



Ausschliessungspatent

Erteilt gemäß § 5 Absatz 1 des Änderungsgesetzes zum Patentgesetz

ISSN 0433-6461

(11)

207 376

Int.Cl.³

3(51) C 07 D277/28

AMT FÜR ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21) AP C.07 D/ 2489 111
(31) 360034

(22) 17.03.83
(32) 19.03.82

(44) 29.02.84
(33) US

(71) siehe (73)
(72) PIOCH, RICHARD P.:US:
(73) ELI LILLY U. CO, INDIANAPOLIS, US
(74) PAB (PATENTANWALTSBUERO BERLIN) 1548055 1130 BERLIN FRANKFURTER ALLEE 286

(54) VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG VON THIAZOLDERIVATEN

(57) Beschrieben wird ein Verfahren zur Herstellung von Thiazolderivaten mit der aus dem Formelblatt hervorgehenden Formel und der pharmazeutisch unbedenklichen Salze hiervon, worin jeweils R¹ und R² einzeln H oder (C₁-C₄)-Alkyl sind, einer der Substituenten R¹ und R² Benzyl oder Benzoyl sein kann oder R¹ und R² zusammen einen heterocyclischen Ring mit 5 bis 7 Ringatomen bilden, der 1 oder 2 Heteroatome enthält, R³ für H oder (C₁-C₃)-Alkyl steht, Z für O, S oder CH₂ steht, n für 2 oder 3 steht, falls Z für O oder S steht, oder n für 1, 2 oder 3 steht, falls Z für CH₂ steht, R⁵ für H oder CH₃ steht, m für 1, 2 oder 3 steht, A für N-CN, N-NO₂, N-(C₁-C₄)-Alkyl, CH-NO₂, S, O, NH, N-SO₂-Aryl, N-SO₂-(C₁-C₄)-Alkyl, N-CO-NH₂, N-CO-(C₁-C₄)-Alkyl, N-CO₂-(C₁-C₄)-Alkyl, CH-SO₂-Aryl oder CH-SO₂-(C₁-C₄)-Alkyl steht, R⁸ und R⁹ einzeln H, CH₃ oder C₂H₅ sind, so daß die Gesamtanzahl an Kohlenstoffatomen im Rest CR⁸R⁹R weniger als 7 ausmacht, und R für (C₂-C₄)-Alkenyl oder (C₂-C₄)-Alkynyl steht. Diese Verbindungen sind wertvolle H₂-Rezeptorantagonisten, und sie eignen sich daher zur Behandlung peptischer Ulcera. Bevorzugte Verbindungen sind N-(2-Propinyl)-N'-2-(2-dimethylaminomethyl-4-thiazolylmethylthio)ethyl-2-nitro-1,1-ethendiamin und N-(2-Propinyl)-N'-2-(2-(dimethylaminomethyl-4-thiazolylmethylthio)ethyl-N''-cyanoguanidin.

5

248911 1

10 Aktenzeichen:

X-5660

Anmelder:

Eli Lilly and Company, Indianapolis, Indiana, V.St.A.

15 Vertreter:

Patentanwaltsbüro Berlin

Titel der Erfindung:

20 Verfahren zur Herstellung von Thiazolderivaten

Anwendungsgebiet der Erfindung:

25 Die Erfindung bezieht sich auf bestimmte neue Thiazolderivate, die wirksame Histamin- H_2 -Rezeptorantagonisten sind und sich daher zur Behandlung peptischer Ulcera eignen.

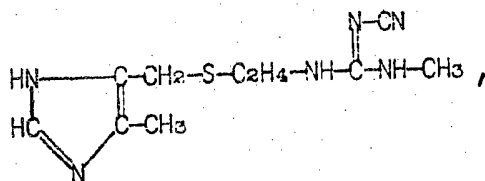
Charakteristik der bekannten technischen Lösungen:

30

Der bisher erfolgreichste H_2 -Antagonist ist das Imidazolderivat Cimetidin, nämlich N-Cyano-N'-methyl-N''-/2-(/ (5-methyl-1H-imidazol-4-yl)methyl/thio)ethyl/guanidin, das folgende Strukturformel hat:

35

1



5

und hierzu wird beispielsweise hingewiesen auf Brit. J. Pharmacol. 53, 435 (1975). Diese Verbindung hat sich bei der Behandlung peptischer Ulcera bei Menschen als besonders erfolgreich erwiesen.

10

Aufgabe der Erfindung:

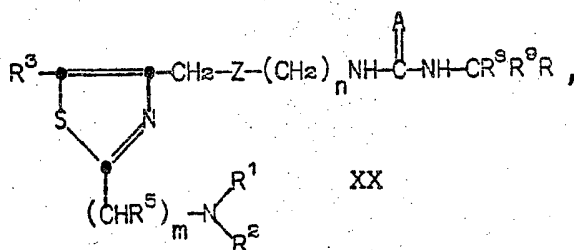
In der medizinischen Fachpresse ist in neuerer Zeit eine Anzahl an Artikeln erschienen, in denen auf mögliche unerwünschte Nebeneffekte von Cimetidin hingewiesen wird. Aufgabe der Erfindung ist daher die Schaffung neuer und wirksamer therapeutischer Mittel zur Behandlung von Ulcera, die nur über minimale Nebeneffekte verfügen.

