



Ausschliessungspatent

Erteilt gemäÙ § 17 Absatz 1 Patentgesetz

ISSN 0433-6461

(11) **210 909**

Int.Cl.³ 3(51) **C 07 D417/06**
C 07 D417/12
C 07 D285/10

AMT FUER ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21) AP C 07 D/ 2493 003
(31) 363,207

(22) 29.03.83
(32) 29.03.82

(44) 27.06.84
(33) US

(71) siehe (73)
(72) CRENSHAW, RONNIE R.;ALGIERI, ALDO A.;US;
(73) BRISTOL-MYERS CO., NEW YORK, US

(54) VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG VON SUBSTITUIERTEN 3,4-DIAMINO-1,2,5-THIADIAZOLVERBINDUNGEN

(57) Verfahren zur Herstellung neuer Histamin-H₂-Rezeptor Antagonisten sowie von Zwischenprodukten zu deren Herstellung. Nach dem erfindungsgemäÙen Verfahren können substituierte Äthandiimidamid-Zwischenprodukte der allgemeinen Formel II hergestellt werden. Aus diesen Zwischenprodukten können nach dem erfindungsgemäÙen Verfahren durch Ringschluß Histamin-H₂-Rezeptor Antagonisten der allgemeinen Formel I erhalten werden, worin A, m, Z, n und R¹ die angegebenen Bedeutungen besitzen. Die Verbindungen der allgemeinen Formel I sowie deren nicht-toxische, pharmazeutisch verträgliche Salze, Hydrate und Solvate stellen wertvolle Anti-Ulcus-Mittel dar. Formeln I u. II

1

5

10 Verfahren zur Herstellung von substituierten 3,4-Diamino-
1,2,5-thiadiazolverbindungen, die Histamin-H₂-Rezeptor-
antagonisten darstellen.

15 Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung
von substituierten 3,4-Diamino-1,2,5-thiadiazolverbin-
dungen, die Histamin-H₂-Rezeptor-Antagonisten darstel-
20 len. Diese Verbindungen inhibieren die Magensäuresekretion
und sind brauchbar bei der Bekämpfung von peptischen Ulcus
und anderen pathologischen Hypersekretionen.

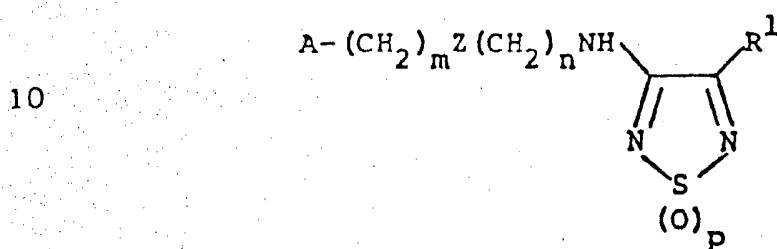
25

30

35

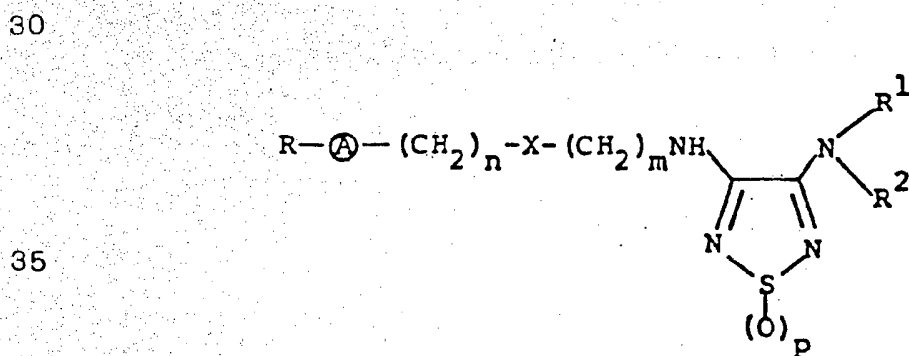
1 Charakteristik der bekannten technischen Lösungen

Die veröffentlichte GB-Anmeldung 2 067 987 beschreibt
 5 3,4-disubstituierte-1,2,5-Thiadiazol-1-oxide und
 1,1-Dioxide der Formel



15 und Verfahren zu ihrer Herstellung, wobei die Reste
 A, m, Z, n und R¹ den in der vorliegenden Anmeldung
 offenbarten und beanspruchten Resten ähnlich sind.
 Jedoch sind die dort beschriebenen
 20 Verbindungen 1-Oxide oder 1,1-Dioxide (p steht für
 1 oder 2), und die erfindungsgemäßen Verbindungen
 können nicht mittels Verfahren hergestellt werden,
 wie sie zur Herstellung der Verbindungen nach dem
 Stand der Technik verwendet werden.

25 Die veröffentlichte Europäische Patent Anmeldung
 No. 40,696 beschreibt unter anderem 3,4-disubstituierte-
 1,2,5-Thiadiazol-1-oxide und 1,1-Dioxide der
 allgemeinen Formel:

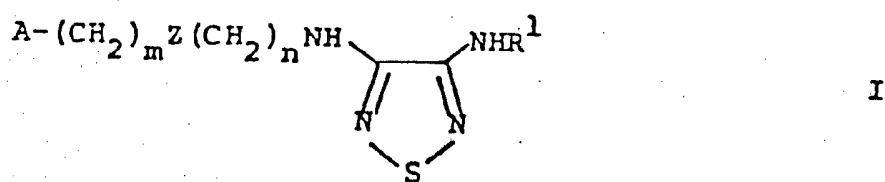


und Verfahren zu deren Herstellung, wobei die Reste R, A, n, X, m, R¹ und R² den entsprechenden Substituenten der hier beschriebenen und beanspruchten Verbindungen ähnlich sind. Jedoch sind die dort beschriebenen Verbindungen auch 1-Oxide oder 1,1-Dioxyde (p = 1 oder 2) und die Verbindungen der vorliegenden Erfindung können durch keines der Verfahren zur Herstellung der Verbindungen nach dem Stand der Technik erhalten werden.

In den beiden oben genannten Veröffentlichungen umfaßt jedes der für die Herstellung der Verbindungen nach dem Stand der Technik beschriebene Verfahren die Verwendung (als Ausgangsmaterial oder Zwischenprodukt) eines 1,2,5-Thiadiazol-1-oxids oder -1,1-dioxyds welches entweder Aminogruppen oder geeignete Abgangsgruppen in der 3- oder 4-Stellung aufweist. Die gewünschten Substituenten in der 3- und 4-Stellung erhält man dann durch Substitution an den Aminogruppen oder durch Ersatz der "austretenden Gruppen". Es wurden weitreichende Versuche unternommen, die erfindungsgemäßen Verbindungen auf ähnliche Weise herzustellen, d.h. indem man 1,2,5-Thiadiazol, welches Aminogruppen oder geeignete "austretende Gruppen" in der 3- und 4-Stellung aufweist, als Ausgangsmaterial oder als Zwischenprodukt verwendet. Obgleich zahlreiche Varianten zusammen mit unterschiedlichen Reaktionsbedingungen verwendet wurden, war man nicht in der Lage, auf diesem Weg die erfindungsgemäßen Verbindungen zu erhalten.

Ziel der Erfindung

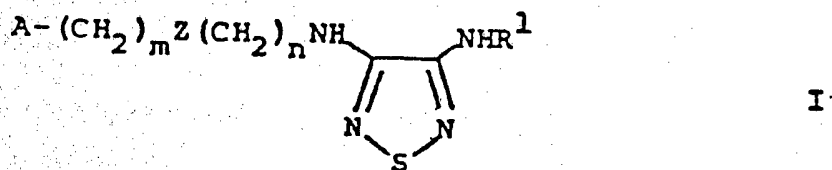
Ziel der Erfindung ist die Entwicklung eines neuen Verfahrens zur Herstellung von 3-(Amino- oder substituierte Amino)-4-(substituierte Amino)-1,2,5-thiadiazolen der allgemeinen Formel I:



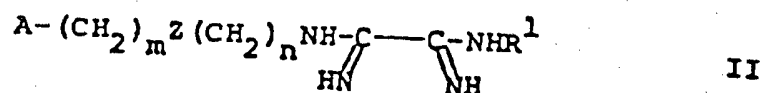
worin A, m, Z, n und R¹ die nachstehend angegebenen Bedeutungen besitzen, sowie von deren nicht-toxischen pharmazeutisch verträglichen Salzen, Hydraten und Solvaten.

Darlegung des Wesens der Erfindung

Es wurde nun gefunden, daß die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I:



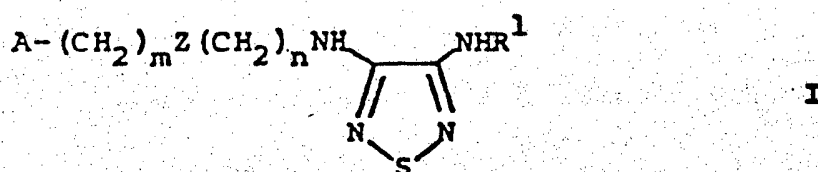
worin A, m, Z, n und R₁ die nachstehend angegebenen Bedeutungen besitzen, durch Ringschluß des entsprechend substituierten Äthandiimidamids der allgemeinen Formel II:



hergestellt werden können.

Die erfindungsgemäß hergestellten 3-(Amino- oder substituierte Amino)-4-(substituierte-Amino)-1,2,5-thiadiazole der allgemeinen Formel I sind starke Histamin- H_2 -Rezeptor-Antagonisten, welche die Magensäuresekretion inhibieren und brauchbar sind bei der Behandlung von peptischem Ulcus und anderen pathologischen Hypersekretionen.

Die vorliegende Erfindung betrifft somit ein Verfahren zur Herstellung von Histamin- H_2 -Rezeptor-Antagonisten der Formel I:



worin

R^1 für ein Wasserstoffatom, (niedrig)Alkyl, 2-Fluoroäthyl, 2,2,2-Trifluoroäthyl, Allyl, Propargyl,

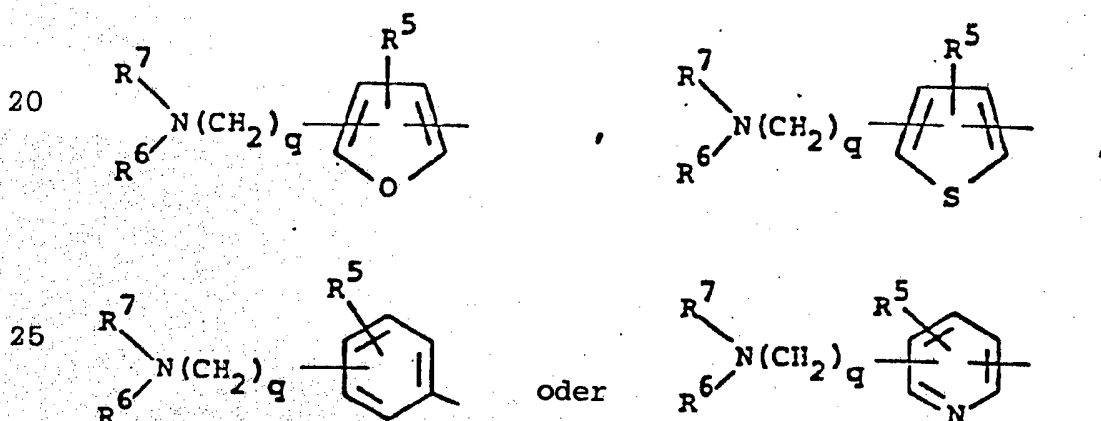


steht,

1

worin p für 1 oder 2 steht, R^2 und R^3 unabhängig
 5 voneinander ein Wasserstoffatom, (niedrig)Alkyl,
 (niedrig)Alkoxy oder ein Halogenatom bedeuten,
 und, wenn R^2 für ein Wasserstoffatom steht, R^3 Tri-
 fluormethyl bedeuten kann, oder R^2 und R^3 zusammen
 10 Methylendioxy bedeuten können und R^4 ein Wasserstoff-
 atom, (niedrig)Alkyl oder (niedrig)Alkoxy bedeuten
 kann;

m für eine ganze Zahl von 0 bis einschließlich 2 steht;
 n für eine ganze Zahl von 2 bis einschließlich 5 steht;
 15 Z ein Sauerstoff-, Schwefelatom oder Methylen
 bedeutet; und
 A für



steht,
 R^5 ein Wasserstoffatom, (niedrig)Alkyl oder (niedrig)-
 30 Alkoxy ist; q eine ganze Zahl von 1 bis ein-
 schließlich 4 bedeutet und R^6 und R^7 jeweils
 unabhängig voneinander (niedrig)Alkyl, (niedrig)Alkoxy-
 (niedrig)alkyl, wobei der (niedrig)Alkoxy-Rest
 mindestens zwei Kohlenstoffatome vom Stickstoffatom
 35 entfernt liegt, oder Phenyl(niedrig)alkyl bedeuten,
 und, wenn R^6 für ein Wasserstoffatom steht, R^7 auch

1

Cyclo(niedrig)alkyl bedeuten kann, oder R⁶ und R⁷
5 zusammen mit den Stickstoffatom, an das sie gebunden
sind, Pyrrolidino, Methylpyrrolidino, Dimethyl-
pyrrolidono, Morpholino, Thiomorpholino, Piperidino,
Methylpiperidino, Dimethylpiperidino, N-Methyl-
piperazino, 1,2,3,6-Tetrahydropyridyl, Homopiperidino,
10 Heptamethylenimino, Octamethylenimino, 3-Azabicyclo-
[3.2.2]non-3-yl oder 3-Pyrrolino bedeuten können;
und nicht-toxische, pharmazeutisch verträgliche Salze,
Hydrate und Solvate davon.

15

Die vorliegende Erfindung umfaßt
20 alle möglichen Tautomeren, Diastereoisomeren
und optisch aktiven Isomere der Verbindungen
der Formel I sowie Mischungen davon. Die bei der
Beschreibung der Erfindung verwendete Bezeichnung
(niedrig)Alkyl) steht für eine geradkettige oder
25 verzweigte Alkylgruppe, welche 1 bis 6 Kohlen-
stoffatome enthält. Die Bezeichnung "(niedrig)Alkoxy"
steht für eine geradkettige oder verzweigte Alkoxy-
gruppe, welche 1 bis 4 Kohlenstoffatome umfaßt.
"Cyclo(niedrig)alkoxy" steht für eine Cycloalkyl-
30 gruppe, welche 3 bis 6 Kohlenstoffatome enthält.
Die Bezeichnung "nicht-toxische pharmazeutisch verträg-
liche Salze" bedeutet Säureadditionssalze, welche mit
Säuren, z.B. Chlorwasserstoff-, Bromwasserstoff-, Salpeter-,
Schwefelsäure-, Essigsäure-, Propionsäure-, Fumarsäure-
35 Methansulfonsäure-, Maleinsäure, Weinsäure-, Citronen-
säure, Laevulinsäure, Benzoessäure, Bernsteinsäure und
dergleichen gebildet werden.

