CH 641 460 A5

(19) SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

(51) Int. Cl.³: C 07 D 487/04
C 07 D 513/04

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

(12) PATENTSCHRIFT A5

(11) 641 460

(21) Gesuchsnummer: 4267/79

(22) Anmeldungsdatum: 07.05.1979

(30) Priorität(en): 05.05.1978 US 903265

(24) Patent erteilt: 29.02.1984

(45) Patentschrift veröffentlicht: 29.02.1984

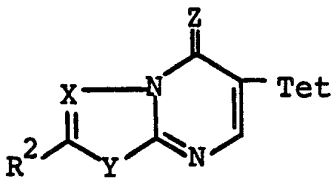
(73) Inhaber:
Bristol-Myers Company, New York/NY (US)

(72) Erfinder:
Robert R. Covington, Evansville/IN (US)
Davis L. Temple, jun., Evansville/IN (US)
Joseph P. Yevich, Newburgh/IN (US)

(74) Vertreter:
Bovard AG, Bern 25

(54) Azolopyrimidinone und verwandte Verbindungen.

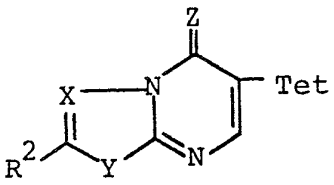
(57) Es werden die Verbindungen der Formel I, worin Tet, X, Y, Z und R^2 wie im Anspruch 1 definiert sind, beschrieben. Sie weisen eine antiallergische und antiarthmatische Wirksamkeit auf. Sie sind durch mehrstufige Herstellungsverfahren, welche eine Cyclisierung umfassen, erhältlich.



(I)

PATENTANSPRÜCHE

1. Säuren der Formel I und pharmazeutisch verwendbare Metall-, Ammonium- und Aminsalze



(I)

worin:
Tet 1H-Tetrazol-5-yl,
X N oder CR^3,
Y S oder NH unter der Voraussetzung, dass wenn Y S ist, X CR^3 darstellt,
Z O, S oder NH,
R^2 und R^3 unabhängig voneinander Wasserstoff, den Substituenten A oder zusammen mit den Kohlenstoffatomen, an die sie gebunden sind, Cycloalkenyl mit 5–7 Ringgliedern und bis zu 2 Ringsubstituenten, Benzo, monosubstituiertes Benzo oder disubstituiertes Benzo mit der Bedeutung A für die Substituenten darstellen, und
A einen Rest aus der Gruppe von Alkyl, Alkenyl, Alkinyl, Alkoxy, Alkenoxy, Alkanoyl, Alkenoyl, Alkylsulfonyl, Alkylsulfinyl, Alkylthio, Alkylcarbonylamido, Cycloalkyl mit 3–6 Ringgliedern und gegebenenfalls 1–3 Alkylsubstituenten, Cycloalkylalkyl mit 3–6 Ringgliedern und gegebenenfalls 1–3 Alkylsubstituenten, wobei jeder der bisher genannten Reste bis zu 8 C-Atome enthalten kann, Phenyl, Phenylmethyl, Trifluormethyl, Nitro, Amino, Hydroxyl, Halogen, Carbamoyl, Sulfo, Äthoxycarbonyl, Cyano und Cyanoalkyl mit 2–4 C-Atomen darstellt.

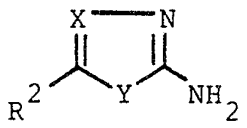
2. Verbindung nach Anspruch 1, worin Z Sauerstoff darstellt.

3. 3-(1H-Tetrazol-5-yl)-4H-pyrimido[2,1-b]benzothiazol-4-on nach Anspruch 1.

4. Das Kaliumsalz von 3-(1H-Tetrazol-5-yl)-4H-pyrimido-[2,1-b]benzothiazol-4-on nach Anspruch 1.

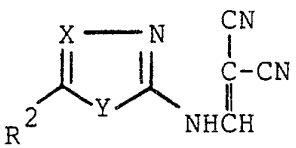
5. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen nach Anspruch 1 der Formel I, worin Tet, X, Y und R^2 wie im Anspruch 1 definiert sind und Z NH bedeutet, sowie von pharmazeutisch verwendbaren Metall-, Ammonium- und Amin-Salzen davon, dadurch gekennzeichnet, dass

(a) eine Verbindung der Formel



(II)

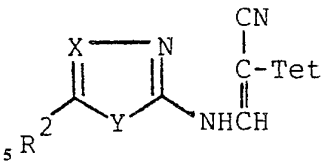
mit Äthoxymethylenmalonohitril zu einer Verbindung der Formel



(III)

kondensiert wird, und dass

(b) die Verbindung der Formel III mit Natriumazid und Ammoniumchlorid oder Aluminiumazid zur Verbindung der Formel



(IV)

umgesetzt wird, und dass

(c) die Verbindung der Formel IV durch Behandeln mit einer starken Säure zur Verbindung der Formel I cyclisiert wird, worin Z NH darstellt und die erhaltene Verbindung gegebenenfalls in ein pharmazeutisch verwendbares Metall-, Ammonium- oder Aminsalz übergeführt wird.

6. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen nach Anspruch 1 der Formel I, worin Tet, X, Y und R^2 wie im Anspruch 1 definiert sind, und Z NH bedeutet, sowie von pharmazeutisch verwendbaren Metall-, Ammonium- und Aminsalzen davon, dadurch gekennzeichnet, dass

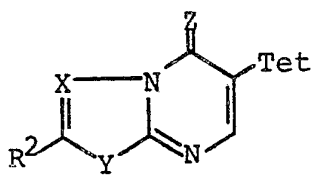
(a) eine Verbindung der Formel II mit Äthoxymethylenmalononitril zu einer Verbindung der Formel III kondensiert wird, und dass

(b) die Verbindung der Formel III mit Natriumazid und Ammoniumchlorid oder Aluminiumazid umgesetzt wird, wobei die Verbindung der Formel III direkt zur Verbindung der Formel I cyclisiert wird, und die erhaltene Verbindung gegebenenfalls in ein pharmazeutisch verwendbares Metall-, Ammonium- oder Aminsalz übergeführt wird.

7. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen nach Anspruch 1 der Formel I, worin Tet, X, Y und R^2 wie im Anspruch 1 definiert sind und Z Sauerstoff bedeutet, dadurch gekennzeichnet, dass nach dem Verfahren gemäss Anspruch 5 eine Verbindung der Formel I, worin Tet, X, Y, Z und R^2 die im Anspruch 5 angegebene Bedeutung haben, hergestellt wird, und die erhaltene Verbindung hydrolysiert wird, um eine Verbindung der Formel I zu erhalten, worin Z Sauerstoff darstellt und die erhaltene Verbindung gegebenenfalls in ein pharmazeutisch verwendbares Metall-, Ammonium- oder Aminsalz übergeführt wird.

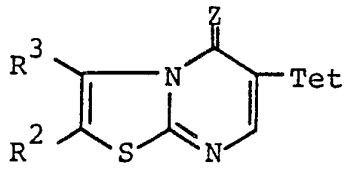
8. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen nach Anspruch 1 der Formel I, worin Tet, X, Y und R^2 wie im Anspruch 1 definiert sind und Z Schwefel bedeutet, dadurch gekennzeichnet, dass gemäss Anspruch 7 eine Verbindung der Formel I, worin Tet, X, Y, Z und R^2 wie im Anspruch 7 definiert sind, hergestellt wird, und die erhaltene Verbindung durch Erhitzen mit Phosphorpentasulfid zu einer Verbindung der Formel I, worin Z Schwefel bedeutet umgesetzt wird, und die erhaltene Verbindung gegebenenfalls in ein pharmazeutisch verwendbares Metall-, Ammonium- oder Aminsalz übergeführt wird.