20

Darlegung des Wesens der Erfindung:

Die obige Aufgabe wird nun erfindungsgemäß gelöst durch Thiazolderivate der Formel XX

25



XX

30

worin jeder der Substituenten R^1 und R^2 einzeln Wasserstoff oder (C_1-C_4) -Alkyl bedeuten,

35 einer der Substituenten R^1 oder R^2 Benzyl oder Benzoyl sein kann oder

1 R^1 und R^2 zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen heterocyclischen Ring mit 5 bis 7 Ringatomen bilden, der 1 oder 2 Heteroatome enthält,

5 mit der Maßgabe, daß nur einer der Substituenten R^1 und R^2 Wasserstoff sein kann, falls Z für CH_2 steht,

R^3 für H oder (C_1-C_3) -Alkyl steht,

Z für O, S oder CH_2 steht,

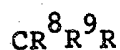
10 n für 2 oder 3 steht, falls Z für O oder S steht, oder n für 1, 2 oder 3 steht, falls Z für CH_2 steht,

R^5 für H oder CH_3 steht,

m für 1, 2 oder 3 steht,

15 A für N-CN, N- NO_2 , N- (C_1-C_4) -Alkyl, CH- NO_2 , S, O, NH, N- SO_2 -Aryl, N- SO_2 - (C_1-C_4) -Alkyl, N-CO-NH $_2$, N-CO- (C_1-C_4) -Alkyl, N-CO $_2$ - (C_1-C_4) -Alkyl, CH- SO_2 -Aryl oder CH- SO_2 - (C_1-C_4) -Alkyl steht, wobei Aryl für Phenyl, Halogenphenyl, (C_1-C_4) -Alkylphenyl oder (C_1-C_4) -Alkyloxyphenyl steht,

20 R^8 und R^9 einzeln H, CH_3 oder C_2H_5 bedeuten, so daß die Gesamtzahl an Kohlenstoffatomen in der Gruppe



25 weniger als 7 ausmacht, und

R für (C_2-C_4) -Alkenyl oder (C_2-C_4) -Alkinyl steht,

und die pharmazeutisch unbedenklichen Salze hiervon.

30 Diese Verbindungen sind besonders stark wirksame H_2 -Rezeptorantagonisten.

Zu Basen, die unter die obige Formel fallen, gehören folgende Verbindungen:

35

N-Allyl-N'-2-(2-dimethylaminoethyl-5-methyl-4-thiazolyl-methylthio)ethylguanidid,

1 N-Methallyl-N'-3-/2-(methylethylaminomethyl)-4-thiazolyl-
methylthio/propylguanidin,

N-Crotyl-N'-2-(2-aminomethyl-5-n-propyl-4-thiazolyl-
5 methylthio)ethyl-N''-nitroguanidin,

N-Methallyl-N'-2-/2-(diethylaminoethyl)-4-thiazolylmethyl-
thio/ethyl-N''-p-chlorphenylsulfonylguanidin,

10 N-2-Pentynyl-N'-2-(2-methylaminomethyl-5-methyl-4-thiazolyl-
methylthio)ethylthioharnstoff,

N-2-Pentenyl-N'-3-(2-/2-(ethylaminoethyl)/-5-ethyl-4-
thiazolylmethylthio)propylguanidin,

15

N-2-Ethylpropenyl-N'-2-(2-/2-(diethylamino)propyl/-5-
methyl-4-thiazolylmethylthio)ethyl-2-(o-bromphenylsulfonyl)-
1,1-ethendiamin oder -1-(o-bromphenylsulfonyl)-2-(2-ethyl-
propenylamino)-2-(2-/2-(diethylaminopropyl)-5-ethyl-4-

20 thiazolylmethylthio/ethylamino)ethylen,

N-2-Methyl-2-butenyl-N'-2-(2-isopropylaminomethyl-4-
thiazolylmethylthio)ethyl-2-methansulfonyl-1,1-ethendiamin,

25 N-2-Pentenyl-N'-3-/2-/2-(diethylamino)ethyl/-5-propyl-4-
thiazolylmethylthio/propyl-2-nitro-1,1-ethendiamin,

N-(1-Methyl-2-butenyl)-N'-2-(2-n-propylaminomethyl-5-ethyl-
4-thiazolylmethylthio)ethyl-2-o-tolylsulfonyl-1,1-ethen-
30 diamin,

N-(1,1-Dimethylpropargyl)-N'-2-/2-(ethyl-n-propyl)amino-
methyl-5-n-propyl-4-thiazolylmethylthio/ethyl-2-nitro-
1,1-ethendiamin,
35

N-2-Butynyl-N'-2-(2-piperidinomethyl-4-thiazolylmethyl-
thio)ethyl-N''-cyanoguanidin,

248911 1

-5-

- 1 N-Allyl-N'-3-(2-aminomethyl-4-thiazolylmethylthio)propyl-2-nitro-1,1-ethendiamin,

N-Crotyl-N'-4-(2-ethylaminomethyl-5-methyl-4-thiazolyl)-
- 5 1-butyl-N''-cyanoguanidin,

N-2-(3-Butin-2-yl)-N'-2-(2-dimethylaminomethyl-4-thiazolylmethylthio)ethyl-2-nitro-1,1-ethendiamin,
- 10 N-2-Pentenyl-N'-2-/2-(4-morpholinomethyl)-5-ethyl-4-thiazolylmethyloxy/ethylguanidin,

N-2-Pentynyl-N'-3-(2-1-pyrrolidinomethyl)-4-thiazolylmethyloxy)propylharnstoff,
- 15 N-Methallyl-N'-3-/2-(methylaminopropyl)-4-thiazolylmethyloxy/propylthioharnstoff,

