

---

Octrooiraad



⑫ A **Terinzagelegging** ⑪ **8400817**

Nederland

⑲ NL

---

- ⑤④ **Thiazolidinederivaten, werkwijze voor de bereiding ervan en farmaceutische preparaten ervan.**
- ⑤① Int.Cl<sup>3</sup>.: C07D 277/08, C07D 417/06, A61K31/425, A61K31/44.
- ⑦① Aanvrager: Richter Gedeon Vegyészeti Gyár R.T. te Boedapest.
- ⑦④ Gem.: Ir. G. Jacobson c.s.  
Octrooibureau Los en Stigter B.V:  
Weteringschans 96  
1017 XS Amsterdam.

- 
- ②① Aanvraag Nr. 8400817.
- ②② Ingediend 15 maart 1984.
- ③② Voorrang vanaf 16 maart 1983.
- ③③ Land van voorrang: Hongarije (HU).
- ③① Nummer van de voorrangsaanvraag: 88883 .
- ⑥② --

- 
- ④③ Ter inzage gelegd 16 oktober 1984.

De aan dit blad gehechte stukken zijn een afdruk van de oorspronkelijk ingediende beschrijving met conclusie(s) en eventuele tekening(en).

---

Thiazolidinederivaten, werkwijze voor de bereiding ervan en farmaceutische preparaten ervan.

De uitvinding heeft betrekking op nieuwe thiazolidinederivaten, op een werkwijze voor de bereiding ervan, alsmede op farmaceutische preparaten met dergelijke verbindingen erin. Meer in het bijzonder heeft de uitvinding betrekking op nieuwe thiazolidinederivaten met formule 1 van het formuleblad, waarin

Ar een 2-furyl- of fenyl-, naftyl- of pyridyl-groep is, al dan niet gesubstitueerd door één of meer halogeenatomen, één of meer  $C_{1-4}$ -alkyl-,  $C_{1-6}$ -alkoxy-, halogeen- $C_{1-4}$ -alkoxy-, di- of trihalogeenmethyl-, hydroxyl- en/of nitrogroepen of door een groep met formule 2 van het formuleblad, waarin

Y stikstof of CH is;  
Z cyano of carbamoyl is wanneer Y stikstof is, of stelt Z een nitrogroep voor, wanneer Y CH is.

De nieuwe verbindingen volgens de uitvinding zijn waardevolle anti-ulcusmiddelen, d.w.z. dat ze zeer werkzaam zijn bij de behandeling van gastro-intestinale ulcera. De uitvinding omvat voorts een werkwijze voor de bereiding van dergelijke verbindingen, alsmede farmaceutische preparaten met dergelijke verbindingen erin als werkzame bestanddelen.

De verbindingen met formule 1 van het formuleblad zijn van groot therapeutisch belang, aangezien het aantal mensen dat lijdt aan maagzweer en duodenale ulcus voortdurend stijgt, zowel in absolute als in relatieve zin. Ofschoon in de ulcustherapie talrijke farmaceutische preparaten worden gebruikt, blijken uit de 4,5-dihydrothiazolen tot nu toe slechts de 4-aryl-4-hydroxy-4,5-dihydrothiazolen (Amerikaans octrooi-schrift nr. 4.143.148), die structureel aanzienlijke verschillen vertonen met de onderhavige verbindingen, een anti-ulcus-activiteit te hebben.

Ten aanzien van hun werkingsmechanisme zijn de bekende anti-ulcusmiddelen extreem onderscheidend. De recent

8400817

ontdekte histamine- $H_2$ -antagonisten, zoals cimetidine (n-cyano-N'-methyl-N"-2- $\int$ (5-methyl-imidazol-4-yl)-methylthio $\int$ -ethylguanidine) vormen een uniforme groep en zijn gekenmerkt door het feit, dat zij de histamine-geïnduceerde maagzuur-  
5 secretie selectief remmen. Van de tricyclische 6H-pyrido $\int$ 2,3-b $\int$ / $\int$ 1,4 $\int$ benzodiazepines, pirenzepine, welke verbinding (5,11-dihydro-11- $\int$ (4-methyl-1-piperaziny1)-acetyl $\int$ -6H-pyridino- $\int$ 2,3-b $\int$ / $\int$ 1,4 $\int$ benzodiazepin-6-on is, werd bekend als een materiaal, dat de vorming van een ulcus remt in dezelfde mate als  
10 atropine, maar andere anticholinergische effecten mist (bijv. remming van de peristaltiek, accommodatiestoornissen van het oog, remming van de speekselvloed). Diverse antacide materialen, die de overproductie van maagzuur niet remmen, doch de overmaat zuur binden, hebben in het algemeen ingang gevonden.

15 De verbindingen met formule 1 van het formuleblad zoals boven gedefiniëerd, hebben een breed-spectrumactiviteit en zijn derhalve geschikt voor de behandeling van gastro-intestinale ulcera, veroorzaakt door diverse patomechanismen, en ze kunnen o.a. met succes worden gebruikt zelfs voor de  
20 behandeling van ulceratie, geïnduceerd door niet-steroidale anti-inflammatoire middelen. Bepaalde voorkeursvertegenwoordigers van deze anti-ulcerverbindingen, bijv. 3-benzyl-2-cyano-imino-thiazolidine, hebben bovendien als belangrijk voordeel dat in tegenstelling tot veel bekende histamine- $H_2$ -receptorantagonisten zij geen functionele groep bevatten, waaruit  
25 ongewenste carcinogene N-nitrosoverbindingen in het organisme kunnen worden gevormd.

Voor de chemische klassificatie van de nieuwe verbindingen volgens de uitvinding zijn er verscheidene alter-  
30 natieve mogelijkheden. Volgens de nomenclatuur van Chemical Abstracts kunnen deze verbindingen worden beschouwd als gesubstitueerde carbonzuurderivaten, bijv. cyaanamide, urea, enz. derivaten, die als substituent een heterocyclische rest bevatten. Aan de andere kant zijn er verbindingen, bijv. die  
35 met een =C-NO<sub>2</sub>-substituent in de 2-positie, waarin de heterocyclische groep beschouwd kan worden als het basis-structurele element, waaraan bijv. de boven genoemde zijketen als substituent is gehecht. Terwille van de uniformiteit zijn de ver-

8400817

bindingen met formule 1 van het formuleblad geklassificeerd als thiazolidinederivaat, teneinde het onverzadigde karakter van de zijketen in de 2-positie (bijv. cyanoimino, nitromethyleen, enz.) duidelijk aan te geven.

5 De verbindingen met formule 1 van het formuleblad zoals boven gedefiniëerd, kunnen langs alternatieve methoden worden bereid:

a) een N-gesubstitueerd 1-amino-2-thiolderivaat met formule 3 van het formuleblad, waarin Ar de boven gedefi-  
10 niëerde betekenissen heeft, wordt omgezet met een verbinding met formule 4 van het formuleblad, waarin Y en Z de boven vermelde betekenissen hebben, terwijl L een vertrekkende groep voorstelt, of

b) een 2-gesubstitueerd thiazolidinederivaat met  
15 formule 5 van het formuleblad, waarin Y en Z de boven vermelde betekenissen hebben, wordt N-gealkyleerd met een verbinding met formule 6 van het formuleblad, waarin Ar de boven vermelde betekenissen heeft en

X halogeen of een reactieve estergroep voorstelt,  
20 of

c) worden er verbindingen met formule 1 van het formuleblad bereid, waarin Y stikstof is, Z cyano en Ar de boven vermelde betekenissen heeft, door omzetting van een ver-  
binding met formule 7 van het formuleblad, waarin Ar de boven  
25 vermelde betekenissen heeft, met cyanogeen bromide, of

d) wordt in een verbinding met formule 1, waarin Ar, Y en Z de boven vermelde betekenissen hebben, een substituent omgezet in een andere substituent, in het kader van de boven vermelde definitie, op en op zichzelf bekende wijze.

