



Ausschliessungspatent

Erteilt gemaeß § 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 veroeffentlicht

(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-TIADIAZOLVERBINDUNGEN

(57) Verfahren zur Herstellung neuer Histamin-H₂-Rezeptor Antagonisten sowie von Zwischenprodukten zu deren Herstellung. Nach dem erfindungsgemäßen Verfahren können substituierte Äthandiiimidamid-Zwischenprodukte der allgemeinen Formel II hergestellt werden. Aus diesen Zwischenprodukten können nach dem erfindungsgemäßen 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

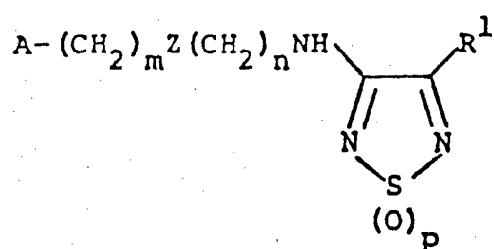
30

35

1. Charakteristik der bekannten technischen Lösungen

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

10



15

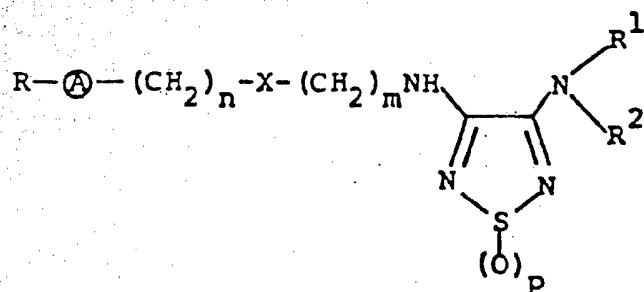
und Verfahren zu ihrer Herstellung, wobei die Reste
A, m, Z, n und R¹ den in der vorliegenden Anmeldung
offenbarten und beanspruchten Resten ähnlich sind.
Jedoch sind die dort beschriebenen
20 Verbindungen 1-Oxide oder 1,1-Dioxide (p steht für
1 oder 2), und die erfindungsgemäßen Verbindungen
können 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:

30

35

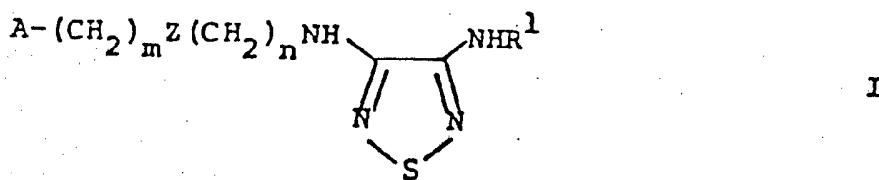


und Verfahren zu deren Herstellung, wobei die Reste R, A, n, x, m, R¹ und R² den entsprechenden Substituenten der hier beschriebenen und beanspruchten Verbindungen ähnlich sind. Jedoch sind die dort beschriebenen Verbindungen auch 1-Oxide oder 1,1-Dioxide (p = 1 oder 2) und die Verbindungen der vorliegenden 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 erfindungsgemäßigen 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 erfindungsgemäßigen Verbindungen zu erhalten.

Ziel der Erfindung

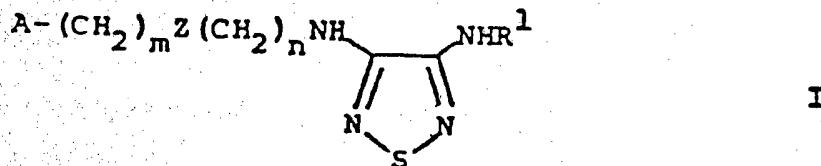
Ziel der Erfindung ist die Entwicklung eines neuen Verfahrens zur Herstellung von 3-(Amino- oder substituierte Amino)-4-(substituierte Amino)-1,2,5-thiadiazolen der allgemeinen Formel I:



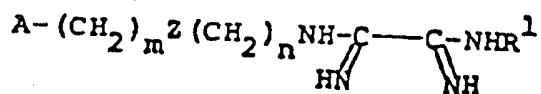
worin A, m, Z, n und R¹ die nachstehend angegebenen Bedeutungen besitzen, sowie von deren nicht-toxischen pharmazeutisch verträglichen Salzen, Hydraten und Solvaten.

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:

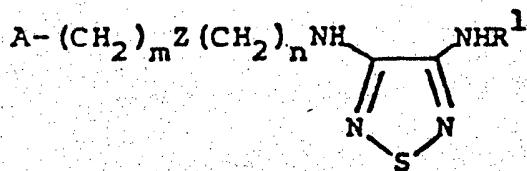


II

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-H₂-Rezeptor-Antagonisten, welche die Magensäuresekretion inhibieren und brauchbar sind bei der Behandlung von peptischem Ulcus und anderen pathologischen Hypersekretionen.

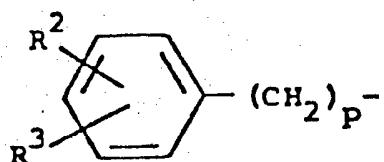
Die vorliegende Erfindung betrifft somit ein Verfahren zur Herstellung von Histamin-H₂-Rezeptor-Antagonisten der Formel I:



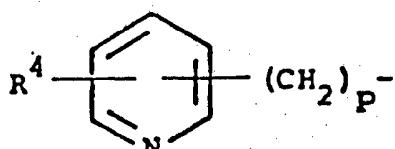
I

worin

R¹ für ein Wasserstoffatom, (niedrig)Alkyl, 2-Fluroäthyl, 2,2,2-Trifluoroäthyl, Allyl, Propargyl,



oder



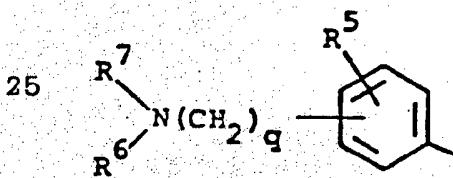
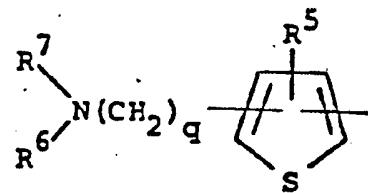
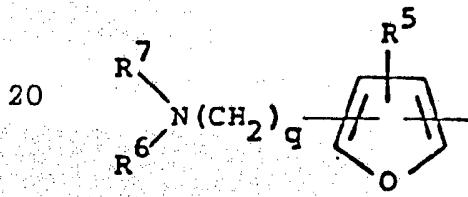
steht,