N-2-Butynyl-N'-3-/2-(ethylaminoethyl)-4-thiazolyl/propyl-
- 20 guanidin,

N-Methallyl-N'-3-/2-diethylaminomethyl-5-methyl-4-thiazolylmethylthio/propyl-N''-nitroguanidin,
- 25 N-Dimethylpropargyl-N'-2-/2-(di-n-propyl)aminomethyl-4-thiazolylmethylthio/ethyl-N''-methoxycarbonylguanidin,

N-2-Methyl-2-butenyl-N'-5-(2-/2-(diethyl)aminoethyl/-4-thiazolyl)pentyl-N''-acetylguanidin,
- 30 N-Allyl-N'-4-/2-(1-pyrrolidino)methyl)-4-thiazolyl/butyl-N''-aminocarbonylguanidin,

N-Methallyl-N'-2-/2-(4-morpholinomethyl)-5-methyl-4-thiazolylmethylthio/ethyl-2-nitro-1,1-ethendiamin,
- 35

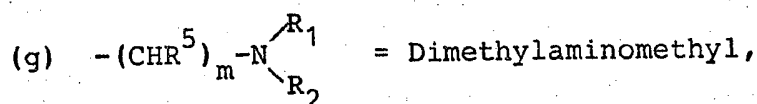
- 1 N-2-Ethylallyl-N'-2-/2-(1-pyrrolidinomethyl)-4-thiazolyl-methylthio/ethyl-2-methansulfonyl-1,1-ethendiamin und dergleichen.
- 5 Bevorzugte Verbindungen sind diejenigen, worin R^1 und R^2 einzeln Wasserstoff, (C_1-C_4) -Alkyl, Benzyl oder Benzoyl sind, wobei jedoch nur einer der Substituenten R^1 und R^2 Benzyl oder Benzoyl sein darf und der andere dann für (C_1-C_4) -Alkyl steht, oder worin R^1 und R^2 zusammen mit
- 10 dem benachbarten Stickstoffatom einen Piperidino-, Pyrrolidino- oder Morpholinoring bilden, mit der Maßgabe, daß lediglich einer der Substituenten R^1 und R^2 Wasserstoff sein kann, falls Z für CH_2 steht, und worin R^3 Wasserstoff oder (C_1-C_4) -Alkyl ist, R^5 Wasserstoff oder Methyl
- 15 bedeutet, A für N-CN, N- NO_2 , N- (C_1-C_4) -Alkyl, CH- NO_2 , S, O, NH, N- SO_2 -Aryl, N- SO_2 - (C_1-C_4) -Alkyl, N-CO-NH₂, N-CO- (C_1-C_4) -Alkyl, N-CO₂- (C_1-C_4) -Alkyl, CH- SO_2 -Aryl oder CH- SO_2 -CH₃ steht, worin Aryl für Phenyl, Halogenphenyl, (C_1-C_4) -Alkylphenyl oder (C_1-C_4) -Alkyloxyphenyl steht,
- 20 und R Vinyl oder Ethinyl ist, und die pharmazeutisch unbedenklichen nichttoxischen Säureadditionssalze hiervon.

Weitere bevorzugte Merkmale für die erfindungsgemäßen H_2 -Rezeptorantagonisten sind folgende:

25

- (a) Z = S,
 (b) N = 2,
 (c) R^3 = Wasserstoff,
 (d) R^5 = Wasserstoff,
 (e) m = 1,
 (f) R^1 und R^2 = Methyl,

30



35

- (h) A = NCN, N- SO_2 - (C_1-C_4) -Alkyl oder CH- NO_2 ,
 (i) R = Ethinyl und R^8 und R^9 = H.

- 1 In Formel XX umfaßt die Angabe (C₁-C₄)-Alkyl Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, Isobutyl und dergleichen. Zur Angabe (C₁-C₄)-Alkylphenyl gehören demnach in entsprechender Weise o-, m- und p-Tolyl, o-, m- und p-Ethylphenyl
- 5 und dergleichen. In ähnlicher Weise umfaßt die Angabe (C₁-C₄)-Alkyloxyphenyl o-, m-, p-Anisyl, o-, m- und p-Ethoxyphenyl und dergleichen. Zur Angabe Halogenphenyl gehören o-, m- und p-Chlorphenyl, Bromphenyl, Fluorphenyl und Iodphenyl.
- 10 Die Angaben (C₂-C₄)-Alkenyl oder (C₂-C₄)-Alkynyl umfassen Vinyl, Allyl, Propargyl, 2-Ethylvinyl, 2-Methylvinyl, 2,2-Dimethylvinyl, Ethinyl, 2-Methylethinyl, 1-Butinyl und dergleichen.
- 15 Die pharmazeutisch unbedenklichen Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen umfassen Säureadditionssalze, die von nichttoxischen anorganischen Säuren abgeleitet sind, wie Chlorwasserstoffsäure, Salpetersäure, Phosphorsäure, Schwefelsäure, Brom-
- 20 wasserstoffsäure, Iodwasserstoffsäure, phosphorige Säure und dergleichen, und ferner auch Säureadditionssalze, die von nichttoxischen organischen Säuren abgeleitet sind, wie aliphatischen Mono- und Dicarbonsäuren, phenylsubstituierten Alkancarbonsäuren, hydroxysubstituierten Alkan-
- 25 carbonsäuren und Alkandicarbonsäuren, aromatischen Säuren, aliphatischen und aromatischen Sulfonsäuren und dergleichen. Zu solchen pharmazeutisch unbedenklichen Salzen gehören die Sulfate, Pyrosulfate, Bisulfate, Sulfite, Bisulfite, Nitrate, Phosphate, Monohydrogenphosphate, Di-
- 30 hydrogenphosphate, Metaphosphate, Pyrophosphate, Chloride, Bromide, Iodide, Fluoride, Acetate, Propionate, Decanoate, Caprylate, Acrylate, Formiate, Isobutyrate, Caprate, Heptanoate, Propiolate, Oxalate, Malonate, Succinate, Suberate, Sebacate, Fumarate, Maleate, Mandelate, Butin-1,4-
- 35 dioate, Hexin-1,6-dioate, Benzoate, Chlorbenzoate, Methylbenzoate, Dinitrobenzoate, Hydroxybenzoate, Methoxybenzoate, Phthalate, Terephthalate, Benzolsulfonate, Toluolsulfonate, Chlorbenzolsulfonate, Xylolsulfonate, Phenylacetate,

