



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein

Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978

PATENTSCHRIFT A5

CH 657 850 A5

(51) Int. Cl.⁴: C 07 D 307/52
C 07 D 333/20
A 61 K 31/34
A 61 K 31/38

// (C 07 D 307/52, 307:38)
(C 07 D 333/20, 333:18)

(21) Gesuchsnummer: 6576/83

(22) Anmeldungsdatum: 08.12.1983

(30) Priorität(en): 08.12.1982 DE 3245387

(24) Patent erteilt: 30.09.1986

(45) Patentschrift
veröffentlicht: 30.09.1986

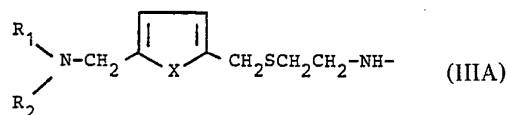
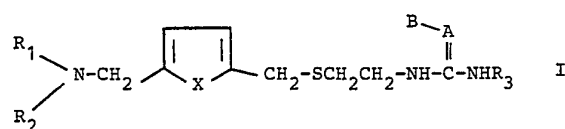
(73) Inhaber:
Degussa Aktiengesellschaft, Frankfurt a.M. (DE)

(72) Erfinder:
Emig, Peter, Niederdorfelden (DE)
Scheffler, Gerhard, Hanau 6 (DE)
Thierner, Klaus, Hanau 9 (DE)
Weischer, Carl-Heinrich, Bonn 1 (DE)

(74) Vertreter:
Bovard AG, Bern 25

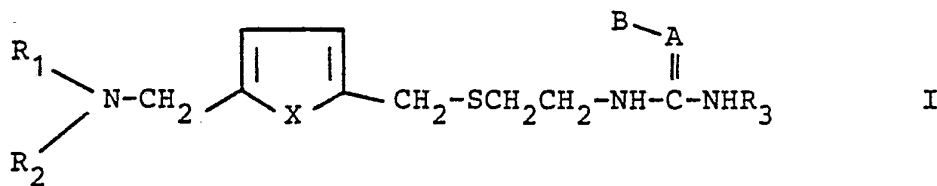
(54) Furyl- oder Thienylreste enthaltende Ethendiamin- und Guanidin-Derivate.

(57) Die Verbindungen der Formel I, worin R₁, R₂, R₃, A, B und X die im Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben und ihre Salze hemmen die Magensaftsekretion. Darüberhinaus wirken sie ulkushemmend und magenspasmodisch. Die Verbindungen können hergestellt werden, indem eine Verbindung der Formel II mit einer Verbindung H-V umgesetzt wird. Die Reste T und V sind verschieden und bedeuten entweder die Gruppe der Formel (IIIA) oder -NHR₃.



PATENTANSPRÜCHE

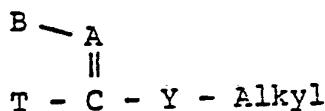
1. Verbindungen der Formel



worin R_1 eine gegebenenfalls durch C_1 - C_6 -Alkylreste substituierte C_3 - C_{10} -Cycloalkylgruppe, eine gegebenenfalls durch C_1 - C_6 -Alkylreste substituierte C_3 - C_{10} -Cycloalkyl- C_1 - C_4 -alkylgruppe, eine C_6 - C_8 -Bicycloalkylgruppe, eine C_6 - C_8 -Bicycloalkyl- C_1 - C_4 -alkylgruppe, eine C_6 - C_{10} -Tricycloalkylgruppe, eine C_6 - C_{10} -Tricycloalkyl- C_1 - C_4 -alkylgruppe, eine C_6 - C_9 -Tetracycloalkylgruppe oder eine C_6 - C_9 -Tetracycloalkyl- C_1 - C_4 -alkylgruppe ist, R_2 Wasserstoff, eine C_1 - C_6 -Alkylgruppe, eine Phenyl- C_1 - C_4 -alkylgruppe oder eine C_1 - C_6 -Alkylgruppe, die durch Halogenatome, Nitrogruppen, Hydroxygruppen, C_2 - C_6 -Alkanoyloxygruppen, C_1 - C_4 -Alkoxygruppen, C_1 - C_4 -Alkoxy-carbonylgruppen oder Carboxygruppen substituiert ist, bedeutet, R_3 Wasserstoff, die 2-[5-(Dimethylaminomethyl)-2-furyl-methylthio]-ethylgruppe, eine C_1 - C_{18} -Alkylgruppe, eine C_3 - C_6 -Cycloalkylgruppe, eine C_3 - C_6 -Alkenylgruppe, eine C_3 - C_6 -Alkynylgruppe, eine Amino- C_1 - C_4 -alkylgruppe, eine C_2 - C_6 -Alkanoylamino- C_1 - C_4 -alkylgruppe, eine Mono- C_1 - C_6 -alkylamino- C_1 - C_4 -alkylgruppe, eine Di- C_1 - C_6 -alkylamino- C_1 - C_4 -alkylgruppe oder eine C_1 - C_{18} -Alkylgruppe, die durch Halogenatome, Nitrogruppen, Hydroxygruppen, C_2 - C_6 -Alkanoyloxygruppen, C_1 - C_4 -Alkoxygruppen, C_1 - C_4 -Alkoxy-carbonylgruppen oder Carboxygruppen substituiert ist, bedeutet, A ein Stickstoffatom oder eine Methingruppe ist, B einen Cyanorest oder eine Nitrogruppe darstellt und X ein Sauerstoff- oder Schwefelatom ist und deren Salze.

2. Verbindungen nach Anspruch 1, der Formel I, worin R_1 eine C_6 - C_{10} -Tricycloalkylgruppe, eine C_6 - C_{10} -Tricycloalkyl- C_1 - C_4 -alkylgruppe und R_2 Wasserstoff oder eine C_1 - C_4 -Alkylgruppe ist, R_3 eine C_1 - C_{10} -Alkylgruppe, eine C_3 - C_4 -Alkynylgruppe, eine C_3 - C_6 -Cycloalkylgruppe oder eine C_1 - C_6 -Alkylgruppe die durch eine oder zwei C_1 - C_4 -Alkoxygruppen oder durch eine oder zwei Hydroxygruppen substituiert ist bedeutet, X Sauerstoff ist und die Gruppierung =A-B =CH-NO₂ oder =N-CN ist.

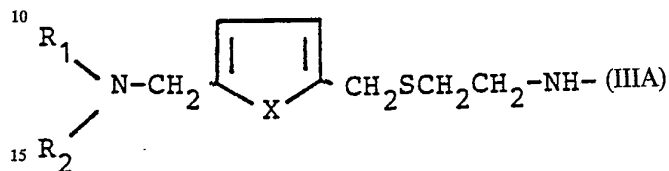
3. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen nach Anspruch 1 oder 2, der Formel I, worin R_1 , R_2 , R_3 , A, B und X die im Anspruch 1 oder 2 angegebene Bedeutung haben und deren Salze, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der Formel



worin Y ein Schwefelatom oder ein Sauerstoffatom bedeutet, A und B die angegebenen Bedeutungen haben und Alkyl ein gesättigter C_1 - C_6 -Alkylrest ist, mit einer Verbindung der Formel

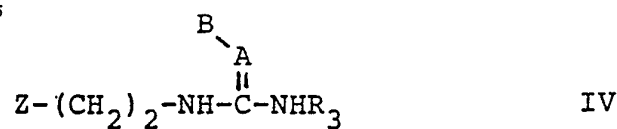
H-V

umsetzt, wobei in den Formeln II und III T und V jeweils verschieden sind und entweder die Gruppe

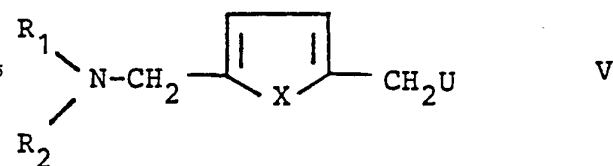


oder die Gruppe -NHR₃ bedeuten, wobei R_1 , R_2 , R_3 und X die angegebenen Bedeutungen haben und gegebenenfalls die erhaltenen Verbindungen in ihre Salze überführt.

4. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen nach Anspruch 1 oder 2 der Formel I, worin R_1 , R_2 , R_3 , A, B und X die im Anspruch 1 oder 2 angegebene Bedeutung haben, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der Formel

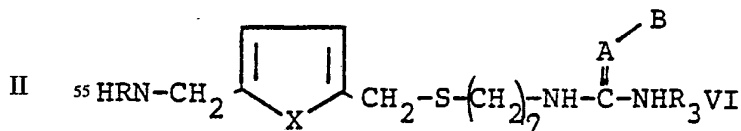


mit einer Verbindung der Formel



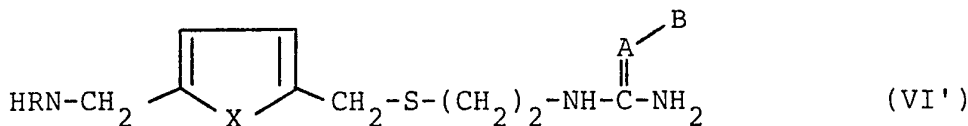
umsetzt, wobei in den Formeln IV und V R_1 , R_2 , R_3 , X, B und A die angegebenen Bedeutungen haben und Z und U jeweils verschieden sind und entweder eine Mercaptogruppe oder eine Hydroxygruppe, die auch durch eine starke organische oder anorganische Säure verestert sein kann, bedeuten, und die erhaltenen Verbindungen gegebenenfalls in ihre Salze überführt.

5. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen nach Anspruch 1 oder 2 der Formel I, worin R_1 , R_2 , R_3 , A, B und X die im Anspruch 1 oder 2 angegebene Bedeutung haben, dadurch gekennzeichnet, dass man in eine Verbindung der Formel



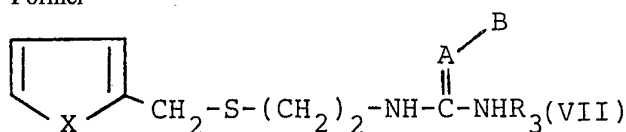
worin R Wasserstoff, der Rest R_1 oder der Rest R_2 ist, den Rest R_1 und/oder den Rest R_2 durch Alkylierung einführt, wobei die Reste R_1 und R_2 die angegebenen Bedeutungen haben ausser Wasserstoff für R_2 , und die erhaltenen Verbindungen gegebenenfalls in ihre Salze überführt.

6. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen nach Anspruch 1 oder 2 der Formel I, worin R_1 , R_2 , R_3 , A, B und X die im Anspruch 1 oder 2 angegebene Bedeutung haben, wobei R_3 von Wasserstoff verschieden ist, dadurch gekennzeichnet, dass man in eine Verbindung der Formel



worin R Wasserstoff, der Rest R₁ oder der Rest R₂ ist, den Rest R₁ und/oder den Rest R₂ durch Alkylierung einführt, wobei die Reste R₁ und R₂ die angegebenen Bedeutungen haben ausser Wasserstoff für R₂ und den Rest R₃ durch Alkylierung einführt, wobei man die Stufen gleichzeitig oder nacheinander in beliebiger Reihenfolge durchführt und die erhaltenen Verbindungen gegebenenfalls in ihre Salze überführt.

7. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung nach Anspruch 1 oder 2 der Formel I, worin R₁, R₂, R₃, A, B und X die im Anspruch 1 oder 2 angegebene Bedeutung haben, dadurch gekennzeichnet, dass man in eine Verbindung der Formel



durch Umsetzung mit einem Bis-Amin der Formel



beziehungsweise einem Amin R₁R₂NH in Gegenwart von Formaldehyd oder einer Formaldehyd liefernden Substanz die Gruppe R₁R₂NCH₂- einführt

und gegebenenfalls die erhaltenen Verbindungen in die Salze überführt.

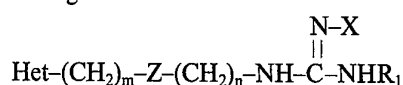
8. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel I, worin R₁, R₂, R₃, A, B und X die im Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben, wobei jedoch R₂ C₂-C₆-Alkanoyloxy-C₁-C₆-alkyl ist und/oder R₃ C₂-C₆-Alkanoyloxy-C₁-C₁₈-alkyl oder C₂-C₆-Alkanoylamino-C₁-C₄-alkyl ist, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der Formel I, worin R₁, R₂, R₃, A, B und X die im Anspruch 1 angegebene

Bedeutung haben, wobei R₂ Hydroxy-C₁-C₆-alkyl ist und/oder R₃ Hydroxy-C₂-C₁₈-alkyl oder Amino-C₁-C₄-alkyl ist, entsprechend acyliert.

9. Arzneimittel dadurch gekennzeichnet, dass es als Wirkstoff eine Verbindung nach Anspruch 1 oder 2 zusammen mit einem pharmazeutischen Träger und/oder einem Verdünnungsmittel enthält.

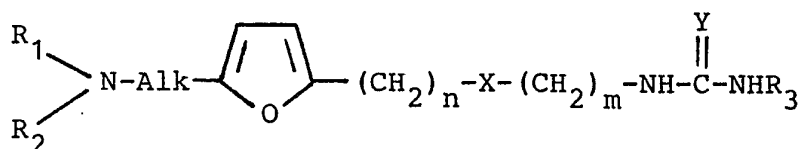
10. Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, dass eine Verbindung nach Anspruch 1 oder 2 mit pharmazeutischen Trägerstoffen beziehungsweise Verdünnungsmitteln zu pharmazeutischen Zubereitungen verarbeitet wird.