1

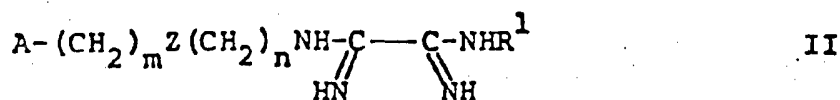
In den Verbindungen der Formel I steht R^1 vorzugs-
5 weise für ein Wasserstoffatom oder (niedrig)Alkyl,
noch bevorzugter für ein Wasserstoffatom oder
Methyl und am bevorzugtesten für ein Wasserstoffatom.
Der Substituent A ist vorzugsweise der substituierte
Phenylrest, der substituierte Furylrest oder substi-
10 tuierte Thienylrest, wie oben gezeigt, und ist
am bevorzugtesten der substituierte Phenylrest.
Der Substituent Z ist bevorzugt ein Schwefel- oder
Sauerstoffatom und, wenn A der substituierte Phenylrest
ist, ist Z bevorzugt ein Sauerstoffatom. Bevorzugt
15 steht m für 0 oder 1 und n für 2 oder 3, und
wenn A der substituierte Phenylrest ist, steht m für
0 und n für 3. R^5 ist bevorzugt ein Wasserstoffatom
oder Methyl und am bevorzugtesten ein Wasserstoffatom.
Vorzugsweise steht q für 1. R^6 und R^7 sind vorzugs-
20 weise (niedrig)Alkyl, oder zusammen mit dem Stickstoff-
atom, an das sie gebunden sind, Pyrrolidino oder
Piperidino.

Die Verbindungen der Formel I können hergestellt werden
25 durch Umsetzen einer Verbindung der Formel II mit
Schwefelmonochlorid (S_2Cl_2), Schwefeldichlorid (SCl_2)
oder chemischen Äquivalenten davon, wie nachstehend
aufgeführt:

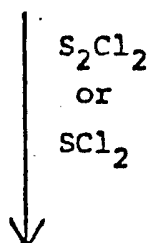
30

35

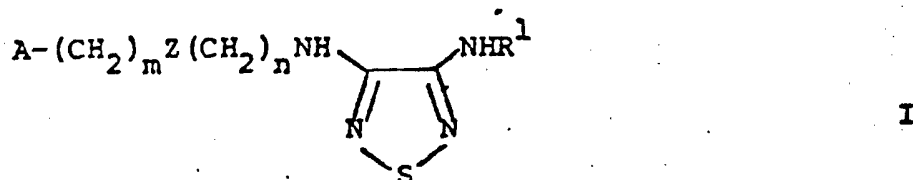
1



5



10



15

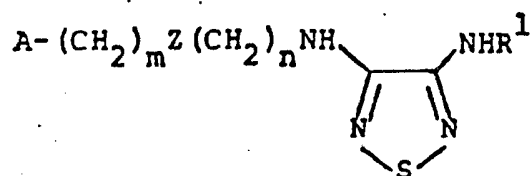
worin A, m, Z, n und R¹ die oben angegebenen Bedeutungen besitzen. Mindestens 1 Mol S₂Cl₂ oder SCl₂ sollten pro Mol Verbindung II verwendet werden; vorzugsweise verwendet man einen Überschuß an S₂Cl₂ oder SCl₂, z.B. etwa 2 bis 3 Mol S₂Cl₂ oder SCl₂ pro Mol an Verbindung II. Es wurde gefunden, daß SCl₂ oft ein roheres Produkt und eine geringere Menge an gereinigten Produkt ergibt. Wir bevorzugen normalerweise für die Reaktion S₂Cl₂.

Die Reaktionstemperatur ist nicht kritisch; bevorzugt führt man die Reaktion bei einer Temperatur von 0 °C bis etwa 50 °C durch. Am besten führt man die Reaktion bei Umgebungstemperatur durch. Die Reaktionszeit ist nicht kritisch und hängt von der Temperatur ab. Normalerweise verwendet man eine Reaktionszeit von etwa 30 Minuten bis etwa 6 Stunden. Bei Umgebungstemperatur sind Reaktionszeiten von etwa 1 1/2 bis 4 Stunden normalerweise bevorzugt. Die Reaktion kann in einem inerten organischen Lösungsmittel durchgeführt

1

werden, vorzugsweise einer Mischung aus einem
5 inerten organischen Lösungsmittel und Dimethylformamid.
Am bevorzugtesten wird die Reaktion in Dimethylformamid
durchgeführt.

Nach einer bevorzugten erfindungsgemäßen Ausführungs-
10 form haben die Verbindungen der Formel I folgende
Struktur:

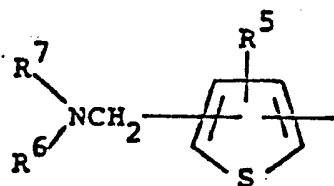
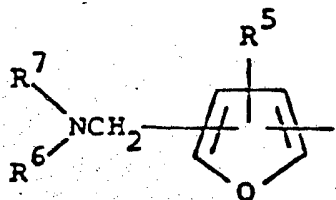


I

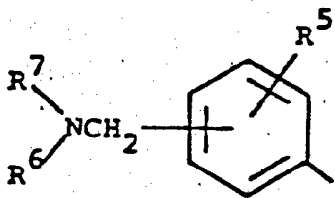
15

worin R^1 für ein Wasserstoffatom oder (niedrig)Alkyl
steht, m Null oder 1 ist und n für 2 oder 3 steht,
Z ein Sauerstoffatom ist und A für

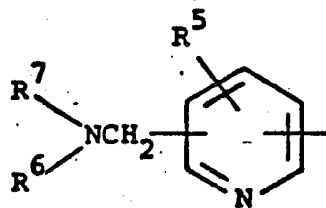
20



25



oder



30

steht, worin R^5 ein Wasserstoffatom oder Methyl
bedeutet, und R^6 und R^7 jeweils unabhängig voneinander
35 Methyl oder Äthyl bedeuten, oder zusammen mit dem
Stickstoffatom, an das sie gebunden sind,
einen Pyrrolidino- oder Piperidinoring bilden.

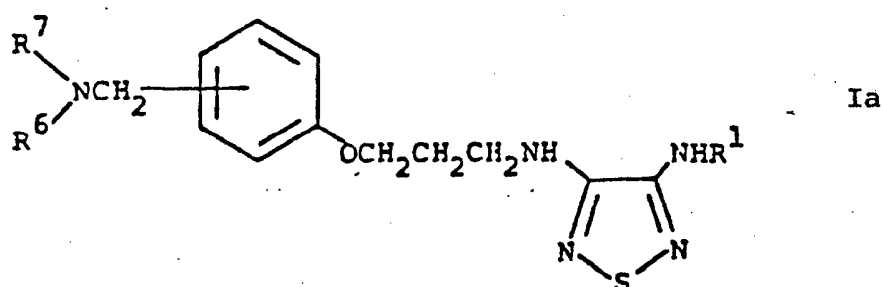
1

5

oder ein nicht-toxisches, pharmazeutisch veträgliches Salz, Hydrat oder Solvat davon.

Nach einer bevorzugteren Ausführungsform haben die Verbindungen der Formel I die Struktur Ia:

10



15

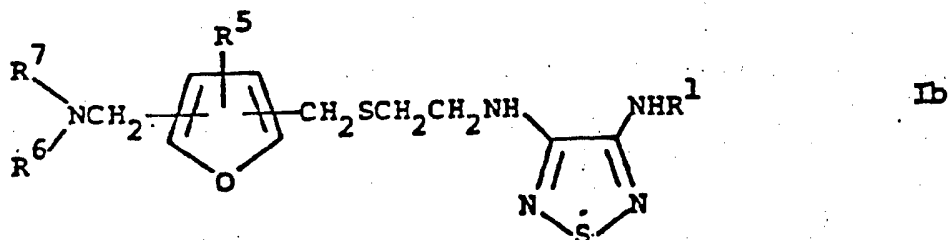
worin R^1 für ein Wasserstoffatom oder Methyl steht, und R^6 und R^7 jeweils für Methyl stehen, oder zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen Pyrrolidino- oder Piperidinoring bedeuten; oder ein nicht-toxisches, pharmazeutisch veträgliches Salz, Hydrat oder Solvat davon.

20

25

Nach einer anderen bevorzugteren Ausführungsform haben die Verbindungen der Formel I die Struktur Ib:

30

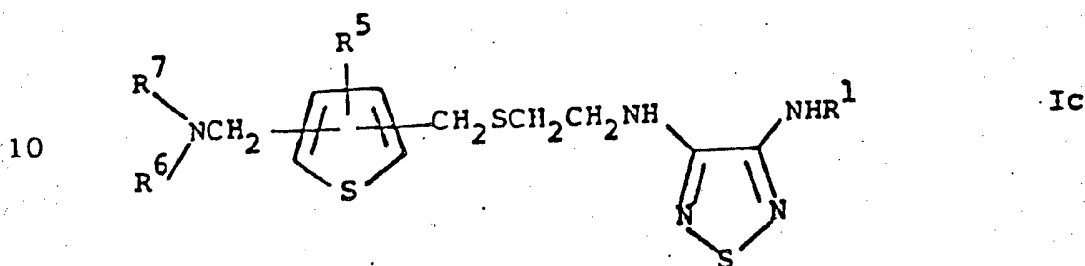


35

worin R^1 und R^5 jeweils unabhängig ein Wasserstoffatom oder Methyl bedeuten, und R^6 und R^7 unabhängig voneinander für Methyl oder Äthyl stehen; oder ein nicht-toxisches, pharmazeutisch veträgliches Salz, Hydrat oder Solvat davon.

1

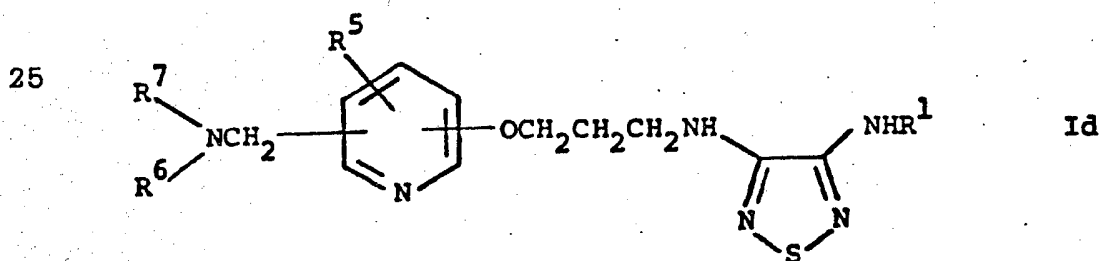
5 Nach einer weiteren bevorzugteren Ausführungsform
haben die Verbindungen der Formel I die Struktur Ic:



15 worin R¹ und R⁵ jeweils unabhängig voneinander für ein
Wasserstoffatom oder Methyl stehen und R⁶ und R⁷
unabhängig voneinander jeweils Methyl oder Äthyl
bedeuten; oder ein nicht-toxisches, pharmazeutisch
verträgliches Salz, Hydrat oder Solvat davon.

20

Nach einer weiteren bevorzugten Ausführungsform
haben die Verbindungen der Formel I die Struktur Id



30

35 worin R¹ und R⁵ jeweils unabhängig voneinander ein
Wasserstoffatom oder Methyl bedeuten und R⁶ und R⁷
jeweils unabhängig voneinander Methyl oder Äthyl
bedeuten, oder zusammen mit dem Stickstoffatom, an
das sie gebunden sind, einen Piperidinorest
bedeuten; oder ein nicht-toxisches, pharmazeutisch ver-
trägliches Salz, Hydrat oder Solvat davon.

1

Die derzeit am meisten bevorzugten Verbindungen
der Formel I sind:

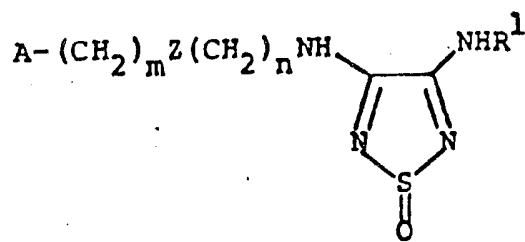
5

- 1) 3-Amino-4-[3-(3-piperidinomethylphenoxy)propyl-
amino]-1,2,5-thiadiazol,
- 2) 3-Amino-4- 2-[(5-dimethylaminomethyl-2-furyl)-
methylthio]äthylamino -1,2,5-thiadiazol;
- 10 3) 3-Amino-4- 2-[(5-dimethylaminomethyl-4-methyl-
2-thienyl)methylthio]äthylamino -1,2,5-thiadiazol;
- 4) 3-Amino-4-[3-(3-pyrrolidinomethylphenoxy)-
propylamino]-1,2,5-thiadiazol,
- 5) 3-Methylamino-4-[3-(3-piperidinomethylphenoxy)-
propylamino]-1,2,5-thiadiazol,
- 15 6) 3-Benzylamino-4-[3-(3-piperidinomethylphenoxy)-
propylamino]-1,2,5-thiadiazol,
- 7) 3-Amino-4-{2-[(5-dimethylaminomethyl-3-thienyl)-
methylthio]äthylamino}-1,2,5-thiadiazol,
- 20 8) 3-Amino-4-{2-[(5-piperidinomethyl-3-thienyl)-
methylthio]äthylamino}-1,2,5-thiadiazol,
- 9) 3-Amino-4-[3-(6-piperidinomethyl-2-pyridyloxy)-
propylamino]-1,2,5-thiadiazol
- 10) 3-Amino-4-[3-(4-piperidinomethyl-2-pyridyloxy)-
propylamino]-1,2,5-thiadiazol,
- 25 11) 3-Amino-4-{3-[3-(1,2,3,6-tetrahydro-1-pyridyl)-
methyl phenoxy]-propylamino}-1,2,5-thiadiazol,

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

Die bei der Herstellung der Verbindungen der Formel I
30 verwendeten Zwischenprodukte der Formel II können
selbst mit Hilfe verschiedener Verfahren hergestellt
werden. In einem Verfahren wird das entsprechende
3-(Amino- oder substituierte Amino)-4-substituierte
Amino-1,2,5-thiadiazol-1-oxid der Formel III mit
35 einer starken Mineralsäure (vorzugsweise HCl) behandelt,
um die Verbindung der Formel II zu erhalten.

1

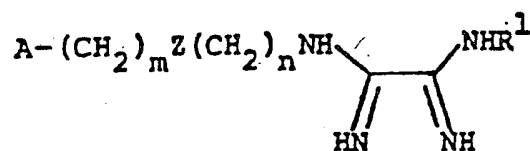


III

5

10

HCl



II

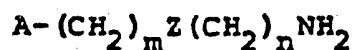
15

Die Reaktion kann in einem inerten Lösungsmittel durch-
geführt werden und wird bevorzugt in Methanol durch-
geführt. Die Reaktionstemperatur ist nicht kritisch;
die Reaktion wird am bevorzugtesten bei Raumtemperatur
durchgeführt. Die Verbindungen der Formel III sind
bekannt oder können leicht mittels Verfahren hergestellt
werden, wie sie in dem Britischen Patent 2 067 987
beschrieben sind.