30 Methode a) volgens de uitvinding wordt uitgevoerd in aanwezigheid van een oplosmiddel, waarbij het verloop van de reactie kan worden gevolgd door observeren van de gasontwikkeling. Als oplosmiddel wordt afhankelijk van de oplosbaarheid van de gebruikte reagentia bij voorkeur water en eventu-  
35 eel waterige lagere alcoholen, aceton, ether, acetonitril, koolwaterstoffen of gechlloreerde koolwaterstoffen gebruikt. De reactietemperatuur kan binnen ruime grenzen variëren en is een functie van de gebruikte reagentia en oplosmiddelen. Voor

8400817

het waarborgen van een geschikte reactiesnelheid wordt de reactie bij voorkeur uitgevoerd tussen 40 en 80°C. Het bij de reactie gevormde nevenprodukt is afhankelijk van de vertrekkende groep en is bij voorkeur methylmercaptaan, dat het reactiemengsel in damptoestand verlaat, terwijl het gewenste produkt gemakkelijk kan worden geïsoleerd uit het reactiemengsel, bijv. door filtratie wanneer het produkt uitkristalliseert of door indamping van het reactiemengsel.

De secundaire mercaptoalkylarylmethylaminen met formule 3 van het formuleblad, die als uitgangsmateriaal worden gebruikt, kunnen bijv. worden bereid door omzetting van een overeenkomstige oxo-verbinding (aldehyde of keton) met een 1-amino-2-thiolverbinding, gevolgd door reductie van het aldus verkregen thiazolidinederivaat met een complex metaalhydride (zie J. Org. Chem. 27, 4712 [1963]).

De methode b) volgens de uitvinding wordt in het algemeen uitgevoerd in een organisch oplosmiddel, bij voorkeur methanol, ethanol, aceton, een ether, bijv. dioxaan of acetonitril, terwijl als zuurbindend middel bijv. alkalimetaalhydroxiden, carbonaten of alcoholaten of organische basen, bijv. quaternaire ammoniumverbindingen, kunnen worden gebruikt. De reactie wordt in het algemeen uitgevoerd bij de kooktemperatuur van het gebruikte oplosmiddel; na affiltreren van het neergeslagen zout wordt het produkt door kristallisatie of indampen van het reactiemengsel geïsoleerd en indien gewenst onderworpen aan nadere zuivering onder toepassing van conventionele methoden.

Wanneer men methode c) volgens de uitvinding volgt, wordt de uitgangsverbinding met formule 7 bij voorkeur vers vrijgemaakt uit een zuuradditiezout ervan, dat stabiel is dan de vrije base, waarna de base wordt opgelost in een organisch oplosmiddel en vervolgens omgezet met een broomcyanogene oplossing, die bereid wordt uit een waterige oplossing van kaliumcyanide met broom vlak vóór de reactie.

Methode d) heeft betrekking op de omzetting van een substituent van de verbindingen met formule 1 in een andere substituent binnen de boven gegeven definities. Zo kan bijv. de Z-cyanogroep worden gehydrolyseerd in een carbamoyl-

8400817

groep in een waterig zuur medium. Wanneer een verbinding met formule 1, waarin Z cyano is, met een zuur wordt omgezet, bijv. zoutzuur in een niet waterig medium, verkrijgt men een afscheidbaar iminochloridetussenprodukt, waaruit de gewenste 5 verbinding met formule 1, waarin Z carbamoyl is, kan worden bereid door alkylering in een waterig medium.

Als een verder voorbeeld voor de omzetting van bepaalde substituenten van de verbindingen met formule 1 in andere substituenten kan genoemd worden de omzetting van de 10 eventuele substituenten van de Ar-groep, welke omzetting volgens bekende methoden verloopt. Zo wordt bijv. de methoxygroep in de verbindingen met formule 1, waarin Ar een door methoxy gesubstitueerde fenylgroep voorstelt, omgezet in een hydroxylgroep door reactie met boortribromide in een organisch oplos- 15 middel, gevolgd door alkylering van het reactiemengsel. Zo kan de hydroxylgroep in de verbindingen met formule 1 van het formuleblad worden omgezet in andere substituenten, onder toepassing van bekende methoden in het kader van de boven genoemde definitie.

20 Een voorkeursvertegenwoordiger van de verbindingen met formule 1 van het formuleblad is 3-benzyl-2-cyanoiminothiazolidine(verbinding A). Hieronder worden de resultaten van de farmacologische proeven, uitgevoerd met de onderhavige verbinding, samengevat, met dien verstande dat ook de andere ver- 25 bindingen met formule 1 van het formuleblad een significante activiteit vertoonden.

De farmacologische activiteit van de nieuwe verbindingen werd volgens de volgende methoden onderzocht:

Shay-ulcus

30 De methode werd eerst beschreven door Shay e.a. in 1945 (Gastroenterology 56, 5-13, 1945). Hierbij werden vrouwtjes-H-Wistar-ratten (120-150 g) gedurende 24 uur nuchter gehouden. Water werd ad libitum toegediend. De pylorus van de dieren werd afgebonden onder lichte ethernarcose. De te be- 35 proeven geneesmiddelen werden tijdens de operatie toegediend. 4 Uur na de behandeling werden de dieren gedood door een overdosis ether. De maag werd verwijderd en werd langs de grote curvatuur opengesneden. Het volume en de pH van de inhoud

8400817

werden bepaald, terwijl in bepaalde gevallen de HCl-productie door titratie werd bepaald.

Aspirine-geïnduceerde maagzweer

Bekend is dat de niet-steroïdale anti-inflamma-  
5 tore middelen in zekere mate gastro-intestinale ulceratie  
induceren (Drugs and Peptic Ulcer, Ed. Pfeiffer, CRC Press,  
New York 1982). Teneinde anti-ulcusverbindingen te testen  
wordt het zogenaamde Aspirine-geïnduceerde ulcusmodel algemeen  
toegepast. Vrouwtjes-H-Wistar-ratten van 120-150 g werden ge-  
10 durende 24 uur nuchter gehouden. Water werd ad libitum toege-  
diend. De maagzweer werd geïnduceerd door orale toediening van  
100 mg/kg Aspirine (in Tween 80 suspensie). Het te beproeven  
geneesmiddel werd toegediend tegelijk met de toediening van  
Aspirine en wel oraal. De dieren werden gedood door een over-  
15 dosis ether 4 uur na de behandeling. De maag werd verwijderd  
en langs de grote curvatuur opengesneden. De inhoud werd een  
weinig gewassen, waarna de haemorrhagische laesies in het  
maagslijmvlies werden geteld. Bij het evalueren van de proef-  
resultaten werd het aantal ulcera per maag of de ulcus-vrije  
20 dieren bepaald.

Indomethacine-geïnduceerde intestinale ulceratie

Van de niet-steroïdale anti-inflammatoire middelen  
heeft indomethacine niet slechts een maagzweer-inducerende  
nevenwerking, maar kan ook ernstige intestinale ulceratie ver-  
25 oorzaken. Afhankelijk van de dosis kan de intestinale ulcera-  
tie fataal zijn, onder het teweeg brengen van peritonitis ten  
gevolge van darmperforatie met het gevolg dat de dieren ster-  
ven.

30 a) Indomethacine-geïnduceerde fatale intestinale  
ulceratie

Niet nuchtere vrouwtjes-H-Wistar-ratten, elk  
met een gewicht van 120-150 g, werden oraal behandeld met een  
15 mg/kg dosis indomethacine (in Tween 80 suspensie). De te  
onderzoeken materialen werden oraal na de indomethacinetoedie-  
35 ning toegediend. Onder deze condities neemt de detectie van  
een maagzweer 48-72 uur in beslag.

Voor het evalueren van de ontwikkeling van de  
maagzweer werd de zogenaamde inflatietechniek volgens Ezer en  
Szporny (J. Pharm. Pharmacol. 27, 866 (1975)) toegepast. Langs

8400817

deze methode kon het verloop van de ulceratie kwantitatief worden gevolgd. De treksterkte van de darmwand, uitgedrukt in mm Hg neemt geleidelijk af parallel met de toename van de ulceratie.

5                    b) Indomethacine-geïnduceerde niet fatale ulceratie

Niet nuchter H-Wistar-ratten, elk met een gewicht van 120-150 g, werden oraal behandeld met 7,5 mg/kg indomethacine voor het induceren van niet fatale darmulcera-  
10 tie. De dieren werden resp. 4, 24, 48 uur na de indomethacine-behandeling behandeld met het te onderzoeken materiaal en wel langs orale weg. De dieren werden resp. 24 uur na de laatste behandeling en 72 uur na de ulcusinductie, teweeg gebracht met indomethacine, gedood. Ulceratie werd geëvalueerd via de  
15 inflatietechniek.