20 Verbindungen der Formel



25 wobei R₁ ein Wasserstoffatom oder einen Alkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen und Het einen stickstoffhaltigen 5- oder 6-gliedrigen heterocyclischen Rest bedeutet, Z ein Schwefel- oder Sauerstoffatom, eine NH- oder Methylengruppe darstellt, m und n den Wert 0 haben oder ganze Zahlen mit einem Wert von 1 bis 4 sind und die Summe von m und n den Wert 2 bis 4 hat, X eine COR₃-, CSR₃-, SO₂R₄- oder -N=CHR₅-Gruppe oder wenn Z eine Methylengruppe darstellt, eine Nitrogruppe bedeutet, R₃ einen Alkyl- oder Alkoxyrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, einen gegebenenfalls substituierten Arylrest, eine Trifluormethyl- oder Aminogruppe, R₄ und R₅ einen gegebenenfalls substituierten Arylrest bedeuten und ihre Salze, sind bekannt (siehe Deutsche Offenlegungsschrift 2 344 833).

40 Weiterhin sind durch die Deutsche Offenlegungsschrift 2 734 070 Aminoalkylfuranerivate der Formel



deren Salze und N-Oxide bekannt, worin R₁ und R₂, die gleich oder verschieden sein können, für Wasserstoff, Niedrigalkyl, Cycloalkyl, Niedrigalkenyl, Aralkyl oder Niedrigalkyl, welches durch ein Sauerstoffatom oder eine Gruppe -N- unterbrochen ist, worin R₄ die Bedeutung Wasserstoff

oder Niedrigalkyl hat, stehen oder worin R₁ und R₂ zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie angefügt sind, einen heterocyclischen Ring bilden können, der als Heteroatome O und/oder -N- enthalten kann, worin weiterhin R₃ für Wasser-

stoff, Niedrigalkyl, Niedrigalkenyl oder Alkoxyalkyl steht, X für -CH₂-, O oder S steht, Y für =S, =O, =NR₅ oder =CHR₆ steht, Alk für eine geradkettige oder verzweigte Alkylkette mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen steht, R₅ für H, Nitro, Cyano, Niedrigalkyl, Aryl, Alkylsulfonyl oder Arylsulfonyl steht, R₆ für Nitro-, Arylsulfonyl oder Alkylsulfonyl steht, m eine ganze Zahl von 2 bis 4 ist und n den Wert 1 oder

2 hat, oder wenn X für Schwefel oder -CH₂- steht, n den Wert 0, 1 oder 2 hat.

50 Für diese vorbekannten Verbindungen wird eine Antihistamin-Wirkung vom Typ der H₂-Blocker angegeben: Sie verhindern die Sekretion von Magensaft, wenn diese durch Histamin-H₂-Rezeptoren stimuliert wird. Diese bekannten Verbindungen sind jedoch nur relativ schwach, vor allem jedoch nur kurz wirksam.

Die Erfindung betrifft die durch die Patentansprüche definierten Gegenstände.

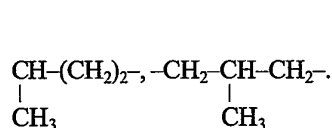
Die erfindungsgemässen Verbindungen sind pharmakologisch wirksam. Sie hemmen zum Beispiel die Magensaftsekretion, insbesondere diejenige der Magensäure und besitzen eine starke Antihistamin-Wirkung vom Typ der «H₂-Blocker»; sie besitzen insbesondere eine langanhaltende Wirkdauer. Weiterhin wirken sie spezifisch ulkushemmend beziehungsweise ulkushemmend. Darüberhinaus besitzen sie eine spezifische magenspasmodische Wirkung.

Der Erfindung liegt also die Aufgabe zugrunde, Verbindungen mit günstigen pharmakologischen Eigenschaften zur

Verfügung zu stellen, die als Arzneimittel verwertbar sind.

Demgegenüber sind die erfindungsgemässen Verbindungen überraschend stärker und länger wirksam als die vorbekannten Verbindungen.

Die in der Formel I vorkommenden Alkyl-, Alkenyl-, Alkynyl-, Alkoxy-, Alkylamino-, Alkanoyl-, Alkoxy-carbonyl- und Alkylengruppen (beispielsweise die C_1 - C_4 -Alkylengruppe in Form der Di- C_1 - C_6 -alkylamino- C_1 - C_4 -alkylgruppe, der Amino- C_1 - C_4 -alkylgruppe, der C_3 - C_{10} -Cycloalkyl- C_1 - C_4 -alkylgruppe, der Phenyl- C_1 - C_4 -alkylgruppe und ähnlichen Gruppen) können gerade oder verzweigt sein. Beispiele für eine solche Alkylengruppe sind: $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, $-(CH_2)_3-$, $-(CH_2)_4-$, $-CH-CH_2-$,



Falls R_1 eine C_3 - C_{10} -Cycloalkylgruppe oder R_3 eine C_3 - C_6 -Cycloalkylgruppe ist, handelt es sich beim Ring um die Cyclopropyl-, Cyclobutyl-, Cyclopentyl-, Cyclohexyl-, Cycloheptyl-, Cyclooctyl-, Cyclononyl- oder Cyclodecylgruppe. Entsprechendes gilt hinsichtlich der C_3 - C_{10} -Cycloalkyl- C_1 - C_4 -alkylgruppe, wobei die Verbindungsalkylengruppe insbesondere aus 1 oder 2 C-Atomen besteht. Letzteres gilt auch für alle anderen Fälle, in denen eine wie oben definierte Alkylengruppe auftritt.

Die C_3 - C_{10} -Cycloalkylgruppe kann ein, zwei, drei oder vier Alkylreste enthalten, wobei es sich vorzugsweise um Methyl- und Isopropylreste handelt. Beispiele hierfür sind: 1-Methyl-4-isopropyl-cyclohexyl-(2)-rest; 2-(2,2,3-Trimethyl-cyclopent-1-yl)-ethyl-rest, . . . Beispiele für die Di- C_1 - C_4 -alkylamino- C_1 - C_4 -alkylgruppe sind: β -Diethylamino-ethylgruppe, β -Dimethylamino-ethylgruppe, γ -Diethylamino-propylgruppe, γ -Dimethylamino-propylgruppe. Beispiele für die C_1 - C_4 -Alkoxy-carbonylgruppe sind: Methoxycarbonyl-, Ethoxycarbonyl-, Propoxy-, Butoxycarbonylgruppe. Beispiele für die Alkenyl- und Alkynylgruppe sind: Allylgruppe, Prop-1-enylgruppe, But-1-en-4-ylgruppe, But-2-en-4-ylgruppe, Pent-1-en-5-ylgruppe, Prop-1-ynylgruppe.

Insbesondere bestehen die Alkenyl- und Alkynylgruppen aus 3 oder 4 C-Atomen.

Falls R_2 eine gegebenenfalls substituierte C_1 - C_6 -Alkylgruppe ist oder der C_1 - C_6 -Alkylrest Bestandteil eines Substituenten ist, besteht eine solche Alkylgruppe beziehungsweise ein solcher Alkylrest insbesondere aus 1-4 C-Atomen.

Falls R_3 eine C_1 - C_{18} -Alkylgruppe ist, handelt es sich insbesondere um eine C_1 - C_{12} -Alkylgruppe. Beispiele hierfür sowie für die C_1 - C_6 -Alkylgruppe sind: Methyl-, Ethyl-, Propyl-, Butyl-, Hexyl-, Heptyl-, Octyl-, Decyl-, Dodecyl-, Isopropyl-, Isobutyl-, tert.-Butyl-, Isoamylgruppe. Beispiele für die substituierte C_1 - C_{18} -Alkylgruppe sind: 2-Methoxyethyl-, 2-Chlorethyl-, 2-Nitroethyl-, 3-Chlorpropylgruppe. Insbesondere ist die C_1 - C_{18} -Alkylgruppe in 2- oder 3-Stellung, ein-, zwei- oder dreifach durch Halogenatome, Hydroxygruppen, C_2 - C_6 -Alkanoyloxygruppen, Nitrogruppen oder C_1 - C_4 -Alkoxygruppen substituiert. Das gleiche gilt, falls R_2 die substituierte C_1 - C_6 -Alkylgruppe bedeutet. Falls R_2 eine C_1 - C_6 -Alkylgruppe ist (substituiert oder unsubstituiert) besteht diese vorzugsweise aus 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen. Beispiele für die C_1 - C_4 -Alkoxygruppe sind: Methoxy-, Ethoxy-, Propoxy- und Butoxygruppe.

Der Alkylrest in Form des Phenyl- C_1 - C_4 -alkylrestes besteht insbesondere aus 1 oder 2 C-Atomen.

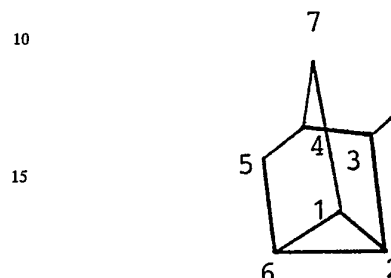
Falls der Rest R_3 Halogenatome enthält handelt es sich um Fluor, Chlor oder Brom oder auch Jod.

Falls die Reste R_2 und/oder R_3 Alkanoyl-Gruppen enthal-

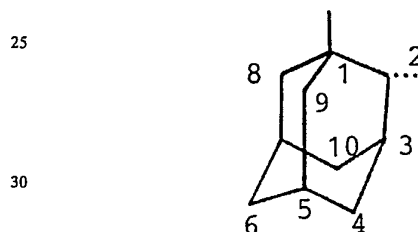
4

ten (Alkanoyloxy- beziehungsweise Alkanoylamino) handelt es sich insbesondere um solche mit 2-4 C-Atomen, wie zum Beispiel die Acetylgruppe, die Propionylgruppe oder die Butyrylgruppe.

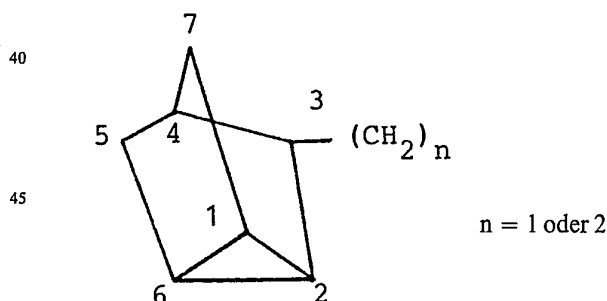
Ein Beispiel für die C_6 - C_{10} -Tricycloalkylgruppe ist die Tricycloheptylgruppe wie zum Beispiel die Tricyclo-(2.2.1.0.^{2,6})hept-3-yl-gruppe der folgenden Struktur



oder die Tricyclodecylgruppe (zum Beispiel Tricyclo-(3.3.1.1.^{3,7})dec-1-yl-gruppe; Tricyclo(3.3.1.1.^{3,7})dec-2-yl-gruppe):

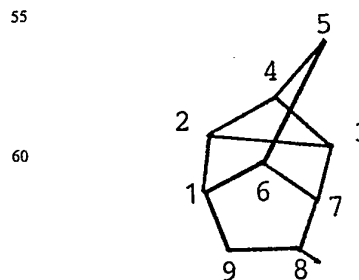


Ein Beispiel für die C_6 - C_{10} -Tricycloalkyl- C_1 - C_4 -alkylgruppe ist die Tricycloheptylmethyl- oder -äthylgruppe, wie zum Beispiel die Tricyclo(2.2.1.0.^{2,6})hept-3-yl-methyl- oder -äthylgruppe der folgenden Struktur



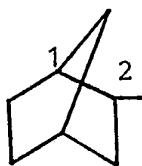
oder die Tricyclo(3.3.1.1.^{3,7})dec-1(2)-yl-methylgruppe.

Ein Beispiel für die C_6 - C_9 -Tetracycloalkylgruppe ist die Tetracyclo(4.3.0.0.^{2,40}^{3,7})non-8-yl-gruppe

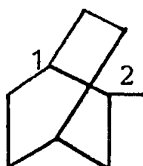


beziehungsweise die Tetracyclo(4.3.0.0.^{2,40}^{3,7})non-8-yl-methyl-gruppe.

Ein Beispiel für die C₆-C₈-Bicycloalkylgruppe ist die Bicycloheptylgruppe oder die Bicyclooctylgruppe, wie zum Beispiel die Bicyclo(2.2.1.)hept-2-yl-gruppe



oder die Bicyclo(2.2.2.)octyl-2-gruppe



beziehungsweise die Bicyclo(2.2.1.)hept-2-yl-methylgruppe oder die Bicyclo(2.2.2.)oct-2-yl-methyl-gruppe.

In solche Verfahrensprodukte der Formel I, worin R₂ und/oder R₃ eine Hydroxygruppe und/oder R₃ eine Amino-gruppe enthalten, können diese Gruppen durch eine C₂-C₆-Alkanoylgruppe acyliert werden. Diese Acylierung erfolgt in hierfür bekannter Weise beispielsweise unter Verwendung von C₂-C₆-Alkanoylhalogeniden oder C₂-C₆-Alkanoylanhydriden. Beispielsweise erfolgt diese Acylierung in einem Lösungs- oder Suspensionsmittel (aliphatische Halogenkohlenwasserstoffe wie Chloroform, Dichlormethan, niedere aliphatische Ketone, Dioxan, Dimethylformamid, n-Hexan, Benzol, Toluol) in Gegenwart eines säurebindenden Stoffes (Pyridin, Trialkylamine, Alkalicarbonat, Alkalihydroxide, Alkalihydrogencarbonat, Erdalkalicarbonat, Alkaliacetate) bei Temperaturen zwischen 0–180 °C, vorzugsweise 0–100 °C.