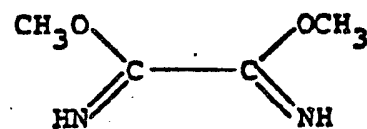
25

Nach einem Alternativverfahren können die Verbindungen
der Formel II nach folgendem Reaktionsschema erhalten
werden.

30



+



IV

V

35

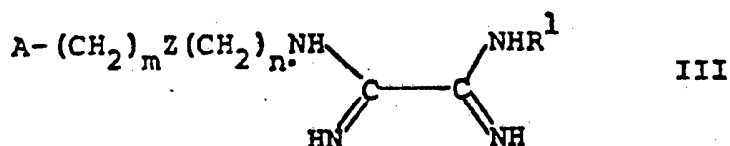
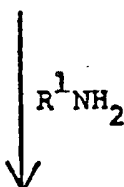
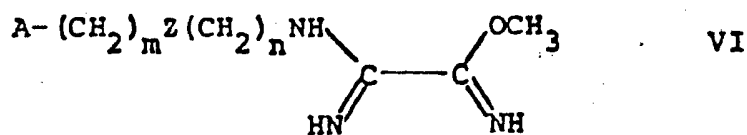


1

5

10

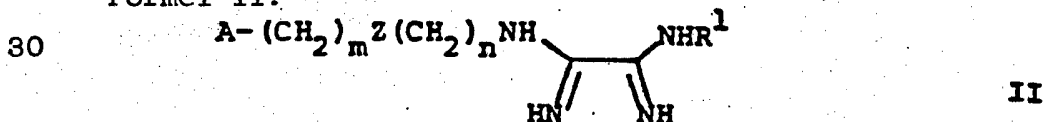
15



Die Reaktion kann in einem inerten Lösungsmittel, und vorzugsweise in Methanol, durchgeführt werden. Die Ausgangsmaterialien der Formel IV sind bekannt oder können leicht nach bekannten Verfahren hergestellt werden, wie sie beispielsweise in unserer veröffentlichten Britischen Patentanmeldung 2 067 987 beschrieben sind.

25

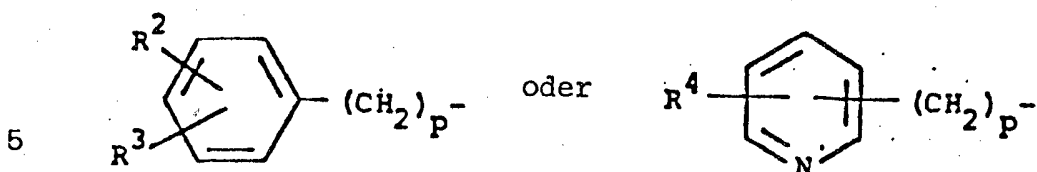
Andererseits betrifft die Erfindung ein neues Verfahren zur Herstellung von Zwischenprodukten der allgemeinen Formel II:



worin R^1 für ein Wasserstoffatom, (niedrig)Alkyl, 2-Fluoroäthyl, 2,2,2-Trifluoroäthyl, Allyl, Propargyl,

35

1

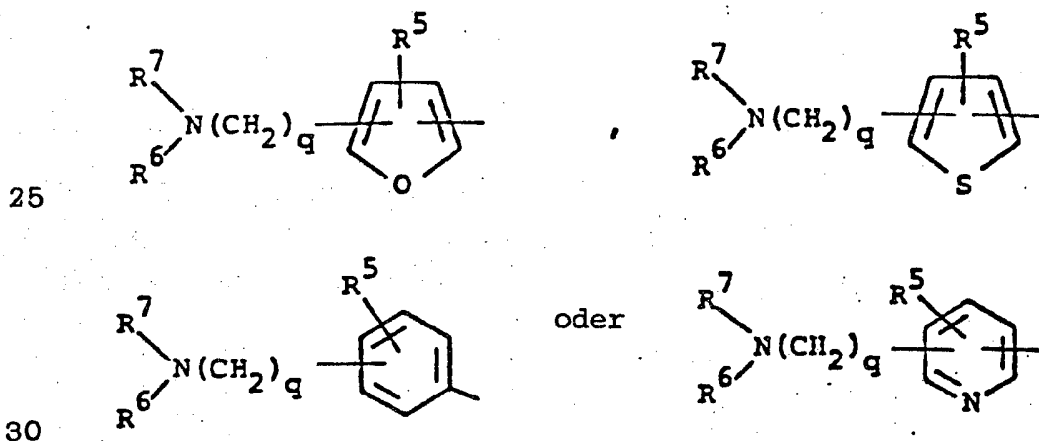


steht,
 worin p für 1 oder 2 steht, R^2 und R^3 jeweils unab-
 hängig voneinander ein Wasserstoffatom, (niedrig)Alkyl,
 10 (niedrig)Alkoxy oder Halogen bedeuten, und
 wenn R^2 für ein Wasserstoffatom steht, R^3 auch
 Trifluoromethyl sein kann, oder R^2 und R^3 zusammen
 Methylendioxy und R^4 ein Wasserstoffatom, (niedrig)Alkyl
 oder (niedrig)Alkoxy bedeuten können;

15

m ist eine ganze Zahl von 0 bis einschließlich 2;
 n ist eine ganze Zahl von 2 bis einschließlich 5;
 Z steht für ein Sauerstoffatom, Schwefelatom oder
 Methylen; und

20 A steht für



worin R^5 ein Wasserstoffatom, (niedrig)Alkyl oder
 (niedrig)Alkoxy ist, q eine ganze Zahl von 1 bis
 einschließlich 4 bedeutet und R^6 und R^7 jeweils
 35 unabhängig (niedrig)Alkyl, (niedrig)Alkoxy(niedrig)-
 alkyl bedeuten, wobei der (niedrig)Alkoxyrest mindestens
 zwei Kohlenstoffatome vom Stickstoffatom entfernt ist,

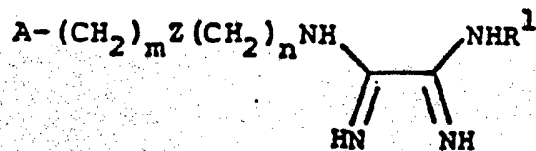
1

oder Phenyl(niedrig)alkyl bedeuten, und, wenn
 5 R^6 für ein Wasserstoffatom steht, R^7 auch. Cyclo(niedrig)-
 alkyl sein kann, oder R^6 und R^7 zusammen mit dem
 Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, Pyrrolidono,
 Methylpyrrolidino, Dimethylpyrrolidino, Morpholino,
 Thiomorpholino, Piperidino, Methylpiperidino,
 10 Dimethylpiperidino, N-Methylpiperazino, 1,2,3,6-
 Tetrahydropyridyl, Homopiperidino, Heptamethylen-
 imino, Octamethylenimino, 3-Azabicyclo[3.2.2]non-3-yl
 oder 3-Pyrrolino bedeuten können, oder ein Salz,
 Hydrat oder Solvat davon.

15

Nach einer bevorzugten Ausführungsform haben die
 Zwischenprodukte der Formel II die Struktur II:

20

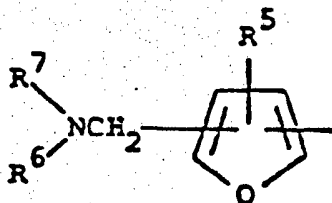


II

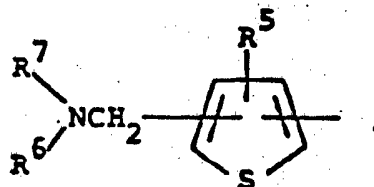
25

worin R^1 für ein Wasserstoffatom oder (niedrig)Alkyl
 steht, m Null oder 1 ist, n für 2 oder 3 steht,
 Z ein Sauerstoff- oder Schwefelatom bedeutet und
 A für

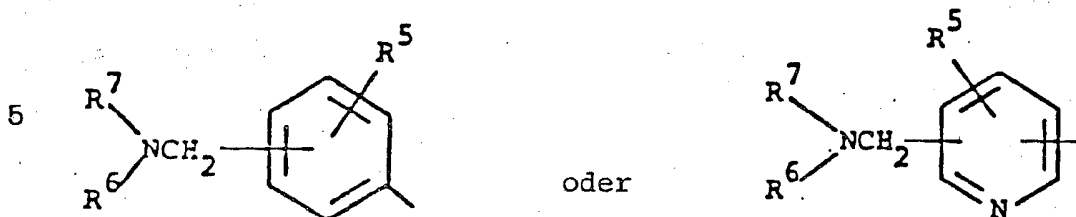
30



35



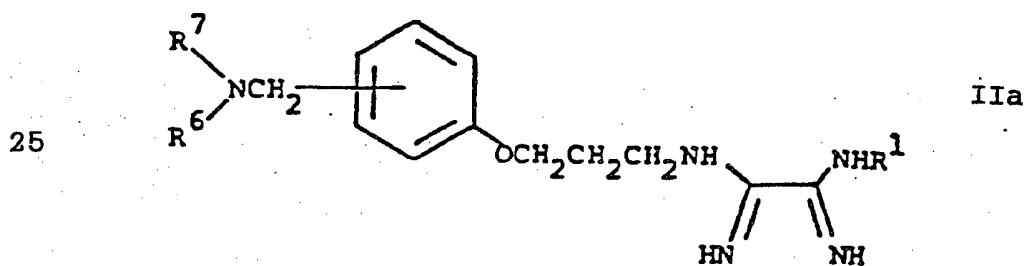
1



steht, worin
 10 R^5 ein Wasserstoffatom oder Methyl bedeutet, und
 R^6 und R^7 jeweils unabhängig voneinander Methyl oder
 Äthyl bedeuten, oder zusammen mit dem Stickstoff,
 an den sie gebunden sind, einen Pyrrolidino-
 oder Piperidinoring bedeuten; oder ein nicht-toxisches,
 15 pharmazeutisch verträgliches Salz, Hydrat oder Solvat
 davon.

Nach einer anderen bevorzugten Ausführungsform haben
 die Zwischenprodukte der Formel II die Struktur IIa:

20

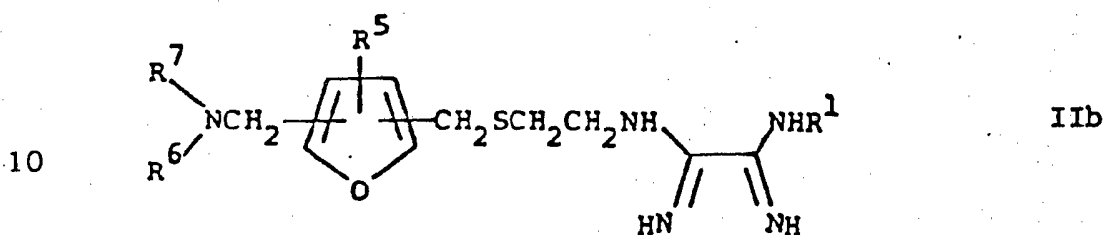


30 worin R^1 für ein Wasserstoffatom oder Methyl steht,
 und R^6 und R^7 jeweils Methyl bedeuten, oder zusammen
 mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind,
 einen Pyrrolidino- oder Piperidinoring
 bedeuten; oder ein Salz, Hydrat oder Solvat davon.

35

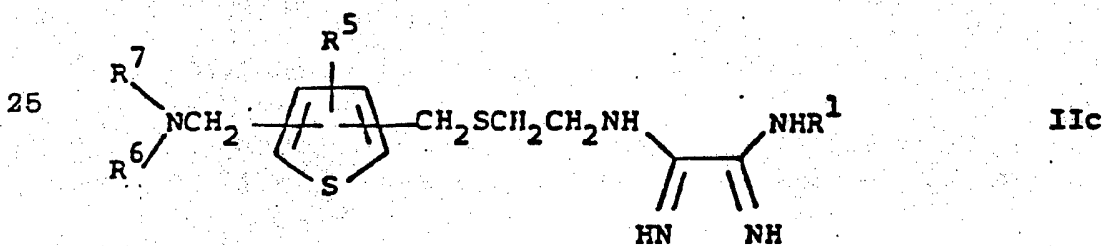
1

5 Nach einer bevorzugten Ausführungsform haben die Zwischen-
produkte der Formel II die Struktur IIb:



15 worin R¹ und R⁵ jeweils unabhängig voneinander ein
Wasserstoffatom oder Methyl bedeuten, und R⁶ und R⁷
jeweils unabhängig voneinander Methyl oder Äthyl
bedeuten; oder ein Salz, Hydrat oder Solvat davon.

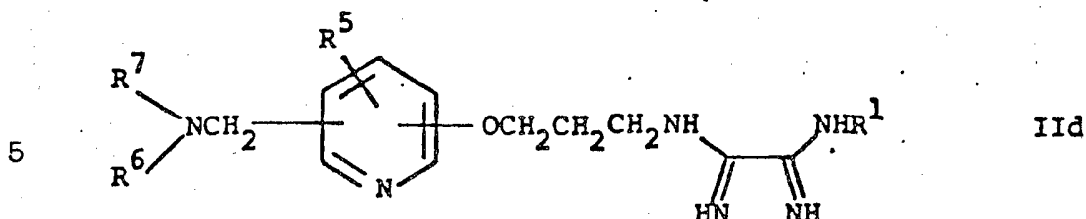
20 Nach einer anderen bevorzugten Ausführungsform haben
die Zwischenprodukte der Formel II die Struktur IIc:



30 worin R¹ und R⁵ jeweils unabhängig voneinander ein
Wasserstoffatom oder Methyl bedeuten, und R⁶ und R⁷
jeweils unabhängig voneinander Methyl oder Äthyl sind;
oder ein Salz, Hydrat oder Solvat davon.

35 Nach einer weiteren bevorzugten Ausführungsform haben
die Zwischenprodukte der Formel II die Struktur IIId:

1



10 worin R^1 und R^5 unabhängig voneinander für ein Wasserstoffatom oder Methyl stehen und R^6 und R^7 jeweils unabhängig voneinander Methyl oder Äthyl bedeuten, oder zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, Piperidino

15 bedeuten; oder ein Salz, Hydrat oder Solvat davon.

15

Die bevorzugtesten Zwischenprodukte der Formel II sind:

20

- 1) N-[3-(3-Piperidinomethylphenoxy)propyl]äthandiimidamid,
- 2) N-{2-[(5-Dimethylaminomethyl-2-furyl)methylthio]-äthyl}äthandiimidamid,
- 3) N-{2-[(5-Dimethylaminomethyl-4-methyl-2-thienyl)methylthio]äthyl}äthandiimidamid,
- 25 4) N-[3-(3-Pyrrolidinomethylphenoxy)propyl]äthandiimidamid,
- 5) N-{2-[(5-Dimethylaminomethyl-3-thienyl)methylthio]-äthyl}äthandiimidamid,
- 30 6) N-{2-[(5-Piperidinomethyl-3-thienyl)methylthio]-äthyl}äthandiimidamid,
- 7) N-[3-(6-Piperidinomethyl-2-pyridyloxy)propyl]-äthandiimidamid und
- 8) N-[3-(4-Piperidinomethyl-2-pyridyloxy)propyl]-äthandiimidamid;
- 35 9) N-{3-[3-(1,2,3,6-Tetrahydro-1-pyridyl)methylphenoxy]-propyl}äthandiimidamid,

oder ein Salz, Hydrat oder Solvat davon.

