica kann an der Maus (NMRI-Stämme) nach Methoden, wie sie in dem Handbuch für experimentelle Pharmakologie, Ergänzungswerk 16, Erzeugung von Krankheitszuständen durch das Experiment, Teil 9, Seiten 150 bis 292, Springer-Verlag, Berlin-Göttingen-Heidelberg, 1964, beschrieben sind, gezeigt werden.

1. Trypanosoma brucei - Infektion der Maus

Geprüft wurden verschiedene Dosierungen. Die Heilung der Infektion wurde mikroskopisch und kulturell festgestellt. Ausserdem fand eine Nachbeobachtung von 25 Tagen nach Absetzen der Behandlung statt, um auftretende Rezidive feststellen zu können.

Beispiel 1	11×50 mg/kg peroral, akut 100% Wirkung, 70% Rezidive
Beispiel 2	11×50 mg/kg peroral, keine Wirkung
Beispiel 5	11×50 mg/kg peroral, keine Wirkung
Beispiel 10	11×25 mg/kg peroral, akut 100% Wirkung, keine Rezidive
Beispiel 6	11×50 mg/kg peroral, keine Wirkung
Beispiel 7	11×50 mg/kg peroral, akut 100% Wirkung, 30% Rezidive
Suramin	7×50 mg/kg intraperitoneal, akut 80% Wirkung, keine Rezidive
Metronidazol	11×50 mg/kg peroral, keine Wirkung
Tinidazol	11×50 mg/kg peroral, keine Wirkung

2. Trypanosoma gambiense - Infektionen der Maus Methodik wie bei Trypanosoma brucei

Beispiel 1	11×50 mg/kg peroral, akut 100% Wirkung, 80% Rezidive
Beispiel 2	11×50 mg/kg peroral, keine Wirkung
Beispiel 5	11×50 mg/kg peroral, keine Wirkung
Beispiel 10	11×50 mg/kg peroral, akut 100% Wirkung, 60% Rezidive
Beispiel 6	11×50 mg/kg peroral, keine Wirkung
Beispiel 7	11×50 mg/kg peroral, keine Wirkung
Suramin	7×50 mg/kg intraperitoneal, akut 50% Wirkung, keine Rezidive

3. Trypanosoma congolense - Infektion der Maus Methodik wie bei Trypanosoma brucei

Beispiel 1	11×50 mg/kg peroral, akut 100% Wirkung, 20% keine Rezidive
Beispiel 2	11×50 mg/kg peroral, keine Wirkung
Beispiel 5	11×50 mg/kg peroral, keine Wirkung
Beispiel 10	11×50 mg/kg peroral, akut 100% Wirkung, keine Rezidive
Beispiel 6	11×50 mg/kg peroral, keine Wirkung
Beispiel 7	11×50 mg/kg peroral, keine Wirkung
Suramin	7×50 mg/kg intraperitoneal, akut 70% Wirkung, keine Rezidive.

4. Entamoeba histolytica (Reihenverdünnungstest) Geprüft wurden die Stämme PN und Q Die minimalen Hemmkonzentrationen betrugen bei

Beispiel 1	<0,01 µg/ml
Beispiel 2	0,1 µg/ml
Beispiel 5	<0,01 µg/ml
Beispiel 10	<0,01 µg/ml
Beispiel 6	<0,01 µg/ml
Beispiel 7	<0,01 µg/ml
Metronidazol	0,1 µg/ml

Die Versuche wurden im Röhren-Reihenverdünnungstest in vitro durchgeführt nach P. Klein, Bakteriologische Grundlagen der chemotherapeutischen Laboratoriumspraxis, Springer-Verlag Berlin - Göttingen - Heidelberg 1957.

Aus den Ergebnissen geht hervor, dass die Verbindungen der Beispiele 1 und 10 aufgrund ihrer Wirkung und im Vergleich mit Suramin, das Bestandteil beispielsweise der bekannten Präparate Germanin und Naganol ist, besonders hervorzuheben sind. Auch die Wirksamkeit gegen Entamoeba histolytica ist in vitro als sehr gut zu bezeichnen. Wie aus der Tabelle hervorgeht, wird dabei das bekannte Metronidazol um mehr als das 10fache übertroffen.