Gegebenenfalls kann man bei der Acylierung auch so vorgehen, dass man zuerst von der Verbindung, die acyliert werden soll, eine Alkaliverbindung herstellt, indem man sie in einem inerten Lösungsmittel wie Dioxan, Dimethylformamid, Benzol oder Toluol mit einem Alkalimetall, Alkalihydrid oder Alkaliaminen (insbesondere Natrium oder Natriumverbindungen) bei Temperaturen zwischen 0 und 150 °C umsetzt und dann das acylierende Agens zufügt.

Anstelle der angeführten Acylierungsmittel können auch andere in der Chemie gebräuchliche chemisch äquivalente Mittel verwendet werden (siehe zum Beispiel auch: L. F. und Mary Fieser «Reagents for Organic Synthesis», John Wiley and Sons, Inc. New York, 1967, Vol. 1, Seite 1303–4 und Vol. 2, Seite 471).

Zu dem Verfahren a), das im Anspruch 3 definiert ist:

Das Verfahren wird beispielsweise in einem Lösungsmittel bei Temperaturen zwischen –20 und +200 °C, vorzugsweise 10–150 °C vorgenommen. Gegebenenfalls können auch basische Stoffe (zum Beispiel Alkalicarbonat) zugesetzt werden. Bei flüchtigen Aminen muss man im geschlossenen System gegebenenfalls unter Druck (zum Beispiel bis 100 bar) arbeiten.

Als Lösungsmittel kommen in Frage polare Lösungsmittel wie Wasser oder Alkohole (Methanol, Ethanol, n-Propanol, iso-Propanol, Butanol) geradkettige Ether, wie Dimethylether, Diethylether oder Glykoldimethylether, cyclische Ether, wie Tetrahydrofuran oder Dioxan, niedere Ketone, wie Aceton, ferner dipolar aprotische Lösungsmittel, wie Dimethylformamid, Dimethylacetamid, Dimethylsulfoxid, He-

xamethylphosphorsäuretriamid oder Sulfolan, weiterhin Acetonitril oder aromatische Lösungsmittel, wie Benzol, Toluol oder Xylol sowie auch überschüssiges Amin.

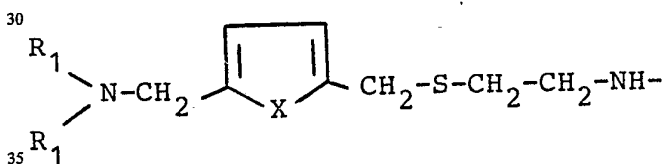
Es können auch Gemische der genannten Lösungsmittel verwendet werden, beispielsweise Toluol-Wasser-Gemische, Xylol-Wasser-Gemische.

Bei dem Verfahren wird als Ausgangsverbindung II bevorzugt eine solche verwendet, worin Y ein Schwefelatom ist. Falls die Gruppe >AB zum Beispiel die Gruppierung =N-CN darstellt, eignen sich als Ausgangsstoffe der Formel II insbesondere auch solche, worin T die Gruppe –NHR₃ und Y = Sauerstoff ist.

Die Ausgangsstoffe für dieses Verfahren, die nicht bekannt sind, können beispielsweise analog den Verfahren hergestellt werden, die in den Deutschen Offenlegungsschriften 2 344 833, 2 734 070, 2 211 454 und 2 344 779 beschrieben sind.

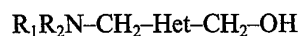
Ausgangsstoffe der Formel II, worin Y ein Sauerstoffatom und T die Gruppe –NHR₃ bedeutet, können beispielsweise analog Chemische Ber. 100, Seiten 2604–2615 (1967), insbesondere Seite 2607 oder 2609 erhalten werden. Auf die gleiche Weise können auch die Ausgangsstoffe der Formel II erhalten werden, worin Y Sauerstoff ist und T den anderen Aminteil mit dem Thiophen- beziehungsweise Furan-Rest darstellt, indem man nun zum Beispiel Verbindungen (C₂H₅O)₂C=A–B (=A–B, zum Beispiel =N–CN) umsetzt mit einem Amin der Formel R₁R₂N–CH₂–Het–CH₂–S–CH₂–CH₂–NH₂ (Het = Furan- oder Thiophenrest).

Ausgangsstoffe der Formel II, worin T die Gruppe



bedeutet, können beispielsweise wie folgt erhalten werden:

Eine Aminoverbindung der Formel R₁R₂NH (in Form ihres Salzes, beispielsweise als Hydrochlorid) wird mit 2-Furylmethanol beziehungsweise 2-Thienylmethanol in einem Lösungsmittel (niedere Alkohole wie Methanol, Ethanol; aliphatische Ether wie Dimethylether, Diethylether; aromatische Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Toluol) in Gegenwart von Formaldehyd oder einer Formaldehyd liefernden Substanz (Paraformaldehyd, Trioxan) bei 0–120 °C, vorzugsweise 30–80 °C umgesetzt, wobei die Hydroxymethyl-Zwischenstufe der folgenden Formel



erhalten wird.

In dieser Formel bedeutet Het ein Furan- oder Thiophenrest, der jeweils in 2- und 5-Stellung mit den Substituenten verbunden ist.

(Siehe J. Am. Chem. Soc. 69 (1947), Seite 464; J. Chem. Soc. (1958), Seite 4728).

Diese Zwischenstufe kann aber auch unter Verwendung eines Bis-Amins der Formel (R₁R₂N)₂CH₂ analog der Europa-Anmeldung 36 716 hergestellt werden. Aus der Verbindung R₁R₂N–CH₂–Het–CH₂OH kann die entsprechende Mercapto-Verbindung R₁R₂N–CH₂–Het–CH₂SH nach dem Verfahren hergestellt werden, welches in der Deutschen Offenlegungsschrift 3 100 364, Seiten 6 und 7 angegeben ist.

Falls in der oben angegebenen Zwischenstufe R₂ Wasserstoff ist, kann der Rest R₂ (mit einer der angegebenen Bedeutungen ausser Wasserstoff) durch übliche Alkylierung eingeführt werden, beispielsweise durch Reaktion mit einer Verbindung R₂Hal, worin Hal Chlor, Brom oder Jod ist.

Analog kann auch eine wie oben angegebene Zwischenverbindung hergestellt werden, in der R_1 Wasserstoff ist (R_2 kann die angegebenen Bedeutungen, darunter auch Wasserstoff, haben). In diesem Falle muss dann der Rest R_1 (mit den hierfür angegebenen Bedeutungen) zwingend durch übliche Alkylierung eingeführt werden, beispielsweise durch Reaktion mit einer Verbindung $R_1\text{Hal}$, worin Hal Chlor, Brom oder Jod ist und R_1 die angegebenen Bedeutungen, angenommen Wasserstoff, hat.

Die Alkylierungsreaktion wird gegebenenfalls unter Zusatz von üblichen säurebindenden Mitteln wie Alkalihydroxiden, Alkalicarbonaten oder Alkalihydriden bei Temperaturen zwischen 0 und 150 °C in inerten Lösungsmitteln wie Dioxan, Dimethylformamid, Dimethylsulfoxid, aromatischen Kohlenwasserstoffen (wie Benzol, Toluol) oder Aceton vorgenommen.

Die Alkylierung kann auch in Gegenwart von Tetraalkylammoniumsalzen (insbesondere der Halogenide) in Kombination mit Alkalihydroxiden bei Temperaturen zwischen 0–100 °C, vorzugsweise 20–80 °C in einem aprotischen Lösungsmittel oder auch in Chloroform oder Methylenchlorid vorgenommen werden. Als aprotische Lösungsmittel kommen zum Beispiel in Betracht: tertiäre Amide (Dimethylformamid, N-Methyl-pyrrolidon, Hexamethylphosphorsäuretriamid), Dimethylsulfoxid, Acetonitril, Dimethoxyethan, Aceton, Tetrahydrofuran.

Gegebenenfalls kann man bei der Alkylierung auch so vorgehen, dass man zuerst von der zu alkylierenden Verbindung eine Alkaliverbindung herstellt, indem man sie in einem inerten Lösungsmittel wie Dioxan, Dimethylformamid, Benzol oder Toluol mit einem Alkalimetall, Alkalihydrid oder Alkaliamiden (insbesondere Natrium oder Natriumverbindungen) bei Temperaturen zwischen 0 und 150 °C umsetzt und dann das alkylierende Agens zufügt.

Aus der oben angegebenen Hydroxymethyl- beziehungsweise Mercaptomethyl-Zwischenstufe können dann die Amine der Formel $R_1R_2N-CH_2-Het-CH_2-S-(CH_2)_2-NH_2$ beispielsweise nach der Deutschen Offenlegungsschrift 2 734 070, Seiten 25–33 erhalten werden. Im Falle der entsprechenden Thiophenverbindungen wird analog wie bei der Herstellung der entsprechenden Furanverbindungen verfahren, indem man nur anstelle der Furanausgangsverbindungen die entsprechenden Thiophen-Derivate verwendet.

Solche Ausgangsamine können auch beispielsweise durch Umsetzung von Verbindungen der Formel $R_1R_2N-CH_2-Het-CH_2-Q$, wobei Q eine Hydroxyl- oder eine Methoxygruppe oder ein Halogenatom ist (Het kann die angegebenen Bedeutungen haben) mit einem ω -Aminomercaptan der Formel $HS-(CH_2)_2-NH_2$ gemäß den Bedingungen die in der Deutschen Offenlegungsschrift 2 406 166 (Seiten 8–9), der Britischen Patentschrift 1 338 169 sowie der Deutschen Offenlegungsschrift 2 734 070, Seiten 23–27 angegeben sind, erhalten werden. Wenn Q ein Halogenatom ist, kann diese Reaktion in stark alkalischem Medium, beispielsweise in Gegenwart von Natriumethoxid, Kaliumhydroxid, Natriumhydroxid, tertiären Aminen (Triethylamin) oder stark basischen Ionenaustauschern vorgenommen werden. Gegebenenfalls kann es nötig sein, die Aminogruppe der ω -Aminomercaptan-Ausgangsverbindung zu schützen, beispielsweise durch Überführung in eine Phthalimidgruppe, die nachfolgend durch saure Hydrolyse oder Hydrazinolyse wieder abgespalten wird. Gegebenenfalls kann die Umsetzung auch in saurem Medium, beispielsweise in Gegenwart einer Halogenwasserstoffsäure, wie 48prozentiger wässriger Bromwasserstoffsäure oder einer Halogenwasserstoffsäure in Gegenwart von Eisessig, oder in Eisessig (Rückfluss) stattfinden, falls Q eine Hydroxylgruppe darstellt.

Wenn Q eine Methoxygruppe bedeutet, verläuft die Umsetzung auch in Gegenwart von 48prozentiger Bromwasserstoffsäure.

Weiterhin können Ausgangsamine der Formel $R_1R_2N-CH_2-Het-CH_2-S-(CH_2)_2-NH_2$ aus der angegebenen Hydroxymethyl-Zwischenstufe $R_1R_2N-CH_2-Het-CH_2-OH$ gemäß beziehungsweise analog der in der Deutschen Offenlegungsschrift 3 107 628, Seiten 43–45 angegebenen Weise erhalten werden. Für die Herstellung der Hydroxymethyl-Zwischenstufe können beispielsweise auch die Angaben der Deutschen Offenlegungsschrift 3 107 628, Seite 44, Absatz 3 herangezogen werden.

In die Amine der Formel $R_1R_2N-CH_2-Het-CH_2-S-(CH_2)_2-NH_2$ wird dann die Gruppe $-C(=AB)-S-$ Alkyli eingeführt (beispielsweise durch Umsetzung mit $(CH_3)_2C=CHNO_2$ oder $(CH_3)_2C=N-CN$ analog Chem. Ber. Band 52 (1919), Seite 542 oder Band 100 (1967), Seite 591). Weiterhin ist diese Herstellungsweise unter anderem in der Deutschen Offenlegungsschrift 2 734 070 beschrieben (siehe insbesondere Seiten 21, 22), beziehungsweise wird analog hierzu durchgeführt.

Die Ausgangsamine R_1R_2NH sind bekannt oder sie können beispielsweise so beziehungsweise analog hergestellt werden wie im folgenden beschrieben wird:

Ein Ausgangsamin NH_2R_1 , worin R_2 die Tetracyclo-(4.3.0.0^{2,4}0^{3,7}) non-8-yl-gruppe ist (siehe Seite 13, Zeile 4), kann beispielsweise aus dem Tetracyclo (4.3.0.0^{2,4}0^{3,7}) nonan-8-on durch Umsetzung mit Ammoniak in Methanol oder Isopropanol bei 20–50 °C in Gegenwart von Wasserstoff und Raney-Nickel (als Katalysator) bei einem Druck von 1–30 bar und anschliessender sauer-alkalischer Behandlung des Reaktionsproduktes erhalten werden. Das Amin wird zweckmässig als Hydrochlorid isoliert.

Ein Ausgangsamin NH_2R_1 , worin R_1 die Bicyclo (2.2.2.) octyl-2-gruppe ist (siehe Seite 14, Zeile 1) kann beispielsweise aus dem Bicyclo (2.2.2.) oct-(5)-en-on-(2) auf die gleiche Weise wie zuvor beschrieben hergestellt werden. Analog kann beispielsweise auch das 2-Amino-adamantan aus 2-Oxo-Adamantan erhalten werden.