1

Zur therapeutischen Verwendung werden die pharmakologisch
5 aktiven Verbindungen der Formel I normalerweise als
pharmazeutisches Mittel verabreicht, welches als
aktiven Bestandteil mindestens eine
erfindungsgemäße Verbindung in ihrer basischen
Form oder in Form eines nicht-toxischen pharmazeutisch
10 verträglichen Säureadditionssalzes, zusammen mit einem
pharmazeutisch verträglichen Träger, enthält.

Die pharmazeutischen Mittel können oral, parenteral
oder rektal als Suppositorien verabreicht werden.
15 Eine große Vielzahl pharmazeutischer Formen kann ver-
wendet werden. So kann, wenn ein fester Träger ver-
wendet wird, das Präparat zu Tabletten verarbeitet,
in Pulver- oder Pellet-Form in eine Hartgelatine kapsel
gegeben werden, oder in Form einer Pastille oder
20 Lutschtablette vorliegen. Wird ein flüssiger Träger
verwendet, kann das Präparat als Sirup, Emulsion,
Weichgelatine kapsel, sterile Lösung für Injektionen
oder als wäßrige oder nicht-wäßrige, flüssige Suspension
vorliegen. Die pharmazeutischen Mittel werden nach
25 herkömmlichen, für das gewünschte Präparat geeigneten
konventionellen Verfahren hergestellt.

Die Dosierung der erfindungsgemäßen Verbindungen hängt
nicht nur von Faktoren, wie dem Gewicht des Patienten
30 ab, sondern auch vom Grad der gewünschten Magensäure-
Inhibierung und der Wirksamkeit der eingesetzten
Verbindung ab. Welche Dosis anzuwenden ist

(und die Zahl der Verabreichungen pro Tag) entscheidet
der Arzt und kann abhängig von den speziellen Umständen
35 und dem Patienten variiert werden.

1

Bei den bevorzugten erfindungsgemäßen Verbindungen enthält jede orale Dosiseinheit den aktiven Bestandteil in einer Menge von etwa 2 mg bis etwa 300 mg, und am bevorzugtesten von etwa 4 mg bis etwa 100 mg. Der aktive Bestandteil wird bevorzugt in gleichen Dosierungen 1 bis 4-mal täglich verabreicht.

10

Histamin H_2 -Rezeptor-Antagonisten zeigten, daß sie wirksame Inhibitoren der gastrischen Sekretion bei Tieren und Menschen sind, Brimblecombe et al., J. Int. Med. Res., 3, 86 (1975). Klinische Bewertungen des Histamin- H_2 -Rezeptor Antagonisten Cimethidin zeigten, daß er ein wirksames Therapeutikum zur Behandlung von peptischem Ulcus ist, Gray et al., Lancet, 1, 8001, (1977). Einige der bevorzugten erfindungsgemäßen Verbindungen wurden mit Cimethidin in verschiedenen Tests verglichen, und es zeigte sich, daß sie stärker waren als Cimethidin, sowohl als Histamin- H_2 -Rezeptor Antagonist getestet am isolierten rechten Vorhof des Meerschweinchens als auch als Inhibitor der Magensäure-Sekretion bei Ratten und Hunden.

25

Bestimmung gastrischer Antisekretions-Wirkung bei Ratten mit gastrischer Fistel

30

Es wurden männliche Long Evans Ratten mit einem Gewicht von etwa 240 bis 260 g bei der Implantation der Kanüle verwendet. Die Art der Implantation der Kanüle aus rostfreiem Stahl in die Vorderwand des Vormagens wird im wesentlichen durchgeführt wie von Pare et al. [Laboratory Animal Science, 27, 244 (1977)] beschrieben. Die Fistel-Bestandteile werden bestimmt und die Operation wird genau wie in der obigen Literaturstelle beschrieben durchgeführt.

35

1

Nach der Operation werden die Tiere einzeln in Käfigen mit festem Boden mit Sägemehl gehalten und bekommen Nahrung und Wasser ad libitum während der gesamten Erholungszeit. Die Tiere werden mindestens 15 Tage nach dem operativen Eingriff nicht für Testzwecke verwendet.

10 Vor dem Test läßt man die Tiere fasten, gibt aber 20 Stunden vor dem Test Wasser ad libitum. Unmittelbar vor dem Auffangen des Sekrets öffnet man die Kanüle und wäscht den Magen sanft mit 30 - 40 ml warmer Kochsalzlösung oder destilliertem Wasser, um alle Rückstände zu entfernen. Dann schraubt man den Katheter in die 15 Kanüle an der Stelle, an der früher die Verschlussschraube war, und gibt die Ratte in einen lichten, rechteckigen Plastik Käfig, der 40 cm lang, 15 cm breit und 13 cm hoch ist. Der Boden des Käfigs hat einen Schlitz von etwa 1,5 cm Breite und 25 cm Länge, der in der 20 Mitte verläuft, und durch den der Katheter austritt. Auf diese Weise ist die Ratte nicht eingeschränkt und kann sich während der Sammelzeiten frei im Käfig bewegen. Im übrigen wird der Versuch durchgeführt wie von Ridley et al. beschrieben [Research Comm. Chem. Pharm., 17, 25 365, (1977)].

Die während der ersten Stunde nach dem Waschen des Magens gesammelten Magensekretionen werden verworfen, da sie verschmutzt sein könnten. Zur oralen Bewertung 30 wird der Katheter dann aus der Kanüle entfernt und durch die Verschlussschraube ersetzt. Man gibt oral durch Magenintubation 2 ml/kg Wasser und läßt die Ratte 45 Minuten im Käfig. Danach wird die Verschlussschraube gelöst und 35 durch einen Katheter ersetzt, der ein kleines

1

Plastikfläschen trägt und die gastrischen Sekretionen auffängt. Eine 2-Stunden Probe wird gesammelt (dies stellt die Kontrollsekretion dar), der Katheter wird entfernt und durch die Verschlußschraube ersetzt. Dann gibt man die Testverbindung oral in einem Volumen von 2 ml/kg durch Magenintubation. 45 Minuten später wird die Verschlußschraube wieder geöffnet, durch den Katheter ersetzt, an dem ein kleines Plastikfläschen angebracht ist, und eine weitere 2-Stunden-Probe wird gesammelt. Die Sekretionen in der zweiten Probe werden mit denen der Kontrollprobe verglichen, um die Wirkung der getesteten Verbindung zu bestimmen.

Werden die Testverbindungen parenteral bewertet, wird dem Tier i.p. oder s.c. der Träger der Testverbindung in einer Menge von 2 ml/kg injiziert. Unmittelbar zuvor wird die anfänglich erhaltene, während 60 Minuten gesammelte Lösung verworfen. Man sammelt eine 2-Stunden Probe (Kontrollsekretion) und injiziert den Tieren dann entweder i.p. oder s.c. die Testverbindung in einer Menge von 2 ml/kg. Eine weitere 2-Stunden-Probe wird gesammelt, diese Sekretionen werden mit denen der Kontrolle verglichen, um die Wirkung des Medikaments zu bestimmen.

Die Proben werden zentrifugiert und zur Volumensbestimmung in ein graduiertes Zentrifugenröhrchen gegeben. Titrierbare Säure wird gemessen durch Titrieren einer 1 ml Probe auf pH 7,0 mit 0,02N NaOH unter Verwendung einer Autoburette und eines elektronischen pH-Meters (Radiometer). Der titrierbare Säureausstoß wird in Mikroäquivalenten berechnet, indem man das Volumen in Millilitern mit der Konzentration an Milliäquivalenten pro Liter multipliziert.

1

Die Ergebnisse werden ausgedrückt als prozentuale Inhibierung bezogen auf die Kontrollablesungen.

5

Dosis-Ansprechkurven werden aufgestellt und ED_{50} -Werte durch Regressionsanalysen berechnet. Man verwendet mindestens 3 Ratten für jeweils eine Dosis und mindestens 3 Dosierungen werden zur Bestimmung der Dosis-Ansprech-Kurve verwendet.

10

T a b e l l e 1

15

Gastrische Antisekretionsaktivität, getestet an der Ratte mit Magenfistel

20

Verbindung	ED_{50} sc $\mu\text{mole/kg}$	Wirksamkeits- verhältnis (Cimethidin = 1,0)
Cimethidin	3,48 (1,68-5,75)*	1,0
Beispiel 1	0,094 (0,043-0,20)	37
Beispiel 2	0,77 (0,45-1.4)	4,5
Beispiel 3	$\sim 0,5$	~ 7
Beispiel 4	0,18 (0,10-0,36)	20

30

* 95 % Vertrauensgrenze

35

1

5 Histamin- H_2 -Rezeptor Antagonismus, getestet an
isolierten Meerschweinchen-Vorhöfen

Histamin verursacht konzentrationsabhängige Zunahmen
der Kontraktionen von isolierten, spontan schlagen-
den rechten Vorhöfen von Meerschweinchen. Black et al.,
10 Nature, 236, 385 (1972) beschrieben die Rezeptoren,
die bei dieser Wirkung von Histamin als Histamin- H_2
Rezeptoren beteiligt waren, als sie über die
Eigenschaften von Burinamid, einem Antagonisten
dieser Rezeptoren berichteten. Spätere Untersuchungen
15 von Hughes und Coret, Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 148,
127 (1975) und Verma and McNeill, J. Pharmacol. Exp.
Ther., 200, 352 (1977) bekräftigten die Schlüsse von
Black und Mitarbeitern, daß der positive chronotrope Effekt
von Histamin an isolierten rechten Meerschweinchen-
20 vorhöfen durch Histamin H_2 -Rezeptoren vermittelt
wird. Black et al., Agents and Actions, 3, 133 (1973)
und Brimblecombe et al., Fed. Proc., 35, 1931 (1976)
verwendeten isolierte rechte Vorhöfe von Meerschweinchen,
um die Wirkung von Histamin H_2 -Rezeptor
25 Antagonisten zu vergleichen. Die vorliegenden ver-
gleichenden Studien wurden durchgeführt unter Ver-
wendung einer Modifikation des von Reinhardt et al.,
Agents and Actions, 4, 217 (1974) durchgeführten
Verfahrens.

30

Männliche Meerschweinchen vom Hartly Stamm (350 - 450 g)
wurden durch einen Schlag auf den Kopf getötet. Das
Herz wurde herausgenommen und in eine Petrischale gelegt,
in welcher sich oxygenierte (95 % O_2 , 5 % CO_2)
35 modifizierte Krebs-Lösung befand (g/Liter: NaCl 6,6;
KCl 0,35, $MgSO_4 \cdot 7H_2O$ 0,295, KH_2PO_4 0,162, $CaCl_2$ 0,238,
 $NaHCO_3$ 2,1 und Dextrose 2,09). Der spontan schlagende

1

rechte Vorhof wurde von anderen Geweben befreit und ein Seidenfaden (4-0) wurde an jedem Ende befestigt.

- 5 Der Vorhof wurde in einer 20 ml Muskelkammer aufgehängt, welche oxygenierte modifizierte Krebslösung enthielt, die bei 32 °C gehalten wurde. Die Vorhofkontraktionen wurden isometrisch mit einem Grass FT 0,03 Kraftübertragungsmesser aufgenommen und die Kontraktionskraft und -geschwindigkeit wurden mit einem Beckman
10 RP Dynograph aufgezeichnet.

- Eine bleibende Zugkraft von 1 g wurde an das Atrium angelegt, in diesem Zustand ließ man das Präparat
15 1 Stunde stehen. Danach wurde eine submaximale Konzentration von Histamin-dihydrochlorid ($3 \cdot 10^{-6}$ M) dem Bad zugesetzt und ausgewaschen, um das Gewebe zu präparieren. Dann wurde dem Bad Histamin kumulativ in $1/2 \log 10$ Intervallen zugesetzt, so daß man
20 Bad-Endkonzentrationen von $1 \cdot 10^{-1}$ bis 3×10^{-5} Mol erhielt. Die histamin-induzierte Zunahme an Schlägen der Herzkammer ließ man sich einpendeln, bevor die nächste Konzentration eingestellt wurde. Maximales Ansprechen erfolgte jedesmal bei einer Dosis von
25 3×10^{-5} M. Man wusch das Histamin mehrmal aus und ließ das Atrium auf den Kontrollwert zurückkehren. Dann wurde die Testverbindung in geeigneten molaren Konzentrationen zugegeben, und nach einer 30-minütigen Inkubierung wurde die Untersuchung des Ansprechens
30 auf die Histamin-Dosis wiederholt, wobei die höheren Konzentrationen nach Bedarf eingestellt wurden.

1

Die Dissoziationskonstanten (K_B) wurden aus den Schild-Kurven nach der Methode von Arunlakshana, O. und Schild, H.O. [Br. J. Pharmacol, 14, 48, (1959)] abgeleitet, wobei mindestens 3 Dosisseinheiten zugrundegelegt wurden. Parallelverschiebungen der Dosis-Ansprech-Kurven wurden erhalten, ohne das maximale Ansprechen bei den verwendeten Antagonist-Konzentrationen zu vermindern. Die Ergebnisse sind in Tabelle 2 gezeigt.

Tabelle 2

15 Aktivität an isolierten rechten Meerschweinchen-Atrien

Verbindung	N	K_B (μ Mol)	Wirksamkeits- verhältnis (Cimethidin = 1,0)
Cimethidin	20	0,41 (0,21-0,64) ⁺	1,0
Beispiel 1	12	0,003 (0,001 - 0,004)	137
Beispiel 4	11	0,004 (0,001 - 0,010)	102

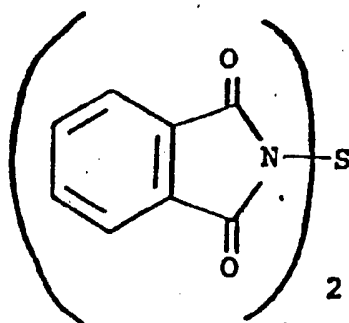
25

+ 95 % Vertrauensgrenze

30

Die Verbindungen der Formel I können auch durch Ringschluß einer Verbindung der Formel II mit N,N'-Thiobisphthalimid der Formel:

35



hergestellt werden.

Die Verwendung von N,N'-Thiobisphthalimid anstelle von S_2Cl_2 oder SCl_2 für den Ringschluß ergibt sowohl höhere als auch reinere Ausbeuten an Verbindungen der Formel I. Die so hergestellten rohen Produkte der Formel I sind normalerweise rein genug, um direkt kristalline Salze zu bilden, ohne daß vorher chromatographische Reinigung erforderlich ist.