- 1 Phenylpropionate, Phenylbutyrate, Citrate, Lactate, β -Hydroxybutyrate, Glykollate, Malate, Tartrate, Methansulfonate, Propansulfonate, Naphthalin-1-sulfonate, Naphthalin-2-sulfonate und ähnliche Salze.

5

Die Verbindungen der obigen Formel XX enthalten wenigstens ein basisches Zentrum, nämlich die am C-2 des Thiazolrings befindliche Aminoalkylgruppe, können jedoch auch noch über eine zweite salzbildende Gruppe verfügen.

- 10 So kann beispielsweise die endständige substituierte Amidin- oder Guanidingruppe ebenfalls Stickstoffatome enthalten, von denen eines in Abhängigkeit des jeweiligen Substitutionsmusters so basisch sein kann, daß ein Salz mit einer der stärkeren nichttoxischen Säuren gebildet
15 wird. Viele Verbindungen der Formel XX bilden daher Disalze von Chlorwasserstoffsäure, Bromwasserstoffsäure und ähnlichen starken Säuren.

- Die erfindungsgemäßen Verbindungen, worin Z für S oder O
20 steht - nämlich in anderen Worten für ein Heteroatom -, lassen sich einfach ausgehend von einem 2-(2-Aminoalkyl-4-thiazolylmethylheteroatom)alkylamin herstellen. Die Herstellung dieser Ausgangsmaterialien ist im folgenden Reaktionsschema A gezeigt, und zwar für die Verwendung einer
25 Verbindung, bei der das Heteroatom zur beispieismäßigen Erläuterung Schwefel ist.