1

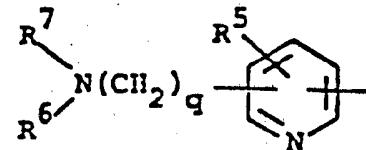
worin p für 1 oder 2 steht, R² und R³ unabhängig
voneinander ein Wasserstoffatom, (niedrig)Alkyl,
(niedrig)Alkoxy oder ein Halogenatom bedeuten,
und, wenn R² für ein Wasserstoffatom steht, R³ Tri-
fluormethyl bedeuten kann, oder R² und R³ zusammen
Methylendioxy bedeuten können und R⁴ ein Wasserstoff-
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



oder



steht,

5 R⁵ ein Wasserstoffatom, (niedrig)Alkyl oder (niedrig)-
30 Alkoxy ist; q eine ganze Zahl von 1 bis ein-
schließlich 4 bedeutet und R⁶ und R⁷ 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 R⁶ für ein Wasserstoffatom steht, R⁷ auch

1

5 Cyclo(niedrig)alkyl bedeuten kann, oder R⁶ und R⁷ zusammen mit den Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, Pyrrolidino, Methylpyrrolidino, Dimethylpyrrolidono, Morpholino, Thiomorpholino, Piperidino, Methylpiperidino, Dimethylpiperidino, N-Methylpiperazino, 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 Isomeren 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 Kohlenstoffatome enthält. Die Bezeichnung "(niedrig)Alkoxy" steht für eine geradkettige oder verzweigte Alkoxygruppe, welche 1 bis 4 Kohlenstoffatome umfaßt. "Cyclo(niedrig)alkoxy" steht für eine Cycloalkylgruppe, welche 3 bis 6 Kohlenstoffatome enthält.
30 Die Bezeichnung "nicht-toxische pharmazeutisch verträgliche Salze" bedeutet Säureadditionssalze, welche mit Säuren, z.B. Chlorwasserstoff-, Bromwasserstoff-, Salpeter-, Schwefelsäure-, Essigsäure-, Propionsäure-, Fumarsäure-
35 Methansulfonsäure-, Maleinsäure, Weinsäure-, Citronensäure, Laevulinsäure, Benzoesäure, Bernsteinsäure und dergleichen gebildet werden.

1

In den Verbindungen der Formel I steht R¹ vorzugsweise für ein Wasserstoffatom oder (niedrig)Alkyl, noch bevorzugter für eine Wasserstoffatom oder Methyl und am bevorzugtesten für ein Wasserstoffatom. Der Substituent A ist vorzugsweise der substituierte Phenylrest, der substituierte Furylrest oder substituierte 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 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. R⁵ ist bevorzugt ein Wasserstoffatom oder Methyl und am bevorzugtesten ein Wasserstoffatom. Vorzugsweise steht q für 1. R⁶ und R⁷ sind vorzugsweise (niedrig)Alkyl, oder zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, Pyrrolidino oder Piperidino.

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

30

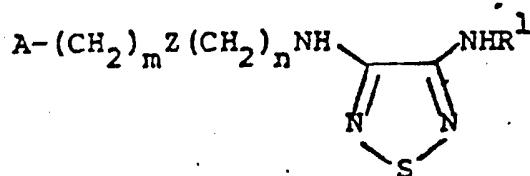
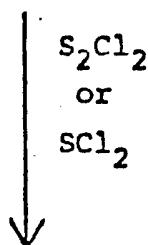
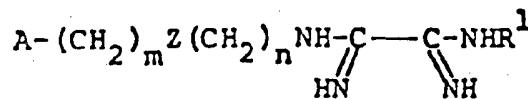
35

1

5

10

15



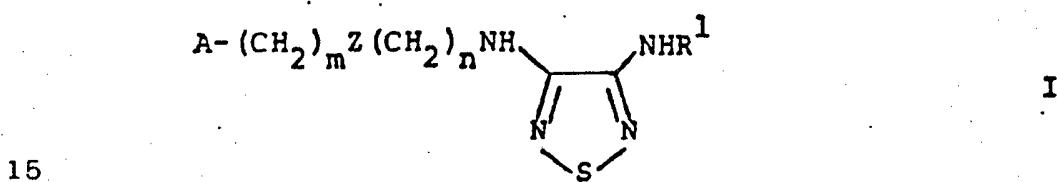
worin A, m, z, n und R¹ die oben angegebenen Bedeutungen besitzen. Mindestens 1 Mol S₂Cl₂ oder SCl₂ sollten pro Mol Verbindung II verwendet werden; vorzugsweise verwendet man einen Überschuß an S₂Cl₂ oder SCl₂, z.B. etwa 2 bis 3 Mol S₂Cl₂ oder SCl₂ pro Mol an Verbindung II. Es wurde gefunden, daß SCl₂ oft ein höheres 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

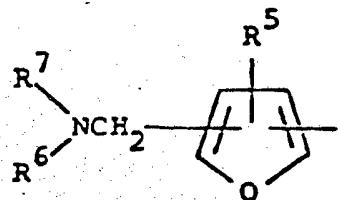
werden, vorzugsweise einer Mischung aus einem
5 inerten organischen Lösungsmittel und Dimethylformamid.
Am bevorzugtesten wird die Reaktion in Dimethylformamid
durchgeführt.

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

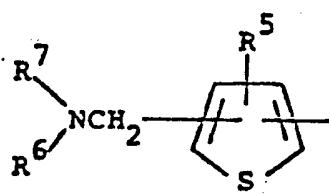


worin R^1 für ein Wasserstoffatom oder (niedrig)Alkyl
steht, m Null oder 1 ist und n für 2 oder 3 steht,
Z ein Sauerstoffatom ist und A für

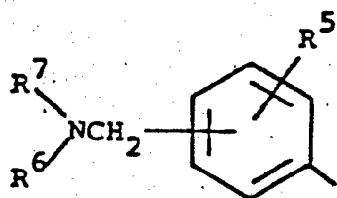
20



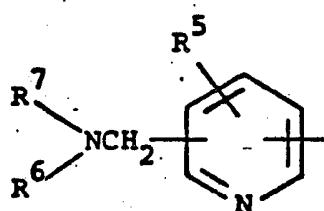
25



30



oder



35

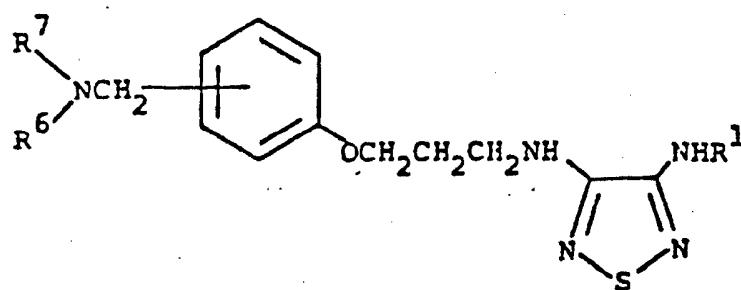
steht, worin R^5 ein Wasserstoffatom oder Methyl
bedeutet, und R^6 und R^7 jeweils unabhängig voneinander
Methyl oder Äthyl bedeuten, oder zusammen mit dem
Stickstoffatom, an das sie gebunden sind,
einen Pyrrolidino- oder Piperidinoring bilden.