Bei diesem Verfahren wird das als Ausgangsprodukt verwendete Diimidamid der Formel II mit einer etwa äquimolaren Menge N,N'-Thiobisphthalimid in einem anorganischen inerten Lösungsmittel, wie CH_2Cl_2 , umgesetzt. Vorzugsweise wird das Diimidamid in Form seines Trihydrochloridsalzes verwendet, in welchem Fall drei Moläquivalente eines Amins, wie Triäthylamin, der Reaktionsmischung zugegeben werden, um das Trihydrochloridsalz zu neutralisieren. Die Reaktion kann durchgeführt werden, indem man bei Raumtemperatur etwa 1 Stunde rührt um die Vollständigkeit der Umsetzung zu gewährleisten. Das Phthalimid, das aus der Reaktionsmischung ausfällt, wird dann mit einer starken Base extrahiert (z.B. 10 - 20 %-iger wäßriger KOH), und das organische Lösungsmittel wird getrocknet, abfiltriert und eingeengt, um das rohe Produkt der Verbindung der Formel I zu erhalten. Das N,N'-Thiobisphthalimid, welches erfindungsgemäß verwendet wird, ist eine bekannte Verbindung, die im Canadian Journal of Chemistry, 44, 2111-2113 (1966) oder wie nachstehend beschrieben, hergestellt werden kann.

1

5 Herstellung von N,N'-Thiobisphthalimid

Zu einer gekühlten Lösung (0°C) von 14,7 g (0,1 Mol) Phthalimid in 80 ml Dimethylformamid (DMF) gibt man tropfenweise 5,15 g (0,05 Mol) Schwefeldichlorid, 10 läßt die Mischung nach der Zugabe innerhalb von 4 Stunden auf 20°C erwärmen, sammelt den Feststoff und trocknet, wobei man 12,5 g der Titelverbindung als DMF-Solvat erhält, Fp. $301-315^{\circ}\text{C}$. Sowohl das IR- und das NMR-Spektrum sind in Übereinstimmung mit 15 der Struktur.

Analyse für $\text{C}_{16}\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_4\text{S}\cdot\text{C}_3\text{H}_7\text{NO}$:

	C	H	N	S
20 berechnet:	57,42	3,80	10,57	8,07 %
gefunden:	57,50	3,80	10,29	8,57 %

Das DMF-Solvat kann aus der Substanz durch Umkristallisation in Chloroform entfernt werden. Der Fp. des 25 DMF-freien Produktes beträgt $320 - 325^{\circ}\text{C}$. Im NMR-Spektrum war kein DMF mehr zu sehen.

Analyse für $\text{C}_{16}\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$:

	C	H	N	S
30 berechnet:	59,25	2,49	8,64	9,89 %
gefunden:	59,21	2,21	8,91	10,14 %

35

1

B e i s p i e l 1

5

3-Amino-4-[3-(3-piperidinomethylphenoxy)propylamino]-
1,2,5-thiadiazol

10

A. N-[3-(3-Piperidinomethylphenoxy)propyl]äthandiimid-
amid -trihydrochlorid

15

Man versetzt eine Suspension von 17,1 g (47,0 mMol)
3-Amino-4-[3-(3-piperidinomethylphenoxy)propylamino]-
1,2,5-thiadiazol-1-oxid [hergestellt gemäß der
veröffentlichten GB-Patentanmeldung 2 067 987]

20

in 450 ml Methanol mit 38 ml konzentrierter HCl,
rührt die erhaltene Lösung während 3 Stunden bei
Raumtemperatur, konzentriert die Lösung und ent-
fernt das Wasser azeotrop mit absolutem Äthanol,
wobei man farblose Kristalle erhält. Diese suspendiert
man in 200 ml absolutem Äthanol, filtriert und
trocknet im Vakuum, wobei man 16,6 g (82,6 %) der
Titelverbindung erhält, Fp. 205 bis 220 °C (zers.).
Umkristallisation aus 50 % Methanol/Äthylacetat
ergibt eine analytische Probe mit Fp. 206-216 °C (Zers.).

25

Analyse für $C_{17}H_{27}N_5O \cdot 3HCl$:

30

	C	H	N
berechnet:	47,84	7,08	16,41 %
gefunden:	47,56	7,18	16,75 %

35

1

5 B. 3-Amino-4-[3-(3-Piperidinomethylphenoxy)propylamino]-
1,2,5-thiadiazol

Man versetzt eine gerührte Suspension von 2,13 g
(5,0 mMol) N-[3-(3-Piperidinomethylphenoxy)propyl]-
äthandiimidamid-trihydrochlorid [hergestellt in
10 Stufe A] in 20 ml Dimethylformamid (DMF) mit
2,02 g (15,0 mMol) Schwefelmonochlorid, rührt
weitere 4 Stunden, gießt die erhaltene Mischung
vorsichtig in 200 ml Wasser und macht mit K_2CO_3
basisch. Dann extrahiert man mit 3 x 50 ml Methyl-
15 chlorid, trocknet über $MgSO_4$ und konzentriert,
wobei man 2,1 g eines dunklen gummiartigen Produktes
erhält. Man reinigt das Produkt mittels HPLC-Chroma-
tographie auf Silica, wobei man $CH_2Cl_2(100):2\text{-Propanol}$
(10): $NH_4OH(0,5)$ als mobile Phase verwendet. Die
20 geeigneten Fraktionen ergeben 0,89 g der Titel-
verbindung, aus der mit Fumarsäure in n-Propanol
0,76 g (21,4 %) der Titelverbindung als kristallines
Fumaratsalz erhalten werden, Fp. 187-187,5 °C.
Reinheit gemäß HPLC >99 %.

25

Analyse für $(C_{17}H_{25}N_5OS)_2 \cdot C_4H_4O_4$:

	C	H	N	S
berechnet:	56,27	6,71	17,27	7,90 %
30 gefunden:	56,09	6,36	16,98	8,08 %

Einen Teil des Fumarats suspendiert man in Wasser,
neutralisiert mit K_2CO_3 , extrahiert mit CH_2Cl_2 und
konzentriert mit CH_2Cl_2 und konzentriert die
35 CH_2Cl_2 -Phase, wobei die freie Base der Titelverbindung
auskristallisiert, Fp. 43-47 °C. Einen Teil der
freien Base überführt man in das Hydrochloridsalz,
Fp. 138-140 °C.

Analyse für $C_{17}H_{25}N_5OS \cdot HCl$:

	C	H	N	S
berechnet:	53,18	6,83	18,24	8,35 %
gefunden:	53,14	6,88	18,49	8,74 %

Beispiel 2

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

A. N-{2-[(5-Dimethylaminomethyl-2-furyl)methylthio]-äthyl}-äthandiimidamid-trihydrochloridhydrat

Eine Suspension von 6,59 g (20,0 mmol) 3-Amino-4-{2-[(5-dimethylaminomethyl-2-furyl)methylthio]-äthylamino}-1,2,5-thiadiazol-1-oxid [hergestellt gemäß der veröffentlichten GB-Patentanmeldung 2 067 987] in 200 ml Methanol erwärmt man langsam, um eine völlige Lösung zu erreichen. Dann versetzt man mit 13,3 ml konz. HCl, rührt weitere 2,4 Stunden bei Raumtemperatur, konzentriert die Lösung und verreibt den Rückstand mit 70 ml absolutem Äthanol. Die Kristalle werden abfiltriert und im Vakuum getrocknet, wobei man 4,3 g (52 %) der Titelverbindung erhält, Fp. 166-169 °C (Zers.).

Analyse für $C_{12}H_{21}N_5OS \cdot 3HCl \cdot H_2O$:

	C	H	N	S
berechnet:	35,08	6,38	17,05	7,80
gefunden:	34,85	6,24	17,45	7,97

1

5 B. 3-Amino-4-{2-[(5-Dimethylaminomethyl-2-furyl)-methylthio]äthylamino} -1,2,5-thiadiazol

10 Zu einer gerührten Suspension von 12,3 g (30,0 mMol) N- {2-[(5-Dimethylaminomethyl-2-furyl)methylthio]-äthyl} äthandiimidamid-trihydrochloridhydrat
[hergestellt in Stufe A] in 150 ml DMF gibt man
15 7,2 ml Schwefelmonochlorid (12,1g, 90 mMol),
rührt für weitere 4 Stunden bei Raumtemperatur,
entfernt etwa die Hälfte des DMF bei vermindertem
Druck, gießt die verbleibende schwarze Lösung
in 1 Liter Wasser, macht mit K_2CO_3 basisch und
extrahiert zuerst mit Äthylacetat und dann mit
Chloroform. Nach Trocknen über $MgSO_4$ filtriert man,
und konzentriert, wobei man 9,0 g eines schwarzen,
gummiartigen Produktes erhält, das das Produkt
20 enthält. Dies reinigt man mittels HPLC-Chromato-
graphie auf Silica, wobei man Äthylacetat(100):
2-Propanol(10)- NH_4OH (0,5) als mobile Phase
verwendet. Die geeigneten Fraktionen ergeben
1,24 g der Titelverbindung als gummiartiges
25 Produkt.

Die Behandlung von Teilen dieses Produktes mit
einer äquivalenten Menge 2 N HCl in Methanol
ergibt das Hydrochloridsalz der Titelverbindung.

30

Analyse für $C_{12}H_{19}N_5S_2O \cdot HCl$:

	C	H	N	S
berechnet:	41,18	5,76	20,02	18,33 %
35 gefunden: (korr. für 1,65 % H_2O)	40,54	5,70	19,39	18,44 %

1

Die Behandlung des Produktes mit einer äquivalenten
 5 Menge Cyclohexylsulfamidsäure in Aceton ergibt das
 Cyclohexylsulfamatsalz der Titelverbindung,
 Fp. 93-95°C.

Analyse für $C_{12}H_{19}N_5S_2O \cdot C_6H_{13}NO_3S$:

10

	C	H	N	S
berechnet:	43,88	6,55	17,06	19,53 %
gefunden:	43,77	6,17	17,21	19,58 %.

15

Beispiel 3

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

20

A. N-{2-[(5-Dimethylaminomethyl-4-methyl-2-thienyl)-
 methylthio]äthyl}äthandiimidamid-trihydrochlorid

25

Man versetzt eine gerührte Lösung von 17,9 g (50,0 mMol)
 3-Amino-4-{2-[(5-dimethylaminomethyl-4-methyl-2-
 thienyl)methylthio]äthylamino}-1,2,5-thiadiazol-
 1-oxid (hergestellt gemäß dem allgemeinen in der
 veröffentlichten GB-Patentanmeldung 2 067 987 be-
 schriebenen Verfahren) in 500 ml Methanol mit 33 ml
 30 konz. HCl, rührt für weitere 3 Stunden, konzentriert
 die Reaktionsmischung und entfernt überschüssiges
 Wasser durch azeotropes Einengen mit absolutem
 Äthanol, wobei man einen fast farblosen kristallinen
 Rückstand erhält. Man verreibt den Rückstand mit
 35 200 ml absolutem Äthanol bei 0 °C, filtriert und
 trocknet, wobei man 16,9 g (80 %) der Titelver-
 bindung erhält, F.P. 206 - 220 °C (Zers.) Umkristalli-

1

5 sation aus 50 % Methanol/Äthylacetat ergibt ein
Produkt mit Fp. 210-221 °C (Zers.).

Analyse für $C_{13}H_{23}N_5S_2 \cdot 3HCl$:

	C	H	N	S
10 berechnet:	36,92	6,20	16,56	15,17 %
gefunden:	36,76	6,33	16,97	15,54 %.

B. 3-Amino-4{2-[(5-dimethylaminomethyl-4-methyl-2-thienyl)-methylthio]äthylamino}-1,2,5-thiadiazol

15

Zu einer gerührten Suspension von 6,34 g (15,0 mMol) N-{2-[(5-Dimethylaminomethyl-4-methyl-2-thienyl)-methylthio]äthyl}äthandiimidamid-trihydrochlorid [hergestellt in Stufe A] in 60 ml DMF gibt man
20 6,1 g (45,0 mMol) Schwefelmonochlorid, rührt für 4 Stunden bei Raumtemperatur, gießt die Reaktionsmischung in 800 ml Wasser, macht mit K_2CO_3 basisch und extrahiert verschiedene Male mit 100 ml Methylenchlorid. Die Extrakte trocknet man über $MgSO_4$,
25 filtriert und konzentriert, wobei man 3,4 g eines schwarzen, gummiartigen Produktes erhält. Dies reinigt man durch präparative HPLC-Chromatographie auf Silica, wobei man $CH_2Cl_2(100):2-Propanol(10):NH_4OH(0,5)$ als mobile Phase verwendet.
30 Eine weitere Reinigung erreicht man durch zusätzliche HPLC-Chromatographie auf Silica, wobei man $CH_2Cl_2(100):CH_3OH(2,5):NH_4OH(0,5)$ als mobile Phase verwendet. Die geeigneten Fraktionen ergeben die Titelverbindung (Reinheit ~98 %). Die Behandlung
35 des Produktes mit einer äquivalenten Menge 2N HCl ergibt das Hydrochloridsalz der Titelverbindung.

1

Analyse für $C_{13}H_{21}N_5S_3 \cdot HCl$:

5

	C	H	N	S
berechnet:	41,09	5,84	18,43	25,32 %
gefunden: (korr. für 0,51 % H_2O)	40,78	5,63	18,31	25,44 %

10

Beispiel 4

15 3-Amino-4-[3-(3-pyrrolidinomethylphenoxy)propylamino]-
1,2,5-thiadiazol

A. N-[3-(3-Pyrrolidinomethylphenoxy)propyl]-äthandiimid-
amid-trihydrochlorid

20 Eine Suspension von 13,4 g (38,3 mmol) 3-Amino-4-
[3-(3-pyrrolidinomethylphenoxy)propylamino]-
1,2,5-thiadiazol-1-oxid [hergestellt gemäß der
veröffentlichten GB-Patentanmeldung 2 067 987] in
350 ml Methanol behandelt man mit 25,5 ml konz. HCl,
25 rührte die erhaltene Lösung 3 Stunden bei Raum-
temperatur, konzentriert die Lösung und entfernt
dann das Wasser azeotrop mit absolutem Äthanol,
wobei man das Produkt erhält. Den kristallinen
Rückstand verreibt man mit 150 ml absolutem Äthanol,
30 filtrierte und trocknet, wobei man 10,8 g der Titel-
verbindung erhält, Fp. 195-203 °C (zers.).