Maagnecrose, geïnduceerd door absolute alcohol

Deze methode werd geïntroduceerd door A. Robert (Gastroenterology, 77, 433 (1979)) te samen met de term cytoprotectie, waarbij de vrouwelijke H-Wistar-ratten, elk met een  
20 gewicht van 120-150 g, gedurende 24 uur nuchter werden gehouden. Water werd ad libitum toegediend. De te onderzoeken verbindingen werden oraal toegediend 30 minuten voorafgaande aan de toediening van 0,5 ml absolute alcohol/100 g lichaamsgewicht via een maagsonde. Twee uur later werden de dieren ge-  
25 dood door een overdosis ether. De maag werd verwijderd en langs de grote curvatuur opengesneden. De door de alcohol geïnduceerde laesies werden gelocaliseerd aan het corpus van de maag in de vorm van meerdere lineaire hemorrhagische banden van het necrotische weefsel. De lengte van de laesies werd ge-  
30 meten in millimeters (Derelanko en Long, Proc. Soc. Exp. Biol. en Med. 166, 394 (1981)), terwijl de lengte van de gemiddelde laesies per maag werd genoteerd. De mate van de cytoprotectie werd uitgedrukt in % ten opzichte van de controle.

Uit studies, uitgevoerd volgens de boven beschre-  
35 ven farmacologische methoden, is gebleken, dat 3-benzyl-2-cyaniminothiazolidine (verbinding A), welke een voorkeurs vertegenwoordiger van de verbindingen met formule 1 volgens de uitvinding is, een zeer effectieve anti-ulcusverbinding was en

8400817



wel bij elke farmacologische proef. Deze verbinding remt de maagzuursecretie bij Shay-ratten bij een lage dosis ( $ED_{50} = 5,3$  mg/kg i.p.). Ook de Asperine-geïnduceerde maagzweren werden door verbinding A bij gelijktijdige toediening per os 5 ( $ED_{50} = 2,1$  mg/kg p.o.) geremd. Verbinding A is bovendien werkzaam bij de absolute alcohol-necroseproef, recent geïntroduceerd door Robert e.a. (Gastroenterology, 77, 433-443 (1979)). In het bijzonder dient de aandacht erop te worden gevestigd dat bij gelijktijdige toediening van verbinding A de indomethacine-geïnduceerde darmulceratie wordt geremd. Dit resultaat is van belang aangezien cimetidine, één van de meest effectieve anti-ulcusmiddelen, niet in staat is de door indomethacine geïnduceerde darmulceratie te remmen (Ezer en Szporny, J. Pharm. Pharmacol. 33, 250-251 (1981); Der Soldato e.a., Brit. J. Pharmacol. 67, 33-37 (1979); G.L. Kauffman e.a., Proc. Soc. Exp. Biol. 161, 512-14 (1970). Dit wordt ondersteund door de klinische resultaten van Mitchell en Sturrock (Brit. Med. J. 284, 731 (1982)), die hebben aangetoond dat een gelijktijdige toediening van cimetidine en indomethacine tot gevolg heeft, 20 dat bij reumatische patienten die tevens lijden aan ulceratie perforatie optreedt. Anticholinergische verbindingen (bijv. Propantheline, Gastrixon) kunnen evenmin indomethacine-geïnduceerde darmulceratie beletten.

De resultaten van de boven genoemde studies zijn 25 opgesomd in tabellen A-F. In de tabellen zijn de volgende afkortingen gebruikt:

n = aantal proefdieren

l.g. - lichaamsgewicht

t.s. - treksterkte.

30

8400817

84008175

TABEL A

De maagzuursecretie remmende werking van verbinding A  
bij Shay-ratten (afbinden van de pylorus: 4 uur)

behandeling	n	dosis mg/kg i.p.	zuursecretie $\mu\text{mol HCl}/100 \text{ g}$	remming in %	opmerkingen
controle	20	-	429	-	
verbinding A	5	1,25	436	$\emptyset$	
verbinding A	10	2,5	358	17	
verbinding A	10	5,0	301	30	ED <sub>50</sub> = 5,3
verbinding A	20	10,0	$\emptyset$	100	
verbinding A	5	25,0	$\emptyset$	100	

10

1  
9  
1

TABEL B

De maagzuursecretie remmende werking van verbinding A, langs diverse routes toegediend  
(Shay-ratten, 4 uur)

toedieningsroute	n	dosis mg/kg	maaazuursecretie		
			mL/100 g l.g.	vol. remming	pH
15 min. vóór de operatie i.p.	5	10	2,5	42 %	3,7
15 min. vóór de operatie s.c.	5	10	2,8	35 %	1,5
15 min. vóór de operatie p.c.	5	10	2,3	47 %	4,1
controle	5	-	4,3	-	1

8400817

TABEL C

Remming van Aspirine-geïnduceerde maagulcera via parallele behandeling met de verbinding A

behandeling	dosis		aantal ulcera/maag	ulcusremming %	ulcus-vrije dieren, %
	mg/kg	p.o.			
Aspirine (controle)	20	100	15,7 + 3,0	-	0
Aspirine + verbinding A	10	100 + 1,5	9,5 <sup>xx/</sup>	40	0
Aspirine + verbinding A	17	100 + 3,0	6,8 <sup>x/</sup>	57	23
Aspirine + verbinding A	17	100 + 6,0	4,7 <sup>x/</sup>	71	29
10 Aspirine + verbinding A	14	100 + 12,0	2,2 <sup>x/</sup>	86	66
Aspirine + verbinding A	17	100 + 25,0	2,3 <sup>x/</sup>	85	41

xx/  $p < 0,05$ x/  $p < 0,1$ ED<sub>50</sub> = 2,1

8400817

TABEL D

dosis-afhankelijke remming van de indomethacine-geïnduceerde intestinale ulceratie door simultane toediening van verbinding A

behandeling	n	p.o.	T.s. van intestinale wand na		opmerkingen
			dosis tinale behandeling	intestinale weerstand in % normaal	
onbehandeld	30	-	231 ± 5	100	x/p < 0,01
indomethacine	16	15	46 ± 12	20	verwant aan indomethacinegroep
indomethacine + verbinding A	10	15+15	120 ± 20	52	
indomethacine + verbinding A	10	15+25	192 ± 18	83 <sup>x/</sup>	
indomethacine + verbinding A	20	15+50	225 ± 6	97 <sup>x/</sup>	ED <sub>100</sub> = 50
indomethacine + cimetidine	10	15+150	47 ± 25	21	
indomethacine + Na-salicylaat	10	15+25	132 ± 17	57 <sup>x/</sup>	ED <sub>100</sub> = 50
indomethacine + Na-salicylaat	10	15+50	231 ± 5	100 <sup>x/</sup>	

5

10

15

TABEL E

Het verloop van indomethacine-geïnduceerde (7,5 mg/kg p.o.) niet-fatale intestinale ulceratie in het geval van cimetidine en verbinding A nabehandeling

	n	dosis		T.s. van intestinale wand		groep
		mg/kg	p.o.	72 uur na indomethacine-	behandeling (mm Hg)	
5	30	-	-	231 ± 5		A
	32	7,5		185 ± 11		B
	12	7,5 + 3 x 50		184 ± 7		C
10	12	7,5 + 3 x 100		197 ± 10		D
	10	7,5 + 3 x 25		176 ± 20		F
	10	7,5 + 3 x 50		249 ± 4		G

A-B p &lt; 0,05

B-C, D, F N.S.