Die vorliegende Erfindung bezieht sich auf Verbindungen der Formel

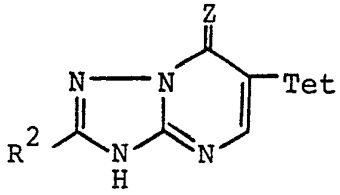


I

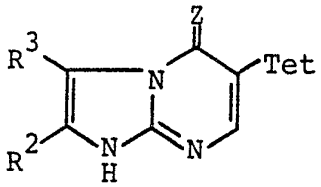
Von Formel I umfasst werden die Formeln



Ia



Ib



Ic

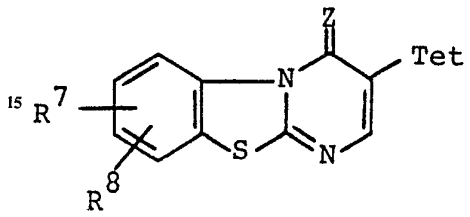
In Formeln I, Ia, Ib und Ic haben die Symbole Tet, X, Y, Z, R^2 und R^3 die folgenden Bedeutungen:

Tet ist 1H-Tetrazol-5-yl,
X ist N oder CR^3,
Y ist S oder NH, unter der Voraussetzung, dass wenn Y = S ist, X CR^3 darstellt,
Z ist O, S oder NH,
R^2 und R^3 sind unabhängig voneinander Wasserstoff, haben die gleiche Bedeutung wie Substituent A oder stellen zusammen mit den Kohlenstoffatomen, an die sie gebunden sind, Cycloalkenyl mit 5-7 Ringgliedern und bis zu 2 Ringsubstituenten, Benzo, monosubstituiertes oder disubstituiertes Benzo dar, wobei diese wahlweisen Substituenten wiederum die Bedeutung von A haben; und
A ist ein Substituent aus der Gruppe von Alkyl, Alkenyl, Alkynyl, Alkoxy, Alkenoxy, Alkanoyl, Alkenoyl, Alkylsulfonyl, Alkylsulfinyl, Alkylthio, Alkylcarbonylamido, Cycloalkyl mit 3-6 Ringgliedern und wahlweise 1-3 Alkylsubstituenten, Cycloalkyl mit 3-6 Ringgliedern und wahlweise 1-3 Alkylsubstituenten, wobei die bisher genannten Gruppen bis zu 8 C-Atome enthalten können, Phenyl, Phenylmethyl, Trifluormethyl, Nitro, Amino, Hydroxyl, Halogen, Carbamoyl, Sulfo, Äthoxycarbonyl, Cyano und Cyanoalkyl mit 2-4 C-Atomen.

Die Verbindungen der Formel I sind antiallergisch wirksame Mittel. Einige von ihnen weisen ebenfalls bronchodilatatorische Wirkung auf. Sie wirken antiallergisch in der Weise, dass sie die unmittelbare Hypersensitivitätsreaktion hemmen. Bevorzugte Verbindungen sind diejenigen, worin Z Oxo ist, und besonders bevorzugt werden Verbindungen der Formel Ia, worin Z Oxo und R^2 und R^3 unabhängig voneinander Wasserstoff darstellen oder die Bedeutung von Substituent A haben.

Ferner werden besonders diejenigen Verbindungen der Formel Ia bevorzugt, worin Z oxo und R^2 und R^3 zusammen mit den Kohlenstoffatomen, an die sie gebunden sind, einen Benzolring darstellen. Insbesondere ist Z Oxo, und R^2 und R^3 bilden zusammen mit den Kohlenstoffatomen, an die sie gebunden sind, einen monosubstituierten Benzolring, dessen Substituenten der Definition für A entsprechen. Besonders bevorzugte Verbindungen sind diejenigen der Formel Ia, worin Z Oxo ist, und worin R^2 und R^3 zusammen mit den Kohlenstoffatomen, an die sie gebunden sind, einen disubstituierten Benzolring bilden, dessen Substituenten unabhängig voneinander die für A gegebene Bedeutung haben.

Die bevorzugten Pyrimido[2,1-b]benzothiazole vom obengenannten Typ, in denen R^2 und R^3 einen ankondensierten Benzolring darstellen, können durch die folgende Formel wiedergegeben werden



V

In Formel V sind die Substituenten R^7 und R^8 unabhängig voneinander Wasserstoff oder haben die Bedeutung, wie sie für den Substituenten A angegeben wurde.

Die Verbindungen der Formel I hemmen die Degranulation von sensitivierten Mastzellen. Unmittelbare Hypersensitivitätsreaktionen, wie Asthma, Heufieber, allergische Rhinitis, Urticaria und Lebensmittelallergien, werden vermutlich durch Reaktion von Immunoglobulin E, manchmal als reaginischer Antikörper bezeichnet, mit einem Antigen an der Zellmembran einer Mastzelle verursacht, wobei Reaktionen in Gang gesetzt werden, bei denen die Mastzelle Stoffe wie Bradykinin, Histamin, Serotonin oder «Slow Reacting Substance A» (SRS-A) freisetzt. Diese freigesetzten Mediatoren bewirken Änderungen in Endorganen, wie in den Luftwegen, Blutgefässen, in der Haut und in mucosen Membranen, wobei die Symptome von allergischen Attacken resultieren. Die vorliegenden Verbindungen hemmen die Freisetzung der genannten Mediatoren und können deshalb allergische Attacken verhüten. Die vorliegenden Verbindungen sind deshalb nützlich bei der prophylaktischen Behandlung von Subjekten mit solchen Hypersensitivitäten, und sie verhindern akute allergische Attacken, wie asthmatische Attacken etc.

Bevorzugte Verbindungen sind insbesondere diejenigen, welche oral wirksam sind, welche niedere Toxizität aufweisen und bronchodilatatorische Wirkung neben Inhibitorwirkung auf unmittelbare Hypersensitivitätsreaktion aufweisen und daneben frei von weiteren pharmakologischen Wirkungen sind. Sie sind von besonderem Wert für prophylaktische Verwendung bei hypersensitiven Subjekten zur Verhinderung der Manifestierung von allergischen Reaktionen bei Kontakt mit Allergenen.

Die Wirksamkeit von Testverbindungen in der passiven cutanen Anaphylaxis-Reaktion (PCA) bei der Ratte korreliert mit der Verwendbarkeit dieser Verbindungen für die Behandlung von unmittelbaren Hypersensitivitätszuständen, wie Asthma, wie dies gezeigt werden konnte. Reaginisches Antiserum von Ratten wurde nach der Methode von Mota, Immunology, 7, 681-699 (1964) unter Verwendung von männlichen Sprague-Dawley- oder Wistar-Ratten von 100-175 g Gewicht hergestellt, wobei den Ratten intramuskulär eine Lösung von Ovalbumin in physiologischer Kochsalzlösung in einer Dosis von 10 mg/kg und intraperitoneal von 2×10^{10} Bordetella pertussis injiziert wurde. 12 Tage nach der Injektion wurde das Serum entnommen, und der Antikörper-Titer wurde bestimmt. Diejenigen Seren mit genügendem Antikörpergehalt, um einen 100 mm grossen Fleck auf der dorsalen Haut der Ratte im PCA-Test nach 10-facher Verdünnung zu verursachen, wurden gesammelt. Die grösste Verdünnung von Antiserum, mit der bei der Ratte nach

48–72 h nach Injektion PCA verursacht werden konnte, liegt im Bereich von 50–80. Die ausgewählten reaginischen Antisera wurden in gefrorenem Zustand bis zur Verwendung aufbewahrt. Für die Durchführung des Tests wurden Gruppen von 5–10 männlichen Sprague-Dawley-Ratten von jeweils 100–150 g Gewicht verwendet. 48 h vor dem Test wurden die Tiere durch intradermale Injektion von 0,1 ml des obengenannten verdünnten Serums an verschiedenen Stellen der rasierten Haut des Rückens passiv sensitiviert. Dabei wurde eine Verdünnung von Antiserum gewählt, bei der ein Fleck von 20–25 mm Durchmesser erhalten wurde. Der Test bestand in einer intravenösen Injektion von 25 mg/kg Körpergewicht Ovalbumin und von einem gleichen Anteil «Evan's Blue»-Farbstoff in Kochsalzlösung. Eine höhere Verdünnung des Antiserums wurde zusätzlich mindestens an einer Stelle injiziert, um eine empfindlichere Messung der Aktivität von weniger wirksamen Verbindungen zu ermöglichen. Nach einer Latentperiode von 48 h wurden die Tiere mit der zu testenden Verbindung behandelt, wobei die Verabreichung entweder intraperitoneal oder intravenös durch Injektion oder oral erfolgte. Der Test durch Injektion des Ovalbumin und des Farbstoffs erfolgte 15 min nach Behandlung mit der Testsubstanz. Die Reaktion auf den Antigenangriff in sensibilisierten Stellen der Haut bestand in einer vergrösserten kapillaren Permeabilität und demzufolge einem Freisetzen des blauen Farbstoffs in den Bereich rund um die sensibilisierten Stellen. Die PCA-Reaktion wurde gemessen durch Ermitteln des Durchmessers des Flecks auf der Haut 20–30 min nach dem Antigenangriff. In jedem Experiment wurde ebenfalls eine Gruppe von Tieren ohne Verabreichung der Testverbindungen als Kontrolle verwendet. Die prozentuale Inhibitorwirkung des PCA wurde berechnet durch Ermitteln der durchschnittliche Durchmesser der Flecke in den Kontrollen und in den behandelten Tieren und Berechnung der Differenz der Quadrate der mittleren Durchmesser zwischen den Kontrolltieren und den behandelten Tieren und Berechnen des prozentualen Anteils dieser Differenz am Quadrat des mittleren Durchmessers in den Kontrolltieren. Die Ergebnisse werden als prozentuale Inhibitorwirkung ausgedrückt.