Analyse für $C_{16}H_{25}N_5O \cdot 3HCl$:

35

	C	H	N
berechnet:	46,55	6,84	16,92 %
gefunden:	46,55	6,93	16,93 %

1

5 B. 3-Amino-4-[3-(3-pyrrolidinomethylphenoxy)propylamino]-
1,2,5-thiadiazol

10 Eine gerührte Suspension von 8,25 g (20,0 mMol)
N-[3-(3-Pyrrolidinomethylphenoxy)propyl]äthandiimid-
amid-trihydrochlorid [hergestellt in Stufe A] in
80 ml DMF behandelt man mit 5,4 g (40,0 mMol)
Schwefelmonochlorid, rührt 3 Stunden unter Stickstoff-
atmosphäre und konzentriert die Reaktionsmischung,
wobei man ein dunkles, gummiartiges Produkt erhält,
das man in 500 ml Wasser suspendiert. Dann macht
15 man mit K_2CO_3 basisch, extrahiert mit 3 x 100 ml
Methylenchlorid, trocknet die Extrakte über $MgSO_4$,
filtriert und konzentriert, wobei man 7,5 g eines
dunklen gummiartigen Produktes erhält. Dies reinigt
man mittels apparativer HPLC-Chromatographie auf
20 Silica, wobei man $CH_2Cl_2(100):2\text{-Propanol}(5):NH_4OH(0,5)$
als mobile Phase verwendet. Die das gewünschte
Produkt enthaltenden Fraktionen vereinigt man und
konzentriert, wobei man 1,64 g (24,6 %) der ge-
reinigten Titelverbindung erhält. Die Behandlung
25 des Produktes in absolutem Äthanol mit einer äqui-
valenten Menge 2N HCl gibt das Hydrochloridsalz
der Titelverbindung (1,13 g), Fp. 138-140°C.

Analyse für $C_{16}H_{23}N_5OS \cdot HCl$:

30

	C	H	N	S
berechnet:	51,95	6,54	18,93	8,67 %
gefunden:	51,97	6,36	18,63	8,76 %

35

1

B e i s p i e l 5

5

Man wiederholt das in Beispiel 1, Stufen A und B beschriebene Verfahren, wobei man das dort verwendete 3-Amino-4-[3-(3-piperidinomethylphenoxy)propylamino]-1,2,5-thiadiazol-1-oxid durch eine äquimolare Menge

10 von:

- (a) 3-Amino-4-[3-(3-dimethylaminomethylphenoxy)propylamino]-1,2,5-thiadiazol-1-oxid,
- (b) 3-Amino-4-[3-(3-diäthylaminomethylphenoxy)propylamino]-1,2,5-thiadiazol-1-oxid,
- 15 (c) 3-Amino-4-{3-[3-(2-methylpyrrolidino)methylphenoxy]propylamino}-1,2,5-thiadiazol-1-oxid
- (d) 3-Amino-4-{3-[3-(3-methylpyrrolidino)methylphenoxy]propylamino}-1,2,5-thiadiazol-1-oxid,
- 20 (e) 3-Amino-4-{3-[3-(4-methylpiperidino)methylphenoxy]propylamino}-1,2,5-thiadiazol-1-oxid,
- (f) 3-Amino-4-[3-(3-morpholinomethylphenoxy)propylamino]-1,2,5-thiadiazol-1-oxid,
- (g) 3-Amino-4-{3-[3-(N-methylpiperazino)methylphenoxy]propylamino}-1,2,5-thiadiazol-1-oxid,
- 25 (h) 3-Amino-4-[3-(3-diallylaminomethylphenoxy)propylamino]-1,2,5-thiadiazol-1-oxid,
- (i) 3-Amino-4-[3-(3-hexamethyleniminomethylphenoxy)propylamino]-1,2,5-thiadiazol-1-oxid,
- 30 (j) 3-Amino-4-[3-(3-heptamethylen-iminomethylphenoxy)propylamino]-1,2,5-thiadiazol-1-oxid,
- (k) 3-Amino-4-{3-[3-(3-azabicyclo[3.2.2]non-3-yl)-methylphenoxy]propylamino}-1,2,5-thiadiazol-1-oxid
oder
- 35 (l) 3-Amino-4-{3-[3-(3-pyrrolino)methylphenoxy]propylamino}-1,2,5-thiadiazol-1-oxid

ersetzt. Dabei erhält man

1

- 5 (a) 3-Amino-4-[3-(3-dimethylaminomethylphenoxy)propyl-
amino]-1,2,5-thiadiazol,
(b) 3-Amino-4-[3-(3-diäthylaminomethylphenoxy)propylamino]-
1,2,5-thiadiazol,
(c) 3-Amino-4-{3-[3-(2-methylpyrrolidino)methylphenoxy]-
propylamino}-1,2,5-thiadiazol,
10 (d) 3-Amino-4-{3-[3-(3-methylpyrrolidino)methylphenoxy]-
propylamino}-1,2,5-thiadiazol,
(e) 3-Amino-4-{3-[3-(4-methylpiperidino)methylphenoxy]-
propylamino}-1,2,5-thiadiazol,
(f) 3-Amino-4-[3-(3-morpholinomethylphenoxy)propylamino]-
15 1,2,5-thiadiazol,
(g) 3-Amino-4-{3-[3-(N-methylpiperazino)methylphenoxy]-
propylamino}-1,2,5-thiadiazol,
(h) 3-Amino-4-[3-(3-diallylaminomethylphenoxy)propyl-
amino]-1,2,5-thiadiazol,
20 (i) 3-Amino-4-[3-(3-hexamethyleniminomethylphenoxy)propyl-
amino]-1,2,5-thiadiazol,
(j) 3-Amino-4-[3-(3-heptamethyleniminomethylphenoxy)-
propylamino]-1,2,5-thiadiazol,
(k) 3-Amino-4-{3-[3-(3-azabicyclo[3.2.2]non-3-yl)methyl-
25 phenoxy]propylamino}-1,2,5-thiadiazol
oder
(l) 3-Amino-4-{3-[3-(3-pyrrolino)methylphenoxy]propyl-
amino}-1,2,5-thiadiazol.

30

35

1

Beispiel 6

5

3-Amino-4-[3-(3-piperidinomethylphenoxy)propylamino]-
1,2,5-thiadiazol

10 Dies stellt eine Abänderung der Stufe B des Beispiels 1
dar, wobei man weniger Schwefelmonochlorid verwendet
und eine kürzere Reaktionszeit wählt.

Zu einer gerührten Suspension von 12,08 g (28,3 mMol)
N-[3-(3-Piperidinomethylphenoxy)propyl]äthandiimidamid-
15 trihydrochlorid in 120 ml DMF gibt man 7,64 g (56,6 mMol)
Schwefelmonochlorid, rührt die Mischung 3 Stunden unter
N₂ Atmosphäre und entfernt das DMF bei vermindertem
Druck, wobei man ein schwarzes, gummiartiges Produkt
erhält; dieses suspendiert man in Wasser, macht
20 mit K₂CO₃ basisch und extrahiert mit 3 x 100 ml CH₂Cl₂.
Die vereinigten Extrakte trocknet man über MgSO₄,
filtriert und konzentriert, wobei man ein schwarzes,
gummiartiges Produkt erhält. Dieses gummiartige Produkt
reinigt man mittels präparativer HPLC-Chromatographie
25 auf Silica, wobei man CH₂Cl₂(100):2-Propanol(5):NH₄OH(0,5)
als mobile Phase verwendet. Die geeigneten Fraktionen
ergeben 3,1 g der Titelverbindung als dunkles Öl, das
mit Fumarsäure in n-Propanol 2,66 g (23,2 %) der
Titelverbindung als kristallines Fumaratsalz ergibt,
30 Fp. 186-186,5 °C. Reinheit nach HPLC 99 %.

Analyse für (C₁₇H₂₅N₅OS)₂·C₄H₄O₄:

	C	H	N	S
35 berechnet:	56,27	6,71	17,27	7,90 %
gefunden:	56,27	6,96	17,31	7,98 %

1

Beispiel 7

5

3-Amino-4-[3-(3-piperidinomethylphenoxy)propylamino]-
1,2,5-thiadiazol

10

Dies stellt eine Abänderung der Stufe B des Beispiels
1 dar, wobei man Schwefeldichlorid anstelle von
Schwefelmonochlorid verwendet.

15

Zu einer gerührten Suspension von 854 mg (2 mMol)
N-[3-(3-Piperidinomethylphenoxy)propyl]äthandiimid-
amidtrihydrochlorid in 6 ml DMF in einem Eisbad gibt
man unter N₂ 206 mg (2 mMol) SCl₂ in 2 ml DMF zu, rührt
die erhaltene Mischung bei Raumtemperatur und
erhält die Titelverbindung.

20

Beispiel 8

3-Methylamino-4-[3-(3-piperidinomethylphenoxy)propyl-
amino]-1,2,5-thiadiazol

25

A. N-Methyl-N'-[3-(3-piperidinomethylphenoxy)propyl]-
äthandiimidamid-trihydrochlorid

30

Man versetzt eine Suspension von 4,13 g (10,9 mMol)
3-Methylamino-4-[3-(3-piperidinomethylphenoxy)-
propylamino]-1,2,5-thiadiazol-1-oxid [hergestellt
gemäß der veröffentlichten GB-Patentanmeldung
2 067 987] in 95 ml Methanol mit 7,2 ml konzentrierter
HCl, rührt 3 Stunden bei Raumtemperatur, konzentriert
die Lösung und verreibt den Rückstand mit Aceton.
Dann filtriert man und trocknet, wobei man 4,35 g
(90,4 %) des gewünschten Produktes erhält. Eine
Probe davon kristallisiert man aus wässrigem Isopropyl-

35

1

alkohol um, wobei man die Titelverbindung erhält,
5 Fp. 207 - 225 °C (Zers.).

Analyse für $C_{18}H_{29}N_5O \cdot 3HCl$:

	C	H	N
10 berechnet:	49,03	7,33	15,89 %
gefunden(korr. für 0,94 % H_2O)	49,37	7,35	15,71 %

B. 3-Methylamino-4-[3-(3-piperidinomethylphenoxy)-propyl-
amino]-1,2,5-thiadiazol

15

Eine Mischung von 3,74 g (8,47 mmol) N-Methyl-N'-
[3-(3-piperidinomethylphenoxy)propyl]-äthandiimid-
amid-trihydrochlorid [hergestellt in Stufe A],
34 ml CH_2Cl_2 und 3,5 ml Triäthylamin behandelt man
20 mit 3,36 g (8,46 mmol) N,N'-Thiobisphthalimid
(DMF-Solvat) und rührt 1 Stunde. Die Mischung wäscht
man dann mit 30 ml 10 %-iger KOH, trocknet ($MgSO_4$)
verdünnt mit Toluol und konzentriert, wobei man
3,6 g des Produktes erhält. Man reinigt dieses
25 Produkt durch "Flash"-Chromatographie auf 90 g
Silicagel (63-38 μm , (230 bis 400 mesh))
wobei man Äthylacetat-Methanol (95:5) als
Eluierungsmittel verwendet. Man erhält 1,9 g
(62 %) der Titelverbindung. Die Behandlung dieses
30 Produktes mit einer äquivalenten Menge wässriger
HCl in 1-Propanol ergibt das Hydrochloridsalz der
Titelverbindung, Fp. 163,5 bis 164,5 °C.

Analyse für $C_{18}H_{27}N_5OS \cdot HCl$:

35

	C	H	N	S	Cl
berechnet:	54,32	7,04	17,60	8,06	8,91 %
gefunden:	54,35	7,07	17,64	8,36	8,86 %

1

Beispiel 9

5

3-Benzylamino-4-[3-(3-piperidinomethylphenoxy)propyl-
amino]-1,2,5-Thiadiazol

10

A. N-Benzyl-N'-[3-(3-piperidinomethylphenoxy)propyl]-
äthandiimidamid-trihydrochlorid

15

Man versetzt eine Suspension von 5,14 g (11,3 mMol)
3-Benzylamino-4-[3-(3-piperidinomethylphenoxy)-
propylamino]-1,2,5-thiadiazol-1-oxyd [hergestellt
gemäß der veröffentlichten GB-Patentanmeldung
2 067 987] in 100 ml Methanol mit 7,5 ml konz.
HCl, rührt 3 Stunden bei Raumtemperatur,
konzentriert die Lösung und verreibt den Rückstand
mit Aceton. Dann filtriert man und trocknet, wobei
man 5,16 g (88 %) der Titelverbindung erhält,
Fp. 187-205 °C (Zers.)

20

Analyse für $C_{24}H_{33}N_5O \cdot 3HCl$:

25

	C	H	N	Cl
berechnet:	55,75	7,03	13,55	20,57 %
gefunden:	54,88	6,75	13,33	20,20 %

30

B. 3-Benzylamino-4-[3-(3-piperidinomethylphenoxy)-
propylamino]-1,2,5-thiadiazol

35

Man versetzt eine Mischung aus 4,73 g (9,16 mMol)
N-Benzyl-N'-[3-(3-piperidinomethylphenoxy)propyl]-
äthandiimidamid-trihydrochlorid [hergestellt in
Stufe A], 45 ml CH_2Cl_2 und 3,8 ml Triäthylamin
mit 3,64 g (9,16 mMol) N,N'-Thiobisphthalimid
(DMF-Solvat) und rührt eine Stunde. Dann wäscht man

1

5 die Mischung mit 44 ml 10 %-iger KOH, trocknet
(MgSO₄), filtriert, verdünnt mit Toluol und
konzentriert. Den Rückstand chromatographiert
man mittels "Flash"-Chromatography auf 110 g
Silicagel (63 - 38 µm, (230 - 400 mesh)),
wobei man Äthylacetat als Eluierungsmittel ver-
wendet. Man erhält 3,1 g (77 %) der Titelverbindung.
10 Die Behandlung dieses Produkts mit einer äquivalenten
Menge wäßriger HCl in 2-Propanol ergibt das Hydro-
chloridsalz der Titelverbindung, Fp. 138-141 °C.

15 Analyse C₂₄H₃₁N₅OS·HCl:

	C	H	N	S	Cl
berechnet:	60,80	6,80	14,77	6,76	7,48 %
gefunden:	60,53	6,64	14,99	6,91	7,47 %

20

Beispiel 10

3-Amino-4-[3-(3-piperidinomethylphenoxy)propylamino]-
1,2,5-thiadiazol

25

Dieses Beispiel stellt eine Abänderung der Stufe B
des Beispiels 1 dar, wobei man N,N'-Thiobisphthalimid
anstelle von Schwefelmonochlorid verwendet.

30

Eine Lösung von 27,3 g (64,0 mMol) N-[3-(3-Piperidino-
methylphenoxy)propyl]-äthandiimidamid-trihydrochlorid
[hergestellt in Beispiel 1, Stufe A], 250 ml CH₂Cl₂
und 26,6 ml (192, mMol) Triäthylamin behandelt man
portionsweise mit N,N'-Thiobisphthalimid (DMF-Solvat)

35

(25,4 g, 64,0 mMol), rührt eine Stunde bei Raum-
temperatur, wäscht die Mischung mit 120 ml KOH,
trocknet (auf MgSO₄) filtriert und konzentriert.

1

Dann nimmt man in 150 ml Toluol auf und konzentriert
5 wieder. Das Produkt nimmt man dann in 250 ml
1-Propanol und 10,7 ml 6N HCl auf, behandelt mit
Entfärbungskohle und filtriert durch Celite. Diese
Lösung engt man auf 100 ml ein, verdünnt mit 175 ml
trockenem 1-Propanol und bewahrt sie bei 0 °C auf,
10 wobei man 20,2 g (82,1 %) des kristallinen Hydro-
chloridsalzes der Titelverbindung erhält.,
Fp. 137-138 °C.