1

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

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

10



Ia

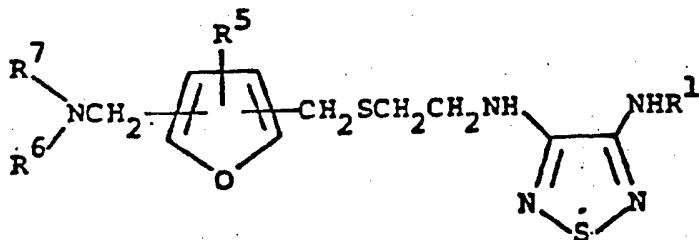
15

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

25

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

30



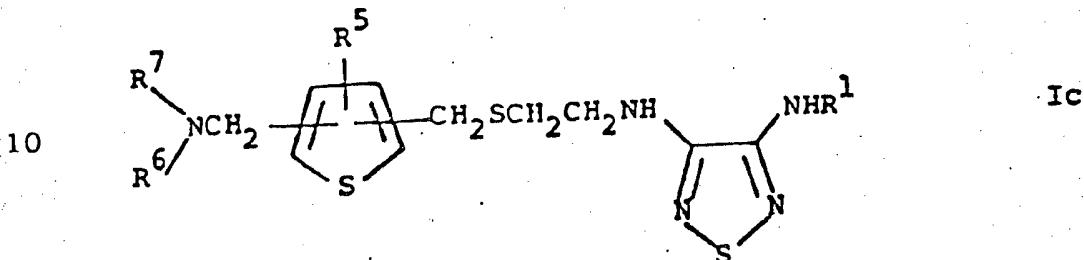
Ib

35

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

1

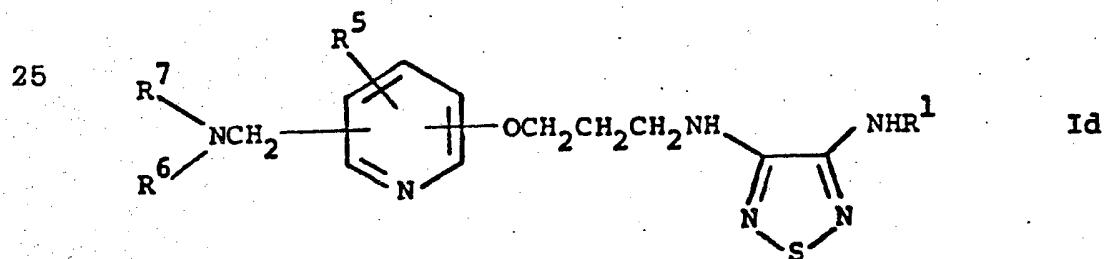
Nach einer weiteren bevorzugteren Ausführungsform
5 haben die Verbindungen der Formel I die Struktur Ic:



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 Sturktur Id



30

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 verträgliches Salz, Hydrat oder Solvat davon.

1

Die derzeit am meisten bevorzugten Verbindungen
der Formel I sind:

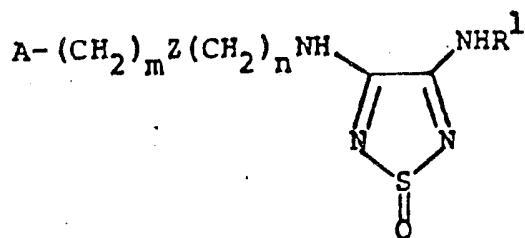
5

- 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,
- 15 5) 3-Methylamino-4-[3-(3-piperidinomethylphenoxy)-propylamino]-1,2,5-thiadiazol,
- 6) 3-Benzylamino-4-[3-(3-piperidinomethylphenoxy)-propylamino]-1,2,5-thiadiazol,
- 20 7) 3-Amino-4-[2-[(5-dimethylaminomethyl-3-thienyl)-methylthio]äthylamino]-1,2,5-thiadiazol,
- 8) 3-Amino-4-[2-[(5-piperidinomethyl-3-thienyl)-methylthio]äthylamino]-1,2,5-thiadiazol,
- 25 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,
- 11) 3-Amino-4-[3-[3-(1,2,3,6-tetrahydro-1-pyridyl)-methylphenoxy]-propylamino]-1,2,5-thiadiazol,

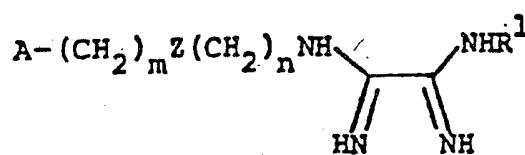
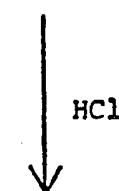
oder nicht-toxische, pharmazeutisch verträgliche Salze, Hydrate oder Solvate davon.

Die bei der Herstellung der Verbindungen der Formel I 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 einer starken Mineralsäure (vorzugsweise HCl) behandelt, um die Verbindung der Formel II zu erhalten.