Ausgangsamine NH_2R_1 , worin R_1 eine C_6-C_8 -Bicycloalkylmethylgruppe, eine C_3-C_{10} -Tricycloalkylmethylgruppe oder eine C_1-C_9 -Tetracycloalkylmethylgruppe ist, können beispielsweise durch Reduktion der entsprechenden polycyclischen Cyanide mittels Lithiumaluminiumhydrid in Tetrahydrofuran unter Eiskühlung erhalten werden. So kann beispielsweise das Bicyclo (2.2.1.) hept-2-yl-methylamin aus dem bekannten Bicyclo (2.2.1.) hept-2-yl-cyanid wie folgt erhalten werden:

Eine Suspension von 12 g Lithiumaluminiumhydrid in 200 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran wird unter Stickstoffatmosphäre tropfenweise und unter Eiskühlung mit einer Lösung von 10 g Bicyclo (2.2.1.) hept-2-yl-cyanid in 50 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran versetzt. Nach 4stündigem Rühren bei Eiskühlung lässt man unter weiterem Rühren die Temperatur des Reaktionsgemisches auf 25 °C ansteigen und erwärmt sodann 2 Stunden auf 40 °C. Nach Abkühlung auf Raumtemperatur wird langsam mit Wasser versetzt, der ausfallende anorganische Anteil filtriert und das Filtrat über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet. Filtration, Einengen des Filtrats im Vakuum bei Raumtemperatur liefert das «Amin» in dünnschichtchromatographisch einheitlicher Form. Ausbeute: 82–87% der Theorie.

In analoger Weise können beispielsweise das Tetracyclo (4.3.0.0^{2,4}0^{3,7}) non-8-yl-cyanid, das Tricyclo (3.3.1.1^{3,7}) dec-1(2)-yl-cyanid sowie das Tricyclo (2.2.1.0^{2,6}) hept-3-yl-cyanid zu den entsprechenden Aminen reduziert werden. Das Bicyclo (2.2.2.) oct-2-yl-methylamin kann beispielsweise aus dem bekannten Bicyclo (2.2.2.) oct-5-en-2-yl-cyanid durch Hydrie-

nung in Methanol oder Isopropanol bei 20–50 °C und 1–50 bar in Gegenwart von Palladium erhalten werden.

Das Tricyclo (2.2.1.0^{2,6}) hept-3-yl-cyanid kann beispielsweise aus 2-Chlor-norborn-5-en wie folgt erhalten werden:

1 Mol (24,3 g) jodaktiviertes Magnesium wird mit trockenem Äther überschichtet und langsam tropfenweise mit einer Lösung aus 1 Mol (128,5 g) 2-Chlor-norborn-5-en in 400 ml trockenem Äther versetzt, so dass die Reaktion unter schwachem Sieden abläuft. (Zutropfdauer ca. 3 Stunden). Danach lässt man noch 1 Stunde bei Siedehitze rühren. Nach dem Abkühlen des Reaktionsgemisches wird dieses zu einem grossen Überschuss an festem CO₂ in ca. 300 ml trockenem Äther unter ständigem Rühren hinzugegeben (sehr heftige Reaktion). Nach dem Abklingen der Reaktion gibt man das zerkleinerte Reaktionsprodukt in eine Mischung aus viel Eis und 100 g konzentrierter H₂SO₄ (98%ig) ein und extrahiert mit Äther. Zur Reinigung der erhaltenen Tricyclo (2.2.1.0^{2,6}) hept-3-yl-carbonsäure wird alkalisch/sauer aufgearbeitet. Die organischen Phasen werden über Na₂SO₄ getrocknet und hernach im Vakuum konzentriert und fraktioniert: K_{p(10)} 130–135 °C. Die Substanz kristallisiert aus: F. 46–47 °C. Ausbeute: 67% der Theorie. R_f-Wert: 0,294 bei 23 °C (Laufmittel; Chloroform/Methanol 25:1; Anfärbereagenz: Jod; Adsorptionsmittel: Kieselgel; aufgetragene Menge: 250 γ.

Ein homogenes Gemisch aus 32,7 g (0,237 Mol) Tricyclo (2.2.1.0^{2,6}) hept-3-yl-carbonsäure, 21,3 g (0,355 Mol) Harnstoff und 46 g (0,474 Mol) Amidoschwefelsäure wird in einem Rundkolben mit absteigendem Liebigkühler und zwei Kühlfallen (in Aceton-Trockeneis gekühlt) mittels eines Metallbades auf 250–270 °C schnell erhitzt. Es tritt eine kurzfristige Schmelze ein, die dann aufschäumt und nach 10–20 Minuten erstarrt (starke Zersetzungsdämpfe). Danach destilliert das Endprodukt unter Wasserstrahlvakuum innerhalb einer halben Stunde ab (K_p ca. 80–130 °C).

Das so erhaltene Rohprodukt wird in Äther und Toluol gelöst, über etwas Na₂SO₄ getrocknet, am Rotationsverdampfer eingengt und im Wasserstrahlvakuum fraktioniert:

K_{p(10)}: 80–83 °C Vorlauf

84–86 °C Hauptfraktion

Ausbeute: ca. 85% der Theorie.

Aus Aminen der Formel NR₁H₂ können die Amine NR₁R₂H beispielsweise dadurch erhalten werden, dass in ein Amin der Formel NR₁H₂ der Rest R₂ (wobei R₂ die angegebenen Bedeutungen hat) durch übliche Alkylierung eingeführt wird. Diese Alkylierung kann beispielsweise durch Umsetzung mit Verbindungen HalR₂ erfolgen, wobei Hal Chlor, Brom oder Jod ist und R₂ eine C₂–C₆-Alkylgruppe oder eine Phenyl-C₁–C₄-alkylgruppe bedeutet oder eine C₁–C₆-Alkylgruppe ist, die durch Halogenatome, Nitrogruppen, Hydroxygruppen, C₂–C₆-Alkanoyloxygruppen, C₁–C₄-Alkoxygruppen, C₁–C₄-Alkoxy-carbonylgruppen oder Carboxygruppen substituiert ist. Umgekehrt kann ein Amin der Formel NR₁R₂H beispielsweise auch durch Umsetzung eines Amins NR₂H₂ mit einer Verbindung R₁Hal erhalten werden (R₁ hat die angegebenen Bedeutungen und Hal ist Chlor, Brom oder Jod).

Eine solche Alkylierungsreaktion kann beispielsweise so durchgeführt werden wie in dieser Beschreibung bereits beschrieben ist (zum Beispiel Seite 6 Spalte 1 + 2).

Nicht bekannte Ausgangsstoffe der Formel II, worin T die Gruppe –NHR₃ bedeutet, können beispielsweise durch Reaktion einer Verbindung II, worin T eine Alkylthiogruppe ist mit einem Amin NH₂R₃ analog der Vorschrift der Deutschen Offenlegungsschrift 2 734 070 Seite 58 letzter Absatz bis Seite 59, Absatz 1 erhalten werden.

Zu dem Verfahren b), das im Anspruch 4 definiert ist:

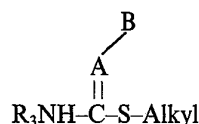
Das Verfahren wird beispielsweise in einem Lösungs- oder Dispergiermittel bei Temperaturen zwischen 20 und 180 °C,

vorzugsweise 40–120 °C, durchgeführt. Als Lösungs- oder Dispergiermittel kommen zum Beispiel in Betracht: Aromatische Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Chlorbenzol, Mesitylen, Toluol, Xylol, gesättigte cyclische Äther wie Dioxan, Tetrahydrofuran, dipolar aprotische Lösungsmittel wie Dimethylformamid, Dimethylacetamid, N-Methylpyrrolidon, Dimethylsulfoxid oder auch Wasser sowie Gemische dieser Mittel.

Falls Z oder U eine veresterte Hydroxygruppe darstellen, dann handelt es sich hierbei um reaktionsfähige Ester. Ein reaktionsfähiger Ester ist dabei zum Beispiel derjenige einer starken organischen oder anorganischen Säure, wie vor allem einer Halogenwasserstoffsäure, zum Beispiel der Chlor-, Brom- oder Jodwasserstoffsäure oder einer Sulfonsäure, wie einer Aryl- oder Alkylsulfonsäure, insbesondere Niederalkylsulfonsäure, zum Beispiel der p-Toluolsulfonsäure. Im Falle einer Arylsulfonsäure handelt es sich beispielsweise um Phenyl- und Naphthylsulfonsäuren, die gegebenenfalls durch niedere Alkylreste substituiert sind.

Im allgemeinen wird das Verfahren in Gegenwart von basischen Kondensationsmitteln wie Alkalihydroxiden, stark basischen Ionenaustauschern, Alkalialkoholaten wie Kalium-tert.-butylat oder tertiären Aminen (Trialkylamine, beispielsweise Triethylamin) durchgeführt. Es ist zum Beispiel auch möglich, von der einzusetzenden Mercapto-Verbindung in flüssigem Ammoniak zuerst mittels Alkalihydriden ein Alkalisalz herzustellen und dieses dann mit der anderen Reaktionskomponente umzusetzen. Falls Z oder U eine freie Hydroxygruppe oder die Mercapto-Gruppe bedeuten, empfiehlt es sich, die Umsetzung in stark saurem Milieu, beispielsweise in Gegenwart von Mineralsäuren (48%ige HBr, 6N-HCl oder Eisessig durchzuführen), wobei die soeben erwähnten Mittel auch gleichzeitig als Lösungs- oder Dispergiermittel dienen können. Die Umsetzung kann zum Beispiel auch in einem Zweiphasensystem (zum Beispiel unter Verwendung von Chloroform und Wasser) in Gegenwart eines Phasentransferkatalysators (zum Beispiel eines quaternären Ammoniumsalzes wie Benzyltriethylammoniumchlorid) und einer Base (zum Beispiel Natriumhydroxid) erfolgen.

Die Ausgangsstoffe der Formel IV können beispielsweise durch Umsetzung von Verbindungen der Formel



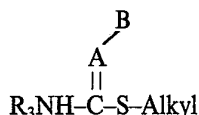
worin Alkyl eine niedere Alkylgruppe ist, mit einer Verbindung H₂N–CH₂–CH₂–Z, worin Z entweder eine Mercapto-Gruppe oder eine gegebenenfalls durch eine starke organische oder anorganische Säure veresterte Hydroxygruppe ist, erhalten werden. Diese Umsetzung erfolgt beispielsweise in Lösungsmitteln wie niederen aliphatischen C₁–C₅-Alkoholen, Säureamiden (Dimethylacetamid, Dimethylformamid) oder aromatischen Kohlenwasserstoffen (Toluol, Xylol), gegebenenfalls im Gemisch mit Wasser, bei Temperaturen zwischen 0–150 °C, vorzugsweise 10–120 °C. Falls Z eine Mercapto-Gruppe ist, empfiehlt es sich, diese durch eine übliche saure oder basisch abspaltbare Sulfhydryl-Schutzgruppe zu schützen. Als Sulfhydryl-Schutzgruppen kommen beispielsweise dieselben Schutzgruppen in Frage, die zum Schutz von Aminogruppen verwendet werden, beispielsweise die Carbobenzyloxygruppe, die Carbobenzthiogruppe, die Trifluoracetylgruppe, die tert.-Butyloxycarbonylgruppe und ähnliche. Zusätzlich kommen beispielsweise noch folgende S-spezifische Sulfhydryl-Schutzgruppen in Frage: 2-Nitro-1-phenylethylgruppe, Benzamidomethylgruppe, Acetamidomethylgruppe,

S-Ethylmercaptogruppe, tert.-Butyloxy-carbonylsulfonylgruppe oder Benzyloxy-carbonylsulfonylgruppe.

Nach Beendigung der Reaktion werden diese Schutzgruppen wieder entfernt. Diese Abspaltung erfolgt in bekannter Weise, zum Beispiel in wässrigen, wässrig-alkoholischen Medien oder auch in Gemischen aus Aceton mit Wasser und/oder Alkoholen oder auch in reinen Alkoholen in Gegenwart von Alkali wie Kaliumhydroxyd, Natriummetholat, Pottasche oder auch tertiären Aminen oder auch sekundären beziehungsweise primären Aminen, wobei diese Stoffe vorzugsweise in äquivalenten Mengen vorhanden sind. Die Abspaltung kann auch in niedrigmolekularen Alkoholen unter Zusatz kleinerer Mengen starker Säuren (Salzsäure, Schwefelsäure, Toluolsulfonsäure, Bromwasserstoff/Eisessig) erfolgen. Die Temperaturen für die Abspaltung der Acylgruppen liegen im allgemeinen zwischen 0 und 150 °C. Im Falle der Benzamidomethylgruppe oder der Acetamidomethylgruppe kann die Abspaltung beispielsweise auch mit einer wässrigen Quecksilber(II)-Salzlösung bei Raumtemperatur erfolgen.

Die weitere Umsetzung der Ausgangsstoffe der Formel IV zu den erfindungsgemässen Verfahrensprodukten kann auch ohne Isolierung dieser Verbindungen erfolgen, indem einfach das gemäss der vorstehend beschriebenen Umsetzung erhaltene Reaktionsgemisch direkt weiter mit einer Verbindung der Formel V zur Reaktion gebracht wird.

Verbindungen der Formel



können beispielsweise durch Reaktion einer Verbindung (AlkylS)₂C=A-B (Alkyl = niederer Alkylrest) mit einem Amin NH₂R₃ analog der Vorschrift erhalten werden, die in der Deutschen Offenlegungsschrift 2 734 070, Seite 58, letzter Absatz bis Seite 59, Absatz 1, angegeben ist.

Die Herstellung von Ausgangsstoffen der Formel V, worin U eine Mercapto- oder eine Hydroxygruppe bedeutet, ist unter Verfahren a) angegeben.

Ausgangsstoffe der Formel V, worin U eine veresterte Hydroxygruppe ist, können beispielsweise aus der entsprechenden Hydroxy-Verbindung durch Reaktion mit üblichen Halogenierungsmitteln (zum Beispiel Thionylchlorid, konzentrierter HCl) oder entsprechenden Säureanhydriden (zum Beispiel Essigsäureanhydrid) in der üblichen Weise erhalten werden. (Siehe hierzu auch Deutsche Offenlegungsschrift 2 734 070, Seite 24, Absatz 1, Seite 37, Absatz 1 und Seite 64, Absatz 1). In derselben Weise können auch Ausgangsstoffe der Formel IV, worin Z eine veresterte Hydroxygruppe bedeutet, aus den entsprechenden Verbindungen, worin Z die Hydroxygruppe bedeutet, erhalten werden.