15 B-G p &lt; 0,01

8400817

TABEL F  
cytoproctieve werking van verbinding A tegen maagcrose, geïnduceerd door absolute alcohol

behandeling	n	dosis mg/kg p.o.	lengte van gemiddelde laesie (mm/maag)	cytoproctie %	opmerkingen
5 controle	112	-	82,4 ± 5	-	
verbinding A	6	1,5	52,5 ± 19	37 <sup>x/</sup>	
verbinding A	12	3,0	34,8 ± 10	58 <sup>x/</sup>	ED <sub>50</sub> = 2,8
verbinding A	12	6,0	29,9 ± 9	64 <sup>x/</sup>	
verbinding A	13	12,0	32,9 ± 5	60 <sup>x/</sup>	
verbinding A	6	25,0	18,0 ± 8	78 <sup>x/</sup>	
cimetidine	5	6,0	46,0 ± 10	44 <sup>x/</sup>	
cimetidine	5	12,0	63,0 ± 18	24	
cimetidine	10	25,0	55,0 ± 12	33	ED <sub>50</sub> niet te berekenen
cimetidine	12	100,0	47,0 ± 16	43 <sup>x/</sup>	

15 x/ p &lt; 0,01 gerelateerd aan de controle

De in tabel A vermelde gegevens laten zien, dat verbinding A een dosisafhankelijke maagzuursecretie verminderende werking heeft. Het is zeer belangrijk, dat verbinding A de maagzuursecretie effectief remt, ook wanneer de verbinding 5 oraal wordt toegediend, zoals aan de hand van de gegevens verkregen bij Shay-ratten en zoals uiteengezet in tabel B blijkt.

Verbinding A remt de vorming van de aspirine-geïnduceerde maagulceratie bij simultane toediening, afhankelijk 10 van de gebruikte dosis. Maagulcera, geïnduceerd door een 20 mg/kg orale dosis indomethacine zijn eveneens effectief geremd. De resultaten zijn in tabel C aangegeven.

In tabel D is geïllustreerd de remming van de fatale intestinale ulceratie, geïnduceerd door een 15 mg/kg 15 orale dosis indomethacine.

Verbinding A toont een dosisafhankelijke remmende werking op de intestinale ulceratie, geïnduceerd door indomethacine (15 mg/kg p.o.). De in het zogenaamde niet-fatale intestinale ulceratiemodel verkregen resultaten zijn in het 20 bijzonder van groot belang. Bij deze studies werd de behandeling gestart 4 uur na het induceren van de ulceratie met indomethacine (7,5 mg/kg p.o.). Dienovereenkomstig werd een nabehandeling uitgevoerd 4, 24, en 48 uur na behandeling met indomethacine. De in tabel E vermelde gegevens laten zien, dat 25 cimetidine en ranitidine in deze proef onwerkzaam zijn, terwijl verbinding A in staat is de treksterkte van de darmwand te normaliseren, afhankelijk van de gebruikte dosis.

Verbinding A is werkzaam tegen de maagnecrose, die geïnduceerd is door absolute alcohol. Volgens de in tabel 30 F vermelde gegevens blijkt de cytoproctie dosisafhankelijk te zijn.

Op basis van farmacologische gegevens blijkt verbinding A een breder activiteitsspectrum te hebben dan bijv. cimetidine. Verbinding A heeft een gecombineerd werkingsmecha- 35 nisme, dat blijkt uit het feit dat deze verbinding effectief is in drie verschillende ulcusmodellen, karakteristiek van drie onderling verschillende patomechanismen:

- (1) aspirine-geïnduceerd maagzweermodel
- (2) indomethacine-geïnduceerd intestinaal ulcus-



model

(3) absolute alcohol-geïnduceerd maagnecrosemodel.

Verbinding A heeft een goede orale absorptie, zoals weergegeven door de i.p., s.c. en p.o. vergelijkings-  
5 gegevens.

Volgens de eerste toxicologische studies blijkt verbinding A een therapeutische index te hebben.

Toxicologische studies.

Verbinding A is onoplosbaar in water, op grond  
10 waarvan voor i.p. en orale toediening een suspensie van deze verbinding in Tween 80 werd gebruikt. Voor intraveneuze toediening werd de verbinding opgelost in dimethylformamide.

1. Een 100 mg/kg dosis resulteert in het ziek worden van de proefdieren, echter zonder dat de dieren dood gaan (binnen  
15 3 dagen).
2. Na de toediening van 250 mg/kg dosis werd binnen 2 weken geen sterfte waargenomen, terwijl na toediening van een 1500 mg/kg i.p. dosis de dieren in 30 minuten stierven.
3. Orale toediening van een 1500 mg/kg dosis resulteert in de  
20 dood van 3 dieren uit de 10 binnen 24 uur, terwijl in verloop van de volgende week geen sterfte meer plaatsvond en het gedrag en voedingspatroon van de dieren normaal was.

Nadere details van de uitvinding worden geïllustreerd aan de hand van de volgende voorbeelden, waartoe de  
25 uitvinding geenszins beperkt is.

VOORBEELD I

3-Benzyl-2-cyaanimino-thiazolidine

a) Aan een kokend mengsel van 1,27 g (10 mmol) 2-cyaanimino-thiazolidine (2-thiazolidinylideen-cyaanamide),  
30 25 ml aceton en 1,52 g watervrij kaliumcarbonaat werd 1,3 ml (11 mmol) benzylbromide druppelsgewijs toegevoegd. Het mengsel werd gedurende 4 uur gekookt, waarna het zout werd afgefiltreerd en de acetonoplossing werd ingedampt. Het kristallijne residu werd behandeld met ether en vervolgens gefiltreerd,  
35 onder oplevering van 2,03 g (93,5 %) van de titelverbinding, met een smeltpunt van 102-104°C. Na omkristalliseren van het produkt blijkt het smeltpunt niet te veranderen.

Analyse voor  $C_{11}H_{11}N_3S$  (217,29):

8400817

berekend: C 60,80, H 5,10, N 19,34, S 14,76 %;

gevonden: C 60,98, H 5,02, N 19,57, S 14,96 %.

IR-spectrum (KBr): 2190  $\text{cm}^{-1}$  -C $\equiv$ N

NMR-spectrum (CDCl<sub>3</sub>): 3,38 ppm m(2) -S-CH<sub>2</sub>-

5 3,85 ppm m(2) =N-CH<sub>2</sub>- (heterocyclisch)

4,65 ppm s(2) =N-CH<sub>2</sub>- (fenyl)

7,38 ppm s(5) -Ar-H

b) Er werden 2,21 g (13,2 mmol) N-benzylcysteamine (kookpunt: 90°C/0,2 mm Hg) en 1,93 g (13,5 mmol) cyaan-  
10 iminodithiocarbonzuurdimethylester in 10 ml ethanol gekookt. De intensieve gasontwikkeling hield na 15 minuten op. Het mengsel werd gedurende de nacht bij 0°C bewaard, waarna het werd gefiltreerd onder oplevering van 2,57 g (89,6 %) van de  
15 titelverbinding, die hetzelfde smeltpunt en dezelfde spectrale gegevens had als onder a) hierboven. Het vermengen van het produkt met het produkt van stap a) boven geeft geen aanleiding tot enige smeltpuntsdaling, terwijl de twee produkten van elkaar niet te onderscheiden zijn via dunne-laagchromatografie. Dienovereenkomstig bleken de produkten bereid volgens  
20 twee verschillende methoden elk de benzylgroep op de endocyclische stikstof te hebben.

c) Aan 2 ml broom werd 1 ml water toegevoegd onder krachtig roeren, gevolgd door koelen met een ijs-zoutbad tot er een bruine kleur ontstond. Aan de verkregen broom-  
25 cyanogeenoplossing werd de oplossing, welke werd verkregen door extractie van een waterige oplossing van de base die is vrijgemaakt uit 6,37 g (23,33 mmol) 3-benzyl-2-iminothiozolidinehydrobromide met 30 ml van een 10 % natriumhydroxideoplossing, met chloroform, toegevoegd. Het twee-fasenreactie-  
30 mengsel werd gedurende 10 uur geroerd, waarna de fasen werden gescheiden, de organische fase werd ingedampt, het residu werd uitgekristalliseerd door het toevoegen van ether, waarna tenslotte het vaste ruwe produkt werd gekookt met ethylacetaat. Als resultaat werd 3-benzyl-2-cyaaniminothiazolidine  
35 opgelost. De ethylacetaatoplossing werd gedeeltelijk ingedampt onder oplevering van een kristallijn produkt.

Er werd 1,75 g (35 %) 3-benzyl-2-cyaaniminothiazolidine verkregen, met een smeltpunt van 100-101°C. Het mate-

8400817

teriaal, dat tijdens de ethylacetaatextractie van het ruwe produkt onoplosbaar blijft is praktisch hydrobromide van het uitgangs-3-benzyl-2-iminothiazolidine (1,97 g; 32,34 %).

Het als uitgangsmateriaal gebruikte 3-benzyl-2-  
5 iminothiazolidinehydrobromide (smeltpunt: 190-191°C) werd bereid door omzetting van 2-amino-thiazolidine met benzylbromide in acetonitril.