30

35

Reaktionsschema A

5

10

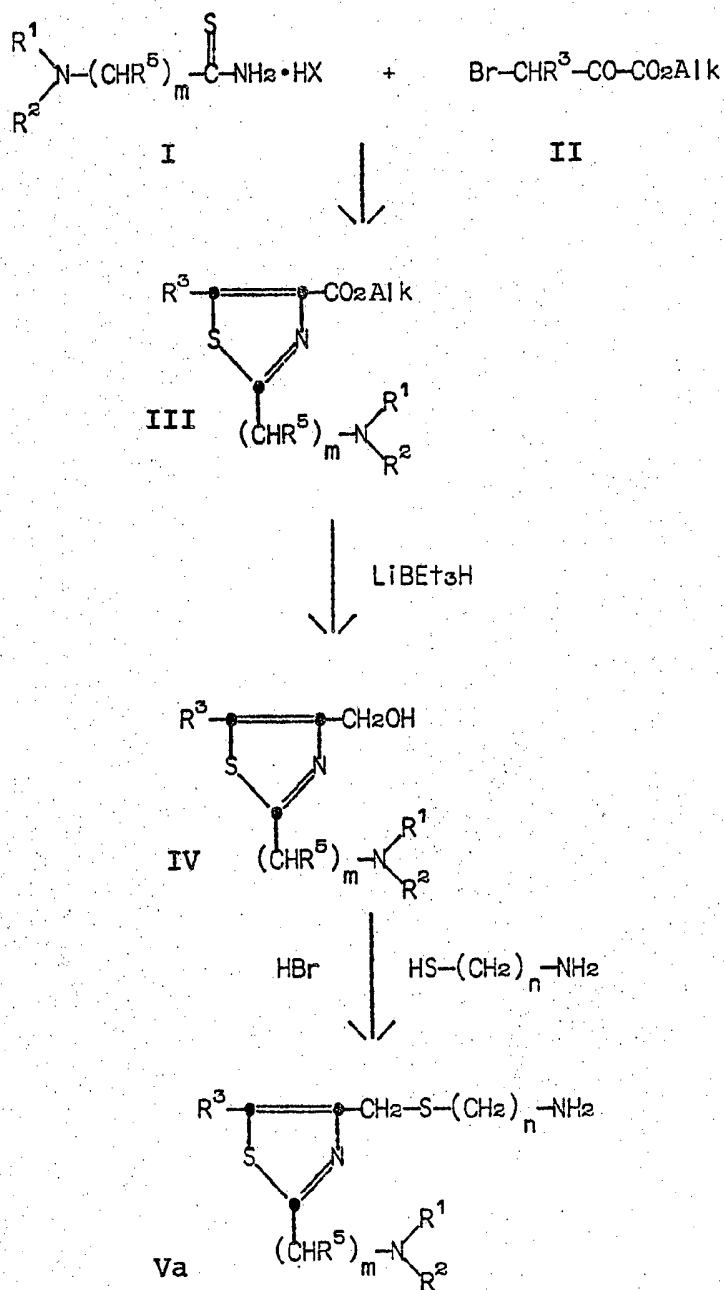
15

20

25

30

35

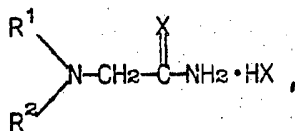


- 1 In obigem Reaktionsschema bedeutet Alk zweckmäßigerweise Methyl oder Ethyl, während R^1 , R^2 , R^3 , R^5 , m und n die oben angegebenen Bedeutungen haben.
- 5 Nach obigem Verfahren wird ein Säureadditionssalz eines Aminoalkylthioacetamids (I) mit einem β -Brom-alpha-keto-ester (II), wie Ethylbrompyruvat ($R^3 = H$), umgesetzt, wodurch man ein Alkyl-(methyl- oder ethyl)-2-(aminoalkyl)-4-thiazolcarboxylat (III) erhält. Durch Reduktion dieses
- 10 Esters mit einem geeigneten Hydridreduktionsmittel, wie Lithiumtriethylborhydrid, Lithiumaluminiumhydrid, Natriumborhydrid, Diisobutylaluminiumhydrid und dergleichen, gelangt man zur entsprechenden Hydroxymethylverbindung (IV). Die Umsetzung dieses 4-Hydroxymethylthiazols mit Cy-
- 15 steamin oder seinem höheren Homologen 3-Mercaptopropylamin in Gegenwart von Säure führt direkt zu einem (2-Aminoalkyl-4-thiazolylmethylthio)alkylamin (Va), das in Stellung 5 des Thiazolrings gegebenenfalls durch eine Alkylgruppe substituiert ist.
- 20 Bei dem im Reaktionsschema A angegebenen Verfahren kann, wenn man von IV zu Va geht, die Hydroxymethylgruppe mit Thionylchlorid unter Bildung eines 4-Chlormethylthiazols halogeniert werden und die chlorierte Verbindung dann
- 25 wiederum mit dem Natriumsalz des jeweiligen Mercaptoalkylamins umgesetzt werden. Anstelle von Chlor in der Chlormethylseitenkette läßt sich hier in der Tat jede herkömmliche abspaltbare Gruppe (nämlich eine gegenüber einem nucleophilen Austausch labile Gruppe) verwenden, wie bei-
- 30 spielsweise p-Tosyloxy, Mesyloxy (Methansulfonyloxy), Brom, Iod und dergleichen.
- Wahlweise kann das 4-Chlormethylthiazolhydrochlorid (oder ein sonstiges geeignetes Säureadditionssalz) auch
- 35 mit einem Mercaptoalkylaminsalz, wie einem Hydrochloridsalz, verschmolzen sein, damit sich das gewünschte primäre Amin (Va--Z=S) ergibt.

- 1 Möchte man das Seitenkettensauerstoffanaloge von Va ($Z = O$) herstellen, dann kann man hierzu 2-Chlorethylamin oder 3-Chlorpropylamin mit dem 4-Thiazolmethanol unter basischen Bedingungen umsetzen oder auch nach dem dazu analogen
- 5 Williamson-Ether-Verfahren arbeiten und das Natriumsalz des Hydroxyalkylamins mit einem 4-Thiazolylmethylhalogenid umsetzen.

Bei den im Reaktionsschema A enthaltenen substituierten

- 10 Aminothioacetamidhydrohalogeniden der Struktur



15

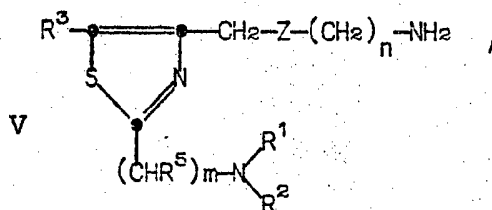
worin R^1 und R^2 für C_1 - C_4 -Alkyl stehen, handelt es sich um bekannte Verbindungen, wie beispielsweise Dimethylaminothioacetamid, Diethylaminothioacetamid und dergleichen, die sich nach dem in J. Org. Chem. (UdSSR) 6, 884

20 (1970) (Englischfassung) beschriebenen Verfahren herstellen lassen.

Für die Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen ausgehend von den Zwischenprodukten der Formel Va gibt

25

es mehrere Wege. Diese Wege oder Synthesen machen Gebrauch von einem Amin der allgemeinen Formel



30

worin Z für S, O oder CH_2 steht, als Ausgangsmaterial.

Diese Herstellungswege gehen aus den folgenden Reaktionsschemen B, C und D hervor. Gemäß Reaktionsschema B wird

35

ein als Ausgangsmaterial dienendes primäres Amin, nämlich das Endprodukt des Reaktionsschemas A ($Va-Z=S$), mit beispielsweise einem N-Alkenyl- (oder N-Alkynyl)-1-methylthio-2-nitroethenamin umgesetzt. Während der Reaktion werden die Ele-

1 mente der Methylmercaptangruppe abgespalten, so daß man als gewünsch-
tes Endprodukt (VIIa) ein N-2-(2-Aminoalkyl-5-gegebenen-
falls-substituiertes-4-thiazolylmethylthio)alkyl-N'-alke-
nyl- oder -alkinyl-2-nitro-1,1-diaminoethylen (oder -ethen-
5 diamin) erhält. In ähnlicher Weise kann man auch das pri-
märe Amin (Va) mit einem S-Methyl-N-alkenyl- (oder N-
alkinyl)-N'-cyanoisothioharnstoff umsetzen, wodurch das
gewünschte Produkt (VIa) gebildet wird, nämlich ein N-
Alkenyl- (oder N-Alkinyl)-N'-2-(2-aminoalkyl-5-gegebenen-
10 falls-substituiertes-4-thiazolylmethylthio)ethyl-N''-
cyanoguanidin.