Verschiedene Dosen der Testverbindungen wurden in parallelen Experimenten verwendet, und für quantitative Vergleiche wurde eine Dosis-Wirkungs-Kurve konstruiert. Die ED_{50}, d.h. die Dosis, bei der 50% Inhibitorwirkung der PCA resultierte, wurde durch Interpolation bestimmt. In anderen Modifikationen wurden verschiedene Zeitintervalle zwischen Behandlung mit Testverbindung und Antigenangriff gewählt, um die Wirkungsdauer der zu testenden Verbindungen zu ermitteln. Die Daten in folgender Tabelle illustrieren die Wirkung einer Anzahl der vorliegenden Verbindungen im Ratten-PCA-Test.

Antiallergische Wirkung bei Ratten

Verbindung Beispiel	PCA-Reaktion, ED 50 mg/kg
33	57% bei 10, p.o.*
23	2,9, p.o
24	0,064, p.o.
24	0,0049, i.v.
32	34,9% bei 25, p.o.*
31	1,88, p.o.
28	39% bei 25, p.o.*
22	22,4% bei 10, p.o.*
15	36,1% bei 10, p.o.*

*prozentuale Inhibitorwirkung bei der genannten Dosis

Die Verbindung aus Beispiel 24 weist eine LD_{50} bei der Ratte bei oraler Behandlung von ca. 2000–5000 mg/kg Körpergewicht auf. Die Verbindungen aus Beispielen 23, 24, 25, 28, 31 und 32 bewirken ebenfalls Relaxation des spontanen Tonus der Meerschweinchen-Trachea in vitro, was ein Hinweis auf bronchodilatatorische Wirkung ist. Die Verbindung aus Beispiel 15 ist im genannten Test mit der Meerschweinchen-Trachea in vitro unwirksam.

Die Verbindungen der Formel I sind Säuren und können mit entsprechenden Basen Salze bilden. Salze mit pharmazeutisch verwendbaren Basen werden für medizinische Zwecke bevorzugt. Deshalb sind die pharmazeutisch verwendbaren Metall-, Ammonium- und Aminsalze der Verbindungen der Formel I ebenfalls von der vorliegenden Erfindung umfasst. Die pharmazeutisch verwendbaren Salze werden aus pharmazeutisch verwendbaren Basen und einer Verbindung der Formel I hergestellt, und diejenigen, bei denen das Kation keinen Einfluss auf Toxizität oder pharmakologische Wirksamkeit des Salzes aufweist, werden bevorzugt. Die genannten Salze sind in pharmakologischer Hinsicht den entsprechenden Säuren der Formel I ebenbürtig. In einigen Fällen haben die Salze physikalische Eigenschaften, welche sie für die Herstellung von pharmazeutischen Formulierungen geeigneter machen, wie bessere Löslichkeit, Fehlen von Hygroskopizität, Komprimierbarkeit bei der Tablettenherstellung und Kompatibilität mit anderen Zusatzstoffen, wie sie für pharmazeutische Zubereitung verwendet werden. Die Salze können durch Reaktion einer Verbindung der Formel I mit einer Base, vorzugsweise in Lösung oder in einem inerten flüssigen Medium hergestellt werden, oder sie können durch Metathesis oder Behandeln mit einem Ionenaustauscherharz unter Bedingungen hergestellt werden, bei denen das Kation eines Salzes der Verbindung der Formel I ersetzt wird durch ein anderes Kation, und wobei die unerwünschte Verbindung eliminiert wird, z.B. durch Ausfällen aus einer Lösung und Extraktion in ein Lösungsmittel, oder durch Elution aus oder Retention an einem Ionenaustauscherharz. Geeignete Metallsalze sind die Natrium-, Kalium-, Calcium-, Barium-, Magnesium-, Aluminium- und Zinksalze. In gleicher Weise werden auch die Ammonium- und Amin-Salze von der vorliegenden Verbindung umfasst, wobei diese Salze von der vorliegenden Verbindung umfasst, wobei diese Salze im wesentlichen gleich wie die Metallsalze hergestellt werden. Ammoniak, Ammoniumhydroxid, Ammoniumsalze, verschiedene Amine, Aminsalze oder quaternäre Ammoniumsalze und -hydroxide können dabei als Reagenzien verwendet werden.

Geeignete Amine sind:

(a) primäre, sekundäre oder tertiäre Alkyl- und Alkenylamine mit 1–22 C-Atomen und bis zu 3 C-C-Doppelbindungen;

(b) hydroxysubstituierte primäre, sekundäre und tertiäre Alkylamine mit 1–22 C-Atomen und bis zu 3 Hydroxylgruppen;

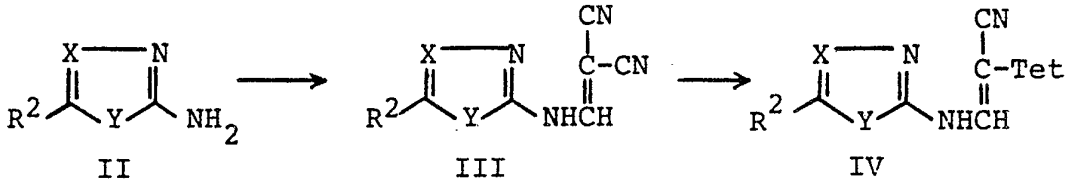
(c) Alkylendiamine mit 1–6 C-Atomen; und

(d) heterocyclische Amine mit 3–10 C-Atomen und 1–3 Heteroatomen, von denen mindestens eines Stickstoff ist.

Bevorzugte Aminsalze sind diejenigen von Alkylaminen mit bis zu 6 C-Atomen oder von hydroxysubstituierten Alkylaminen mit bis zu 6 C-Atomen und 3 Hydroxylgruppen und von Alkylendiaminen mit 2–4 C-Atomen. Geeignete Amine sind z.B. Äthylendiamin, Triäthylamin, tris(2-Hydroxyäthyl)amin, 2-Hydroxyäthylamin, Piperidin, etc.

Die vorliegende Erfindung umfasst ebenfalls Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I, wie sie in den Ansprüchen 5–8 beschrieben sind. Sie umfassen die drei

Reaktionsschritte die im nachfolgenden Reaktionsschema erläutert sind.



In einem ersten Schritt wird das Aminoazol der Formel II mit Äthoxymethylenmalononitril zu Azolylaminomethylenpropandinitril der Formel III kondensiert. Dieser Reaktionsschritt wird unter herkömmlichen Reaktionsbedingungen für die Kondensation von Äthoxymethylenmalononitril mit einem aromatischen Amin, wie durch Erhitzen in einer Lösung eines polaren organischen Lösungsmittels, wie einem niederen Alkanol, wie Methanol, Äthanol, Propanol oder Butanol, in Gegenwart einer starken Base, wie Natriumalkoxid, z.B. Natriummethoxid, Natriumäthoxid, Natriumpropoxid, Natriumbutoxid oder Natriumhydrid oder Natriumamid, durchgeführt.

Im zweiten Reaktionsschritt wird eine der Nitrilgruppen des Propandinitrils der Formel III zur Tetrazolgruppe umgewandelt, wobei wiederum in herkömmlicher Weise gearbeitet wird, wie z.B. durch Behandeln mit Ammoniumchlorid und Natriumazid in einem reaktionisinerten organischen Lösungsmittel, wie Dimethylformamid oder einem anderen geeigneten Lösungsmittel oder mit Aluminiumazid in Tetrahydrofuran. In den meisten Fällen resultiert diese Behandlung in der Bildung von Azolylaminotetrazolylpropennitril der Formel IV, welches dann zu einem Produkt der Formel I durch Behandeln mit einer Säure cyclisiert wird. In einigen Fällen wird das Zwischenprodukt der Formel IV nicht isoliert, sondern die Cyclisierung resultiert in einer Verbindung der Formel Ia oder Ib, worin Z NH darstellt.