5. Trichomonas vaginal - Infektion der Maus Geprüft wurden verschiedene Dosierungen. Die Heilung der Infektion wurde mikroskopisch und kulturell festgestellt.

Beispiel 1	100% Heilung bei 5×25 mg/kg peroral
Beispiel 2	10% Heilung bei 5×50 mg/kg peroral

Beispiel 5	100 % Heilung bei 5×25 mg/kg peroral
Beispiel 10	100 % Heilung bei 5×25 mg/kg peroral
Beispiel 6	50 % Heilung bei 5×50 mg/kg peroral
Beispiel 7	100 % Heilung bei 5×50 mg/kg peroral
Metronidazol	100 % Heilung bei 5×25 mg/kg peroral
Tinidazol	100 % Heilung bei 5×25 mg/kg peroral

Die ermittelten Toxizitätswerte LD 50 an der Maus, Stamm NMRJ, bei oraler Gabe und in einem Beobachtungszeitraum von einer Woche liegen bei den Verbindungen der Beispiele 1, 7 und 10 über 1500 mg/kg.

Die erfindungsgemäss hergestellten Verbindungen können folglich beim Menschen und Tier zu therapeutischen Zwecken zur Behandlung von Trichomoniasis, Trypanosomiasis und Amöbenruhr verwendet werden. Weiterhin kommen sie zur Behandlung von Leishmaniasis in Betracht.

Von den bevorzugten wirksamen Verbindungen sind zu nennen:

2-Phenyl-5-[2-(1-Methyl-5-nitroimidazol-2-yl)-vinyl]-1,3,4-thiadiazol
 2-(4-Pyridyl)-5-[2-(1-Methyl-5-nitroimidazol-2-yl)-vinyl]-1,3,4-thiadiazol
 2-[2-(1-Methyl-5-nitroimidazol-2-yl)-vinyl]-1,3,4-thiadiazol
 2-Äthyl-5-[2-(1-methyl-5-nitroimidazol-2-yl)-vinyl]-1,3,4-thiadiazol.

Weiterhin sind als besonders bevorzugte Verbindungen zu nennen:

2-Methyl-5-[2-(1-methyl-5-nitroimidazol-2-yl)-vinyl]-1,3,4-thiadiazol und
 2-Äthyl-5-[1-methyl-2-(1-methyl-5-nitroimidazol-2-yl)-vinyl]-1,3,4-thiadiazol.

Chemotherapeutische Mittel bzw. Zubereitungen von Verbindungen der Formel I können mit üblichen Trägerstoffen oder Verdünnungsmitteln und den üblicherweise verwendeten pharmazeutisch-technischen Hilfsstoffen entsprechend der gewünschten Applikationsart mit einer zur Anwendung geeigneten Dosiereinheit in an sich üblicher Weise hergestellt werden.

Die bevorzugten Zubereitungen bestehen in einer Darreichungsform, die zur oralen Applikation geeignet ist. Solche Darreichungsformen sind beispielsweise Tabletten, Filmtabletten, Dragées, Kapseln, Pillen, Pulver oder Suspensionen. Wegen der verhältnismässigen Schwerlöslichkeit der erfindungsgemäss zu verwendenden Verbindungen wird die orale Applikation bevorzugt.

Selbstverständlich kommen auch parenterale Zubereitungen, wie Injektionslösungen, in Betracht. Weiterhin seien als Zubereitungen beispielsweise auch Suppositorien genannt. Für die Behandlung von Trichomoniasis kommen zusätzlich noch pharmazeutische Zubereitungen für die Vagina, wie Vaginaltabletten, Globuli und Pulver in Betracht.

Die zu verabreichende Dosis richtet sich nach der Natur und Schwere der Erkrankungen. Es können Tagesdosen bis zu 5 g verabreicht werden.