Zu den Verfahren c), die in den Ansprüchen 5 und 6 definiert sind:

Es handelt sich hier um Alkylierungen, die in an sich bekannter Weise erfolgen. Als Alkylierungsmittel kommen beispielsweise in Betracht: Ester der Formel R'Hal, ArSO₂OR' und SO₂(OR')₂, wobei Hal ein Halogenatom (insbesondere Chlor, Brom oder Jod) und Ar ein aromatischer Rest wie zum Beispiel ein gegebenenfalls durch einen oder mehrere niedere Alkylreste substituierter Phenyl- oder Naphthylrest ist und R' eine gegebenenfalls, wie angegeben, substituierte Alkylgruppe mit 1 bis 6 beziehungsweise 1 bis 18 C-Atomen, eine C₃-C₆-Alkenylgruppe, eine C₃-C₆-Alkynylgruppe, eine C₆-C₆-Bicycloalkylgruppe, eine C₆-C₈-Bicycloalkyl-C₁-C₄-alkylgruppe, eine C₆-C₁₀-Tricycloalkylgruppe, eine C₆-C₁₀-Tricycloalkyl-C₁-C₄-alkylgruppe, eine C₆-C₉-Tetracycloalkylgruppe, eine C₆-C₉-Tetracycloalkyl-C₁-C₄-alkylgruppe, eine Phenyl-C₁-C₄-alkylgruppe, eine gegebenenfalls durch C₁-C₆-Alkylrest

substituierte C₃-C₁₀-Cycloalkylgruppe, eine gegebenenfalls durch C₁-C₆-Alkylreste substituierte C₃-C₁₀-Cycloalkyl-C₁-C₄-alkylgruppe oder eine Amino-C₁-C₄-alkylgruppe ist, wobei letztere auch einen C₂-C₆-Alkanoylrest oder einen oder zwei C₁-C₆-Alkylreste enthalten kann. Beispiele sind p-Toluol-sulfonsäure-C₁-C₁₈-alkylester, p-Toluolsulfonsäure-(di-C₁-C₄-alkylamino)-C₁-C₄-alkylester, C₁-C₁₈-Dialkylsulfate, C₁-C₁₈-Alkylhalogenide, C₂-C₆-Alkenylhalogenide, C₃-C₆-Alkynylhalogenide, C₃-C₁₀-Cycloalkylhalogenide, Phenyl-C₁-C₄-alkylhalogenide oder Di-C₁-C₄-alkylamino-C₁-C₄-alkylhalogenide und ähnliche. Die Alkylierungsreaktion wird gegebenenfalls unter Zusatz von üblichen säurebindenden Mitteln wie Alkalihydroxyden, Alkalicarbonaten oder Alkalihydriden bei Temperaturen zwischen 0 und 150 °C in inerten Lösungsmitteln wie Dioxan, Dimethylformamid, Dimethylsulfoxid, aromatischen Kohlenwasserstoffen (wie Benzol, Toluol) oder Aceton vorgenommen. Falls R₁ und R₂ und R₃ verschiedene Substituenten darstellen, beispielsweise R₃ ein C₁-C₁₈-Alkylrest und R₁ ein C₃-C₈-Cycloalkylrest ist, kann die Alkylierung in zwei Stufen vorgenommen werden, indem man beispielsweise zuerst den Alkylrest und dann den Cycloalkylrest einführt oder umgekehrt. Entsprechendes gilt, wenn R₁ beispielsweise ein C₆-C₁₀-Tricycloalkylrest und R₂ ein C₁-C₆-Alkylrest ist. Die Alkylierung kann auch in Gegenwart von Tetraalkylammoniumsalzen (insbesondere der Halogenide) in Kombination mit Alkalihydroxyden bei Temperaturen zwischen 0–100 °C, vorzugsweise 20–80 °C in einem aprotischen Lösungsmittel oder auch in Chloroform oder Methylenchlorid vorgenommen werden. Als aprotische Lösungsmittel kommen zum Beispiel in Betracht: tertiäre Amide (Dimethylformamid, N-Methyl-pyrrolidon, Hexamethylphosphorsäuretriamid), Dimethylsulfoxid, Acetonitril, Dimethoxyethan, Aceton, Tetrahydrofuran. Vorzugsweise eignet sich die zuletzt erwähnte Methode für die Alkylierung einer -CONH₂-Gruppe.

Gegebenenfalls kann man bei der Alkylierung auch so vorgehen, dass man zuerst von der zu alkylierenden Verbindung eine Alkaliverbindung herstellt, indem man sie in einem inerten Lösungsmittel wie Dioxan, Dimethylformamid, Benzol oder Toluol mit einem Alkalimetall, Alkalihydrid oder Alkaliamiden (insbesondere Natrium oder Natriumverbindungen) bei Temperaturen zwischen 0 und 150 °C umsetzt und dann das alkylierende Agens zufügt.

Anstelle der angeführten Alkylierungsmittel können auch andere in der Chemie gebräuchliche chemisch äquivalente Mittel verwendet werden (siehe zum Beispiel auch: L.F. und Mary Fieser «Reagents for Organic Synthesis», John Wiley and Sons, Inc. New York, 1967, Vol. 1, Seite 1303–4 und Vol. 2, Seite 471).

Die Ausgangsstoffe für dieses Verfahren können gemäss dem Verfahren a) hergestellt werden unter Verwendung solcher Vorstufen, worin entweder die Reste R₁, R₂ und R₃ Wasserstoff sind oder worin einer der Reste R₁ oder R₂ und/oder der Rest R₃ Wasserstoff sind.

Zu dem Verfahren d), das im Anspruch 7 definiert ist:

Bei diesem Verfahren handelt es sich um die Mannich-Reaktion und es kommen die hierfür üblichen und bekannten Bedingungen in Frage. Bevorzugt wird das Verfahren zum Beispiel unter sauren Bedingungen (beispielsweise in Essigsäure) oder in einem aprotischen Lösungsmittel (beispielsweise Dichlormethan, Dimethylformamid, Dimethylacetamid, Dimethylsulfoxid, Sulfolan) in Gegenwart einer Säure (beispielsweise Essigsäure, HCl) durchgeführt. Die Umsetzung kann jedoch auch in Abwesenheit von Säure erfolgen, wobei als Lösungsmittel zum Beispiel aromatische Kohlenwasserstoffe (Benzol, Toluol, Xylole), aliphatische Halogenkohlenwasserstoffe (zum Beispiel Dichlormethan, 1,2-Dichlor-ethan), . . . in Frage kommen.

Das Verfahren wird beispielsweise bei Temperaturen zwischen 0 und 25 °C durchgeführt, gegebenenfalls unter Kühlung. Die Ausgangssubstanz $(R_1R_2N)CH_2$ kann beispielsweise durch Umsetzung von 1 Mol Formaldehyd (zum Beispiel wässrige Lösung) mit 2 Mol eines Amins R_1R_2NH bei 0–15 °C hergestellt werden.

Je nach den Verfahrensbedingungen und Ausgangsstoffen erhält man die Endstoffe der Formel I in freier Form oder in Form ihrer Salze. Die Salze der Endstoffe können in an sich bekannter Weise, beispielsweise mit Alkali oder Ionenaustauschern wieder in die Basen übergeführt werden. Von den letzteren lassen sich durch Umsetzung mit organischen oder anorganischen Säuren, insbesondere solchen, die zur Bildung von therapeutisch verwendbaren Salzen geeignet sind, Salze gewinnen. Als solche Säuren seien beispielsweise genannt: Halogenwasserstoffsäuren, Schwefelsäure, Phosphorsäuren, Salpetersäure, Perchlorsäure, organische Mono-, Di- oder Tricarbonsäuren der aliphatischen, alicyclischen, aromatischen oder heterocyclischen Reihe sowie Sulfonsäuren. Beispiele hierfür sind: Ameisen-, Essig-, Propion-, Bernstein-, Glykol-, Milch-, Apfel-, Wein-, Zitronen-, Ascorbin-, Malein-, Fumar-, Hydroxymalein- oder Brenztraubensäure; Phenylessig-, Benzoe-, p-Aminosalicylsäure, Embonsäure, Methansulfon-, Ethansulfon-, Hydroxyethansulfon-, Ethylsulfonsäure; Halogenbenzolsulfon-, Toluolsulfon-, Naphthalinsulfonsäure oder Sulfanilsäure oder auch 8-Chlor-theophyllin.

Bei vorstehend angegebenen Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemässen Verbindungen können in den Ausgangssubstanzen vorhandene Aminogruppen, die nicht an der Reaktion beteiligt sind, bekannte und übliche Schutzgruppen enthalten. Es handelt sich hierbei insbesondere um Reste, die durch Hydrolyse oder Hydrogenolyse leicht abspaltbar sind und gegebenenfalls bereits während der Reaktion abgespalten werden. Falls solche Schutzgruppen bei der Verfahrensreaktion nicht abgespalten werden, erfolgt eine Abspaltung nach der Reaktion. Häufig enthalten die Ausgangsverbindungen aufgrund ihrer Herstellung bereits derartige Schutzgruppen.

Bei diesen Schutzgruppen handelt es sich beispielsweise um leicht solvolytisch abspaltbare Acylgruppen oder hydrogenolytisch abspaltbare Gruppen. Die solvolytisch abspaltbaren Schutzgruppen werden beispielsweise durch Verseifung mit verdünnten Säuren oder mittels basischer Substanzen (Pottasche, Soda, wässrige Alkalilösungen, alkoholische Alkalilösungen, wässriges NH_3) bei Temperaturen zwischen 10 und 150 °C, insbesondere 20–100 °C, abgespalten. Hydrogenolytisch abspaltbare Gruppen wie α -Arylalkylreste (Benzylrest) oder Aralkoxycarbonylreste (Carbobenzoxylrest) werden zweckmässig durch katalytische Hydrierung in Gegenwart üblicher Hydrierungskatalysatoren, insbesondere Palladium-Katalysatoren, Platinoxid oder auch Raney-Nickel, in einem Lösungs- oder Suspensionsmittel, gegebenenfalls unter erhöhtem Druck bei Temperaturen zwischen 20–100 °C, insbesondere 40–80 °C, abgespalten. Als Lösungs- beziehungsweise Suspensionsmittel kommen beispielsweise in Betracht: Wasser, niedere aliphatische Alkohole, cyclische Ether wie Dioxan oder Tetrahydrofuran, aliphatische Ether, Dimethylformamid und so weiter sowie Mischungen dieser Mittel.

Als Schutzgruppen, die durch Hydrogenolyse abspaltbar sind, kommen beispielsweise in Frage: Benzylrest, α -Phenylethylrest, im Benzolkern substituierte Benzylreste (p-Brom- oder p-Nitrobenzylrest), Carbobenzoxylrest, Carbobenzthio- rest. Beispiele für hydrolytisch abspaltbare Reste sind: Trifluoracetylrest, Phthalylrest, Tritylrest, p-Toluolsulfonylrest und ähnliche sowie niedere Alkanoylreste wie Acetylrest, Formylrest, tert.-Butyloxycarbonylrest und ähnliche.

Insbesondere kommen die bei der Peptid-Synthese übli-

chen Schutzgruppen und die dort üblichen Abspaltungsverfahren in Frage. Unter anderem wird hierzu auch auf das Buch von Jesse P. Greenstein und Milton Winitz «Chemistry of Amino Acids», N.Y. 1961, John Wiley u. Sons., Inc. Volume 2, beispielsweise Seite 883 ff. verwiesen. Auch die Carballoxygruppe (zum Beispiel niedrigmolekulare) kommt in Frage.

Falls in den Ausgangsstoffen ausserdem Hydroxygruppen, Mercaptogruppen und/oder primäre Aminogruppen vorliegen, können diese ebenfalls durch die obengenannten sowie weiter vorn angegebenen Schutzgruppen geschützt sein, wobei die Abspaltung in der gleichen Weise erfolgt.

Diejenigen Verbindungen der Formel I, die asymmetrische Kohlenstoffatome enthalten und in der Regel als Racemate anfallen, können in an sich bekannter Weise beispielsweise mit Hilfe einer optisch aktiven Säure oder durch chromatographische Racemattrennung (siehe beispielsweise Angewandte Chemie 92/1 (1980) Seite 14) in die optisch aktiven Isomeren gespalten werden. Es ist aber auch möglich, von vornherein eine optisch aktive Ausgangssubstanz einzusetzen, wobei dann als Endprodukt eine entsprechende optisch aktive bzw. diastereomere Form erhalten wird.

Die vorliegende Erfindung umfasst also auch die D- und L-Form wie auch die DL-Mischung für den Fall, dass in der Verbindung der Formel I ein asymmetrisches C-Atom vorkommt und für den Fall von zwei und mehr asymmetrischen C-Atomen ebenso die entsprechenden diastereomeren Formen.

Die Verbindungen der Formel I können auch in entsprechenden tautomeren Formen vorliegen (falls A ein Stickstoffatom ist) wobei sie dann ganz oder teilweise in einer der möglichen tautomeren Form vorliegen können. Im allgemeinen liegt unter den normalen Arbeits- und Aufbewahrungsbedingungen ein Gleichgewicht vor. Die Erfindung betrifft sämtliche tautomeren Formen sowie alle Diastereoisomeren und optischen Enantiomeren der Verbindungen gemäss der Formel I.