Die bevorzugten Bedingungen für die Transformation des Zwischenprodukts der Formel IV in ein Produkt der Formel I, worin Z Sauerstoff darstellt, besteht im Erhitzen der Verbindung der Formel IV in konzentrierter Schwefelsäure gefolgt von Zugabe von Wasser zum Reaktionsgemisch. Andere saure Bedingungen, wie Behandeln der Substanz der Formel IV mit äthanolischer HCl oder mit konzentrierter Bromwasserstoffsäure (48%) in Gegenwart von Trifluoressigsäure, können ebenfalls eingesetzt werden. Die beiden letztgenannten Reaktionsbedingungen erlauben im allgemeinen die Herstellung einer Verbindung der Formel I, worin Z NH darstellt, welche dann durch Hydrolyse in eine Verbindung der Formel I übergeführt werden kann, worin Z Sauerstoff ist.

Zusammenfassend gesagt liefert die vorliegende Erfindung ein Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I, das in einer Kondensation eines Aminoazols der Formel II mit Äthoxymethylenmalononitril unter wasserfreien Bedingungen in Gegenwart einer starken Base zur Herstellung eines Azolylaminomethylenpropandinitrils der Formel III besteht, worauf dieses letztere durch Behandeln mit Natriumazid und Ammoniumchlorid oder Aluminiumazid zum Tetrazolylnitril der Formel IV umgesetzt wird oder direkt zur Verbindung der Formel I, worin Z NH darstellt, umgesetzt wird, und worauf das Tetrazolylnitril der Formel IV mit einer starken Säure behandelt wird, wobei eine Verbindung der Formel I resultiert. Wenn eine Verbindung der Formel I, worin Z NH darstellt, erhalten wird anstelle eines Tetrazolylnitrils der Formel IV, so kann diese Verbindung als solche verwendet werden, oder sie kann zu einer Verbindung der Formel I hydrolysiert werden, worin Z Sauerstoff darstellt, wobei diese Hydrolyse durch Erhitzen in konzentrierter Schwefelsäure, gefolgt von Zugabe von Wasser zum Reaktionsgemisch erfolgt. Die letztgenannte Hydrolyse ist ebenfalls geeignet für die Umwandlung des Tetrazolylnitrils der Formel IV in eine Verbindung der Formel I, worin Z Sauerstoff darstellt.

Für die Verwendung von Verbindungen der Formel I, worin Z Schwefel bedeutet, wird eine Verbindung der Formel I, worin Z Sauerstoff darstellt, in der Weise behandelt, wie dies für die Transformation von einem Carboxamid oder einem Keton in das entsprechende Thiocarboxamid oder Thion üblich ist. Ein geeignetes Verfahren besteht im Erhitzen der Oxo-Verbindung mit Phosphorpentasulfid, vorzugsweise in Gegenwart von Pyridin als Reaktionsmedium.

Die Verbindungen der Formel III und IV, die neu sind nützlich als Zwischenprodukte für die Herstellung der Verbindungen der Formel I.

In allen folgenden Beispielen erfolgen Temperaturangaben in Celsiusgraden. Die Schmelzpunkte sind korrigierte Werte entsprechend der USP-Methode, soweit gekennzeichnet (corr.). Die Kernresonanz- (NMR) Spektraldaten sind chemische Verschiebungen (δ) ausgedrückt als Teile pro Million (ppm) gegenüber Tetramethylsilan als Referenzstandard. Die relative Fläche der verschiedenen Verschiebungen entspricht der Anzahl Wasserstoffatome in den einzelnen Substituenten und die Art der Verschiebung, d.h. die Multiplizität wird angegeben als breites Singulet (bs), Singulet (s), Multiplet (m), Doublet (d), Triplet (t) oder Quadruplet (q), je nachdem mit angegebener Kopplungskonstante. Das Format ist NMR (Lösungsmittel): δ (relative Fläche, Multiplizität, J-Wert, und in einigen Fällen strukturelle Charakteristika). Die verwendeten Abkürzungen sind EtOH (Äthanol), HOAc (Essigsäure), Ar (aromatische Gruppe), Et_2O (Äthyläther), DMF (Dimethylformamid), MeOH (Methanol), i-PrOH (Isopropanol), $(EtO)_3CH$ (Äthylorthoformiat), Nujol (Mineralöl), DMSO-d_6 (Deuterodimethylsulfoxid), IR (Infrarot), KBr (Kaliumbromid), EtOAc (Äthylacetat), d (Zersetzung), TLC (Dünnschichtchromatographie). Andere Abkürzungen sind bekannt und haben zweifelsfreie Bedeutungen. Die beschriebenen IR-Spektren umfassen nur Absorptionswellenzahlen (cm^{-1}) mit Werten entsprechend funktionellen Gruppen. Strukturelle Charakteristika sind in einigen Fällen ebenfalls genannt. Soweit nicht anders erwähnt, wurde KBr als Verdünnungsmittel für die Aufnahme der IR-Spektren verwendet.

Die Beispiele 1 bis 14, 16 bis 21, 85 und 86 betreffen die Herstellung von Zwischenprodukten.

Beispiel 1

2-[(5,7-Dimethylbenzothiazol-2-ylimino)methylen]-propandinitril

2-Amino-5,7-dimethylbenzothiazol wurde hergestellt durch Behandeln von 3,5-Dimethylanilin mit Ammoniumthiocyanat und Umwandeln des resultierenden N-(3,5-Dimethylphenyl)-thioharnstoffs mit Brom und Chloroform (Barnikow und Bodeker Ber. 100(5), 1394), Smp. 142–144°C. 6,16 g (34,5 mMol) 2-Amino-5,7-dimethylbenzothiazol wurden zu einer Lösung eines erbsengrossen Stücks Natrium in 40 ml wasserfreiem Äthanol gegeben. 4,22 g (34,5 mMol) Äthoxymethylenmalononitril wurden zu der Lösung gegeben und das Gemisch wurde während ca. 2 h auf Rückflusstempe-

ratur erhitzt. Der ausgeschiedene Feststoff wurde abfiltriert, mit Äthanol gewaschen und im Vakuum bei 100°C getrocknet, wobei 6,93 g (72,7%) des gewünschten Produkts in Form eines gelben Feststoffs vom Smp. 239–241° erhalten wurden. Ein kleiner Anteil wurde aus 95% Äthanol umkristallisiert und zur Analyse weiterverwendet, Smp. 241–243°.

Die Elementaranalyse für Kohlenstoff, Wasserstoff und Stickstoff bestätigte die Bruttoformel $C_{13}H_{10}N_4S$.

Die verschiedenen Aminoazole in den nachfolgenden Beispielen 2–11 wurden in gleicher Weise wie in Beispiel 1 beschrieben zu den genannten Produkten umgesetzt.

Beispiel 2

2-Aminobenzothiazol ergab 2-[(Benzothiazol-2-yl-amino)methylen]propendinitril; Ausbeute 67%, Smp. 186–187° ohne Umkristallisieren. Analyse für Kohlenstoff, Wasserstoff und Stickstoff bestätigte die Formel $C_{11}H_6N_4S$.

Beispiel 3

3-Amino-4H,1,2,4-triazol ergab 2-{[(4H-1,2,4-Triazol-3-yl)-amino]methylen}propendinitril, Ausbeute 88%, umkristallisiert aus 1:3 IPA/DMF, Smp. 295,0–302,5° (Zers.). Analyse für Kohlenstoff, Wasserstoff und Stickstoff bestätigt die Formel $C_6H_4N_6$.

Beispiel 4

2-Amino-6-nitrobenzothiazol ergab 2-{[(6-Nitro-benzothiazol-2-yl)amino]methylen}propandinitril, Ausbeute 45%, umkristallisiert aus Acetonitril, Smp. 249,5–251,5°. Die Analyse für Kohlenstoff, Wasserstoff, Stickstoff und Schwefel bestätigte die Formel $C_{11}H_5N_5O_2S$.

Beispiel 5

2-Amino-4-methylthiazol ergab 2-{[(4-Methylthiazol-2-yl)amino]methylen}propandinitril, Ausbeute 82,6%, umkristallisiert aus Acetonitril, Smp. 184,5–188,5°. Die Analyse für Kohlenstoff, Wasserstoff, Stickstoff und Schwefel bestätigte die Formel $C_8H_6N_4S$.