15

20

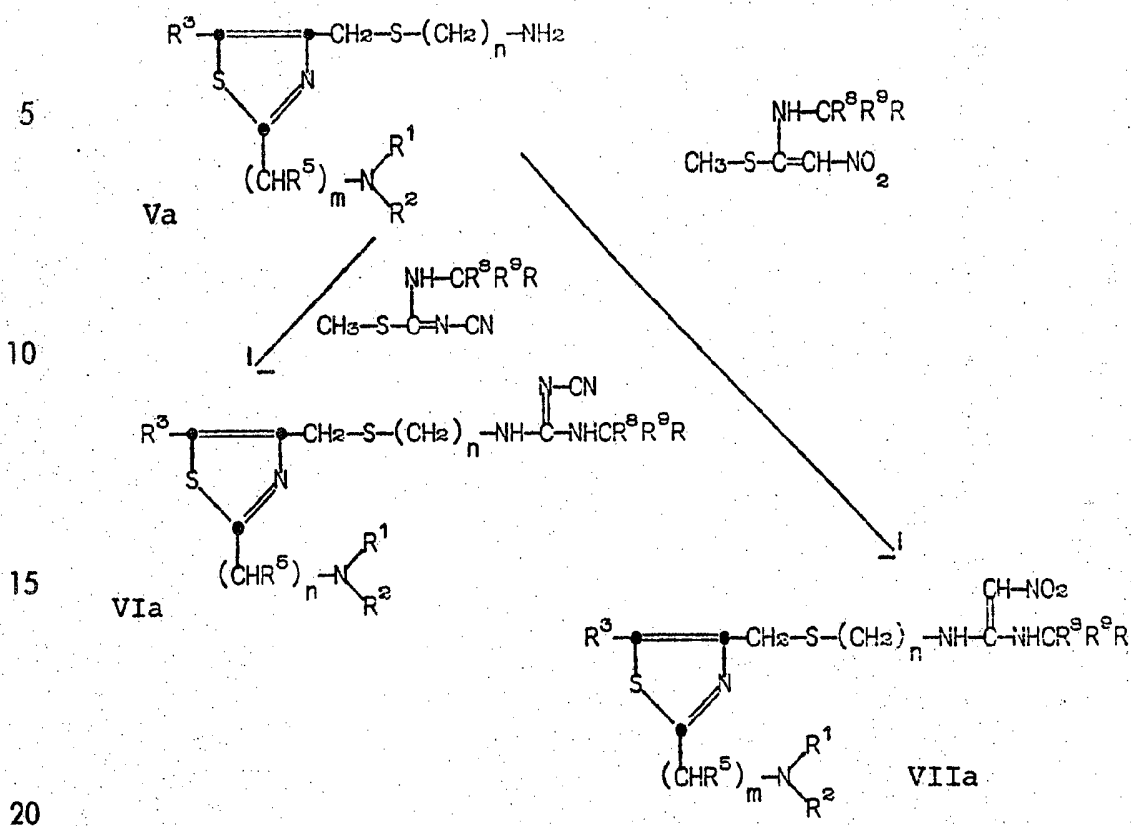
25

30

35

1

Reaktionsschema B



Hierin haben R , R^1 , R^2 , R^3 , R^5 , R^8 , R^9 , m und n die bereits oben angegebenen Bedeutungen, wobei R^1 und R^2 jedoch nicht zugleich für H stehen kann.

25

Bei obigen Reaktionen kann anstelle eines N-Alkenyl- (oder N-Alkynyl)-1-methylthio-2-nitroethylenamins selbstverständlich auch ein N-Alkenyl- (oder N-Alkynyl)-1-methylthio-2-methylsulfonylthylenamin (oder -2-phenylsulfonylthylenamin) verwendet werden. Möchte man eine Verbindung der Formel XX herstellen, worin A für $N-SO_2$ -Phenyl steht, dann verwendet man zur Herstellung solcher N'' -Phenylsulfonylguanidine als Reagens Dimethyl-N-phenylsulfonylimidodithiocarbonat, das nach dem in Ber. 99, 2885 (1966) beschriebenen allgemeinen Verfahren hergestellt wird. Die Methylsulfonylguanidine werden selbst wiederum ausgehend von Dialkyl-N-methylsulfonylimidodithiocarbonaten in der gleichen Weise hergestellt. In

35

- 1 ähnlicher Weise kann natürlich auch ein N-Alkenyl- oder N-Alkynyl-1-methylthio-2-arylsulfonylethylenamin (oder -2-methylsulfonylethylenamin anstelle eines N-Alkenyl- (oder N-Alkynyl)-1-methylthio-2-nitroethylenamins bei obigem Reaktionsschema verwendet werden. Ein 2-Arylsulfonyl-1-methylthioethylenamin, nämlich ein eine Sulfonylgruppe enthaltendes Zwischenprodukt, läßt sich herstellen, indem man beispielsweise ein 2-Arylsulfonyl-1,1-bismethylthioethylen (hergestellt nach dem Verfahren von Bull. Soc. Chem. Fr. 637 (1973)) mit 1 Mol eines Amins der Formel $\text{NH}_2\text{CR}^8\text{R}^9$ umsetzt. Die als Zwischenprodukte brauchbaren 2-Methylsulfonylderivate können in der gleichen Weise hergestellt werden.
- 15 Verbindungen der Formeln VI und VII, bei denen S durch O in der Brückengruppe ersetzt ist, werden hergestellt durch Ersatz eines 2-Aminoalkyl-4-thiazolylmethyloxyalkylamins als Va im Reaktionsschema B.
- 20 Die Verbindungen der Formel (XX) lassen sich daher ganz allgemein herstellen, indem man das Aminzwischenprodukt der Formel V mit einer Verbindung der Formel