Pharmakologische beziehungsweise pharmazeutische Angaben.

Die erfindungsgemässen Verbindungen sind zur Herstellung pharmazeutischer Zusammensetzungen und Zubereitungen geeignet. Die pharmazeutischen Zusammensetzungen beziehungsweise Arzneimittel enthalten als Wirkstoff einen oder mehrere der erfindungsgemässen Verbindungen, gegebenenfalls in Mischung mit anderen pharmakologisch beziehungsweise pharmazeutisch wirksamen Stoffen. Die Herstellung der Arzneimittel erfolgt in bekannter Weise, wobei die bekannten und üblichen pharmazeutischen Hilfsstoffe sowie sonstige übliche Träger- und Verdünnungsmittel verwendet werden können.

Als derartige Träger- und Hilfsstoffe kommen zum Beispiel solche Stoffe in Frage, die in folgenden Literaturstellen als Hilfsstoffe für Pharmazie, Kosmetik und angrenzende Gebiete empfohlen beziehungsweise angegeben sind: Ullmanns Encyklopädie der technischen Chemie, Band 4 (1953), Seite 1 bis 39; Journal of Pharmaceutical Sciences, Band 52 (1963), Seite 918 u. ff.; H. v. Czetsch-Lindenwald, Hilfsstoffe für Pharmazie und angrenzende Gebiete; Pharm. Ind., Heft 2, 1961, Seite 72 u. ff.; Dr. H.P. Fiedler, Lexikon der Hilfsstoffe für Pharmazie, Kosmetik und angrenzende Gebiete Cantor KG, Aulendorf in Württemberg 1971.

Beispiele hierfür sind Gelatine, natürliche Zucker wie Rohrzucker oder Milchzucker, Lecithin, Pektin, Stärke (zum Beispiel Maisstärke), Alginsäure, Tylose, Talkum, Lycopodium, Kieselsäure (zum Beispiel kolloidale), Cellulose, Cellulosederivate (zum Beispiel Celluloseäther, bei denen die Cellulose-Hydroxygruppen teilweise mit niederen gesättigten aliphatischen Alkoholen und/oder niederen gesättigten aliphati-

schen Oxyalkoholen veräthert sind, zum Beispiel Methyl-
oxypropylcellulose), Stearate, Magnesium- und Calciumsalze
von Fettsäuren mit 12 bis 22 C-Atomen, insbesondere der ge-
sättigten (zum Beispiel Stearate), Emulgatoren, Öle und
Fette, insbesondere pflanzliche (zum Beispiel Erdnussöl, Rhi-
zinusöl, Olivenöl, Sesamöl, Baumwollsaatöl, Maisöl, Wei-
zenkeimöl, Sonnenblumensamenöl, Kabeljau-Leberöl, Mo-
no-, Di- und Triglyceride von gesättigten Fettsäuren
 $C_{12}H_{24}O_2$ bis $C_{18}H_{36}O_2$ und deren Gemische), pharmazeutisch
verträgliche ein- oder mehrwertige Alkohole und Polyglykole
wie Polyäthylenglykole sowie Derivate hiervon, Ester von al-
iphatischen gesättigten oder ungesättigten Fettsäuren (2 bis 22
C-Atome, insbesondere 10 bis 18 C-Atome) mit einwertigen
aliphatischen Alkoholen (1 bis 20 C-Atome) oder mehrwertigen
Alkoholen wie Glykolen, Glycerin, Diäthylenglykol,
Pentaerythrit, Sorbit, Mannit und so weiter, die gegebenen-
falls auch veräthert sein können, Benzylbenzoat, Dioxolane,
Glyzerinformale, Tetrahydrofurfurylalkohol, Polyglycol-
äther mit C_1 - C_{12} -Alkoholen, Dimethylacetamid, Lactamide,
Lactate, Äthylcarbonate, Silicone (insbesondere mittelvis-
kose Dimethylpolysiloxane) Magnesiumcarbonat und
ähnliche.

Zur Herstellung von Lösungen kommen beispielsweise
Wasser oder physiologisch verträgliche organische Lösungs-
mittel in Frage, wie zum Beispiel Äthanol, 1,2-Propylen-
glykol, Polyglykole und deren Derivate, Dimethylsulfoxyd,
Fettalkohole, Triglyceride, Partialester des Glycerins, Paraf-
fine und ähnliche.

Bei der Herstellung der Zubereitungen können bekannte
und übliche Lösungsvermittler, beziehungsweise Emulgato-
ren, verwendet werden. Als Lösungsvermittler und Emulga-
toren kommen beispielsweise in Frage: Polyvinylpyrrolidon,
Sorbitanfettsäureester wie Sorbitantriöleat, Lecithin, Acacia,
Tragacanth, polyoxyäthylisiertes Sorbitanmonoöleat,
polyoxyäthylierte Fette, polyoxyäthylierte Oleotriglyceride,
linolisierte Oleotriglyceride, Polyäthylenoxyd-Kondensa-
tionsprodukte von Fettalkoholen, Alkylphenolen oder Fett-
säuren oder auch 1-Methyl-3-(2-hydroxyäthyl)-imidazoli-
don-(2). Polyoxyäthylisiert bedeutet hierbei, dass die betref-
fenden Stoffe Polyoxyäthylenketten enthalten, deren Polymeri-
sationsgrad im allgemeinen zwischen 2 bis 40 und insbeson-
dere zwischen 10 bis 20 liegt.

Solche polyoxyäthylierten Stoffe können beispielsweise
durch Umsetzung von hydroxylgruppenhaltigen Verbindun-
gen (beispielsweise Mono- oder Diglyceride oder ungesättigte
Verbindungen wie zum Beispiel solchen die Ölsäurereste ent-
halten) mit Äthylenoxyd erhalten werden (zum Beispiel 40
Mol Äthylenoxyd pro Mol Glycerid).

Beispiele für Oleotriglyceride sind Olivenöl, Erdnussöl,
Rhizinusöl, Sesamöl, Baumwollsaatöl, Maisöl (siehe auch
Dr. H.P. Fiedler «Lexikon der Hilfsstoffe für Pharmazie,
Kosmetik und angrenzende Gebiete 1971, Seite 191 bis 195).

Darüberhinaus ist der Zusatz von Konservierungsmitteln,
Stabilisatoren, Puffersubstanzen, zum Beispiel Calciumhy-
drogenphosphat, kolloidales Aluminiumhydroxyd, Ge-
schmackskorrigentien, Antioxydantien und Komplexbild-
nern (zum Beispiel Äthylendiaminotetraessigsäure) und der-
gleichen möglich. Gegebenenfalls ist zur Stabilisierung des
Wirkstoffmoleküls mit physiologisch verträglichen Säuren
oder Puffern auf einen pH-Bereich von ca. 3 bis 7 einzustellen.
Im allgemeinen wird ein möglichst neutraler bis schwach sau-
rer (bis pH 5) pH-Wert bevorzugt.

Als Antioxydantien kommen beispielsweise Natriumme-
tabisulfit, Ascorbinsäure, Gallussäure, Gallussäure-alkyl-
ester, Butylhydroxyanisol, Nordihydroguajaretsäure, Toco-
pherole sowie Tocopherole + Synergisten (Stoffe die Schwer-
metalle durch Komplexbildung binden, beispielsweise Leci-
thin, Ascorbinsäure, Phosphorsäure) zur Anwendung. Der

Zusatz der Synergisten steigert die antioxygene Wirkung der
Tocopherole erheblich.

Als Konservierungsmittel kommen beispielsweise Sorbin-
säure, p-Hydroxybenzoesäureester (zum Beispiel Nieral-
kylester), Benzoesäure, Natriumbenzoat, Trichlorisobutylal-
kohol, Phenol, Kresol, Benzethoniumchlorid und Formalin-
derivate in Betracht.

Die pharmazeutische und galenische Handhabung der er-
findungsgemässen Verbindungen erfolgt nach den üblichen
Standardmethoden. Beispielsweise werden Wirkstoff(e) und
Hilfs- beziehungsweise Trägerstoffe durch Rühren oder Ho-
mogenisieren (zum Beispiel mittels üblicher Mischgeräte) gut
vermischt, wobei im allgemeinen bei Temperaturen zwischen
20 und 80 °C, vorzugsweise 20 bis 50 °C, insbesondere bei
Raumtemperatur gearbeitet wird. Im übrigen wird auf das
folgende Standardwerk verwiesen: Sucker, Fuchs, Speiser,
Pharmazeutische Technologie, Thieme-Verlag Stuttgart,
1978.

Die Applikation der Wirkstoffe beziehungsweise der Arz-
neimittel kann auf die Haut oder Schleimhaut oder in das
Körperinnere erfolgen, beispielsweise oral, enteral, pulmonal,
rectal, nasal, vaginal, lingual, intravenös, intraarteriell, intra-
kardial, intramuskulär, intraperitoneal, intracutan, subcutan.

Insbesondere ist auch der Zusatz anderer Arzneimittel-
wirkstoffe möglich beziehungsweise günstig.

Die erfindungsgemässen Verbindungen zeigen beispiels-
weise eine gute magensäuresekretionshemmende und antiul-
zerative Wirkung sowie eine spezifische magenspasmolytische
Wirkung. Sie werden deshalb bevorzugt zur Bekämpfung von
Krankheiten des Magens und des Zwölffingerdarms einge-
setzt.

Die magensäuresekretionshemmende Wirkung kann bei-
spielsweise mittels folgender Versuchsmodelle festgestellt
werden:

a) Modell der magenlumenperfundierten Ratte mit Pen-
tagastrin- oder Histamin-Stimulierung nach M.N. Gosh und
H.O. Schild, Brit. J. Pharmacol. 13 (1958), Seiten 54-61, so-
wie Rosenoer und Schild, The assay of urogastrone J. Phy-
siol. 162 (1962), Seite 155. Die Methode wurde insofern abge-
ändert, als vor Beginn der Stimulierung der Magen der Ratte
zur Entfernung von Nahrungsresten nicht aufgeschnitten,
sondern nur mit warmer Kochsalzlösung (0,9%ig) durchge-
spült wurde. Die Testsubstanzen werden intravenös oder in-
traduodenal appliziert.

b) Modell der wachen chronischen Fistelkatze mit Hista-
minstimulierung (in Anlehnung an Makowitz, Experimental
Surgery, 3. Auflage, 1954, Seite 200 ff., Verlag: Williams and
Wilkins Company). Applikation der Testsubstanzen erfolgt
intravenös oder intragastral.

c) Modell der Shay-Ratte (Pylorusligation nach Shay, II.
et al.: Gastroenterology 5, 43-61, 1945). Applikation der
Testsubstanzen erfolgt peroral.

d) Modell des Heidenhain-pouch-fistulierten Hundes
(Heidenhain-pouch-fistulated dog) mit Pentagastrin- oder
Histamin-Stimulierung. (Journal of Surgical Research 7
(1967) Seite 383 ff.; Heidenhain, R.: Pflüger's Archiv ges.
Physiol. 18, 169 (1878)). Intravenöse oder intragastrale Ap-
plikation der Testsubstanzen.

Die antiulzerative Wirkung kann beispielsweise am künst-
lich hervorgerufenen Rattenulkus gezeigt werden. Der
Rattenulkus wird beispielsweise durch Anwendung einer
Kombination von Kältestress und dem Antiphlogistikum
«Indometacin» hervorgerufen. Die Versuchsmethode erfolgt
in Anlehnung an Levine, R.J., Peptic Ulcer, herausgegeben
von C.J. Pfeiffer Munksgaard, Kopenhagen, Seiten 92-97
(1971) und Jahn, Adrian, Arzneimittel-Forschung (Drug Re-
search) Band 19 (1969) Seiten 36-52, wobei folgende Abände-

rungen vorgenommen werden: Nach Applikation des «Indometacins» werden die Tiere für 3 Stunden in Immobilisationskäfigen im Kühlschrank bei 4–5 °C gehalten. Ausserdem werden die Testsubstanzen eine Stunde vor der Indometacingabe peroral verabreicht.

Die magenspasmolytische Wirkung kann beispielsweise am Modell des Carbachol-Spasmus des Rattenmagens in Anlehnung an die Methode von Zwage Makers, J.M.A., V. Claasen, Arzneimittel-Forschung (Drug Research) 30, 1517, 1980 gezeigt werden. Die Applikation der Testsubstanzen erfolgt intraduodenal. An diesem Modell ist beispielsweise die magenspasmolytische Wirkung der Verbindung gemäss Beispiel 1 3,8 Mal stärker als diejenige von «Ranitidin».

Beispielsweise wird am Modell der magenlumenperfundierten Ratte mit Pentagastrin-Stimulierung bei einer intravenösen Dosis von 0,088 mg/kg Körpergewicht/Ratte eine 50%ige Hemmung der Magensäuresekretion festgestellt. Diese magensäuresekretionshemmende Wirkung ist mit der Wirkung des bekannten Arzneimittels «Ranitidin» vergleichbar.

Die niedrigste, bereits wirksame Dosis in dem zuletzt genannten Tierversuch ist beispielsweise:

0,05 mg/kg intravenös (beim Modell der magenlumenperfundierten Ratte mit Pentagastrin-Stimulation).

Als allgemeiner Dosisbereich für die magensäuresekretionshemmende Wirkung im Tierversuch (magenlumenperfundierte Ratte) kommt beispielsweise in Frage:

1 – 100 mg/kg oral, insbesondere 1–20 mg/kg;

0,05– 20 mg/kg intravenös, insbesondere

0,05– 5 mg/kg.

Indikationen, für die die erfindungsgemässen Verbindungen in Betracht kommen können:

akute oder chronische Gastritis, nervöser Reizmagen, Hyperazidität des Magensaftes, Ulcus ventriculi et duodeni.