Beispiel 6

2-Amino-4-phenylthiazol ergab 2-{[(4-Phenylthiazol-2-yl)amino]methylen}propandinitril, Ausbeute 76,6%.

Umkristallisiert aus Acetonitril, Smp. 226–228° (Zers.). Analyse für Kohlenstoff, Wasserstoff und Stickstoff bestätigte die Formel $C_{13}H_8N_4S$.

Beispiel 7

2-Amino-5,6-dihydro-4H-cyclopentathiazol ergab 2-{[(5,6-Dihydro-4H-cyclopentathiazol-2-yl)amino]methylen{-propandinitril, Ausbeute 73%, umkristallisiert aus Acetonitril, Smp. 189,0–192,0° (Zers.). Analyse für Kohlenstoff, Wasserstoff und Stickstoff bestätigte die Formel $C_{10}H_8N_4S$.

Beispiel 8

2-Amino-6-methoxybenzothiazol ergab 2-[(6-Methoxybenzothiazol-2-ylamino)methylen]propandinitril, Ausbeute 57%, umkristallisiert aus Acetonitril, Smp. 189–190°. Die Analyse für Kohlenstoff, Wasserstoff und Stickstoff bestätigte die Formel $C_{14}H_{12}N_2O_4S$.

Beispiel 9

2-Amino-5,6-dimethylbenzothiazol ergab 2-[(5,6-Dimethylbenzothiazol-2-ylamino)methylen]propandinitril, Ausbeute 43%, umkristallisiert aus Acetonitril, Smp. 231°.

Beispiel 10

2-Amino-5-methoxybenzothiazol, hergestellt aus N-(3-Methoxyphenyl)thioharnstoff durch Behandeln mit Brom in Chloroform-Lösung ergab 2-[(5-Methoxybenzothiazol-2-ylimino)-methylen]propandinitril, Ausbeute 64,8%, Smp. 238–242°. IR- und NMR-Spektren bestätigten die Identität mit der gewünschten Verbindung.

Beispiel 11

2-Aminothiazol ergab 2-{[(Thiazol-2-yl)amino]methylen-}propandinitril, Ausbeute 70%, umkristallisiert aus Isopropanol, Smp. 169–170°.

Beispiel 12

N-[2-Cyano-2-(1H)tetrazol-5-yl)äthenyl]-5,7-dimethylbenzothiazol-2-amin

Das Propandinitril-Zwischenprodukt aus Beispiel 1, Natriumazid und Ammoniumchlorid wurden unter folgenden Bedingungen zur Reaktion gebracht: 0,0216 Mol jedes der drei Ausgangsprodukte wurden in 35 ml Dimethylformamid gelöst und während 16 h auf 80° erhitzt. Das Gemisch wurde dann auf Zimmertemperatur abkühlen gelassen und mit einem gleichen Volumen Wasser verdünnt, wobei sich ein Niederschlag bildete. Dieser Niederschlag wurde durch Zugabe von 1N-Natriumhydroxid in Lösung gebracht und die erhaltene Lösung filtriert. Dann wurde in 3N-Salzsäure gegossen, worauf das ausgeschiedene Produkt in quantitativer Ausbeute abfiltriert werden konnte. Ein kleiner Anteil wurde aus Dimethylformamid/Acetonitril umkristallisiert, Smp. 250–253°. Die Analyse für Kohlenstoff, Wasserstoff und Stickstoff entsprach dem Monohydrat der gewünschten Verbindung der Formel $C_{13}H_{11}N_7S.H_2O$.

Die Zwischenprodukte aus Beispielen 2–11 wurden in gleicher Weise wie in Beispiel 12 beschrieben umgesetzt und ergaben dabei die in den Beispielen 13–22 genannten Produkte. Nahezu quantitative Ausbeuten konnten erzielt werden, und die Produkte konnten im allgemeinen ohne weitere Umkristallisierung verwendet werden.

Beispiel 13

3-[(5-Methoxybenzothiazol-2-yl)-amino]-2-(1H-tetrazol-5-yl)-2-propennitril aus dem Produkt von Beispiel 10.

Beispiel 14

N-[2-Cyano-2-(1H-tetrazol-5-yl)-äthenyl]benzothiazol-2-amin aus dem Produkt von Beispiel 2, umkristallisiert aus Isopropanol, Smp. 263,0–265,0° (Zers.). Die Analyse für Kohlenstoff, Wasserstoff und Stickstoff entsprach einem Viertelhydrat der gewünschten Verbindung der Formel $C_{11}H_7N_7S.1/4H_2O$. Die CN-Absorptionsbande war im IR-Spektrum vorhanden, was die erwartete Struktur bestätigte.

Beispiel 15

3,7-Dihydro-6-(1H-tetrazol-5-yl)-s-triazolo-[1,5-a]-pyrimidin-7-imin

Das Verfahren nach Beispiel 12 ergab bei Anwendung auf das Produkt von Beispiel 3 das Imino(tetrazolyl)-pyrimidin anstelle des erwarteten (Tetrazolyl)propennitrils, analog zu Beispiel 12, Smp. 216–217° (Erweichen mit leichter Zersetzung und anschliessend wieder Erstarren, kein Schmelzen bis 360°). Die Analyse für Kohlenstoff, Wasserstoff und Stickstoff entsprach der Formel $C_6H_5N_9$, und das IR-Spektrum bestätigte die Pyrimidin-Struktur und die Abwesenheit einer Absorptionsbande, entsprechend einer CN-Gruppe.

Beispiel 16

N-[2-Cyano-2-(1H-tetrazol-5-yl)äthenyl]-6-nitro-benzothiazol-2-amin aus dem Produkt von Beispiel 4, 66% Ausbeute, umkristallisiert aus Dimethylformamid, Smp. 189 bis 192°. Die Gegenwart der CN-Absorptionsbande im IR-Spektrum entsprach der erwarteten Struktur.

Beispiel 17

3-[(4-Methylthiazol-2-yl)-amino]-2-(1H-tetrazol-5-yl)-2-propennitril aus dem Produkt von Beispiel 5, gelber Feststoff, Smp. Dunkelwerden bei 245–280° ohne Schmelzen. Die Gegenwart der CN-Absorptionsbande im IR-Spektrum entsprach der erwarteten Struktur.

Beispiel 18

3-[(4-Phenylthiazol-2-yl)amino]-2-(1H-tetrazol-5-yl)-2-propennitril aus dem Produkt von Beispiel 6, Smp. 198–200°. Analyse für Kohlenstoff, Wasserstoff und Stickstoff entsprach der Formel $C_{13}H_9N_7S$. Die Gegenwart der CN-Absorptionsbande im IR-Spektrum entsprach der erwarteten Struktur.

Beispiel 19

3-[(5,6-Dihydro-4H-cyclopentathiazol-2-yl)-amino]-2-(1H-tetrazol-5-yl)-2-propennitril aus dem Produkt von Beispiel 7.

Beispiel 20

N-[2-Cyano-2-(1H-tetrazol-5-yl)-äthenyl]-6-methoxy-benzothiazol-2-amin aus dem Produkt von Beispiel 8, dunkelgelber Feststoff, Smp. 231–235° (Zers.).

Beispiel 21

N-[2-Cyano-2-(1H-tetrazol-2-yl)-äthenyl]-5,6-dimethyl-benzothiazol-2-amin aus dem Produkt von Beispiel 9, Smp. 224–228° (Zers.). Das IR-Absorptionsspektrum zeigte die Gegenwart von H_2O (das Produkt ist ein Hydrat), bestätigte jedoch die Struktur durch Gegenwart einer CN-Bande.

Beispiel 22

6-(1H-Tetrazol-5-yl)-5H-thiazol-[3,2-a]pyrimidin-5-imin

Bei Anwendung des Verfahrens von Beispiel 12 auf das Produkt von Beispiel 11 wurde eine Verbindung in 40% Ausbeute erhalten, bei der die CN-Absorptionsbande im IR-Spektrum fehlte. Das Produkt wurde durch Auflösung in wässriger Kaliumcarbonatlösung und Ausfällen mit Essigsäure gereinigt, Smp. oberhalb 350°. Elementaranalyse für Kohlenstoff, Wasserstoff und Stickstoff entsprach einem Monohydrat der Formel $C_7H_5N_7S.H_2O$.