1



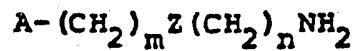
III



II

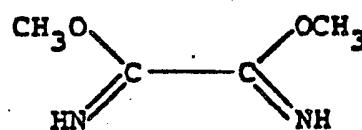
Die Reaktion kann in einem inerten Lösungsmittel durchgeführt werden und wird bevorzugt in Methanol durchgeführt. Die Reaktionstemperatur ist nicht kritisch; die Reaktion wird am bevorzugtesten bei Raumtemperatur durchgeführt. Die Verbindungen der Formel III sind bekannt oder können leicht mittels Verfahren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

30



IV

+



V

35



1

5

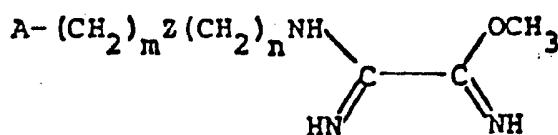
10

15

25

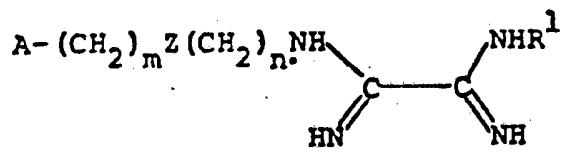
30

35



VI

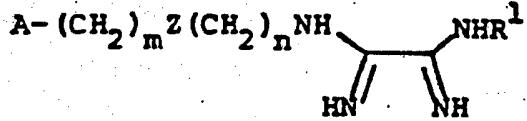
R¹NH₂



III

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 veröffentlichen
Britischen Patentanmeldung 2 067 987 beschrieben
sind.

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

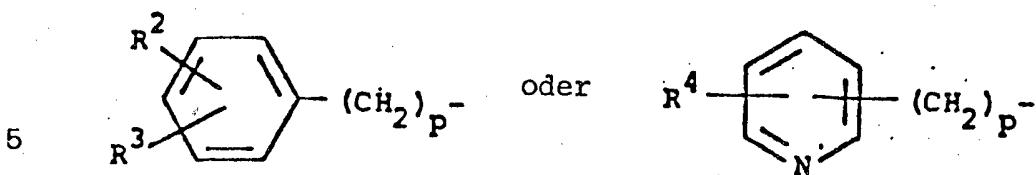


II

worin R¹ für ein Wasserstoffatom, (niedrig)Alkyl,

2-Fluoroäthyl, 2,2,2-Trifluoroäthyl, Allyl, Propargyl,

1



- steht,
worin p für 1 oder 2 steht, R² und R³ jeweils unab-
hängig voneinander ein Wasserstoffatom, (niedrig)Alkyl,
10 (niedrig)Alkoxy oder Halogen bedeuten, und
wenn R² für ein Wasserstoffatom steht, R³ auch
Trifluoromethyl sein kann, oder R² und R³ zusammen
Methylenoxy und R⁴ ein Wasserstoffatom, (niedrig)Alkyl
oder (niedrig)Alkoxy bedeuten können;

15

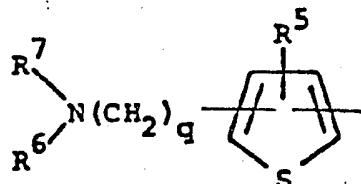
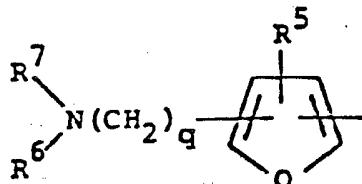
m ist eine ganze Zahl von 0 bis einschließlich 2;

n ist eine ganze Zahl von 2 bis einschließlich 5;

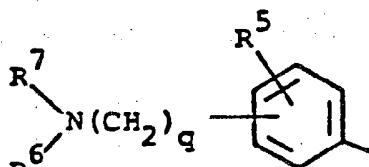
z steht für ein Sauerstoffatom, Schwefelatom oder
Methylen; und

20 A steht für

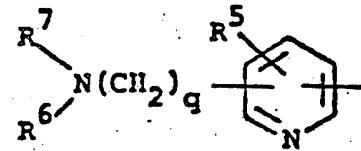
25



30



oder



35

worin R⁵ ein Wasserstoffatom, (niedrig)Alkyl oder
(niedrig)Alkoxy ist, q eine ganze Zahl von 1 bis
einschließlich 4 bedeutet und R⁶ und R⁷ jeweils

unabhängig (niedrig)Alkyl, (niedrig)Alkoxy(niedrig)-
alkyl bedeuten, wobei der (niedrig)Alkoxyrest mindestens
zwei Kohlenstoffatome vom Stickstoffatom entfernt ist,

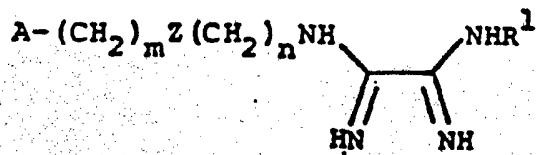
1

oder Phenyl(niedrig)alkyl bedeuten, und, wenn
5 R⁶ für ein Wasserstoffatom steht, R⁷ auch Cyclo(niedrig)-
alkyl sein kann, oder R⁶ und R⁷ zusammen mit dem
Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, Pyrrolidino,
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:

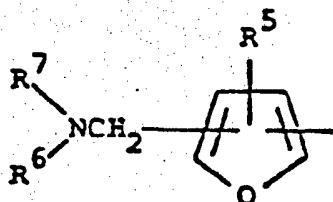
20



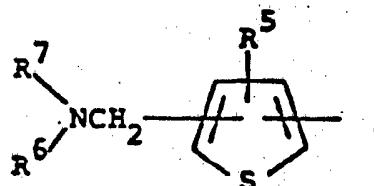
25

worin R¹ 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

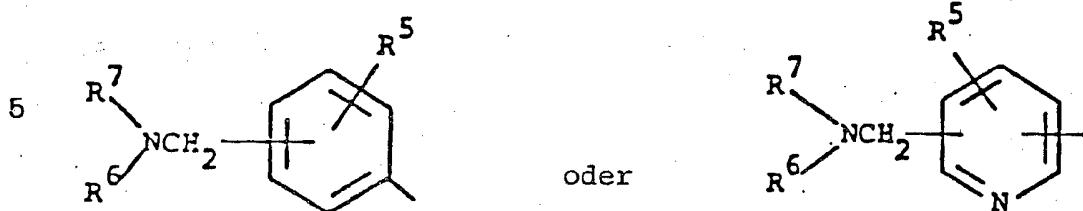
30



35



1

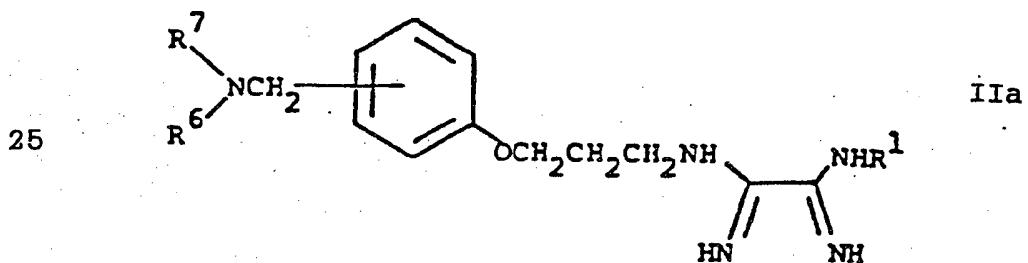


steht, worin

10 R⁵ ein Wasserstoffatom oder Methyl bedeutet, und
R⁶ und R⁷ 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 IIIa:

20

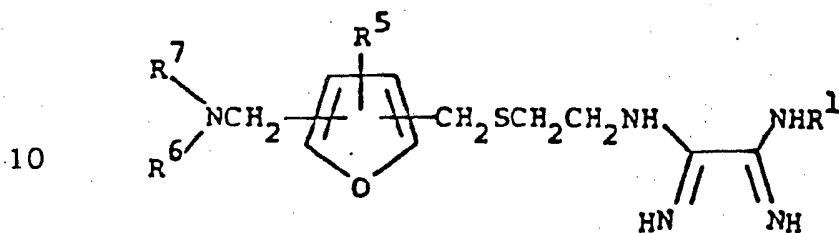


30 worin R¹ für ein Wasserstoffatom oder Methyl steht, und R⁶ und R⁷ jeweils Methyl bedeuten, oder zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen Pyrrolidino- oder Piperidinoring bedeuten; oder ein Salz, Hydrat oder Solvat davon.

35

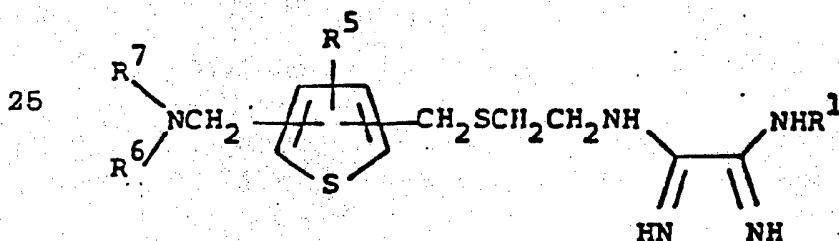
1

- Nach einer bevorzugten Ausführungsform haben die Zwischenprodukte 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.

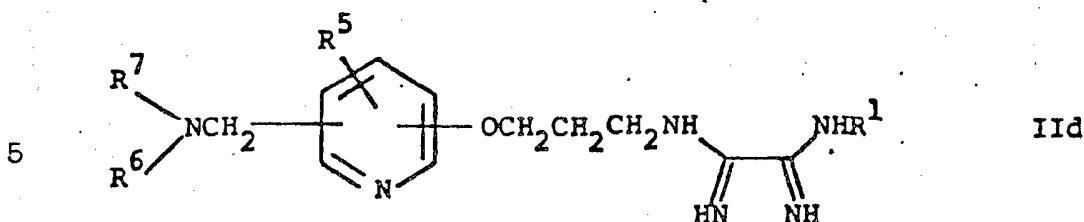
- 20 Nach einer anderen bevorzugten Ausführungsform haben die Zwischenprodukte der Formel II die Struktur IIc:



- 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



worin R¹ und R⁵ unabhängig voneinander für ein
10 Wasserstoffatom oder Methyl stehen und R⁶ und R⁷
jeweils unabhängig voneinander Methyl oder Äthyl
bedeuten, oder zusammen mit dem Stickstoffatom, an
das sie gebunden sind, Piperidino
bedeuten; oder ein Salz, Hydrat oder Solvat davon.

15

Die bevorzugtesten Zwischenprodukte der Formel II
sind:

- 1) N-[3-(3-Piperidinomethylphenoxy)propyl]äthan-
- 20 diimidamid,
- 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]äthan-
diimidamid,
- 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-Piperidonomethyl-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

5 Zur therapeutischen Verwendung werden die pharmakologisch 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 verträglichen Säureadditionssalzes, zusammen mit einem pharmazeutisch verträglichen Träger, enthält.

10
15 Die pharmazeutischen Mittel können oral, parenteral oder rektal als Suppositorien verabreicht werden. Eine große Vielzahl pharmazeutischer Formen kann verwendet werden. So kann, wenn ein fester Träger verwendet wird, das Präparat zu Tabletten verarbeitet, in Pulver- oder Pellet-Form in eine Hartgelatinekapsel gegeben werden, oder in Form einer Pastille oder
20 Lutschtablette vorliegen. Wird ein flüssiger Träger verwendet, kann das Präparat als Sirup, Emulsion, Weichgelatinekapsel, sterile Lösung für Injektionen oder als wäßrige oder nicht-wäßrige, flüssige Suspension vorliegen. Die pharmazeutischen Mittel werden nach herkömmlichen, für das gewünschte Präparat geeigneten
25 konventionellen Verfahren hergestellt.

30 Die Dosierung der erfindungsgemäßen Verbindungen hängt nicht nur von Faktoren, wie dem Gewicht des Patienten ab, sondern auch vom Grad der gewünschten Magensäure-Inhibierung und der Wirksamkeit der eingesetzten Verbindung ab. Welche Dosis anzuwenden ist
35 (und die Zahl der Verabreichungen pro Tag) entscheidet der Arzt und kann abhängig von den speziellen Umständen 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.

Histamin H₂-Rezeptor-Antagonisten zeigten, daß sie
10 wirksame Inhibitoren der gastrischen Sekretion bei Tieren und Menschen sind, Brimblecombe et al., J. Int. Med. Res., 3, 86 (1975). Klinische Bewertungen des Histamin-H₂-Rezeptor Antagonisten Cimethidin zeigten, daß er ein wirksames Therapeutikum zur
15 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,
20 sowohl als Histamin-H₂-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

Es wurden männliche Long Evans Ratten mit einem
30 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
35 und die Operation wird genau wie in der obigen Literaturstelle beschrieben durchgeführt.

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.

Vor dem Test lässt man die Tiere fasten, gibt aber 10 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 Plastikkäfig, 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 wird der Katheter dann aus der Kanüle entfernt und durch die Verschlußschraube ersetzt. Man gibt 30 oral durch Magenintubation 2 ml/kg Wasser und lässt die Ratte 45 Minuten im Käfig. Danach wird die Verschlußschraube gelöst und durch einen Katheter ersetzt, der ein kleines 35

1

Plastikflächschen trägt und die gastrischen Sekretionen auffängt. Eine 2-Stunden Probe wird gesammelt (dies 5 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 10 geöffnet, durch den Katheter ersetzt, an dem ein kleines Plastikfläschchen 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 15 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 20 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 25 wird gesammelt, diese Sekretionen werden mit denen der Kontrolle verglichen, um die Wirkung des Medikaments zu bestimmen.