Die pharmazeutischen Zubereitungen enthalten im allgemeinen zwischen 1 bis 2000 mg, vorzugsweise 2 bis 300 mg der erfindungsgemässen aktiven Komponente(n).

Die Verabreichung kann beispielsweise in Form von Tabletten, Kapseln, Pillen, Dragees, Zäpfchen, Salben, Gelees,

Cremes, Puder, Stäubepuder, Aerosolen oder in flüssiger Form erfolgen. Als flüssige Anwendungsformen kommen zum Beispiel in Frage: ölige oder alkoholische beziehungsweise wässrige Lösungen sowie Suspensionen und Emulsionen. Bevorzugte Anwendungsformen sind Tabletten, die zwischen 5 und 100 mg oder Lösungen, die zwischen 0,1 bis 20% an aktiver Substanz enthalten.

Die Einzeldosis der erfindungsgemässen aktiven Komponenten kann beispielsweise liegen:

a) bei oralen Arzneiformen zwischen 2–2000 mg, vorzugsweise 10–200 mg;

b) bei parenteralen Arzneiformen (zum Beispiel intravenös, intramuskulär) zwischen 2–2000 mg, vorzugsweise 5–50 mg;

c) bei Arzneiformen zur rektalen Applikation zwischen 2–2000 mg, vorzugsweise 10–200 mg.

(Die Dosen sind jeweils bezogen auf die freie Base).

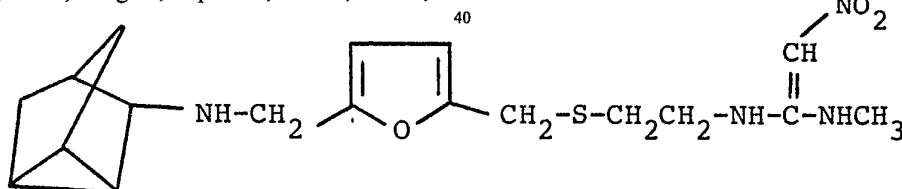
Beispielsweise können 3mal täglich 1 bis 3 Tabletten mit einem Gehalt von 1 bis 400 mg wirksamer Substanz oder zum Beispiel bei intravenöser Injektion 1 bis 3 mal täglich eine Ampulle von 1 bis 2 ml Inhalt mit 1 bis 200 mg Substanz empfohlen werden. Bei oraler Verabreichung ist die minimale tägliche Dosis beispielsweise 10 mg; die maximale tägliche Dosis bei oraler Verabreichung soll nicht über 2000 mg liegen.

Die akute Toxizität der erfindungsgemässen Verbindungen an der Maus (ausgedrückt durch die LD 50 mg/kg; Methode: Probitanalyse nach Cavalli-Sforza, in: Biometrie, Gustav Fischer-Verlag, Stuttgart, 1974) liegt beispielsweise bei oraler Applikation oberhalb 100 mg/kg. Bei einigen Verbindungen liegt die LD 50 oberhalb 800 mg/kg.

Die Arzneimittel können in der Humanmedizin allein oder im Gemisch mit anderen pharmakologisch aktiven Stoffen verwendet werden.

Beispiel 1

N-[2-[[5-Tricyclo (2.2.1.0^{2,6}) hept-3-yl-amino-methyl]-2-furanyl]-methylthio]-ethyl]-N'-methyl-2-nitro-1,1-ethendiamin



Eine Suspension von 37,2 g N-[2-[[5-(Tricyclo (2.2.1.0^{2,6}) hept-3-yl-amino-methyl)-2-furanyl]-methylthio]-ethyl]-1-(methylthio)-2-nitro-ethenamin in 1 Liter Ethanol wird unter Rühren und Eiskühlung mit 50 ml Methylamin versetzt und 4 Stunden bei 0 °C gerührt, bis eine klare Lösung entstanden ist. Man engt sodann im Vakuum bei Raumtemperatur ein und trocknet den verbleibenden Rückstand im Hochvakuum bei 40 °C. Ausbeute: 38,5 g.

R_f: 0,26 (Laufmittel: Chloroform/Methanol/konzentriertes Ammoniak 90:10:1).

Hydrochlorid:

Eine bei 45 °C bereitete Lösung von 38,5 g Base in 280 ml Ethanol wird unter Eiskühlung und Rühren mit 23,2 ml 4,36N etherischer Salzsäure versetzt. Das Hydrochlorid bewahrt man zur Vervollständigung der Fällung über Nacht bei 0 °C auf. Sodann wird abgesaugt, mit vorgekühltem Ethanol nachgewaschen und im Vakuum getrocknet. Die Umkristallisation erfolgt in einem Lösungsmittelgemisch aus Ethanol und Methanol (3:2). Ausbeute: 31,1 g, F. 174 °C.

Herstellung der Ausgangsstoffe

a) 5-(Tricyclo (2.2.1.0^{2,6}) hept-3-yl-aminomethyl)- (2-furanyl)-methanol

Eine unter Stickstoffzufuhr auf ca. 40 °C erwärmte Lösung von 96 g Tricyclo (2.2.1.0^{2,6}) hept-3-ylamin-Hydrochlorid (Chemische Berichte 98, Seite 109 (1965)) und 64,7 g (2-Furanyl)-methanol in 580 ml Ethanol wird mit 30 g Paraformaldehyd versetzt und 3 Stunden auf 70 °C erhitzt. Man fügt zur Vervollständigung der Reaktion nochmals 10,2 g Paraformaldehyd zu und erwärmt zusätzlich 4 Stunden auf 70 °C. Danach wird im Vakuum eingengt, der Rückstand im Vakuum bei 40 °C lösungsmittelfrei getrocknet, sodann in 450 ml Wasser gelöst, die Lösung auf pH 6–7 eingestellt und zur Entfernung des überschüssigen 2-Furanylmethanols die Lösung dreimal mit Ether extrahiert. Man stellt die wässrige Phase mit 32%iger Natronlauge auf pH 10–11 ein und extrahiert viermal mit n-Butanol. Die Butanolauszüge werden mit wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingengt. Den Rückstand reinigt man in ethanolischer Lösung mit Aktivkohle und Kieselgel, filtriert, engt im Vakuum ein und trocknet das so erhaltene Produkt bei 40 °C. Ausbeute: 94,5 g.

R_f: 0,47 (Laufmittel: Chloroform/Methanol/konzentriertes Ammoniak 90:10:1).

b) 2-[[5-(Tricyclo (2.2.1.0^{2,6}) hept-3-yl-amino-methyl) -2-furanyl]-methylthio]-ethanamin

Eine unter Eiskühlung bereitete Lösung von 94,59 g 5-(Tricyclo (2.2.1.0^{2,6}) hept-3-yl-amino)-methyl- (2-furanyl)-methanol in ca. 200 ml konzentrierter Salzsäure wird bei 0–5 °C und unter Rühren tropfenweise mit einer Lösung von 49 g Cysteamin-Hydrochlorid in 220 ml konzentrierter Salzsäure versetzt. Man rührt 1,5 Stunden im Eisbad nach, neutralisiert sodann unter Eiskühlung mit Natriumcarbonat und stellt danach mit 32%iger Natronlauge alkalisch. Die wässrige, alkalische Lösung extrahiert man viermal mit jeweils 150 ml n-Butanol und trocknet die vereinigten Butanolauszüge mit wasserfreiem Natriumsulfat. Filtration und Einengen des Filtrats im Vakuum ergibt einen öligen Rückstand, der sauer-alkalisch gereinigt und schliesslich in ethanolischer Lösung mit Aktivkohle und Kieselgel behandelt wird und die gewünschte Verbindung in reiner Form liefert. Ausbeute: 72 g.

R_f: 0,43 (Laufmittel: Chloroform/Methanol/konzentriertes Ammoniak 85:15:1)

c) N-[2-[[5-(Tricyclo (2.6.1.0^{2,6}) hept-3-yl-amino-methyl)-2-furanyl]-methylthio]-ethyl]-1-(methylthio)-2-nitro-ethenamin

Eine Lösung von 50 g 2-[[5-(Tricyclo (2.2.1.0^{2,6}) hept-3-yl-amino-methyl) -2-furanyl]-methylthio]-ethanamin in einem Liter Isopropanol wird unter Rühren mit 38,6 g 1-Nitro-2,2-bis-(methylmercapto)-ethylen versetzt und die Lösung 3,5 Stunden auf 70 °C erwärmt. Das während der Reaktion gebildete Methylmercaptan leitet man im Stickstoffstrom in eine wässrige Natriumhypochlorit-Lösung. Die Reaktionslösung wird sodann im Vakuum eingeeengt, der Rückstand im Hochvakuum bei 30 °C intensiv getrocknet, in ethanolischer Lösung über Aktivkohle und Kieselgel gereinigt, die Lösung filtriert, wiederum im Vakuum eingeeengt und der verbleibende Rückstand aus Isopropanol umkristallisiert. Absaugen des kristallinen Niederschlags, Waschen mit eisgekühltem Isopropanol und Trocknen bei 40 °C liefert eine dünnschichtchromatographisch einheitliche Verbindung.

(Laufmittel: Chloroform/Methanol/konzentriertes Ammoniak 90:10:1). Ausbeute: 47,4 g. F. 94 °C.

Beispiel 2

N-[2-[[5-(Tricyclo (2.2.1.0^{2,6}) hept-3-yl-amino-methyl) 2-furanyl]-methylthio]-ethyl]-N'-(n-octyl)-2-nitro-1,1-ethen-diamin

Formel wie bei Beispiel 1 mit dem Unterschied, dass R₃ der Rest $-(CH_2)_7-CH_3$ ist.

Eine Suspension von 4 g N-[2-[[5-(Tricyclo (2.2.1.0^{2,6}) hept-3-yl-amino-methyl) -2-furanyl]-methylthio]-ethyl]-1-(methylthio) 2-nitro-ethenamin in 50 ml Ethanol wird mit einer Lösung von 2,58 g n-Octylamin in 8 ml Ethanol versetzt. Man erwärmt die Reaktionslösung 8,5 Stunden unter Stickstoffzufuhr auf 60 °C, engt die Reaktionslösung im Vakuum ein und reinigt den verbleibenden Rückstand über eine Kieselgelsäure (Laufmittel: Chloroform/Methanol 9:1). Die gewünschte, dünnschichtchromatographisch einheitliche Verbindung kristallisiert nach mehrstündigem Stehen bei 0 °C, die Kristalle werden bei 40 °C im Hochvakuum getrocknet (Laufmittel: Chloroform/Methanol 9:1). Ausbeute: 2,2 g. F. 70–71 °C.

Beispiel 3

N-[2-[[5-(Tricyclo (2.2.1.0^{2,6}) hept-3-yl-amino-methyl) -2-furanyl]-methylthio]-ethyl]-N'-allyl-2-nitro-1,1-ethen-diamin

Formel wie bei Beispiel 1 mit dem Unterschied, dass R₃ der Rest $-CH_2-CH=CH_2$ ist.

Eine Suspension von 4 g N-[2-[[5-(Tricyclo (2.2.1.0^{2,6}) hept-3-yl-amino-methyl) -2-furanyl]-methylthio]-ethyl]-1-

(methylthio) -2-nitro-ethenamin in 50 ml Ethanol wird unter Rühren mit einer Lösung von 1,14 g Allylamin in 5 ml Ethanol versetzt. Man erwärmt die Reaktionslösung 9 Stunden unter Stickstoffzufuhr auf 50–60 °C, engt sie sodann bei 40 °C im Vakuum ein, dampft mehrmals mit Ethanol nach und reinigt schliesslich den Rückstand in ethanolischer Lösung mit Aktivkohle und Kieselgel. Filtration und Einengen der Lösung im Vakuum ergeben einen Rückstand, der nach Anreiben mit Ether kristallisiert. Es wird filtriert und mit Ether nachgewaschen. Die Verbindung ist dünnschichtchromatographisch einheitlich (Laufmittel: Chloroform/Methanol 9:1). Ausbeute: 2,9 g. F. 74 °C.

Beispiel 4

N-[2-[[5-(Tricyclo (2.2.1.0^{2,6}) hept-3-yl-amino-methyl) -2-furanyl]-methylthio]-ethyl]-N'-prop-1-ynyl-2-nitro-1,1-ethen-diamin

Formel wie bei Beispiel 1 mit dem Unterschied, dass R₃ der Rest $-CH_2-C\equiv CH$ ist.

Eine Lösung von 5 g N-[2-[[5-(Tricyclo (2.2.1.0^{2,6}) hept-3-yl-amino-methyl) -2-furanyl]-methylthio]-ethyl]-1-(methylthio)-2-nitro-ethenamin in 60 ml Methanol wird mit 1,39 g 3-Aminoprop-1-in versetzt und unter Rühren und Stickstoffzuführung 2–3 Stunden auf 40 °C erwärmt. Die Reaktionslösung engt man im Vakuum ein, reinigt sie in ethanolischer Lösung mit Aktivkohle, filtriert, entfernt das Lösungsmittel im Vakuum und dampft mehrmals mit Ethanol nach. Der verbleibende Rückstand kristallisiert bei 0 °C; das Kristallisat wird sodann aus wenig Ethanol umkristallisiert. Ausbeute: 3,2 g. F. 110 °C.

Beispiel 5

N-[2-[[5-(Tricyclo (2.2.1.0^{2,6}) hept-3-yl-amino-methyl) -2-furanyl]-methylthio]-ethyl]-N'-(2-methoxy-ethyl)-2-nitro-1,1-ethen-diamin

Formel wie bei Beispiel 1 mit dem Unterschied, dass R₃ der Rest $-CH_2-CH_2-OCH_3$ ist.