Die gegebenenfalls mehrmals täglich zu verabreichenden Einzelgaben liegen zweckmässigerweise bei 50 bis 1000 mg pro Dosis. Dabei liegen bei Trypanosoma-Infektionen die Einzeldosen vorteilhafterweise in einem Bereich von 500 bis 1000 mg, bei Entamoeba-Infektionen bei 100 bis 500 mg und bei Trichomonaden-Infektionen bei 100 bis 300 mg.

In der Regel werden die Einzeldosen 2- bis 5mal täglich verabreicht und im allgemeinen liegt die Dauer der Behand-

lung bei Trypanosoma-Infektionen bei 14 bis 20 Tagen, bei Entamoeba-Infektionen bei 5 bis 8 Tagen und bei Trichomonaden-Infektionen ebenso bei 5 bis 8 Tagen.

Zur praktischen Anwendung können die erfindungsgemäss hergestellten Verbindungen mit den in der galenischen Pharmazie üblichen Trägerstoffen verarbeitet werden.

Entsprechende Tabletten können beispielsweise durch Mischen des Wirkstoffs mit bekannten Hilfsstoffen, beispielsweise inerten Verdünnungsmitteln, wie Dextrose, Zucker, Sorbit, Mannit, PVP, Calciumcarbonat, Calciumphosphat oder Milchzucker, Sprengmitteln, wie Mais, Stärke oder Alginat, Bindemitteln, wie Stärke oder Gelatine, Gleitmitteln, wie Magnesiumstearat oder Talk, und/oder Mitteln zur Erzielung des Depoteffektes, wie Carboxypolymethylen, Carboxymethylcellulose, Celluloseacetatphthalat oder Polyvinylacetat erhalten werden. Die Tabletten können auch aus mehreren Schichten bestehen.

Entsprechend können Dragées durch Überziehen von analog den Tabletten hergestellten Kernen mit üblicherweise in Dragéeüberzügen verwendeten Mitteln, beispielsweise Kollidon oder Schellack, Gummi arabicum, Talk, Titandioxid oder Zucker, hergestellt werden. Dabei kann auch die Dragée-hülle aus mehreren Schichten bestehen, wobei die oben bei den Tabletten erwähnten Hilfsstoffe verwendet werden können.

Suspensionen mit den erfindungsgemäss hergestellten Wirkstoffen können zusätzlich geschmacksverbessernde Mittel, wie Saccharin, Cyclamat oder Zucker sowie z.B. Aromastoffe, wie Vanillin oder Orangenextrakt, enthalten. Sie können ausserdem Suspendierhilfsstoffe, wie Natriumcarboxymethylcellulose, oder Schutzstoffe, wie p-Hydroxybenzoate, enthalten. Wirkstoffe enthaltende Kapseln können beispielsweise hergestellt werden, indem man den Wirkstoff mit einem inerten Träger, wie Milchzucker oder Sorbit, mischt und in Gelatine-kapseln einkapselt.

Geeignete Suppositorien lassen sich beispielsweise durch Vermischen mit dafür vorgesehenen Trägermitteln, wie Neutralfetten oder Polyäthylenglykol bzw. dessen Derivaten, herstellen.

Beispiel 1

Herstellung von 2-Methyl-5-[2-(1-methyl-5-nitroimidazol-2-yl)-vinyl]-1,3,4-thiadiazol

In einer Rührapparatur werden 11,4 g 2,5-Dimethyl-1,3,4-thiadiazol, 15,5 g 1-Methyl-5-nitroimidazol-2-carboxaldehyd mit 0,2 g Zinkchlorid in einem Gemisch aus 50 ml Eisessig und 20 ml Essigsäureanhydrid 10 Stunden auf Rücklauftemperatur erhitzt. Nach dem Abkühlen wird der ausgefallene Feststoff mit Eisessig gewaschen und aus Dimethylformamid umkristallisiert. Man erhält 15,6 g gefärbter Kristalle mit einem Schmelzpunkt $F_p = 248^\circ\text{C}$; das entspricht 62 % d. Th.