Analyse für $C_{17}H_{25}N_5OS \cdot HCl$:
15

	C	H	N	S
berechnet:	53,18	6,83	18,24	8,35 %
gefunden:	52,78	6,74	18,52	8,66 %

20

Beispiel 11

3-Amino-4-[3-(3-pyrrolidinomethylphenoxy)propylamino]-
1,2,5-thiadiazol

25

Dieses Beispiel stellt eine Abänderung des Beispiels
4, Stufe B dar, wobei man N,N'-Thiobisphthalimid
anstelle von Schwefelmonochlorid verwendet.

30

Eine Mischung aus 22,0 g (53,0 mmol) N-[3-(3-Pyrroli-
dinomethylphenoxy)propyl]-äthandiimidamid-trihydro-
chlorid [hergestellt in Beispiel 4, Stufe A], 200 ml
 CH_2Cl_2 und 22 ml Triäthylamin versetzt man mit
21,2 g (53,0 mmol) N,N'-Thiobisphthalimid (DMF-Solvat),
35 rührt 1 Stunde bei Raumtemperatur, wäscht die
Mischung mit 100 ml 20 %-iger KOH, trocknet ($MgSO_4$),
filtriert, verdünnt mit 100 ml Toluol und konzentriert.

1

Das Produkt behandelt man mit 1 Äquivalent wäßriger
5 HCl in 1-Propanol, wobei man 13,2 g (67 %) des
Hydrochloridsalzes der Titelverbindung erhält
Fp. 135-137 °C.

Analyse für $C_{16}H_{23}N_5OS \cdot HCl$:

10

	C	H	N	S
berechnet:	51,95	6,54	18,93	8,67 %
gefunden:	51,92	6,55	19,30	9,06 %

15

B e i s p i e l 12

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

20

A. N-{2-[(5-Dimethylaminomethyl-3-thienyl)methylthio]-
äthyl}-äthandiimidamid-trihydrochlorid

25

Eine Suspension von 7,8 g (22,6 mMol) 3-Amino-4-{2-
[(5-Dimethylaminomethyl-3-thienyl)methylthio]-
äthylamino}-1,2,5-Thiadiazol-1-oxid [hergestellt
gemäß der veröffentlichten GB-Patentanmeldung
2 067 987] in 150 ml Methanol versetzt man mit
115,0 ml konz. HCl, rührt 3 Stunden bei Raumtemperatur
und konzentriert dann die Lösung. Den Rückstand
verreibt man mit 1-Propanol, filtriert und trocknet,
wobei man 7,38 g (80 %) des Produkts erhält. Eine
Probe kristallisiert man aus Methanol-Aceton um,
wobei man die Titelverbindung erhält, Fp. 190-205 °C,
(Zers.).

35

1

Analyse $C_{12}N_{21}N_5S_2 \cdot 3HCl$:

5

	C	H	N
berechnet:	35,25	5,92	17,13 %
gefunden:	35,03	5,93	17,39 %

10 B. 3-Amino-4-{2-[(5-dimethylaminomethyl-3-thienyl)-methylthio]äthylamino}-1,2,5-thiadiazol

15 Eine Mischung aus 6,13 g (15,0 mMol) N-{2-[(5-Dimethylaminomethyl-3-thienyl)methylthio]äthyl}-
 äthandiimidamid-trihydrochlorid [hergestellt in
 Stufe A], 60 ml CH_2CO_2 und 6,3 ml Triäthylamin
 behandelt man mit 5,96 g (15,0 mMol) N,N'-Thio-
 bisphthalimid (DMF-Solvat), rührt 1 Stunde, wäscht
 20 die Mischung mit 100 ml 10 %-iger KOH, trocknet
 ($MgSO_4$), filtriert, verdünnt mit Toluol und konzen-
 triert, wobei man 5,1 g des Produktes erhält. Man
 behandelt das Produkt mit 0,5 Moläquivalenten
 Fumarsäure in 1-Propanol, wobei man das Fumarsäure-
 25 salz der Verbindung erhält, Fp. 141-143 °C.
 Das NMR-Spektrum in $DMSO-d_6$ zeigt die Anwesenheit
 von ungefähr 0,12 Molen 1-Propanol.

Analyse für $(C_{12}H_{19}N_5S_3)_2 \cdot C_4H_4O_4 \cdot 0,12C_3H_8O$:

30

	C	H	N	S
berechnet:	43,68	5,61	17,75	24,38 %
gefunden:	43,41	5,53	17,54	24,24 %

35

1

B e i s p i e l 13

5

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

10

A. N-{2-[(5-Piperidinomethyl-3-thienyl)methylthio]-
äthyl}-äthan-diimidamid-trihydrochlorid

15

Eine Suspension von 6,1 g (15,8 mMol) 3-Amino-4-
{2-[(5-piperidinomethyl-3-thienyl)methylthio]-
äthylamino}-1,2,5-thiadiazol-1-oxid [hergestellt
gemäß der veröffentlichten GB-Patentanmeldung
2 067 987] in 80 ml Methanol behandelt man mit
10,5 ml konz. HCl, rührt 3 Stunden bei Raumtemperatur
und konzentriert dann die Lösung. Den Rückstand
verreibt man mit 50 ml 1-Propanol, filtriert und
trocknet, wobei man 5,86 g (83 %) des Produktes
erhält. Eine Probe kristallisiert man aus Methanol/
Aceton um, wobei man die Titelverbindung erhält,
Fp. 201-214 °C (Zers.).

20

25

Analyse $C_{15}H_{25}N_5S_2 \cdot 3HCl$:

	C	H	N	S
berechnet:	40,13	6,29	15,60	14,29 %
gefunden:	39,97	6,47	15,28	14,63 %

30

B. 3-Amino-4-{2-[(5-piperidinomethyl-3-thienyl)methylthio]-
äthylamin}-1,2,5-thiadiazol

35

Eine Mischung aus 5,17 g (11,5 mMol) N-{2-[(5-
Piperidinomethyl-3-thienyl)-methylthio]äthyl}-
äthandimidamid-trihydrochlorid [hergestellt in Stufe A],

1

5 48 ml CH_2Cl_2 und 4,8 ml Triäthylamin versetzt man
mit 4,57 g (11,5 mMol) N,N'-Thiobisphthalimid
(DMF-Solvat), rührt 1 Stunde, wäscht die Mischung
mit 90 mlg 10 %-iger KOH, trocknet (MgSO_4), filtriert,
verdünnt mit Toluol und konzentriert, wobei man
10 4,5 g des Produktes erhält. Die Behandlung des
Produktes mit 1 Äquivalent Cyclohexylsulfamidsäure
in Methanol ergibt das Cyclohexylsulfamatsalz
der Titelverbindung, Fp. 142-143 °C.

Analyse für $\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{S}_3 \cdot \text{C}_6\text{H}_{13}\text{NO}_3\text{S}$:

15

	C	H	N	S
berechnet:	45,96	6,61	15,31	23,38 %
gefunden:	45,61	6,41	15,46	23,48

20

Beispiel 14

Man wiederholt die allgemeinen Verfahren des Beispiels 1,
Stufe A, und dann entweder des Beispiels 1, Stufe B,
25 oder des Beispiels 10, wobei man das dort verwendete
3-Amino-4-[3-(3-piperidinomethylphenoxy)propylamino]-
1,2,5-thiadiazol-1-oxid ersetzt durch eine äquimolare Menge
an:

(a) 3-Äthylamino-4-[3-(3-piperidinomethylphenoxy)propyl-
30 amino]-1,2,5-thiadiazol-1-oxid,

35

1

- (b) 3-Allylamino-4-[3-(3-piperidinomethylphenoxy)-
propylamino]-1,2,5-Thiadiazol-1-oxid,
- 5 (c) 3-(2-Propynyl)-4-[3-(3-piperidinomethylphenoxy)-
propylamino]-1,2,5-thiadiazol-1-oxid,
- (d) 3-(3-Pyridylmethylamino)-4-[3-(3-piperidinomethyl-
phenoxy)propylamino]-1,2,5-thiadiazol-1-oxid,
- (e) 3-(6-Methyl-3-pyridyl)methylamino-4-[3-(3-piperidino-
10 methylphenoxy)propylamino]-1,2,5-thiadiazol-1-oxid
oder
- (f) 3-(3,4-Methylenedioxybenzylamino)-4-[3-(3-piperidino-
methylphenoxy)propylamino]-1,2,5-thiadiazol-1-oxid

15 so erhält man

- (a) 3-Äthylamino-4-[3-(3-piperidinomethylphenoxy)-
propylamino]-1,2,5-thiadiazol,
- (b) 3-Allylamino-4-[3-(3-piperidinomethylphenoxy)propyl-
20 amino]-1,2,5-thiadiazol,
- (c) 3-(2-Propynyl)-4-[3-(3-piperidinomethylphenoxy)-
propylamino]-1,2,5-thiadiazol,
- (d) 3-(3-Pyridylmethylamino)-4-[3-(3-piperidinomethyl-
phenoxy)-propylamino]-1,2,5-thiadiazol,
- 25 (e) 3-(6-Methyl-3-pyridyl)methylamino-4-[3-(3-piperidino-
methylphenoxy)propylamino]-1,2,5-thiadiazol
oder
- (f) 3-(3,4-Methylenedioxybenzylamino)-4-[3-(3-piperidino-
methylphenoxy)propylamino]-1,2,5-thiadiazol.

30

35

1

Beispiel 15

5

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

10

A. 3-Amino-4-[3-(6-piperidinomethyl-2-pyridyloxy)-
propylamino]-1,2,5-thiadiazol-1-oxid

15

Eine Lösung von 4,65 g (18,6 mMol) 3-(6-Pyridino-
methyl-2-pyridyloxy)-propylamin [hergestellt gemäß
der veröffentlichten GB-Patentanmeldung 2 098 988]
in 50 ml Methanol setzt man mit 2,74 g (18,6 mMol)
3-Amino-4-methoxy-1,2,5-thiadiazol-1-oxid gemäß
dem in der veröffentlichten GB-Patentanmeldung
2 067 987 beschriebenen Verfahren um, wobei man
eine Lösung erhält, die 3-Amino-4-[3-(6-piperidino-
methyl-2-pyridyloxy)propylamino]-1,2,5-thiadiazol-
1-oxid enthält. Eine gereinigte Probe schmilzt bei
145 bis 147 °C.

20

B. N-[3-(6-Piperidinomethyl-2-pyridyloxy)propyl]äthan-
diimidamid-trihydrochlorid

25

Eine methanolische Lösung eines in Stufe A herge-
stellten Produktes verdünnt man auf 100 ml, gibt
dann 12,4 ml konz. HCl hinzu, rührt die Lösung
18 Stunden bei Raumtemperatur, konzentriert und
löst den Rückstand in 80 ml Wasser. Dann extra-
hiert man zweimal mit CH₂Cl₂, konzentriert die
wäßrige Phase, behandelt mit n-Propanol und
konzentriert unter hohem Vakuum, wobei man die
Titelverbindung als Schaum erhält.

35

1
C. 3-Amino-4-[3-(6-piperidinomethyl-2-pyridyloxy)-
5 propylamino]-1,2,5-thiadiazol

Eine Mischung des in Stufe B hergestellten Roh-
produktes in 80 ml CH_2Cl_2 , die 7,69 ml Triäthylamin
enthält, behandelt man mit 7,35 g (18,5 mMol)
10 N,N'-Thiobisphthalimid (DMF-Solvat), rührt 1 Stunde
bei Raumtemperatur, wäscht die Mischung mit
50 ml 4N NaOH, Wasser, gesättigter wäßriger NaCl-
Lösung, trocknet (Na_2SO_4), filtriert und verdampft
unter vermindertem Druck, wobei man das Rohprodukt
15 erhält. Man reinigt das Produkt mittels Flash-
Chromatographie auf 100 g Silicagel (63-38 μm
(32 - 400 mesh)), wobei man Äthylacetat/Methanol
(95:5) als Eluierungsmittel verwendet. Man erhält
3,63 g der Titelverbindung als viskoses Öl. Die
20 Behandlung des Produktes mit einem Äquivalent
Cyclohexylsulfamidsäure in Aceton ergibt das
Cyclohexylsulfamatsalz der Titelverbindung,
Fp. 125,5 - 131 °C.

25 Analyse für $\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{N}_6\text{O}_5 \cdot \text{C}_6\text{H}_{13}\text{NO}_3\text{S}$:

	C	H	N	S
berechnet:	50,07	7,07	18,58	12,15 %
gefunden:	50,02	7,03	18,54	12,14 %

30 B e i s p i e l 16

35 3-Amino-4-[3-(6-dimethylaminomethyl-2-pyridyloxy)propyl-
amino]-1,2,5-Thiadiazol

Durch Umsetzen einer methanolischen Lösung von
3-(6-Dimethylaminomethyl-2-pyridyloxy)propylamin.

1

hergestellt gemäß der veröffentlichten GB-Patentan-
5 meldung 2 098 988] mit 3-Amino-4-methoxy-1,2,5-thia-
diazol-1-oxid gemäß dem in der GB-Patentanmeldung
2 067 987 allgemeinen Verfahren und durch Umsetzen
des erhaltenen 3-Amino-4-[3-(6-piperidinomethyl-
2-pyridyloxy)propylamino]-1,2,5-thiadiazol-1-oxid
10 nacheinander gemäß dem allgemeinen Verfahren be-
schrieben im Beispiel 1,, Stufe A und dann entweder
gemäß Beispiel 1, Stufe B oder gemäß Beispiel C
erhält man die Titelverbindung.

15

Beispiel 17

3-Amino-4-{2-[(6-dimethylaminomethyl-2-pyridyl)methylthio]-
äthylamino}-1,2,5-thiadiazol

20

Wenn man eine Suspension von 3-Amino-4-{2-[(6-dimethyl-
aminomethyl-2-pyridyl)methylthio]äthylamino}-1,2,5-
thiadiazol-1-oxid [hergestellt gemäß der veröffent-
lichten GB-Patentanmeldung 2 067 987] nacheinander
25 umsetzt gemäß den Verfahren des Beispiels 1, Stufe A
und dann entweder gemäß Beispiel 1, Stufe B oder
gemäß Beispiel 10, dann erhält man die Titelverbindung.

30 Beispiel 18

3-Amino-4-{2-[(6-piperidinomethyl-2-pyridyl)methylthio]-
äthylamino}-1,2,5-thiadiazol

35

Wenn man eine Suspension von 3-Amino-4-{2-[(6-piperidino-
methyl-2-pyridyl)methylthio]äthylamino}-1,2,5-thiadiazol-
1-oxid [hergestellt gemäß der veröffentlichten

1

GB-Patentanmeldung 2 067 987] nacheinander umsetzt
5 gemäß den Verfahren des Beispiels 1, Stufe A und dann
entweder gemäß Beispiel 1, Stufe B oder gemäß Beispiel
10, erhält man die Titelverbindung.