Die Proben werden zentrifugiert und zur Volumensbestimmung 30 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 35 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 ED₅₀-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 µmole/kg	sc	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	~ 0,5		~ 7
Beispiel 4	0,18 (0,10-0,36)		20

30 * 95 % Vertrauengrenze

35

1

Histamin-H₂-Rezeptor Antagonismus, getestet an
5 isolierten Meerschweinchen-Vorhöfen

Histamin verursacht konzentrationsabhängige Zunahmen der Kontraktionen von isolierten, spontan schlagendenrechten Vorhöfen von Meerschweinchen. Black et al., 10 Nature, 236, 385 (1972) beschrieben die Rezeptoren, die bei dieser Wirkung von Histamin als Histamin-H₂ 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) bekräftigtendie Schlüsse von Black und Mitarbeitern, daß der positive chronotrope Effekt von Histamin an isolierten rechten Meerschweinchen- 20 vorhöfen durch Histamin H₂-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 H₂-Rezeptor 25 Antagonisten zu vergleichen. Die vorliegenden vergleichenden Studien wurden durchgeführt unter Verwendung 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 % O₂, 5 % CO₂) 35 modifizierte Krebs-Lösung befand (g/Liter: NaCl 6,6; KCl 0,35, MgSO₄·7H₂O 0,295, KH₂PO₄ 0,162, CaCl₂ 0,238, NaHCO₃ 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 RP Dynograph aufgezeichnet.
- 10

- 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 Dosiseinheiten 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)	Wirksamkeitsverhältnis (Cimethidin = 1,0)
20	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 % Vertrauengrenze

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

35

1

5

10

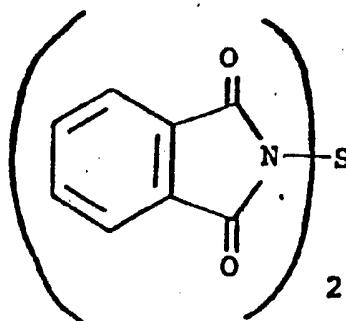
15

20

25

30

35



hergestellt werden.

Die Verwendung von N,N'-Thiobisphthalimid anstelle von S₂Cl₂ oder SCl₂ 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 CH₂Cl₂, 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 röhrt 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, wie 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. $301\text{-}315^{\circ}\text{C}$. 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 $320\text{-}325^{\circ}\text{C}$. 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]
in 450 ml Methanol mit 38 ml konzentrierter HCl,
röhrt 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/Athylacetat
ergibt eine analytische Probe mit Fp. 206-216 °C (Zers.).

20

25

Analyse für C₁₇H₂₇N₅O·3HCl:

30

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

1

B. 3-Amino-4-[3-(3-Piperidinomethylphenoxy)propylamino]-
5 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, röhrt
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 Methylen-
chlorid, trocknet über $MgSO_4$ und konzentriert,
15 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-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 %
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.

1

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

5

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

10

B e i s p i e l 2

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

15

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

Eine Suspension von 6,59 g (20,0 mMol) 3-Amino-
20 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, röhrt weitere 2,4 Stunden
25 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 %)
30 der Titelverbindung erhält, Fp. 166-169 °C (Zers.).

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

35

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

1

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

Zu einer gerührten Suspension von 12,3 g (30,0 mMol)
10 N-{2-[{5-Dimethylaminomethyl-2-furyl)methylthio]-
äthyl} äthandiiimidamid-trihydrochloridhydrat
[hergestellt in Stufe A] in 150 ml DMF gibt man
15 7,2 ml Schwefelmonochlorid (12,1g, 90 mMol),
führt für weitere 4 Stunden bei Raumtemperatur,
entfernt etwa die Hälfte des DMF bei verminderter
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
enthält. Dies reinigt man mittels HPLC-Chromato-
graphie auf Silica, wobei man Äthylacetat(100):
20 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 %
gefunden: (korrig.)				
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	43,88	H	6,55	N	17,06	S	19,53 %
berechnet:								
gefunden:		43m77		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)

30

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 beschriebenen Verfahren) in 500 ml Methanol mit 33 ml konz. HCl, röhrt 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 Titelverbindung 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 6,1 g (45,0 mMol) Schwefelmonochlorid, röhrt 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 $MgSO_4$, filtriert und konzentriert, wobei man 3,4 g eines schwarzen, gummiartigen Produktes erhält. Dies reinigt man durch préparative HPLC-Chromatographie auf Silica, wobei man CH_2Cl_2 (100):2-Propanol(10): NH_4OH (0,5) als mobile Phase verwendet. 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 des Produktes mit einer äquivalenten Menge 2N HCl ergibt das Hydrochloridsalz der Titelverbindung.

1

Analyse für C ₁₃ H ₂₁ N ₅ S ₃ · HCl:				
	C	H	N	S
berechnet:	41,09	5,84	18,43	25,32 %
gefunden: (korrig. für 0,51 % H ₂ O)	40,78	5,63	18,31	25,44 %

10

B e i s p i e l 4

3-Amino-4-[3-(3-pyrrolidinomethylphenoxy)propylamino]-
15 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-pyrrolidinomethyl-phenoxy)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 filtriert und trocknet, wobei man 10,8 g der Titel-
verbindung erhält, Fp. 195-203 °C (zers.).

Analyse für C ₁₆ H ₂₅ N ₅ O · 3HCl:				
	C	H	N	
berechnet:	46,55	6,84	16,92 %	
gefunden:	46,55	6,93	16,93 %	

1

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

Eine gerührte Suspension von 8,25 g (20,0 mMol)
N-[3-(3-Pyrrolidinomethylphenoxy)propyl]äthandiimid-
amid-trihydrochlorid [hergestellt in Stufe A] in
10 80 ml DMF behandelt man mit 5,4 g (40,0 mMol)
Schwefelmonochlorid, röhrt 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-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 $C_{16}H_{23}N_5OS \cdot HCl$:

	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,
- (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,
- (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,
- (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,
- (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
- (l) 3-Amino-4-[3-[3-(3-pyrrolino)methylphenoxy]propylamino]-1,2,5-thiadiazol-1-oxid

ersetzt. Dabei erhält man

1

- (a) 3-Amino-4-[3-(3-dimethylaminomethylphenoxy)propylamino]-1,2,5-thiadiazol,
- 5 (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]-1,2,5-thiadiazol,
- 15 (g) 3-Amino-4-[3-[3-(N-methylpiperazino)methylphenoxy]propylamino]-1,2,5-thiadiazol,
- (h) 3-Amino-4-[3-(3-diallylaminomethylphenoxy)propylamino]-1,2,5-thiadiazol,
- 20 (i) 3-Amino-4-[3-(3-hexamethyleniminomethylphenoxy)propylamino]-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)methylphenoxy]propylamino]-1,2,5-thiadiazol
oder
- 25 (l) 3-Amino-4-[3-[3-(3-pyrrolino)methylphenoxy]propylamino]-1,2,5-thiadiazol.