Beispiel 2

2-Phenyl-5-[2-(1-methyl-5-nitroimidazol-2-yl)-vinyl]-1,3,4-thiadiazol

17,6 g 2-Methyl-5-phenyl-1,3,4-thiadiazol, 15,5 g 1-Methyl-5-nitroimidazol-2-carboxaldehyd und 0,5 g ZnCl_2 werden in 100 ml Eisessig und 50 ml Essigsäureanhydrid 7 Stunden auf Rücklauftemperatur erhitzt. Nach Versetzen des Reaktionsgemisches mit Wasser wird der ausgefallene Feststoff aus Eisessig umkristallisiert. Man erhält 17,5 g eines Produktes, das bei 257°C schmilzt; das entspricht 56 % d. Th.

*Beispiel 3**2-(2-Chlorphenyl)-5-[2-(1-methyl-5-nitroimidazol-2-yl)-vinyl]-1,3,4-thiadiazol*

21 g 2-Methyl-5-(2-chlorphenyl)-1,3,4-thiadiazol und 15,5 g 1-Methyl-5-nitroimidazol-2-carboxaldehyd werden mit 0,5 g ZnCl_2 in einem Gemisch aus 100 ml Essigsäure und 50 ml Essigsäureanhydrid 6 Stunden auf Rücklaufftemperatur erhitzt. Nach dem Abkühlen wird das Reaktionsgemisch mit Äther versetzt, der ausgefallene Feststoff mit Wasser gewaschen und aus DMF umkristallisiert. Man erhält 18,5 g, entsprechend 53% d. Th. Die Verbindung schmilzt bei 239°C.

*Beispiel 4**2-(4-Chlorphenyl)-5-[2-(1-methyl-5-nitroimidazol-2-yl)-vinyl]-1,3,4-thiadiazol*

21 g 2-Methyl-5-(4-chlorphenyl)-1,3,4-thiadiazol und 22,8 g 1-Methyl-5-nitroimidazol-2-carboxaldehyd werden mit 0,5 g ZnCl_2 in einem Gemisch aus 100 ml Essigsäure und 50 ml Essigsäureanhydrid 5 Stunden auf Rücklaufftemperatur erhitzt. Nach dem Abkühlen wird das Reaktionsgemisch mit Äther versetzt, der ausgefallene Feststoff mit Wasser gewaschen und aus DMF umkristallisiert. Man erhält 27,5 g, entsprechend 77% d. Th. Die Verbindung schmilzt bei 268°C.

*Beispiel 5**2-(4-Pyridyl)-5-[2-(1-methyl-5-nitroimidazol-2-yl)-vinyl]-1,3,4-thiadiazol*

8,8 g 2-Methyl-5-(4-pyridyl)-1,3,4-thiadiazol und 7,7 g 1-Methyl-5-nitroimidazol-2-carboxaldehyd werden mit 0,2 g ZnCl_2 in einem Gemisch aus 50 ml Eisessig und 25 ml Essigsäureanhydrid 6 Stunden auf Rücklaufftemperatur erhitzt. Nach dem Abkühlen wird der ausgefallene Feststoff abgesaugt, mit konzentriertem Ammoniak gewaschen und aus DMF umkristallisiert. Die Verbindung schmilzt bei 240 bis 241°C.

*Beispiel 6**2-[2-(1-Methyl-5-nitroimidazol-2-yl)-vinyl]-1,3,4-thiadiazol*

Zu 10 g 2-Methyl-1,3,4-thiadiazol, die in einem Gemisch aus 100 ml Essigsäure und 50 ml Essigsäureanhydrid gelöst sind, tropft man nach Zugabe von 0,3 g Zinkchlorid 15,5 g 1-Methyl-5-nitroimidazol-2-carboxaldehyd, der in 100 ml Essigsäure und 50 ml Essigsäureanhydrid gelöst ist, während 5 Stunden bei Rücklaufftemperatur zu. Das Reaktionsgemisch wird nach 24 Stunden durch Einengen vom Lösungsmittel befreit und mit Äther versetzt. Nach dem Waschen mit Wasser kristallisiert man das rohe Reaktionsprodukt aus Xylol um. Man erhält 9,3 g, entsprechend 39% d. Th. Die Verbindung schmilzt bei 214°C.