10 B e i s p i e l 19

Man wiederholt das allgemeine Verfahren des Beispiels
1, Stufe A und dann entweder das Verfahren des
Beispiels 1, Stufe B oder des Beispiels 10, wobei
15 man das dort verwendete 3-Amino-4-[3-(3-piperidino-
methylphenoxy)propylamino]-1,2,5-thiadiazol-1-oxid
ersetzt durch eine äquimolare Menge an:

- 20 (a) 3-Amino-4-[3-(3-piperidinomethylthiophenoxy)propyl-
amino]-1,2,5-thiadiazol-1-oxid,
- (b) 3-Amino-4-[3-(3-Dimethylaminomethylthiophenoxy)-
propylamino]-1,2,5-thiadiazol-1-oxid,
- (c) 3-Amino-4-[3-(3-pyrrolidinomethylthiophenoxy)-
propylamino]-1,2,5-thiadiazol-1-oxid,
- 25 (d) 3-Amino-4-[3-(4-dimethylaminomethyl-2-pyridyloxy)-
propylamino]-1,2,5-thiadiazol-1-oxid,
- (e) 3-Amino-4-[3-(5-dimethylaminomethyl-3-thienyloxy)-
propylamino]-1,2,5-thiadiazol-1-oxid,
- (f) 3-Amino-4-[3-(5-piperidinomethyl-3-thienyloxy)-
propylamino]-1,2,5-thiadiazol-1-oxid,
- 30 (g) 3-Amino-4-{2-[(4-dimethylaminomethyl-2-pyridyl)-
methylthio]äthylamino}-1,2,5-thiadiazol-1-oxid
oder
- (h) 3-Amino-4-{2-[(4-piperidinomethyl-2-pyridyl)-
methylthio]äthylamino}-1,2,5-thiadiazol-1-oxid.
- 35

1 Dabei erhält man:

- (a) 3-Amino-4-[3-(3-piperidinomethylthiophenoxy)-
propylamino]-1,2,5-thiadiazol,
- 5 (b) 3-Amino-4-[3-(3-dimethylaminomethylthiophenoxy)-
propylamino]-1,2,5-thiadiazol,
- (c) 3-Amino-4-[3-(3-pyrrolidinomethylthiophenoxy)-
propylamino]-1,2,5-thiadiazol,
- (d) 3-Amino-4-[3-(4-dimethylaminomethyl-2-pyridyloxy)-
10 propylamino]-1,2,5-thiadiazol,
- (e) 3-Amino-4-[3-(5-dimethylaminomethyl-3-thienyloxy)-
propylamino]-1,2,5-thiadiazol,
- (f) 3-Amino-4-[3-(5-piperidinomethyl-3-thienyloxy)-
propylamino]-1,2,5-thiadiazol,
- 15 (g) 3-Amino-4-{2-[(4-dimethylaminomethyl-2-pyridyl)-
methylthio]-äthylamino}-1,2,5-thiadiazol
oder
- (h) 3-Amino-4-{2-[(4-piperidinomethyl-2-pyridyl)-
methylthio]-äthylamino}-1,2,5-thiadiazol.

20

Die oben erwähnten Ausgangsmaterialien stellt man
gemäß den in der veröffentlichten GB-Patentanmeldung
2 067 987 beschriebenen allgemeinen Verfahren her.

Die Vorläuferverbindungen der Ausgangsmaterialien
25 stellt man gemäß den Verfahren und den analogen
Allgemeinverfahren dar, die in den GB-Patentanmeldungen
2 067 987, 2 098 988, 2 063 875 und in der veröffent-
lichten Europäischen Patentanmeldung Nr. 49 173
beschrieben sind.

30

35

1

Beispiel 20

5

3-Amino-4-[3-(4-piperidinomethyl-2-pyridyloxy)propyl-
amino]-1,2,5-thiadiazol

10

A. 3-(4-Piperidinomethyl-2-pyridyloxy)propylamin

15

Folgt man dem in der GB-Patentanmeldung 2 098 988
beschriebenen allgemeinen Verfahren zur Herstellung
von 3-(6-Piperidinomethyl-2-pyridyloxy)propylamin,
wobei man das dort verwendete 2-Chlor-6-methyl-
pyridin ersetzte durch 2-Brom-4-methylpyridin,
dann erhält man die Titelverbindung als ein Öl.

Analyse für $C_{14}H_{23}N_3O$:

20

	C	H	N
berechnet:	67,44	9,30	16,85 %
gefunden:	67,54	8,98	16,55 %

25

B. 3-Amino-4-[3-(4-piperidinomethyl-2-pyridyloxy)propyl-
amino]-1,2,5-thiadiazol-1-oxid

30

Eine Lösung des Produktes aus der Stufe A (6,5 g,
26,0 mmol) in 90 ml Methanol setzt man mit 3,84 g
(26,0 mmol) 3-Amino-4-methoxy-1,2,5-thiadiazol-
1-oxid gemäß den in der GB-Patentanmeldung
2 067 987 beschriebenen allgemeinen Verfahren um,
wobei man 6,33 g eines Produktes erhält.

35

Umkristallisation aus Methanol/Acetonitril ergibt
die Titelverbindung, Fp. 154-158 °C.

Analyse für $C_{16}H_{24}N_6OS$:

	C	H	N	S
gerechnet:	52,73	6,64	23,06	8,80 %
gefunden:	52,72	6,30	23,32	8,74 %

1 C. N-[3-(4-Piperidonomethyl-2-pyridyloxy)propyl]-äthan-
diimidamid-trihydrochlorid

5 Das Produkt der Stufe B (5,0 g, 13,7 mMol) löst man
in 80 ml Methanol, behandelt mit 9,1 ml konz. HCl,
rührt 4,5 Stunden bei Raumtemperatur und engt dann
unter vermindertem Druck die Lösung zur Trockne ein,
wobei man die Titelverbindung erhält.

10 D. 3-Amino-4-[3-(4-piperidinomethyl-2-pyridyloxy)-
propylamino]-1,2,5-thiadiazol

15 Eine Mischung des in Stufe C erhaltenen Produkts
in 50 ml CH_2Cl_2 und 5,7 ml Triäthylamin behandelt
man mit 5,44 g (13,7 mMol) N,N'-Thiobisphthalimid
(DMF-Solvat), rührt 1 Stunde bei Raumtemperatur,
wäscht dann die Mischung mit 40 ml 4N NaOH, Wasser,
gesättigter wäßriger NaCl-Lösung, trocknet (Na_2SO_4),
20 filtriert und engt unter vermindertem Druck ein,
wobei man das Rohprodukt erhält. Das Produkt reinigt
man durch "Flash"-Chromatographie auf 90 g Silicagel
(63 bis 38 μm (32 bis 400 mesh)), wobei man Äthyl-
acetat/Methanol (96:4) als Eluierungsmittel ver-
wendet. Dabei erhält man 3,44 g der Titelverbindung
25 als viskoses Öl. Die Behandlung des Produktes mit
einem Äquivalent Cyclohexylsulfamidsäure in Aceton
ergibt das Cyclohexylsulfamat der Titelverbindung
Fp. 124,5 - 126 °C.

30 Analyse für $\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{N}_6\text{O}_5\cdot\text{C}_6\text{H}_{13}\text{NO}_3\text{S}$:

	C	H	N	S
berechnet:	50,07	7,07	18,58	12,15 %
35 gefunden:	50,47	7,12	18,33	11,87 %

1

B e i s p i e l 21

5 3-Amino-4-{3-[3-(1,2,3,6-tetrahydro-1-pyridyl)methyl-
phenoxy]propylamino}-1,2,5-thiadiazol

Man wiederholt das allgemeine Verfahren des Beispiels
15, wobei man das dort verwendete 3-(6-Piperidinomethyl-
10 2-pyridyloxy)propylamin ersetzt durch eine äquivalente
Menge an 3-[3-(1,2,3,6-Tetrahydro-1-pyridyl)methyl-
phenoxy]propylamin. Dabei erhält man 2,31 g des
Produktes. Umkristallisation aus Toluol ergibt die
Titelverbindung, Fp. 99,5 - 104 °C.

15

Analyse für $C_{17}H_{33}N_5OS$:

	C	H	N	S
berechnet:	59,10	6,71	20,27	9,28 %
20 gefunden (korr. für 2,19 % H_2O)	58,78	6,71	19,90	9,26 %.

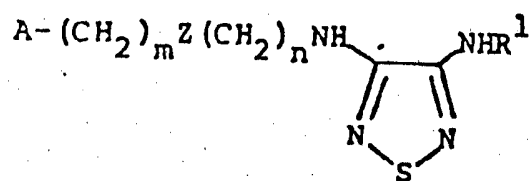
25

30

35

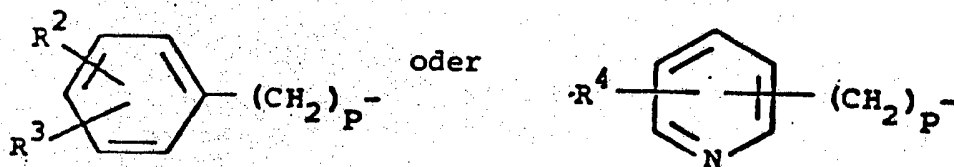
Erfindungsanspruch

Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I:



I

worin R^1 für Wasserstoff, (niedrig)Alkyl, 2-Fluor-äthyl, 2,2,2-Trifluoroäthyl, Allyl, Propargyl,



steht, worin p für 1 oder 2 steht, R^2 und R^3 jeweils unabhängig voneinander Wasserstoff, (niedrig)Alkyl, (niedrig)Alkoxy oder Halogen bedeuten, und wenn R^2 für Wasserstoff steht, R^3 auch Trifluormethyl sein kann, oder R^2 und R^3 zusammengekommen Methylendioxy bedeuten, und R^4 für Wasserstoff, (niedrig)Alkyl oder (niedrig)Alkoxy steht;

1

m eine ganze Zahl von 0 bis einschließlich 2 ist;

n eine ganze Zahl von 2 bis einschließlich 5 ist;

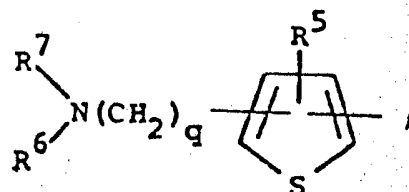
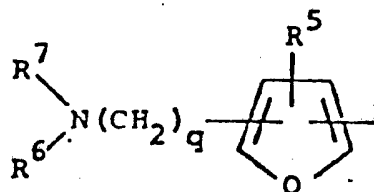
Z für Sauerstoff, Schwefel oder Methylen steht;

5

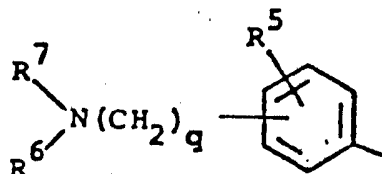
und

A die folgenden Bedeutungen besitzt:

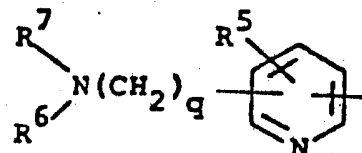
10



15



oder



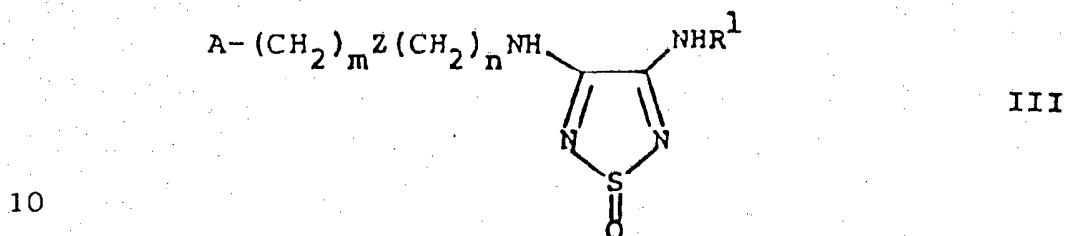
20

worin R^5 für Wasserstoff, (niedrig)Alkyl oder (niedrig)Alkoxy steht, q eine ganze Zahl von 1 bis einschließlich 4 bedeutet und R^6 und R^7 jeweils unabhängig voneinander (niedrig)Alkyl, (niedrig)-Alkoxy(niedrig)alkyl, worin der (niedrig)Alkoxyrest mindestens 2 Kohlenstoffatome vom Stickstoffatom entfernt ist, oder Phenyl(niedrig)alkyl sind, oder wenn R^6 für Wasserstoff steht, R^7 auch Cyclo(niedrig)alkyl sein kann, oder R^6 und R^7 , zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, Pyrrolidino, Methylpyrrolidino, Dimethylpyrrolidino, Morpholino, Thiomorpholino, Piperidino, Methylpiperidino, Dimethylpiperidino, N-Methylpiperazino, 1,2,3,6-Tetrahydropyridyl, Homopiperidino, Heptamethylenimino, Octamethylenimino, 3-Azabicyclo[3.2.2]non-3-yl oder 3-Pyrrolino bilden können; oder nicht-toxische, pharmazeutisch verträgliche Salze, Hydrate oder Solvate davon,

35

1

geennzeichnet dadurch, daß man, vorzugsweise
in einem inerten Lösungsmittel und bei Raumtemperatur,
5 eine Verbindung der allgemeinen Formel III:



worin R^1 , A und Z sowie m und n die oben angegebenen
Bedeutungen besitzen,

15 mit einer starken anorganischen Säure, vorzugsweise
Chlorwasserstoffsäure, zu einer Verbindung der allge-
meinen Formel II, umsetzt,

oder,

20

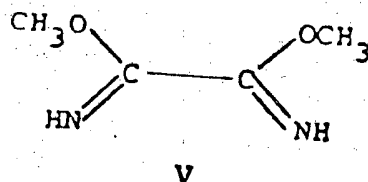
daß man eine Verbindung der allgemeinen Formel IV:



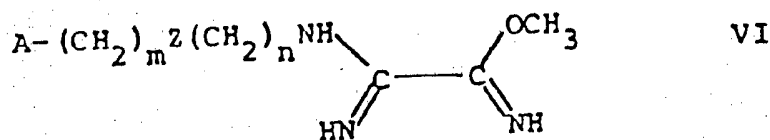
worin A und Z sowie m und n die oben angegebenen
Bedeutungen besitzen, mit einer Verbindung der
allgemeinen Formel V:

30

35



zu einer Verbindung der allgemeinen Formel VI:



umsetzt und dann die erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel VI mit einer Verbindung der allgemeinen Formel R^1NH_2 ,

worin R^1 die oben angegebenen Bedeutungen besitzt, zu einer Verbindung der allgemeinen Formel II umsetzt, und

daß man die erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel II:



worin R^1 , A, Z, m und n die oben angegebenen Bedeutungen besitzen, vorzugsweise bei einer Temperatur von ungefähr 0° bis ungefähr 50°C und vorzugsweise in einem reaktionsinerten organischen Lösungsmittel mit mindestens einem molaren Äquivalent, vorzugsweise einem molaren Überschuß und insbesondere bevorzugt einem molaren Überschuß von 2 bis 3 Molen,

1

Schwefelmonochlorid, Schwefeldichlorid oder einem
chemischen Äquivalent davon, vorzugsweise Schwefel-
5 monochlorid, zu einer Verbindung der allgemeinen
Formel I umgesetzt.

10

15

20

25

30

35