VOORBEELD II

2-Cyaanimino-3-(4-chloorbenzyl)-thiazolidine

10 Er werd 3,82 g (30 mmol) 2-cyaanimino-thiazolidine, 4,9 g (30 mmol) 4-chloorbenzylchloride en 4,3 g water-  
vrij kaliumcarbonaat gedurende 5 uur gekookt in 100 ml aceton. Het anorganische zout werd afgefiltreerd en de acetonoplos-  
sing werd ingedampt. Het residu werd uitgekristalliseerd uit  
15 40 ml isopropanol, onder oplvering van 6,26 g (83 %) 2-cyaanimino-3-(4-chloorbenzyl)-thiazolidine, met een smeltpunt van 131-133°C. Het produkt werd door filtratie geïsoleerd.

Analyse voor  $C_{11}H_{10}ClN_3S$  (251,74):

berekend: C 52,48 %, H 4,00 %, N 16,69 %;

20 gevonden: C 52,72 %, H 4,18 %, N 16,49 %.

IR-spectrum (KBr): 2185  $cm^{-1}$  -C≡N

1560  $cm^{-1}$  =C=N-

1092  $cm^{-1}$  -Ar-Cl

NMR-spectrum ( $CDCl_3$  +  $DMSO-d_6$ ) 3,3 ppm m(2) -S-CH<sub>2</sub>-

25 3,8 ppm m(2) =N-CH<sub>2</sub>-(hetero-  
cyclisch)

4,50 ppm s(2) =N-CH<sub>2</sub>-(C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Cl)

7,12 ppm s(4) -Ar-H.

VOORBEELD III

30 2-Cyaanimino-3-(3,4-dichloorbenzyl)-thiazolidine

Er werd 3,82 g (30 mmol) 2-cyaanimino-thiazolidine omgezet met 6 g (31 mmol) 3,4-dichloorbenzylchloride op de in het voorgaande voorbeeld beschreven wijze, waarna het na het indampen verkregen residu werd omgekristalliseerd uit  
35 50 ml ethanol, onder oplevering van 6,8 g 2-cyaanimino-3-(3,4-dichloorbenzyl)-thiazolidine, met een smeltpunt van 130-132°C.

Analyse voor  $C_{11}H_9Cl_2N_3S$  (286,18):

berekend: C 46,16 %, H 3,17 %, S 11,21 %;

gevonden: C 46,12 %, H 3,18 %, S 11,22 %.

8400817

IR-spectrum (KBr): 2190  $\text{cm}^{-1}$  -C≡N  
1570  $\text{cm}^{-1}$  =C=N-  
1060  $\text{cm}^{-1}$  -Ar-Cl

NMR-spectrum ( $\text{CDCl}_3$ ): 3,4 ppm m(2) -S-CH<sub>2</sub>-  
5 3,7 ppm m(2) =N-CH<sub>2</sub>- (heterocyclisch)  
4,56 ppm s(2) =N-CH<sub>2</sub>-(3,4-dichloorfenyl)  
6,9-7,5 ppm m(3) -Ar-H.

VOORBEELD IV

2-Cyaanimino-3-(4-nitrobenzyl)-thiazolidine

10 Er werd een mengsel van 2,54 g (20 mmol) 2-cyaanimino-thiazolidine, 3,43 g nitrobenzylchloride en 2,95 g watervrij kaliumcarbonaat gedurende 6 uur in 80 ml aceton gekookt. Het gevormde zout werd afgefiltreerd, de oplossing werd ingedampt en het residu werd uitgekristalliseerd uit 30 ml  
15 acetonitril, onder oplevering van 3,66 g (70 %) 2-cyaanimino-3-(4-nitrofenyl)-thiazolidine met een smeltpunt van 171°C.

Analyse voor  $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$  (262,29):

berekend: C 50,37 %, H 3,84 %, N 21,36 %;

gevonden: C 50,36 %, H 3,94 %, N 21,46 %.

20 IR-spectrum (KBr): 2190  $\text{cm}^{-1}$  -C≡N  
1575  $\text{cm}^{-1}$  =C=N-  
1505, 1343  $\text{cm}^{-1}$  -NO<sub>2</sub>.

NMR-spectrum ( $\text{CDCl}_3 + \text{DMSO-d}_6$ ): 3,4 ppm m(2) -S-CH<sub>2</sub>-  
3,8 ppm m(2) =N-CH<sub>2</sub>-  
25 5,64 ppm s(2) =N-CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-p-NO<sub>2</sub>  
7,35 ppm d(2) -Ar-H (2,6)  
8,05 ppm d(2) -Ar-H (3,5).

VOORBEELD V

30 2-Cyaanimino-3-(2-hydroxyl-5-nitrobenzyl)-thiazolidine

Een mengsel van 3,82 g (30 mmol) 2-cyaanimino-thiazolidine, 5,63 g (30 mmol) 2-hydroxy-5-nitrobenzylchloride en 4,3 g watervrij kaliumcarbonaat werd gedurende 6 uur in  
35 100 ml aceton gekookt. Het mengsel werd afgekoeld, waarna het gevormde precipitaat werd afgefiltreerd, onder oplevering van 9,85 g van een ruw materiaal, dat vervolgens in 600 ml heet water werd opgelost. De verontreinigingen werden afgefiltreerd,

8400817

de pH werd ingesteld op een waarde van 3, het mengsel werd afgekoeld, gefiltreerd en het neerslag gedroogd. Hierbij werd 5,1 g 2-cyaanimino-3-(2-hydroxy-5-nitrobenzyl)-thiazolidine verkregen, met een smeltpunt van 253-255°C na uitkristalliseren uit pyridine.

Analyse voor  $C_{11}H_{10}N_4O_3S$  (278,29):

berekend: C 47,47 %, H 3,62 %, N 20,13 %;

gevonden: C 47,78 %, H 3,71 %, N 20,01 %.

IR-spectrum (KBr): 3100  $cm^{-1}$  (breed -OH

10 2190  $cm^{-1}$  -C≡N-

1575  $cm^{-1}$  =C=N-

1522, 1338  $cm^{-1}$  -NO<sub>2</sub>

NMR-spectrum (CDCl<sub>3</sub> + DMSO-d<sub>6</sub>): 3,4 ppm m(2) -S-CH<sub>2</sub>-

3,8 ppm m(2) =N-CH<sub>2</sub>- (hetero-  
15 cyclisch)

4,54 ppm s(2) =N-CH<sub>2</sub>(2-OH,  
5-NO<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>)

6,88 ppm t(1) -Ar-H(3)

8,00 ppm m(2) -Ar-H(4,6)

20 5-9 ppm b(1) -OH.

#### VOORBEELD VI

2-Cyaanimino-3-(3-hydroxybenzyl)-thiazolidine

Er werd een mengsel van 3,82 g (30 mmol) 2-cyaanimino-thiazolidine, 7,10 g (30 mmol) m-cresylbromide-  
25 acetaat en 4,30 g watervrij kaliumcarbonaat gedurende 6 uur gekookt in 100 ml aceton. Het neerslag werd afgefiltreerd, terwijl het filtraat tot droog werd ingedampt. Hierbij werd 8,75 g van een olieachtig materiaal verkregen, dat vervolgens met 50 ml 2 N natriumhydroxide werd gehydrolyseerd, teneinde  
30 de fenylestergroep te elimineren. Na wederom aanzuren ontstond een olieachtig neerslag, dat uit acetonitril werd omgekristalliseerd en daarna uit 50 % aceton, onder oplevering van 1,98 g 2-cyaanimino-3-(3-hydroxybenzyl)-thiazolidine, met een smeltpunt van 126-128°C.

35 Analyse voor  $C_{11}H_{11}N_3OS$  (233,29):

berekend: C 56,63 %, H 4,75 %, S 13,75 %, N 18,02 %;

gevonden: C 56,70 %, H 5,07 %, S 13,75 %, N 17,83 %.

IR-spectrum (KBr): 3260, 1230  $cm^{-1}$  -OH

2190  $cm^{-1}$  -C≡N

8400817

1570  $\text{cm}^{-1}$  =C=N-

NMR-spectrum ( $\text{CDCl}_3 + \text{DMSO-d}_6$ ): 3,3 ppm m(2) -S-CH<sub>2</sub>-  
3,7 ppm m(2) =N-CH<sub>2</sub>- (hetero-  
cyclisch)  
5 4,48 ppm s(2) =N-CH<sub>2</sub>- (hydro-  
xyfenyl)  
6,5-7,4 ppm m(4) -Ar-H  
8,6 b(1) -OH.