Eine Suspension von 4 g N-[2-[[5-(Tricyclo (2.2.1.0^{2,6}) hept-3-yl-amino-methyl) -2-furanyl]-methylthio]-ethyl]-1-(methylthio) -2-nitro-ethenamin in 50 ml Ethanol wird mit einer Lösung von 1,51 g 2-Methoxyethylamin in 5 ml Ethanol versetzt. Die Reaktionslösung erwärmt man 5 Stunden unter Stickstoffatmosphäre auf 60 °C, engt sodann im Vakuum ein, dampft mehrmals mit Ethanol nach und reinigt den Rückstand über eine Kieselgelsäure (Laufmittel: Chloroform/Methanol 9:1). Ausbeute: 4,9 g. R_f: 0,46 (Laufmittel: Chloroform/Methanol 9:1).

Beispiel 6

N-[2-[[5-(Tricyclo (2.2.1.0^{2,6}) hept-3-yl-amino-methyl) -2-furanyl]-methylthio]-ethyl]-N'-cyclo-propyl-2-nitro-1,1-ethen-diamin

Formel wie bei Beispiel 1 mit dem Unterschied, dass R₃ der Cyclopropylrest ist.

Eine Lösung von 3,07 g N-[2-[[5-(Tricyclo (2.2.1.0^{2,6}) hept-3-yl-amino-methyl) -2-furanyl]-methylthio]-ethyl]-1-(methylthio) -2-nitro-ethenamin in 30 ml Ethanol wird mit einer Lösung von 0,443 g Cyclopropylamin in 5 ml Ethanol versetzt. Man erwärmt die Reaktionslösung unter Stickstoffzuführung 4,5 Stunden auf 40 °C, fügt sodann nochmals eine Lösung von 0,22 g Cyclopropylamin in 3 ml Ethanol zu und erwärmt weitere 8 Stunden auf 40 °C. Die Lösung wird im Vakuum eingeeengt, mehrmals mit Ethanol nachgedampft, in ethanolischer Lösung mit Aktivkohle gereinigt, filtriert und wiederum im Vakuum eingeeengt. Man reinigt den verbleibenden Rückstand über eine Kieselgelsäure (Laufmittel: Chloroform/Methanol 9:1). Die Verbindung ist dünnschichtchromatographisch einheitlich. Ausbeute: 1,8 g. R_f: 0,34 (Laufmittel: Chloroform/Methanol 9:1).

Beispiel 7

N-[2-[[5-(N-Tricyclo (2.2.1.0^{2,6}) hept-3-yl-N-methyl-amino-methyl) -2- furanyl]-methylthio]-ethyl] -N'- methyl-2-nitro- 1,1- ethendiamin

Formel wie bei Beispiel 1 mit dem Unterschied, dass R₂ eine Methylgruppe ist.

Eine Lösung von 6,24 g N-[2-[[5-(N-Tricyclo (2.2.1.0^{2,6}) hept-3-yl-N-methyl-amino-methyl) -2- furanyl]-methylthio]-ethyl] -1- (methylthio) -2- nitroethenamin in 100 ml Ethanol wird mit 10 ml Methylamin versetzt. Man rührt 1 Stunde bei 0 °C, lässt die Reaktionslösung auf 20 °C langsam ansteigen und engt sodann bei 40 °C im Vakuum ein. Der verbleibende Rückstand wird säulenchromatographisch über Kieselgel gereinigt (Laufmittel: Chloroform/Methanol, konzentriertes Ammoniak 92:7:1). Die durch Anreiben mit Ether kristallisierte Verbindung trocknet man bei 40 °C im Hochvakuum. Ausbeute: 4,0 g. R_f: 0,32 (Laufmittel: Chloroform/Methanol/ konzentriertes Ammoniak 90:10:1).

Beispiel 8

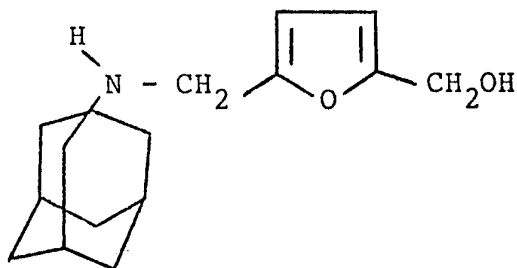
N-[2-[[5-(Tricyclo (3.3.1.1^{3,7}) dec-1-yl-amino-methyl) -2- furanyl]-methylthio]-ethyl] -N'- methyl-2-nitro -1,1- ethendiamin

Formel wie bei Beispiel 1 mit dem Unterschied, dass R₁ ein Tricyclodecyl-Rest ist (siehe Seite 6, Zeile 15/16).

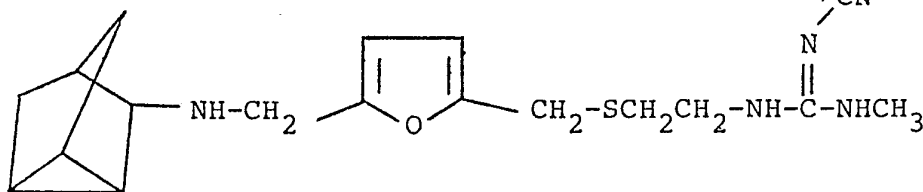
Eine auf 0 °C gekühlte Lösung von 5 g N-[2-[[5-(Tricyclo (3.3.1.1^{3,7}) dec-1-yl-amino-methyl) -2- furanyl]-methylthio]-ethyl] -1- (methylthio) -2- nitro-ethenamin in 70 ml absolutem Ethanol wird mit 3,5 ml Methylamin versetzt und die Reaktionslösung 2 Stunden bei 0 °C gerührt. Nun gibt man weitere 5 ml Methylamin zu und rührt nochmals 5 Stunden bei 0 °C. Die Reaktionslösung wird sodann im Vakuum eingengt, mehrmals mit Ethanol nachgedampft und säulenchromatographisch gereinigt (Laufmittel: Chloroform/Methanol/ konzentriertes Ammoniak 90:10:1). Man erhält die Verbindung in kristalliner und dünnstschichtchromatographisch einheitlicher Form (Laufmittel: Chloroform/Methanol/ konzentriertes Ammoniak 90:10:1). Ausbeute: 3,8 g. F. 55–57 °C.

Herstellung der Ausgangsstoffe:

a) 5-[(Tricyclo (3.3.1.1^{3,7}) dec-1-yl-amino)-methyl] -2- furanyl-methanol



Eine unter Stickstoffzufuhr auf ca. 40 °C erwärmte Lösung von 30 g 1-Amino-adamantan-Hydrochlorid und 15,7 g



12,7 g (0,1 Mol) N-Methyl -O- ethyl -N'- cyano-isoharnstoff werden in 200 ml Wasser suspendiert und im Autoklaven mit einer Lösung von 30,6 g (0,11 Mol) 2-[[5-(Tricyclo

2-Furanyl-methanol in 140 ml absolutem Ethanol wird mit 7,2 g Paraformaldehyd versetzt und 15 Stunden auf 70 °C erwärmt (man fügt schon nach 5 Stunden zur Vervollständigung der Reaktion 2,4 g Paraformaldehyd und nach 9 Stunden 7,8 g 2-Furanyl-methanol zu). Es wird nach Ablauf von 15 Stunden im Vakuum eingengt, der verbleibende Rückstand in 100 ml Wasser gelöst und mit 2n Salzsäure auf pH 2 eingestellt. Man extrahiert die salzsaure, wässrige Phase dreimal mit Ether, alkalisiert die wässrige Lösung mit Natronlauge auf pH 10 und extrahiert viermal mit n-Butanol. Die Butanolauszüge werden mit wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingengt. Den Rückstand reinigt man in ethanolischer Lösung mit Aktivkohle und Kieselgel, filtriert, engt im Vakuum ein und trocknet ihn bei 40 °C. Ausbeute: 21 g.

R_f: 0,52 (Laufmittel: Chloroform/Methanol/ konzentriertes Ammoniak 90:10:1).

b) 2-[[5-(Tricyclo (3.3.1.1^{3,7}) dec-1-yl-amino-methyl) -2- furanyl]-methylthio]-ethanamin

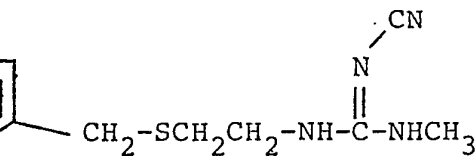
Eine unter Eiskühlung bereitete Lösung von 17,7 g 5-[(Tricyclo (3.3.1.1^{3,7}) dec-1-yl-aminomethyl) -2- furanyl]-methanol in 44 ml konzentrierter Salzsäure wird bei 0–5 °C unter Rühren tropfenweise mit einer Lösung von 7,8 g Cysteamin-Hydrochlorid in 11 ml konzentrierter Salzsäure versetzt. Man rührt 2 Stunden bei 0 °C, neutralisiert unter Eiskühlung mit Natriumcarbonat und stellt danach die Lösung mit 32%iger Natronlauge auf pH 14. Die wässrige, alkalische Lösung wird viermal mit Butanol extrahiert, die vereinigten Butanolauszüge werden mit wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingengt. Den verbleibenden Rückstand reinigt man schliesslich in ethanolischer Lösung mit Aktivkohle und Kieselgel und erhält sodann die gewünschte Verbindung in einheitlicher Form. Ausbeute: 18,5 g. R_f: 0,45 (Laufmittel: Chloroform/Methanol/ konzentriertes Ammoniak 85:15:1).

c) N-[2-[[5-(Tricyclo (3.3.1.1^{3,7}) dec-1-yl-amino-methyl) -2- furanyl]-methylthio]-ethyl] -1- (methylthio) -2- nitro-ethenamin

Eine Lösung von 17,5 g 2-[[5-(Tricyclo (3.3.1.1^{3,7}) dec-1-yl-amino-methyl) -2- furanyl]-methylthio]-ethanamin in 140 ml Isopropanol wird unter Rühren mit 9 g 1-Nitro -2,2- bis-methyl-mercapto-ethylen versetzt und die Lösung unter Stickstoffzufuhr 3,5 Stunden auf 70 °C erwärmt. Das während der Reaktion gebildete Methylmercaptan leitet man im Stickstoffstrom in eine wässrige Natriumhypochlorit-Lösung. Die Reaktionslösung wird sodann im Vakuum eingengt, der Rückstand im Hochvakuum bei 30 °C intensiv getrocknet, in ethanolischer Lösung über Aktivkohle und Kieselgel gereinigt, die Lösung filtriert, wiederum im Vakuum eingengt und der verbleibende Rückstand aus Isopropanol umkristallisiert. Ausbeute: 16 g. F. 92 °C.

Beispiel 9

N''-Cyano-N-methyl-N'-[2-[[5-(Tricyclo (2.2.1.0^{2,6}) hept-3-yl-amino-methyl) -2- furanyl]-methylthio]-ethyl]guanidin



65

(2.2.1.0^{2,6}) hept-3-yl-amino-methyl) -2- furanyl]-methylthio]-ethanamin in 250 ml 20%igem Ethanol 8 Stunden auf 100 °C erhitzt. Man engt das Gemisch sodann im Vakuum ein und

reinigt den verbleibenden Rückstand über eine Kieselgelsäule (Laufmittel: Chloroform/Methanol/konzentriertes Ammoniak = 90:10:1). Ausbeute: 26,3 g.

R_f: 0,54 (Laufmittel: Chloroform/Methanol/konzentriertes Ammoniak 90:10:1).

Die Herstellung kann auch unter Verwendung einer Verbindung der Formel III erfolgen, worin V die Gruppe -NHR₃ (hier -NHCH₃) ist:

7,31 g N-Cyano -N'-[2-[[5-(Tricyclo (2.2.1.0^{2,6}) hept-3-yl-amino-methyl) -2- furanyl]-methylthio]-ethyl] -S- methylisothioharnstoff werden in 150 ml Ethanol gelöst und mit 20 ml Methylamin versetzt. Man rührt die Reaktionslösung 1 Stunde im Eisbad nach, engt sie sodann im Vakuum bei 40 °C ein und reinigt den verbleibenden Rückstand über eine Kieselgelsäule (Laufmittel: Chloroform/Methanol/konzentriertes Ammoniak = 90:10:1). Ausbeute: 4,9 g.

R_f: 0,53 (Laufmittel: Chloroform/Methanol/konzentriertes Ammoniak 90:10:1).

Beispiele für pharmazeutische Zubereitungen

Beispiel: Kapseln

12 kg der Verbindung gemäss Beispiel 1 (als Hydrochlorid)

werden in einer Wirbelschicht-Sprühgranulationsapparatur mit einer Lösung von 0,25 kg Gelatine in 2,25 kg Wasser in bekannter Weise granuliert. Nach Zumischen von 0,8 kg Maisstärke, 0,1 kg Magnesiumstearat und 0,05 kg hochdisperses Siliciumdioxid wird die Mischung in einer Menge von jeweils 330 mg in Hartgelatine kapseln der Grösse 0 gefüllt. Eine Kapsel enthält 300 mg der Wirksubstanz in Form des Hydrochlorids.

Beispiel: Injektionslösung

54,8 g der Verbindung gemäss Beispiel 1 (als Hydrochlorid) und 10,285 g Natriumchlorid werden nacheinander in 1,5 Liter Wasser für Injektionszwecke gelöst. Die Lösung wird mit Wasser für Injektionszwecke auf 2 Liter aufgefüllt und nach dem Mischen über ein Membranfilter geeigneter Porenweite steril filtriert. Danach wird die Lösung unter aseptischen Bedingungen in sterilisierte Ampullen zu 2 ml gefüllt. Eine Ampulle enthält 54,8 mg der Wirksubstanz in Form des Hydrochlorids.