30

35

1

B e i s p i e l 6

5

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

Dies stellt eine Abänderung der Stufe B des Beispiele 1
10 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, röhrt die Mischung 3 Stunden unter
 N_2 Atmosphäre und entfernt das DMF bei verminderter
Druck, wobei man ein schwarzes, gummiartiges Produkt
erhält; dieses suspendiert man in Wasser, macht
20 mit K_2CO_3 basisch und extrahiert mit 3 x 100 ml CH_2Cl_2 .
Die vereinigten Extrakte trocknet man über $MgSO_4$,
filtriert und konzentriert, wobei man ein schwarzes,
gummiartiges Produkt erhält. Dieses gummiartige Produkt
reinigt man mittels präparativer HPLC-Chromatographie
25 auf Silica, wobei man CH_2Cl_2 (100):2-Propanol(5): NH_4OH (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 $(C_{17}H_{25}N_5OS)_2 \cdot C_4H_4O_4$:

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

1

B e i s p i e l 7

5

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

Dies stellt eine Abänderung der Stufe B des Beispiels
10 1 dar, wobei man Schwefeldichlorid anstelle von
Schwefelmonochlorid verwendet.

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

20

B e i s p i e l 8

25

3-Methylamino-4-[3-(3-piperidinomethylphenoxy)propylamino]-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, röhrt 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 %
5	gefunden(korr. für 0,94 % H ₂ O)	49,37	7,35	15,71 %

B. 2-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-trihydrochlorid [hergestellt in Stufe A], 34 ml CH₂Cl₂ und 3,5 ml Triäthylamin behandelt man mit 3,36 g (8,46 mMol) N,N'-Thiobisphthalimid (DMF-Solvat) und röhrt 1 Stunde. Die Mischung wäscht man dann mit 30 ml 10 %-iger KOH, trocknet (MgSO₄) verdünnt mit Toluol und konzentriert, wobei man 3,6 g des Produktes erhält. Man reinigt dieses
20 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
25 Produktes mit einer äquivalenten Menge wäßriger HCl in 1-Propanol ergibt das Hydrochloridsalz der Titelverbindung, Fp. 163,5 bis 164,5 °C.

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

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

1

B e i s p i e l 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, röhrt 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 röhrt eine Stunde. Dann wäscht man

1

die Mischung mit 44 ml 10 %-iger KOH, trocknet
5 (MgSO₄), filtriert, verdünnt mit Toluol und
konzentriert. Den Rückstand chlromatographiert
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

B e i s p i e l 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), röhrt 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.

15

Analyse für C₁₇H₂₅N₅OS·HCl:

	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
CH₂Cl₂ und 22 ml Triäthylamin versetzt man mit
21,2 g (53,0 mMol) N,N'-Thiobisphthalimid (DMF-Solvat),

35

röhrt 1 Stunde bei Raumtemperatur, wäscht die
Mischung mit 100 ml 20 %-iger KOH, trocknet (MgSO₄),
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)methylthio]-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, röhrt 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.).

1

Analyse $C_{12}N_{21}S_2 \cdot 3HCl$:

	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

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), röhrt 1 Stunde, wäscht die Mischung mit 100 ml 10 %-iger KOH, trocknet ($MgSO_4$), filtriert, verdünnt mit Toluol und konzentriert, wobei man 5,1 g des Produktes erhält. Man behandelt das Produkt mit 0,5 Moläquivalenten Fumarsäure in 1-Propanol, wobei man das Fumarsäuresalz 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 $(C_{12}H_{19}N_5S_3)_2 \cdot C_4H_4O_4 \cdot 0,12C_3H_8O$:

	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, röhrt 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 C₁₅H₂₅N₅S₂ · 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 Schrift A],

1

5 48 ml CH₂Cl₂ und 4,8 ml Triäthylamin versetzt man
mit 4,57 g (11,5 mMol) N,N'-Thiobisphthalimid
(DMF-Solvat), röhrt 1 Stunde, wäscht die Mischung
mit 90 mlg 10 %-iger KOH, trocknet (MgSO₄), filtriert,
verdünnt mit Toluol und konzentriert, wobei man
4,5 g des Produktes erhält. Die Behandlung des
10 Produktes mit 1 Äquivalent Cyclohexylsulfamidsäure
in Methanol ergibt das Cyclohexylsulfamatsalz
der Titelverbindung, Fp. 142-143 °C.

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,
10 (e) 3-(6-Methyl-3-pyridyl)methylamino-4-[3-(3-piperidino-
methylphenoxy)propylamino]-1,2,5-thiadiazol-1-oxid
oder
(f) 3-(3,4-Methylendioxybenzylamino)-4-[3-(3-piperidino-
methylphenoxy)propylamino]-1,2,5-thiadiazol-1-oxid

15 so erhält man

- (a) 3-Ethylamino-4-[3-(3-piperidinomethylphenoxy)-
propylamino]-1,2,5-thiadiazol,
20 (b) 3-Allylamino-4-[3-(3-piperidinomethylphenoxy)propyl-
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-Methylendioxybenzylamino)-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
20

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.

25

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

30
35

Eine methanolische Lösung eines in Stufe A herge-
stellten Produktes verdünnt man auf 100 ml, gibt
dann 12,4 ml konz. HCl hinzu, röhrt die Lösung
18 Stunden bei Raumtemperatur, konzentriert und
lässt den Rückstand in 80 ml Wasser. Dann extra-
hiert man zweimal mit CH_2Cl_2 , konzentriert die
wässrige Phase, behandelt mit n-Propanol und
konzentriert unter hohem Vakuum, wobei man die
Titelverbindung als Schaum erhält.

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), röhrt 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 verminderem 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
Behandlung des Produktes mit einem Äquivalent
20 Cyclohexylsulfamidsäure in Aceton ergibt das
Cyclohexylsulfamatsalz der Titelverbindung,
Fp. 125,5 - 131 °C.