VOORBEELD VII

10 2-Cyaanimino-3-(1-naftylmethyl)-thiazolidine  
Een mengsel van 3,82 g (30 mmol) 2-cyaanimino-  
thiazolidine, 5,56 g (30 mmol) 1-chloormethylnaftaleen en 4,3  
g kaliumcarbonaat werd gedurende 6 uur in 100 ml aceton ge-  
kookt. Het neerslag werd heet afgefiltreerd; reeds tijdens de  
15 filtratie slaan 6 delen van het produkt neer. Na concentreren  
en bewaren in een koelkast werd 6,5 g (81,15 %) 2-cyaanimino-  
3-(1-naftylmethyl)-thiazolidine verkregen met een smeltpunt  
van 167°C na omkristalliseren uit acetonitril.

Analyse voor C<sub>15</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>S (267,34):

20 berekend: C 67,39 %, H 4,90 %, N 15,72 %, S 12,00 %;  
gevonden: C 67,32 %, H 4,80 %, N 15,78 %, S 11,96 %.

IR-spectrum (KBr): 2190  $\text{cm}^{-1}$  -C≡N

1580  $\text{cm}^{-1}$  =C=N-

NMR-spectrum ( $\text{CDCl}_3 + \text{DMSO-d}_6$ ): 3,2 ppm m(2) -S-CH<sub>2</sub>-  
25 3,6 ppm m(2) =N-CH<sub>2</sub>- (hetero-  
cyclisch)  
4,92 ppm s(2) =N-CH<sub>2</sub> (naftyl)  
7,0-7,9 ppm m(7) -Ar-H.

VOORBEELD VIII

30 3,3'-(1,4-Xylileen)-bis-(2-cyaaniminothiazolidine)  
Een mengsel van 4,5 g (26 mmol) 1,4-xylileendi-  
chloride, 6,36 g (50 mmol) 2-cyaaniminothiazoline en 7,17 g  
kaliumcarbonaat werd gekookt in 150 ml aceton gedurende 7 uur,  
waarna het mengsel in een koelkast werd bewaard en na te zijn  
35 afgekoeld gefiltreerd. Er werd 15,48 g van een neerslag afge-  
filtreerd, waaruit de anorganische verontreinigingen werden  
opgelost in koud water. Van de titelverbinding werd 8,1 g  
(91 %) verkregen met een smeltpunt van 275-278°C na omkristal-

8400817

liseren uit 70 ml dimethylformamide.

Analyse voor  $C_{16}H_{16}N_6S_2$  (356,47):

berekend: C 53,91 %, H 4,52 %, S 17,99 %, N 23,58 %;

gevonden: C 53,70 %, H 4,78 %, S 17,85 %, N 23,37 %.

5 IR-spectrum (KBr):  $2180\text{ cm}^{-1}$  -C≡N

$1570\text{ cm}^{-1}$  =C=N-

NMR-spectrum (DMSO- $d_6$ ): 3,4 ppm m(4) -S-CH<sub>2</sub>-

3,7 ppm m(4) =N-CH<sub>2</sub> (heterocyclisch)

4,50 ppm s(4) =N-CH<sub>2</sub> (fenyleen)

10 7,18 ppm s(4) -Ar-H.

#### VOORBEELD IX

2-Cyaanimino-3-(6-methyl-2-pyridylmethyl)-thiazolidine of 2-[(2-cyaanimino-3-thiazoliny]l-6-methylpyridine

15 Een mengsel van 3,3 g (26 mmol) 2-cyaaniminothiazolidine, 3,9 g watervrij kaliumcarbonaat en 4,03 g (28,5 mmol) 2-chloormethyl-6-methylpyridine werd gekookt in 60 ml aceton en wel zolang totdat de totale hoeveelheid uitgangsthiazolidineverbinding was opgebruikt (6 uur). Het neergeslagen zout werd afgefiltreerd, het oplosmiddel werd afgedampt en  
20 het residu werd uitgekristalliseerd uit 40 ml diethylether. Hierbij werd 5,43 g (89,9 %) van de titelverbinding verkregen met een smeltpunt van  $114^{\circ}\text{C}$  na omkristalliseren uit ethylacetat.

25 Analyse voor  $C_{11}H_{12}N_4S$  (232,30):

berekend: C 56,87 %, H 5,20 %, N 24,12 %;

gevonden: C 56,77 %, H 5,12 %, N 24,18 %.

IR-spectrum (KBr):  $2190\text{ cm}^{-1}$  -C≡N

$1570\text{ cm}^{-1}$  =C=N-

30 NMR-spectrum (CDCl<sub>3</sub>): 2,48 ppm s(3) -Py-CH<sub>3</sub>

3,3 ppm m(2) -S-CH<sub>2</sub>-

3,9 ppm m(2) =N-CH<sub>2</sub>-

4,60 ppm s(2) =N-CH<sub>2</sub>-(Py)

6,9 ppm d(2) -Py 2,5-H

35 7,4 ppm 6(1) -Py 4-H.

#### VOORBEELD X

2-Cyaanimino-3-(6-dichloormethyl-2-pyridylmethyl)-thiazolidine of 2-[(2-cyaanimino-3-thiazoliny]l-6-dichloormethylpyridine

8400817

Er werd 6,6 g (52 mmol) 2-cyaaniminothiazolidine, 7,9 g watervrij kaliumcarbonaat en 12 g (57 mmol) 2-dichloormethyl-6-chloormethylpyridine in 240 ml aceton omgezet op de in de voorgaande voorbeelden beschreven wijze. Het neergeslagen zout werd afgefiltreerd, het na indampen verkregen residu werd van het oplosmiddel afgezonderden vervolgens met ether behandeld, gefiltreerd en uit acetonitril omgekristalliseerd, onder oplevering van 5,2 g (33 %) van de titelverbinding met een smeltpunt van 122°C.

10 Analyse voor  $C_{11}H_{10}Cl_2N_4S$  (301,19):

berekend: C 43,86 %, H 3,34 %, S 10,64 %;

gevonden: C 43,91 %, H 3,46 %, S 10,80 %.

IR-spectrum (KBr): 2180  $cm^{-1}$  -C=N-

1560  $cm^{-1}$  =CH-Cl

15 NMR-spectrum ( $CDCl_3$ ): 3,34 ppm t(2) -S-CH<sub>2</sub>-  
3,97 ppm t(2) =N-CH<sub>2</sub>-  
4,62 ppm s(2) =N-CH<sub>2</sub>- (fenyl)  
6,50 ppm s(1) -Py-CH=  
7,0-7,8 ppm m(3) -Py-H.

20 VOORBEELD XI

3-Benzyl-2-(carbamoylimino)-thiazolidine

Er werd 6,36 g (50 mmol) 3-benzyl-2-cyaaniminothiazolidine gekookt met 80 ml van een 10 % zoutzuuroplossing gedurende 10 minuten. Hierbij werd een heldere oplossing verkregen, die vervolgens werd afgekoeld en alkalisch werd gemaakt met een 25 % waterige ammoniumhydroxide-oplossing, onder oplevering van 5,65 g 3-benzyl-2-carbamoyliminothiazolidine met een smeltpunt van 143-145°C. Na omkristalliseren uit ethanol bleek het smeltpunt gestegen te zijn tot 30 148°C.

Analyse voor  $C_{11}H_{13}N_3OS$  (235,31):

berekend: C 56,15 %, H 5,57 %, N 17,86 %;

gevonden: C 56,10 %, H 5,46 %, N 18,10 %.

IR-spectrum (KBr): 3320, 3260  $cm^{-1}$  -NH<sub>2</sub>

35 1645  $cm^{-1}$  =C=O

1540  $cm^{-1}$  =C=N-

NMR-spectrum ( $CDCl_3$  + DMSO-d<sub>6</sub>): 3,05 ppm t(2) -S-CH<sub>2</sub>-

3,5 ppm t(2) =N-CH<sub>2</sub>- (heterocyclisch)

8400817



4,75 ppm s(2) =N-CH<sub>2</sub>- (fenyl)

5,6 ppm b(2) -NH<sub>2</sub>

7,32 ppm s(5) -Ar-H.