- worin L^1 eine abspaltbare Gruppe ist, und zwar wegen der leichten Herstellbarkeit vorzugsweise eine C_1 - C_5 -Alkylthio-, Benzylthio- oder C_2 - C_4 -Alkenylmethylthiogruppe, und
- 30 A, R^8 , R^9 und R die oben angegebenen Bedeutungen haben, umsetzt.

- Die Umsetzungen gemäß Reaktionsschema B sollen in einem polaren Lösungsmittel, wie Wasser, einem C_1 - C_4 -Alkanol oder Acetonitril, vorzugsweise bei einer Temperatur von 20 bis 100°C , insbesondere von 40 bis 50°C , durchgeführt werden.
- 35

- 1 Ein anderes Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemäßen
Verbindungen geht aus dem folgenden Reaktionsschema C her-
vor. Nach diesem Verfahren wird das gleiche Thiazolzwi-
schenprodukt (V) mit einem 1,1-Bismethylthio-2-nitro- (oder
5 -arylsulfonyl- oder -methylsulfonyl)ethylen umgesetzt, wo-
durch ein N-2-/(2-Aminoalkyl-5-gegebenenfalls-substituier-
tes-4-thiazolyl)methylthio/ethyl-1-amino-1-methylthio-2-
nitro- (oder -arylsulfonyl- oder -methylsulfonyl)ethylen-
amin gebildet wird. Verbindungen, worin Z für O oder CH₂
10 steht, werden in ähnlicher Weise hergestellt.

15

20

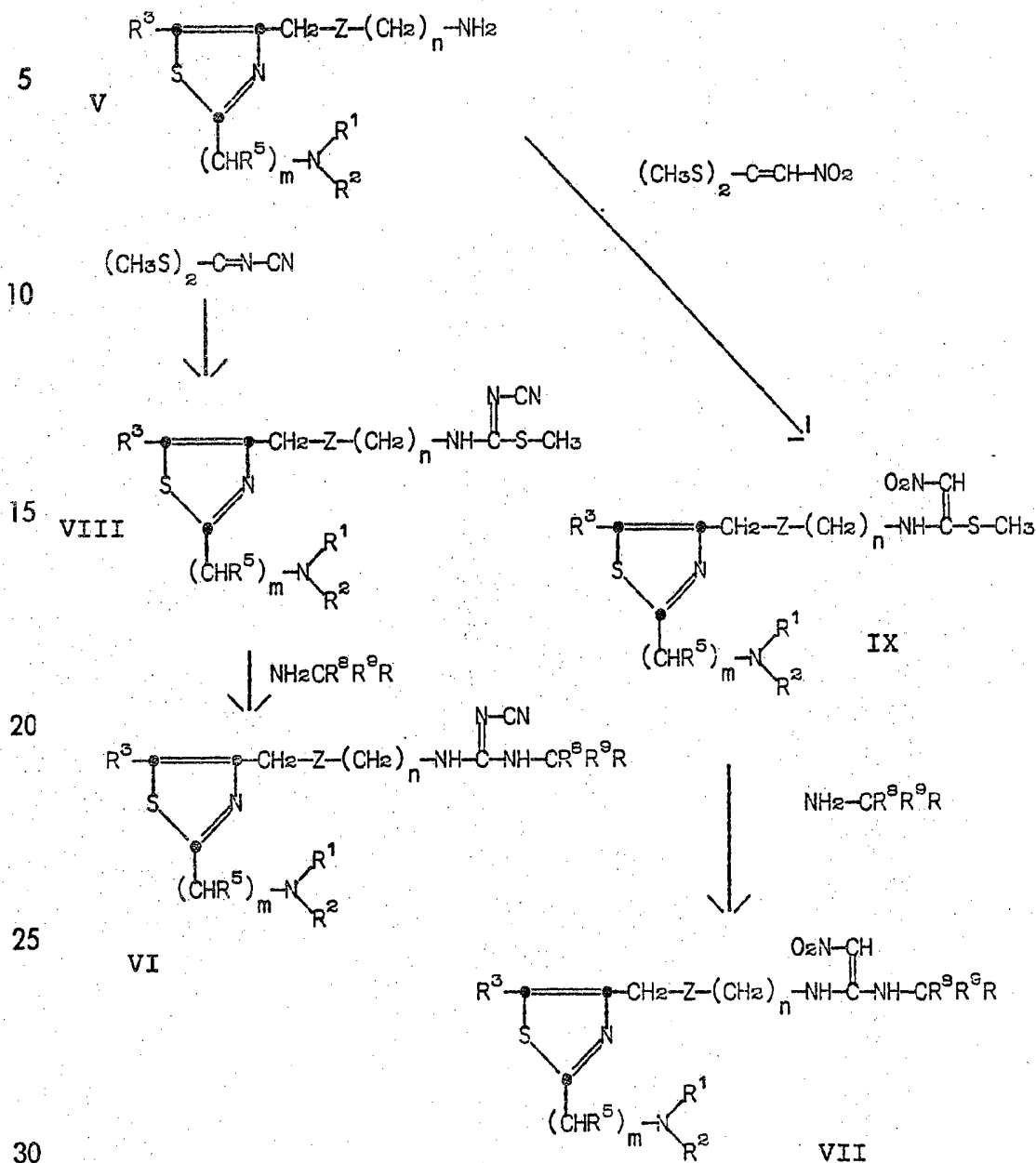
25

30

35

1

Reaktionsschema C



Hierin haben Z, R, R¹, R², R³, R⁵, R⁸, R⁹, m und n die bereits oben angegebenen Bedeutungen, mit der Ausnahme, 35 daß R¹ und R² nicht zugleich für H stehen kann.