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

	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-Patentanmeldung 2 098 988] mit 3-Amino-4-methoxy-1,2,5-thiadiazol-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 beschrieben im Beispiel 1, Stufe A und dann entweder gemäß Beispiel 1, Stufe B oder gemäß Beispiel C erhält man die Titelverbindung.

15

B e i s p i e l 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-dimethylaminomethyl-2-pyridyl)methylthio]äthylamino}-1,2,5-thiadiazol-1-oxid [hergestellt gemäß der veröffentlichten GB-Patentanmeldung 2 067 987] nacheinander 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

B e i s p i e l 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-piperidinomethyl-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:

- (a) 3-Amino-4-[3-(3-piperidinomethylthiophenoxy)propyl-
20 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)-
30 propylamino]-1,2,5-thiadiazol-1-oxid,
- (g) 3-Amino-4-{2-[(4-dimethylaminomethyl-2-pyridyl)-
methylthio]-äthylamino}-1,2,5-thiadiazol-1-oxid
oder
- 35 (h) 3-Amino-4-{2-[(4-piperidinomethyl-2-pyridyl)-
methylthio]äthylamino}-1,2,5-thiadiazol-1-oxid.

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,
- 10 (d) 3-Amino-4-[3-(4-dimethylaminomethyl-2-pyridyloxy)-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.

25 Die Vorläuferverbindungen der Ausgangsmaterialien 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 veröffentlichten Europäischen Patentanmeldung Nr. 49 173 beschrieben sind.

30

35

1

5

Beispiel 20

10

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

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-methylpyridin ersetzt durch 2-Brom-4-methylpyridin, dann erhält man die Titelverbindung als ein Öl.

20

Analyse für $C_{14}H_{23}N_3O$:

25

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

B. 3-Amino-4-[3-(4-piperidinomethyl-2-pyridyloxy)propylamino]-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. Umkristallisation aus Methanol/Acetonitril ergibt die Titelverbindung, Fp. 154-158 °C.

35

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, röhrt 4,5 Stunden bei Raumtemperatur und engt dann unter verminderter 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), röhrt 1 Stunde bei Raumtemperatur, wäscht dann die Mischung mit 40 ml 4N NaOH, Wasser, gesättigter wässriger NaCl-Lösung, trocknet (Na_2SO_4), filtriert und engt unter verminderter 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 Äthylacetat/Methanol (96:4) als Eluierungsmittel verwendet. Dabei erhält man 3,44 g der Titelverbindung als viskoses Öl. Die Behandlung des Produktes mit einem Äquivalent Cyclohexylsulfamidsäure in Aceton ergibt das Cyclohexylsulfamat der Titelverbindung Fp. 124,5 - 126 °C.

20

25

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

30

35

	C	H	N	S
berechnet:	50,07	7,07	18,58	12,15 %
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

10 Man wiederholt das allgemeine Verfahren des Beispiels
15, wobei man das dort verwendete 3-(6-Piperidinomethyl-
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 %
gefunden (korrig.) für 2,19 % H ₂ O	58,78	6,71	19,90	9,26 %

25

30

35

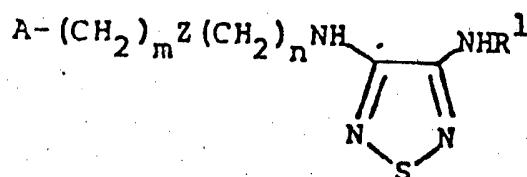
1

5

Erfindungsanspruch

→ Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I:

10



I

15

worin R¹ für Wasserstoff, (niedrig)Alkyl, 2-Fluoräthyl, 2,2,2-Trifluoroäthyl, Allyl, Propargyl,

20



30

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 zusammengenommen Methylendioxy bedeuten, und R^4 für Wasserstoff, (niedrig)Alkyl oder (niedrig)Alkoxy steht:

35

1

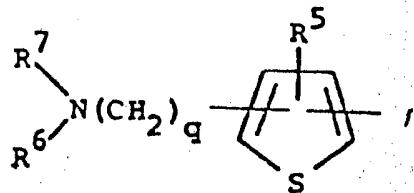
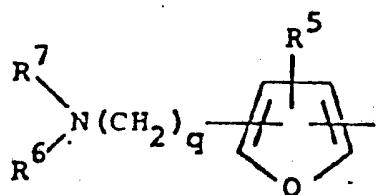
- m eine ganze Zahl von 0 bis einschließlich 2 ist;
n eine ganze Zahl von 2 bis einschließlich 5 ist;
z für Sauerstoff, Schwefel oder Methylen steht;

5

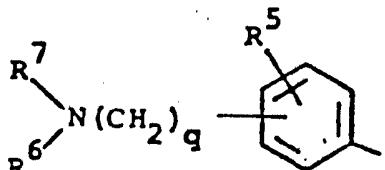
und

A die folgenden Bedeutungen besitzt:

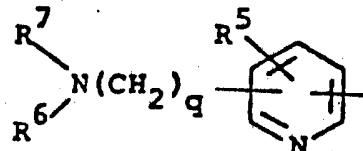
10



15



oder



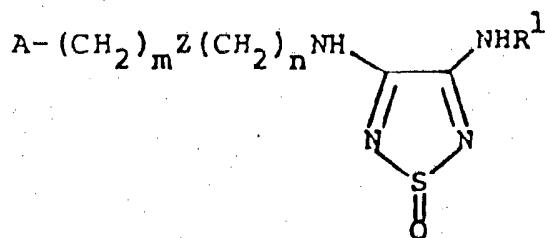
20

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,

1

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

10



III

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

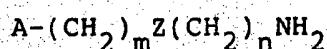
15

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

oder,

20

dass man eine Verbindung der allgemeinen Formel IV:

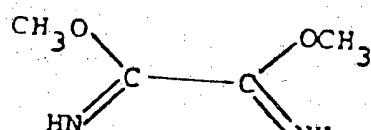


25

IV

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

30



V

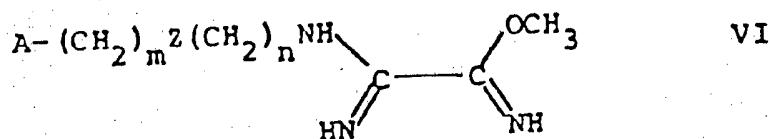
35

00 000 1984 * 152285

1

zu einer Verbindung der allgemeinen Formel VI:

5



10

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

15

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

20

daß man die erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel II:

25



30

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,

35

1

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

10

15

20

25

30

35

DE 1984 * 152285