Beispiel 23

3-(1H-Tetrazol-5-yl)-4H-pyrimido[2,1-b]benzothiazol-4-imin-Hydrochlorid

3 g (0,011 Mol) des Produkts aus Beispiel 14 wurden in 50 ml 2N-Chlorwasserstoff in wasserfreiem Äthanol gelöst, und das Gemisch wurde während 4 h auf Rückflusstemperatur erhitzt, wobei sich ein gelber Niederschlag bildete. Dann wurde das Gemisch auf Zimmertemperatur abgekühlt und das Produkt abfiltriert, Ausbeute 1,9 g (60%), umkristallisiert aus Dimethylformamid, Smp. 274,0–275,0° (Zers.). Die Analyse für Kohlenstoff, Wasserstoff und Stickstoff entsprach der Formel $C_{11}H_7N_7S.HCl$.

Beispiel 24

3-(1H-Tetrazol-5-yl)-4H-pyrimido[2,1-b]benzothiazol-4-on

350 mg (0,0013 Mol) des Produkts aus Beispiel 14 wurden unter Erhitzen in ca. 10 ml einer 48%igen wässrigen Lösung von Bromwasserstoff gelöst, in der 5 ml Trifluoressigsäure enthalten waren. Nach ca. 20 min wurde ein gelber Niederschlag gebildet, welcher abfiltriert und getrocknet wurde, Smp. 328–329° (Zers.). Die Analyse für Kohlenstoff, Wasserstoff und Stickstoff entsprach einem Hemihydrat der Formel $C_{11}H_6N_6OS.1/2H_2O$. Dieses Produkt wurde ebenfalls erhalten, diesmal in wasserfreier Form durch Hydrolyse des Produkts aus Beispiel 23, durch Erhitzen auf dem Dampfbad während 20 min mit 100 ml Trifluoressigsäure und 20 ml 48% wässriger Bromwasserstoffsäure. Die Zugabe von 50 ml Wasser und Abkühlung des Gemischs resultierten in einer Ausfällung von 11,6 g 3-(1H-Tetrazol-5-yl)-4H-pyrimido[2,1-b]benzothiazol-4-imin-Hydrobromid, welches abfiltriert wurde. Das Filtrat wurde eingeengt, wobei das gewünschte Produkt in einer Ausbeute von 2 g (7%) auskristallisierte. Nach Umkristallisieren aus Dimethylformamid erhielt man einen blassgelben Feststoff, Smp. 317,0–318,0° (Zers.). Die Analyse für Kohlenstoff, Wasserstoff und Stickstoff entsprach der Formel $C_{11}H_6N_6OS$.

Beispiel 25

7,9-Dimethyl-3-(1H-tetrazol-5-yl)-4H-pyrimido-[2,1-b]benzothiazol-4-on

7 g des Produkts aus Beispiel 12 wurden vorsichtig zu 21 ml konzentrierter Schwefelsäure gegeben. Nach Beendigung der heftigen Reaktion wurde das Gemisch während 15 min auf 100° erhitzt, und anschliessend wurden vorsichtig 7 ml Wasser zugegeben und während weiterer 15 min erhitzt. Das Gemisch wurde dann mit mehreren Volumen Wasser verdünnt und der ausgeschiedene Feststoff abfiltriert. Das Produkt wurde aus Dimethylformamid/Acetonitril umkristallisiert, wobei 2,35 g eines dunkelbraunen Feststoffs mit Smp. 293–295° (Zers.) erhalten wurden. Die Analyse für Kohlenstoff, Wasserstoff und Stickstoff entsprach der Formel $C_{13}H_{10}N_6OS$.

Das Verfahren nach Beispiel 25 wurde auf die Zwischenprodukte aus den Beispielen 13 und 16–22 angewandt, wobei die entsprechenden Produkte der nachfolgenden Beispiele 26–33 erhalten wurden.

Beispiel 26

7-Methoxy-3-(1H-tetrazol-5-yl)-4H-pyrimido[2,1-b]-benzothiazol-4-on

Dieses Produkt wurde hergestellt aus den Produkten von Beispiel 13 nach dem Verfahren aus Beispiel 25.

Beispiel 27

8-Nitro-3-(1H-tetrazol-5-yl)-4H-pyrimido[2,1-b]-benzothiazol-4-on

Das Produkt aus Beispiel 16 wurde nach dem Verfahren aus Beispiel 25 in dieses Produkt übergeführt, Smp. 308–310° (Zers.) ohne Umkristallisieren, Ausbeute 73,8%. Die Elementaranalyse für Kohlenstoff, Wasserstoff und Stickstoff entsprach der gewünschten Verbindung in Form eines Sesquihydrats der Formel $C_{11}H_5N_7O_3S.1\text{-}1½\ H_2O$. Das IR-Spektrum und das Massenspektrum bestätigten die erwartete Struktur.

Beispiel 28

3-Methyl-6-(1H-tetrazol-5-yl)-5H-thiazolo[3,2-a]-pyrimidin-5-on

Diese Verbindung wurde aus dem Produkt von Beispiel 17 nach dem Verfahren von Beispiel 25 hergestellt, Ausbeute 90,6%, umkristallisiert aus Dimethylformamid, Smp. 316,0–319,0° (Zers.). Analyse für Kohlenstoff, Wasserstoff, Stickstoff und Schwefel bestätigten ebenfalls die erwartete Struktur.

Beispiel 29

3-Phenyl-6-(1H-tetrazol-5-yl)-5H-thiazolo[3,2-a]-pyrimidin-5-on

Bei Anwendung des Verfahrens von Beispiel 25 auf das Produkt von Beispiel 18 erhielt man diese Verbindung in einer Ausbeute von 69%, Smp. 258–262° (Zers.). Das IR-Absorptionsspektrum bestätigte die erwartete Struktur.

Beispiel 30

3-(1H-Tetrazol-5-yl)-4H-pyrimido-[2,1-b]-(5,6-dihydro-4H-cyclopentathiazol-4-on.

Dieses Produkt wurde durch Anwendung des Verfahrens aus Beispiel 25 auf das Produkt von Beispiel 19 erhalten.

Beispiel 31

8-Methoxy-3-(1H-tetrazol-5-yl)-4H-pyrimido[2,1-b]-benzothiazol-4-on

Das Produkt aus Beispiel 20 wurde nach dem Verfahren aus Beispiel 25 cyclisiert, wobei dieses Produkt in einer Ausbeute von 46% erhalten wurde, Schmelzpunkt grösser als 300°. Die Elementaranalyse für Kohlenstoff, Wasserstoff und Stickstoff bestätigte die Formel $C_{12}H_8N_6O_2S$, und das IR-Spektrum bestätigte ebenfalls die erwartete Struktur.

Beispiel 32

7,8-Dimethyl-3-(1H-tetrazol-5-yl)-4H-pyrimido-[2,1-b]benzothiazol-4-on

Das Verfahren aus Beispiel 25 ergab bei Anwendung auf das Produkt von Beispiel 21 diese Verbindung in einer Ausbeute von 92,6%, Umkristallisieren aus Dimethylformamid, Smp. 328,0–346,0° (Zers.). Die Elementaranalyse bestätigte die Formel $C_{13}H_{10}N_6OS$, und das IR-Spektrum bestätigte ebenfalls die erwartete Struktur.

Beispiel 33

6-(1H-Tetrazol-5-yl)-5H-thiazolo-[3,2-a]pyrimidin-5-on

Das Verfahren aus Beispiel 25 wurde auf das Produkt von Beispiel 22 angewandt, wobei diese Verbindung erhalten wurde. Ausbeute 77,2%, zweimal umkristallisiert aus Dimethylformamid, Smp. 336,0–338,0° (Zers.).

Analyse: für $C_7H_4N_6OS$:

Ber.: C 38,18; H 1,83; N 38,16
Gef.: C 38,57; H 2,43, N 37,95.

Beispiel 34

3-(1H-Tetrazol-5-yl)-4H-pyrimido[2,1-b]benzothiazol-4-on Kaliumsalz

Eine Lösung von 2,44 g (0,037 Mol) Kaliumhydroxid in 200 ml Methanol wurde hergestellt und auf dem Dampfbad erhitzt. 0,037 Mol des Produkts aus Beispiel 24 wurden zugegeben. Dieses letztere löste sich nicht auf sondern bildete Klumpen, welche beim fortgesetzten Erhitzen und Umrühren in ein weisses Präzipitat übergeführt wurden. Das Gemisch wurde dann auf Zimmertemperatur abgekühlt und der Niederschlag abfiltriert, wobei 7,57 g mit Smp. von 338–340° (Zers.) erhalten wurden. Diese Verbindung wurde aus Methanol umkristallisiert, Smp. 336,0–339,0° (Zers.). Die Analyse für Kohlenstoff, Wasserstoff, Stickstoff und Schwefel entsprach einem Sesquihydrat der Formel $C_{11}H_5N_6OS.K.1\text{-}1½\ H_2O$. Das NMR- und das IR-Spektrum entsprachen der erwarteten Struktur.