VOORBEELD XII

5 3-Benzyl-2-nitromethyleenthiazolidine

Een mengsel van 3,34 g (20 mmol) N-benzylcysteamine en 3,3 g 1,1-bis-methylthio-2-nitroethyleen werd gedurende een uur in 50 ml ethanol tot terugvloeiing verhit. Na 20 minuten koken hield de gasontwikkeling op. Het mengsel werd  
10 afgekoeld, waarna het neergeslagen produkt werd geïsoleerd door filtratie. Hierbij werd 4,52 g 3-benzyl-2-nitromethyleenthiazolidine verkregen met een smeltpunt van 136-138°C. Na omkristalliseren van het produkt uit 140 ml ethanol werd 4,08 g van een zuiver produkt verkregen met een smeltpunt van 139°C.

15 Analyse voor C<sub>11</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S (236,30):

berekend: C 55,91 %, H 5,12 %, N 11,86 %;

gevonden: C 55,81 %, H 4,99 %, N 11,89 %.

IR-spectrum (KBr): 1633 cm<sup>-1</sup> =C=C=

1535, 1354 cm<sup>-1</sup> -NO<sub>2</sub>

20 NMR-spectrum (CDCl<sub>3</sub>): 3,1 ppm t -S-CH<sub>2</sub>-

3,8 ppm t =N-CH<sub>2</sub>- (heterocyclisch)

4,43 ppm s =N-CH<sub>2</sub>-(C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)

6,97 ppm s -CH=

7,0-7,3 ppm m -Ar-H.

25 VOORBEELD XIII

2-Cyaanimino-3-(4-methoxybenzyl)-thiazolidine

Er werd 3,65 g (23,5 mmol) cyaanimino-dithiocarbonsuurdimethylester (zuiverheid: 94 %) en 5,91 g (30 mmol) N-(4-methoxybenzyl)-cysteamine gekookt in 30 ml ethanol totdat  
30 de methylmercaptanontwikkeling ophield. Het reactiemengsel werd ingedampt, waarna het kristallijne residu werd uitgekristalliseerd uit 15 ml isopropanol. Hierbij werd 5,35 g (92 %) 2-cyaanimino-3-(4-methoxybenzyl)-thiazolidine verkregen met een smeltpunt van 99-102°C.

35 Analyse voor C<sub>12</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>OS (247,31):

berekend: C 58,28 %, H 5,30 %;

gevonden: C 58,35 %, H 5,17 %.

IR-spectrum (KBr): 2840 cm<sup>-1</sup> -O-CH<sub>3</sub>

2185 cm<sup>-1</sup> -C≡N

8400817

1570  $\text{cm}^{-1}$  =C=N-  
1608, 814  $\text{cm}^{-1}$  -Ar

5 NMR-spectrum ( $\text{CDCl}_3$ ): 3,3 ppm m -S-CH<sub>2</sub>-  
3,7 ppm m =N-CH<sub>2</sub>-  
3,75 ppm s -O-CH<sub>3</sub>  
4,43 ppm s =N-CH<sub>2</sub>-(C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)  
6,9 ppm q -Ar-H.

Het als uitgangsmateriaal gebruikte N-(4-methoxy-  
benzyl)-cysteamine werd bereid door omzetting van 4-methoxy-  
10 benzaldehyde met cysteamine, gevolgd door reductie van het  
verkregen 2-(4-methoxyfenyl)-thiazolidine (smp. 93-94°C na  
omkristalliseren uit isopropanol) met natriumboorhydride in  
isopropanol [J. Org. Chem. 27, 4712 (1962)]. Het N-(4-methoxy-  
benzyl)-cysteamine is een olie met een kookpunt van 120-125°C/  
15 0,4 mm Hg.

VOORBEELD XIV

2-Cyaanimino-3-(2-furylmethyl)-thiazolidine

Een mengsel van 1,82 g (11,8 mmol) cyaanimino-  
dithiocarbonzuurdimethylester (zuiverheid: 94 %) en 2,36 g  
20 (15 mmol) N-(2-furylmethyl)-cysteamine werd gedurende 2 uur  
in 20 ml ethanol tot terugvloeiing verhit (de methylmercap-  
taanontwikkeling hield op na 70 minuten). Het reactiemengsel  
werd ingedampt, waarna het vaste residu werd uitgekristalli-  
seerd uit 8 ml isopropanol. Van de titelverbinding werd 1,98 g  
25 (87,5 %) verkregen met een smeltpunt van 124-125°C.

Analyse voor C<sub>9</sub>H<sub>9</sub>N<sub>3</sub>OS (207,25):

berekend: N 20,28 %, S 15,47 %;

gevonden: N 20,38 %, S 15,44 %.

30 IR-spectrum (KBr): 2185  $\text{cm}^{-1}$  -C≡N  
1570  $\text{cm}^{-1}$  =CN-  
1238  $\text{cm}^{-1}$  =C-O-C=  
795  $\text{cm}^{-1}$  -Ar-H

35 NMR-spectrum ( $\text{CDCl}_3$ ): 3,3 ppm m -S-CH<sub>2</sub>-  
3,7 ppm m =N-CH<sub>2</sub>- (heterocyclisch)  
4,57 ppm s =N-CH<sub>2</sub>-Ar  
6,3 ppm d -Ar(3,4)H  
7,3 ppm m -Ar(5)H.

H-2(furylmethyl)-cysteamine werd bereid volgens

8400817

de in voorbeeld XIII beschreven procedure door reductie van 2-(2-furyl)-thiazolidine met natriumboorhydride. Kookpunt: 72-75°C/0,3 mm Hg.

VOORBEELD XV

5

2-Cyaanimino-3-(4-methylbenzyl)-thiazolidine

Een mengsel van 3,65 g (23,5 mmol) cyaanimino-dithiocarbonzuurdimethylester (zuiverheid: 94 %) en 5,43 g (30 mmol) N-(4-methylbenzyl)-cysteamine werd gekookt in 30 ml ethanol totdat de methylmercaptanontwikkeling ophield (ca. 2 uur). Het reactiemengsel werd ingedampt, waarna het kristallijne residu werd omgekristalliseerd uit 6 ml isopropanol. Hierbij werd 4,65 g (85,5 %) 2-cyaanimino-N-(4-methylbenzyl)-thiazolidine verkregen met een smeltpunt van 102-104°C.

Analyse voor  $C_{12}H_{13}N_3S$  (231,31):

15 berekend: C 62,26 %, H 5,66 %, S 13,85 %;

gevonden: C 62,16 %, H 5,52 %, S 13,96 %.

IR-spectrum (KBr): 2190  $cm^{-1}$  -C≡N

1590  $cm^{-1}$  =C=N-

1260  $cm^{-1}$  -S-CH<sub>2</sub>-

20 792  $cm^{-1}$  -Ar

NMR-spectrum (CDCl<sub>3</sub>): 2,31 ppm s -CH<sub>3</sub>

3,3 ppm m -S-CH<sub>2</sub>-

3,7 ppm m =N-CH<sub>2</sub>- (heterocyclisch)

4,54 ppm s =N-CH<sub>2</sub>- (fenyleen)

25 7,10 ppm s -Ar-H.

Het als uitgangsmateriaal gebruikte N-(4-methylbenzyl)-cysteamine werd bereid volgens de methode uit J. Org. Chem. 27, 4712 (1962): 2-(4-methylfenyl)-thiazolidine (smp. 92-93°C na omkristalliseren uit isopropanol) werd verkregen door omzetting met 4-methyl-benzaldehyde met cysteamine, gevolgd door reductie met natriumboorhydride in isopropanol. N-(4-methyl-benzyl)-cysteamine is een olieachtig produkt met een kookpunt van 96-98°C/0,2 mm Hg.

VOORBEELD XVI

35

3-(2-Furyl-methyl)-2-nitromethyleenthiazolidine

Een mengsel van 3,82 g (24,3 mmol) N-(2-furyl-methyl)-cysteamine en 4 g (24,2 mmol) 1,1-bis-methylthio-2-nitro-ethyleen werd gekookt in 80 ml ethanol gedurende 1,5 uur

8400817

(de gasontwikkeling hield op na ca. 0,5 uur). Het reactiemengsel werd in een koelkast gedurende de nacht bewaard, waarna het neergeslagen produkt werd geïsoleerd. Hierbij werd 4,76 g (86,7 %) 3-(2-furylmethyl)-2-nitromethyleen-thiazolidine verkregen, dat smolt na omkristalliseren uit nitromethaan bij 190-192°C.