*Beispiel 7**2-Äthyl-5-[2-(1-methyl-5-nitroimidazol-2-yl)-vinyl]-1,3,4-thiadiazol*

5 Zu 12,8 g 5-Äthyl-2-methyl-1,3,4-thiadiazol und 0,5 g ZnCl_2 , die in 100 ml Eisessig und 50 ml Essigsäureanhydrid gelöst sind, gibt man bei Rücklaufftemperatur während 10 Stunden eine Lösung von 15,5 g 1-Methyl-5-nitroimidazol-2-carboxaldehyd in 50 ml Eisessig und 25 ml Essigsäureanhydrid zu. Man hält das Gemisch noch 20 Stunden auf Rücklaufftemperatur und verdampft anschließend das Lösungsmittel. Der Rückstand wird mit Aceton ausgewaschen und über einer Kieselgelssäule (Typ A der Firma Merck) gereinigt; eluiert wird mit $\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}=98:2$. 15 Man erhält 5,6 g des o.a. Reaktionsproduktes mit einem Schmelzpunkt Fp. 165°C; das entspricht 21% d. Th.

*Beispiel 8**2-Methyl-5-[1-methyl-2-(1-methyl-5-nitroimidazol-2-yl)-vinyl]-1,3,4-thiadiazol*

Die Acetonlösung aus Beispiel 7 wird eingeeengt, der Rückstand auf eine Kieselgelfertigsäule (Typ A der Firma Merck) gegeben und mit $\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}=98:2$ eluiert. Aus- 25 beute 5,4 g, Schmelzpunkt 249°C. Ausserdem erhält man 3,4 g der stereoisomeren Verbindung mit einem Schmelzpunkt von 155°C.

Die Gesamtausbeute aus den Beispielen 7 und 8 beträgt 54% d. Th.

*Beispiel 9**2-n-Tridecyl-5-[2-(1-methyl-5-nitroimidazol-2-yl)-vinyl]-1,3,4-thiadiazol*

35 8,45 g 2-Tridecyl-5-methyl-1,3,4-thiadiazol, 4,65 g 1-Methyl-5-nitroimidazol-2-carboxaldehyd und 0,5 g Zinkchlorid werden in 40 ml Essigsäure und 15 ml Essigsäureanhydrid 24 Stunden auf Rücklaufftemperatur erhitzt. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels wird der Rückstand aus Alkohol 40 umkristallisiert. Man erhält 7,1 g, entsprechend 61% d. Th. Der Schmelzpunkt beträgt 91°C.

*Beispiel 10**2-Äthyl-5-[1-methyl-2-(1-methyl-5-nitroimidazol-2-yl)-vinyl]-1,3,4-thiadiazol*

50 Zu 17,1 g 2,5-Diäthyl-1,3,4-thiadiazol, die in einem Gemisch aus 60 ml Essigsäure, 25 ml Essigsäureanhydrid und 0,5 g Zinkchlorid gelöst sind, lässt man 4,65 g 1-Methyl-5-nitroimidazol-2-carboxaldehyd, der in 80 ml Eisessig und 35 ml Essigsäureanhydrid gelöst ist, bei Rückflusstemperatur während 5 Stunden zutropfen. Nach 24 Stunden Erhitzen auf Rückflusstemperatur wird das Reaktionsgemisch durch Entfernen des Lösungsmittels eingeeengt und mit Wasser 55 versetzt. Das ausgefallene Reaktionsprodukt wird anschließend einer Sublimation unterworfen und aus Propanol umkristallisiert. Man erhält 2,9 g, entsprechend 35% d. Th. Die Verbindung schmilzt bei 125°C.