Beispiel 35

3-(1H-Tetrazol-5-yl)-4H-pyrimido[2,1-b]benzothiazol-4-thion

0,02 Mol des Produkts aus Beispiel 24 und 12,0 g (0,054 Mol) P_2S_5 in 125 ml Pyridin wurden während 5 h auf Rückflusstemperatur erhitzt und dann in 1 Liter Eis/Wasser gegossen. Das ausgeschiedene Produkt wurde abfiltriert, der Feststoff wurde in verdünnter NaOH gelöst, mit Aktivkohle behandelt, filtriert, und das Filtrat wurde angesäuert, worauf das ausgeschiedene Produkt wiederum abfiltriert wurde.

Die Spektraldaten für eine Anzahl von Produkten aus den vorangehenden Beispielen sind in folgender Tabelle wiedergegeben.

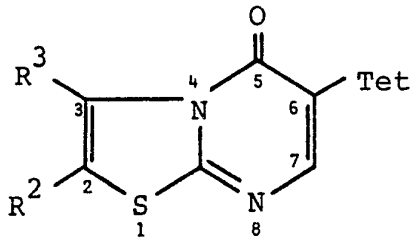
Tabelle I

Beispiel	Spektraldaten	
	NMR	IR
5	(DMSO-d_6) 2,82 (3, m) 7,35 (1 m), 8,26 (1, s)	780, 1075, 1280, 1350, 1490, 1550, 1640, 2220, 3100, 3300
14	(DMSO-d_6) 7,90 (4, m) 8,62 (1, s), 11,20 (s, bs)	760, 1280, 1470, 1530, 1560, 1645, 2235, 3080, 3170
15	(DMSO-d_6) 8,66 (1, s), 9,02 (1, s), 9,10 (2, bs)	780, 1150, 1200, 1340, 1480, 1540, 1610, 1650, 2500, 3330
17	(DMSO-d_6) 2,27 (3, m), 6,80 (1, m), 8,29 (1, s) 8,73 (1, bs)	750, 1050, 1330, 1450, 1540, 1570, 1580, 1650, 2220, 3090
22	(CF_3COOH) 8,30 (1, d, 5,0 Hz), 8,81 (1, d, 5,0 Hz), 9,82 (1, s)	720, 760, 1055, 1320, 1520, 1590, 1695, 3070, 3130
23	(DMSO-d_6) 8,00 (2, m) 8,61 (2, m), 9,49 (1, s)	770, 1280, 1340, 1510, 1568, 1590, 1645, 2690, 3110
24 (wasserfrei)	(CF_3COOH) 8,12 (3, m) 9,40 (m, 1), 9,62 (1, s)	782, 1000, 1260, 1340, 1500, 1540, 1590, 1675, 3140
25	(DMSO-d_6) 2,47 (6, s), 7,31 (1, s), 8,66 (1, s), 8,88 (1, s)	780, 1040, 1305, 1340, 1500, 1530, 1670, 3170
28	(CF_3COOH) 3,10 (3, m), 7,34 (1, m), 9,47 (1, s)	780, 1030, 1340, 1410, 1485, 1580, 1690, 3120
31	(CF_3COOH) 4,10 (3, s), 7,67 (2, m), 9,30 (1, m)	775, 1050, 1160, 1280, 1340, 1510, 1600, 1665, 3130
32	Muster unlöslich	775, 1030, 1280, 1330, 1495, 1530, 1580, 1670, 3110
33	(CF_3COOH) 8,05 (1, d, 5,0 Hz), 8,72 (1, d, 5,0 Hz), 9,68 (1, s)	750, 825, 1040, 1300, 1350, 1485, 1530, 1580, 1680, 3120
34	(D_2O mit HDO = 4,80 ppm Vergleich) 7,2 (3, m), 7,89 (1, s), 8,20 (1, m)	780, 1000, 1250, 1325, 1440, 1520, 1650, 3430

Die Verfahren aus Beispielen 1, 12 und 25 wurden auf die Thiazole in nachfolgender Tabelle II angewandt zur Herstellung der in dieser Tabelle genannten Verbindungen der Formel Ia.

Tabelle II

Weitere Produkte der Formel Ia



Beispiel Nr.	Thiazol-Ausgangsprodukt	Produkt (R^2, R^3)
36	2-Amino-5-octylthiazol*	2-Octyl, H
37	2-Amino-4,5-Dimethylthiazol*	2,3-Dimethyl
38	2-Amino-4,5,6,7-tetrahydrocyclohexathiazol*	2,3-Tetramethylen
39	2-Amino-5-äthenyl-4-methylthiazol*	2-Äthenyl-3-methyl
40	2-Amino-5-äthinyl-4-methylthiazol*	2-Äthinyl-3-methyl
41	2-Amino-4-methyl-5-phenylthiazol*	2-Methyl-2-phenyl
42	2-Amino-4-methyl-5-(phenylmethyl)-thiazol*	3-Methyl-2-(phenylmethyl)
43	2-Amino-4-methyl-5-sulfothiazol+	2-Sulfo-3-methyl
44	2-Amino-5-bromo-4-methylthiazol+	2-Bromo-3-methyl
45	2-Amino-4-methyl-5-nitrothiazol+	2-Nitro-3-methyl
46	2,5-Diamino-4-methylthiazol**	2-Amino-3-methyl
47	2-Amino-5-hydroxy-4-methylthiazol++	2-Hydroxy-3-methyl
48	2-Amino-5-methoxy-4-methyl-thiazol++	2-Methoxy-3-methyl
49	2-Amino-5-jodo-4-methylthiazol++	2-Jodo-3-methyl
50	2-Amino-5-(isopropylthio)-4-methylthiazol++	2-(Isopropylthio)-3-methyl
51	2-Amino-5-(2-buten-1-yl)-thiazol	2-(2-Buten-1-yl)
52	2-Amino-4-(cyclohexylmethyl)-thiazol	3-Cyclohexylmethyl
53	2-Amino-5-cyanomethylthiazol	2-CH_2CN, H
54	2-Amino-4-methyl-5-(methylsulfinyl)-thiazol*	2-(Methylsulfonyl)-3-methyl
55	2-Amino-4-methyl-5-(methylsulfonyl)-thiazol*	2-(Methylsulfonyl)-3-methyl
56	5-Acetylamino-2-amino-4-methylthiazol*	2-(Acetylamino)-3-methyl
57	2-Amino-5-carbamoyl-4-methyl-thiazol*	2-Carbamoyl-3-methyl
58	2-Amino-5-cyano-4-methylthiazol*	2-Cyano-3-methyl
59	2-Amino-5-äthoxycarbonyl-4-methylthiazol*	2-Äthoxycarbonyl-3-methyl

Tabelle II (Fortsetzung)

*Hergestellt nach den Verfahren von Tartell et al., J. Amer. Chem. Soc., 72, 3138 (1950), oder Byers et al., Org. Syn. Coll. Bd. 3, 332 (1955) oder Modifikationen davon.

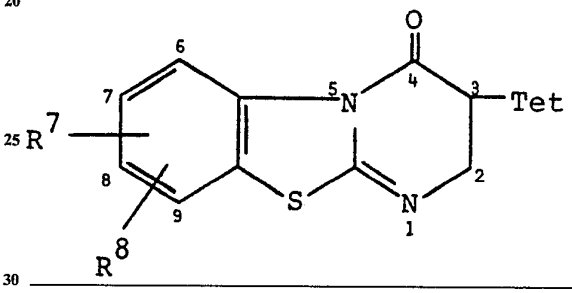
\+ Herstellbar aus 2-Amino-4-methylthiazol durch herkömmliche elektrophile Sulfonierung, Halogenierung oder Nitrierung.

** Vorzugsweise durch katalytische Hydrierung von 2-Amino-4-methyl-5-nitrothiazol.

++ 2-Amino-4-methylthiazol kann zu 2-Acetyl-amino-4-methylthiazol acetyliert werden, und dieses letztere kann diazotiert werden. Das resultierende Diazoniumsalz kann in herkömmlicher Weise zum genannten Ausgangsprodukt umgesetzt werden. Die 2-Acetylaminogruppe wird dann hydrolysiert, wobei das genannte 2-Aminothiazol-Ausgangsprodukt erhalten wird.