IR-spectrum (KBr): 1543, 1340  $\text{cm}^{-1}$   $-\text{NO}_2$   
1640  $\text{cm}^{-1}$   $=\text{C}=\text{C}=\text{C}$   
3130, 757  $\text{cm}^{-1}$  furan  $\equiv\text{C}-\text{H}$   
1243  $\text{cm}^{-1}$   $\equiv\text{C}-\text{O}-\text{C}\equiv$  furanring

NMR-spectrum ( $\text{CH}_3-\text{COOH}$ ): 3,7 ppm t  $-\text{S}-\text{CH}_2-$   
4,6 ppm t  $-\text{N}-\text{CH}_2-$   
5,7 ppm s  $>\text{N}-\text{CH}_2-(\text{C}_3\text{H}_3\text{O})$   
6,3 ppm b  $=\text{CH}-\text{NO}_2$   
6,5 ppm m furan 3,4 H  
7,5 ppm n furan 5 H.

VOORBEELD XVII

2-Cyaanimino-3-(4-hydroxy-benzyl)-thiazolidine

Er werd 0,49 g (2 mmol) 2-cyaanimino-3-(4-methoxybenzyl)-thiazolidine opgelost in 12 ml dichloormethaan, waarna een oplossing van 3,01 g (1,14 ml, 13 mmol) boortribromide in 5 ml dichloormethaan werd toegevoegd in een argonatmosfeer en wel druppelsgewijs. Het mengsel werd gedurende 12 uur geroerd en alkalisch gemaakt met een waterige oplossing van ammoniumhydroxide onder roeren en koelen. De fasen werden gescheiden, waarna de organische fase werd ingedampt. Hierbij werd 0,22 g 2-cyaanimino-3-(4-hydroxy-benzyl)-thiazolidine verkregen in de vorm van witte kristallen met een smeltpunt van 175-177°C.

IR-spectrum (KBr): 2190  $\text{cm}^{-1}$   $-\text{C}\equiv\text{N}$   
1570  $\text{cm}^{-1}$   $=\text{C}=\text{N}-$   
3210  $\text{cm}^{-1}$   $-\text{OH}$   
1610, 840  $\text{cm}^{-1}$   $-\text{Ar}$

NMR-spectrum ( $\text{CDCl}_3$ ): 3,4 ppm m  $-\text{S}-\text{CH}_2-$   
3,7 ppm m  $=\text{N}-\text{CH}_2-$   
4,5 ppm s  $-\text{Ar}-\text{CH}_2-$   
6,9 ppm q  $-\text{Ar}-\text{H}$   
9,47 ppm s  $-\text{CH}$ .

8400817

VOORBEELD XVIII

Bereiding van een farmaceutisch preparaat.

Een farmaceutisch preparaat in de vorm van tabletten werd bereid uit de volgende bestanddelen (per 1000 5 tabletten):

- 50 g 3-benzyl-2-cyaanimino-thiazolidine (werkzaam bestanddeel)
- 75 g zetmeel
- 55 g melksuiker
- 10 g talk
- 10 6 g polyvinylpyrrolidon
- 3 g magnesiumstearaat
- 1 g colloïdaal silicinezuur
- 200 g

Het fijn gewreven werkzame bestanddeel werd ver-  
15 mengd met de melksuiker en talk, waarna het verkregen mengsel  
werd fijn gewreven met de polyvinylpyrrolidonoplossing, waarna  
het geheel werd gezeefd. De korrels werden gedroogd en ver-  
volgens vermengd met magnesiumstearaat en colloïdaal silicine-  
zuur, waarna het mengsel tot 100 tabletten werd geslagen, elk  
20 met een gewicht van 0,2 g.

8400817

C O N C L U S I E S

1. Thiazolidinederivaten met formule 1 van het formuleblad, waarin

5 Ar een 2-furyl- of fenyl-, naftyl- of pyridyl-groep is, al dan niet gesubstitueerd door één of meer halogeenatomen, één of meer C<sub>1-4</sub>-alkyl-, C<sub>1-6</sub>-alkoxy-, halogeen-C<sub>1-4</sub>-alkoxy-, di- of trihalogeenmethyl-, hydroxyl- en/of nitrogroepen of door een groep met formule 2  
10 van het formuleblad, waarin

Y stikstof of CH is;

Z cyano of carbamoyl is wanneer Y stikstof is, terwijl Z een nitrogroep is wanneer Y CH is.

2. 3-Benzyl-2-cyaanimino-thiazolidine zoals in  
15 conclusie 1 gedefiniëerd.

3. Farmaceutisch preparaat voor de behandeling van een gastro-intestinale ulcus, met als werkzaam bestanddeel een farmaceutisch effectieve hoeveelheid van tenminste één verbinding met formule 1 van het formuleblad, zoals in con-  
20 clusie 1 gedefiniëerd, vermengd met een farmaceutisch aanvaardbare inerte drager.

4. Farmaceutisch preparaat voor de behandeling van een gastro-intestinale ulcus volgens conclusie 3, in de vorm van een preparaat dat geschikt is voor orale toediening.

25 5. Werkwijze voor de bereiding van thiazolidinederivaten met formule 1 van het formuleblad, waarin

30 AR een 2-furyl-, of fenyl-, naftyl- of pyridyl-groep is, al dan niet gesubstitueerd door één of meer halogeenatomen, één of meer C<sub>1-4</sub>-alkyl-, C<sub>1-6</sub>-alkoxy-, halogeen-C<sub>1-4</sub>-alkoxy-, di- of trihalogeenmethyl-, hydroxyl en/of nitrogroepen of door een groep met formule 2 van het formuleblad, waarin

Y stikstof of CH is,

35 Z cyano of carbamoyl is indien Y stikstof is, terwijl Z een nitrogroep is, wanneer Y CH is,

met het kenmerk, dat

a) een N-gesubstitueerd 1-amino-2-thiolderivaat met formule 3 van het formuleblad, waarin Ar de boven gedefi-

8400817

niëerde betekenissen heeft, wordt omgezet met een verbinding met formule 4 van het formuleblad, waarin Y en Z de boven gedefiniëerde betekenissen hebben, terwijl L een vertrekkende groep is, of

5                    b) een 2-gesubstitueerd thiazolidinederivaat met formule 5 van het formuleblad wordt N-gealkyleerd, in welke formule Y en Z de boven genoemde betekenissen hebben, met een verbinding met formule 6 van het formuleblad, waarin Ar dezelfde betekenissen heeft als boven gedefiniëerd, terwijl X  
10 een halogeen of een reactieve estergroep is, of

                  c) verbindingen met formule 1 van het formuleblad worden bereid, waarin Y stikstof is, Z cyano en Ar de boven genoemde betekenissen heeft, door omzetting van een verbinding met formule 7 van het formuleblad, waarin Ar de boven  
15 genoemde betekenissen heeft, met broomcyanogeen, of

                  d) een substituent in een verbinding met formule 1, waarin Ar, Y en Z de boven genoemde betekenissen hebben, wordt omgezet in een andere substituent in het kader van dezelfde definitie op een op zichzelf bekende wijze.

20                    6. Werkwijze voor de behandeling van een gastro-intestinale ulcus in een dier dat lijdt aan gastro-intestinale ulcus, waartoe aan het dier wordt toegediend een farmaceutisch effectieve hoeveelheid van een verbinding met formule 1, zoals in conclusie 1 gedefiniëerd is.

25                    7. Werkwijze volgens conclusie 5, methode variant a), met het kenmerk, dat een verbinding met formule 4 van het formuleblad wordt gebruikt, waarin L een  $-\text{CH}_3\text{S}$ -groep is en Y een  $=\text{N}$ -groep is als reagens.

30 a), met het kenmerk, dat als reagens een verbinding met formule 4 van het formuleblad wordt gebruikt, waarin L een  $\text{CH}_3\text{S}$ -groep is, Y  $=\text{CH}$ -groep is, terwijl Z een nitrogroep voorstelt.

35

8400817

FORMULEBLAD