Tabelle III

Weitere Produkte der Formel V



Beispiel Nr.	Benzothiazol-Ausgangsprodukt	Produkt (R_7, R_8)
60	2-Amino-4-methylbenzothiazol	6-CH_3, H, H
61	2-Amino-5-methylbenzothiazol	7-CH_3, H
62	2-Amino-6-methylbenzothiazol	8-CH_3, H
63	2-Amino-7-methylbenzothiazol	9-CH_3, H
64	2-Amino-5,6-dimethoxybenzothiazol	7,8-Dimethoxy
65	2-Amino-4-chlorbenzothiazol	6-Chlor, H
66	2-Diaminobenzothiazol	6-NH_2, H
67	6-Acetylamino-2-amino-benzothiazol	8-CH_3CONH, H
68	2-Amino-6-cyanobenzothiazol	8-CN, N
69	2-Amino-6-carbamoylbenzothiazol	8-NH_2CO, H
70	2-Amino-6-äthoxycarbonylbenzothiazol	8-$CO_2C_2H_5$, H
71	2-Amino-6-methylthiobenzothiazol	8-CH_3S, H
72	2-Amino-6-(methylsulfinyl)benzothiazol	8-CH_3SO, H
73	2-Amino-6-methylsulfonylbenzothiazol	8-CH_3SO_2, H
74	2-Amino-6-sulfobenzothiazol+	8-SO_3H, H
75	2-Amino-5-äthenylbenzothiazol	7-CH_2=CH, H
76	2-Amino-4-acetylbenzothiazol	6-CH_3CO, H
77	2-Amino-5-alkyloxybenzothiazol	7-CH_2=$CHCH_2O$, H
78	2-Amino-6-(cyclopropylmethyl)-benzothiazol	
79	2-Amino-4-(äthylcyclopropyl)-benzothiazol	

Tabelle III (Fortsetzung)

Beispiel Nr.	Benzothiazol-Ausgangsprodukt	Produkt (R^7, R^8)
80	2-Amino-5-äthinylbenzothiazol	7-HC≡C, H
81	2-Amino-5-phenylbenzothiazol	7-C_6H_5, H
82	2-Amino-5-(phenylmethyl)benzothiazol	7-$C_6H_5CH_2$
83	2-Amino-5-trifluormethylbenzothiazol	7-CF_3, H
84	2-Amino-6-trifluormethylbenzothiazol	8-CF_3, H

*Herstellbar nach dem Verfahren von Barnikow et al., Ber., 100(5), 1394, (1967).

+Hergestellt durch Sulfonierung von 2-Acetylaminobenzothiazol und Hydrolyse der Acetylaminogruppe.

Beispiel 85

2-[(Benzimidazol-2-ylimino)methylen]-propandinitril

Dieses Zwischenprodukt wurde durch Kondensation von 2-Aminobenzimidazol und Äthoxymethylenmalononitril nach dem Verfahren aus Beispiel 1 in einer Ausbeute von 91% erhalten. Die Identität des Produkts wurde mit Hilfe von IR- und NMR-Spektren nachgewiesen, Smp. 320–325° (Zusammenfallen bei 290°). TLC auf Silikagel, $CHCl_3$/MeOH 3:1 R_f 0,8.

Beispiel 86

N-[2-Cyano-2-(1H)-tetrazol-5-yl)äthenyl]-benzimidazol-2-amin

Anwendung des Verfahrens aus Beispiel 12 auf das Produkt von Beispiel 85 ergab dieses Produkt in einer Ausbeute von 75%, Smp. 340–345° (Zers., Dunkelwerden bei 300°). Identität mit IR-Spektrum nachgewiesen.

Beispiel 87

3-(1H-Tetrazol-5-yl)-4H-pyrimido[1,2-a]benzimidazol-4-on

Dieses Produkt wurde aus dem Produkt von Beispiel 86 durch Cyclisieren mit Schwefelsäure wie in Beispiel 25 in einer Ausbeute von 53% erhalten, Smp. 323–324° (Zers.). Das Produkt wurde durch IR-Spektrum identifiziert.

Beispiel 88

Verfahren zur Herstellung von 3-(1H-Tetrazol-5-yl)-4H-pyrimido[2,1-b]benzothiazol-4-on in präparativem Massstab. 243,0 g (0,903 Mol) des Produkts aus Beispiel 14 in 600 ml konzentrierter Schwefelsäure wurden während 1 h unter Umrühren auf 95° erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde auf Zimmertemperatur abgekühlt, mit 230 ml Eis/Wasser verdünnt und dann wiederum während 2 h auf 95° erhitzt. Nach Abkühlen wurden 600 ml Wasser zugegeben, und das Gemisch wurde über Nacht stehengelassen. Der gebildete Niederschlag wurde abfiltriert, mit Wasser gewaschen und getrocknet, wobei 153,3 g (62,8%) eines Produkts erhalten wurden, das identisch war mit dem in Beispiel 24 beschriebenen Produkt.

Für die Herstellung von pharmazeutischen Gemischen, enthaltend Verbindungen der Formel I in Form von Einheitsdosen für orale Verabreichung, wurde die Verbindung mit einem festen pulverförmigen Trägerstoff, wie Lactose, Saccharose, Sorbitol, Mannitol, Kartoffelstärke, Maisstärke, Amylopectin, Cellulosederivate oder Gelatine, sowie mit Gleitmitteln, wie Magnesiumstearat, Calciumstearat, Polyäthylenglykolwachsen oder ähnlichen, gemischt und zu Tabletten gepresst. Die Tabletten konnten entweder unbeschichtet oder beschichtet verwendet werden.

Für die Herstellung von Weichgelatinekapseln mit einer Schale aus Gelatine und Glycerin wurde die aktive Komponente mit einem pflanzlichen Oel gemischt und dann in herkömmlicher Weise kapsuliert. Hartgelatinekapseln können Granulate der aktiven Komponente zusammen mit einem festen pulverförmigen Trägerstoff, wie Lactose, Saccharose, Sorbitol, Mannitol, Stärke (z.B. Kartoffelstärke, Maisstärke oder Amylopectin), Cellulosederivate oder Gelatine, enthalten.

Einheitsdosen für rectale Verabreichung können in Form von Suppositorien, enthaltend die Verbindungen zusammen mit einer Basis von Neutralfett oder in Form von Gelatinekapseln in Mischung mit einem pflanzlichen Oel oder Paraffinöl hergestellt werden.

Flüssige Zubereitungen, geeignete für orale Verabreichung, sind Suspensionen, Sirupe und Elixiere, enthaltend von ca. 0,2 bis ca. 20 Gew.% der aktiven Komponente.

Ein für Injektionen geeignetes Gemisch besteht aus einer wässrigen Lösung eines wasserlöslichen pharmazeutisch verwendbaren Salzes mit physiologischem pH-Wert.

Herstellung von Tabletten für orale Verabreichung

Die folgenden Komponenten wurden in trockenem Zustand gemischt und auf einer Tablettenpresse zu Tabletten verarbeitet.

Produkt aus Beispiel 88, wasserfrei	50,0 g
Saccharose, prägranuliert für direkte Kompression	210,0 g
Maisstärke	6,0 g
mikrokristalline Cellulose	40,0 g
Magnesiumstearat	1,0 g

Dieser Ansatz reicht für 1000 Tabletten von 307 mg Gewicht und enthaltend 50 mg der aktiven Komponente pro Tablette. Tabletten, enthaltend 25–200 mg, können aus demselben Gemisch hergestellt werden, wobei Gewicht und Tablettengrösse entsprechend gewählt werden.

Herstellung von Pulver zur Inhalation

Die folgenden Komponenten wurden unter aseptischen Bedingungen gemischt und in Hartgelatinekapseln abgefüllt, enthaltend jeweils 25 mg des Gemischs mit 25 mg der aktiven Komponente.

Produkt aus Beispiel 88, wasserfrei und mikronisiert	25,0 g
Lactosepulver	25,0 g

Dieser Ansatz reicht für 1000 Kapseln. Die Kapseln sind geeignet zur Dispergierung des Pulvers in der eingeatmeten Luft mit Hilfe einer geeigneten Vorrichtung. Durch Veränderung der Zusammensetzung des Gemisches können Kapseln mit 0,5–40 mg der aktiven Komponente hergestellt werden.