- 1 Gemäß Reaktionsschema C erhält man durch Umsetzung der Methylmercaptoverbindung VIII oder IX mit einem primären Amin der Formel



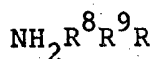
- das gewünschte Produkt. Durch Umsetzung von beispielsweise Dimethylcyanodithioimidocarbonat mit einem Thiazolylmethylthioalkylamin oder sonstigen Thiazolylseitenkettenamin (V) gelangt man zu einem N-2-(2-Aminoalkyl-5-gegebenenfalls-substituierten-4-thiazolylmethylthio)ethyl- (oder -propyl)-S-methyl-N'-cyanopseudothioharnstoff (VIII, worin Z für S steht). Die Umsetzung dieser Verbindung mit dem primären Amin der Formel



- führt wiederum zum gewünschten Produkt VI. Verbindungen, worin A für CH-NO_2 und dergleichen wie bei IX stehen, werden in ähnlicher Weise hergestellt und reagieren ähnlich unter Bildung eines analogen Endprodukts, das eine endständige Ethendiamingruppe wie bei VII enthält.

- Für die Umsetzung von V zu IX kann man 1-Methylsulfinyl- 1-methylmercapto-2-nitroethylen anstelle von 1,1-Bis-methylmercapto-2-nitroethylen verwenden, wodurch man zum gleichen Zwischenprodukt IX gelangt, da eine Methylsulfinylgruppe bevorzugt gegenüber einer Methylmercaptogruppe ausgetauscht wird.

- 30 Bei obigem Verfahren kann man in bestimmten Fällen einen Reaktanten der Formel VIII verwenden, bei dem anstelle der Gruppe SCH_3 die Gruppe OCH_3 vorhanden ist. Diese Methoxygruppe ist genauso, wie dies oben für die Gruppe SCH_3 gezeigt worden ist, durch das Amin der Formel

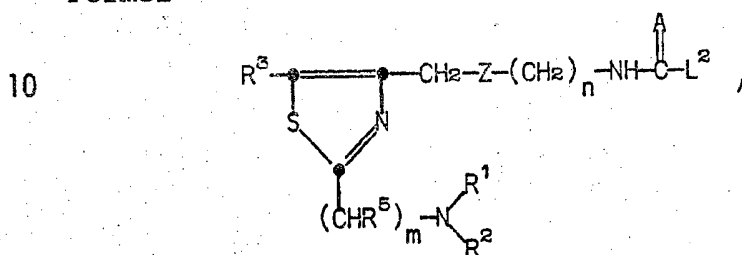


1 ersetzbar. Als reaktionsfähiges Zwischenprodukt läßt sich daher beispielsweise eine Verbindung der Formel

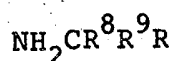
$(\text{CH}_3\text{O})_2\text{-C=NCN}$ oder eine Verbindung mit zwei verschiedenen

5 abspaltbaren Gruppen, wie $\text{CH}_3\text{O}-\overset{\text{N-CN}}{\underset{||}{\text{C}}}-\text{S}-\text{CH}_3$, verwenden.

Demnach läßt sich im allgemeinen Fall eine Verbindung der Formel



15 worin L^2 eine abspaltbare Gruppe ist, vorzugsweise eine Gruppe der Formel YR^4 , worin R^4 Niederalkyl bedeutet und Y für S oder O steht, mit einem Amin der Formel



20

zu Verbindungen der Formel XX umsetzen.

Die Umsetzung wird vorzugsweise bei einer Temperatur von 20 bis 100°C in einem polaren Lösungsmittel, wie Wasser

25 oder einem $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ -Alkanol, durchgeführt.

Zu einer dritten Art von Verbindungen der Formel XX, die unter den Umfang der obigen Formel fallen, gehören die Thioharnstoffe und die Harnstoffe, worin A für Y steht.

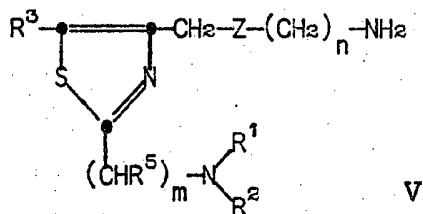
30 Ein Beispiel für die Herstellung solcher Verbindungen geht aus dem folgenden Reaktionsschema D hervor.

35

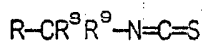
1

Reaktionsschema D

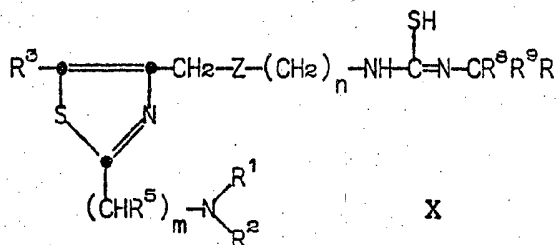
5



10



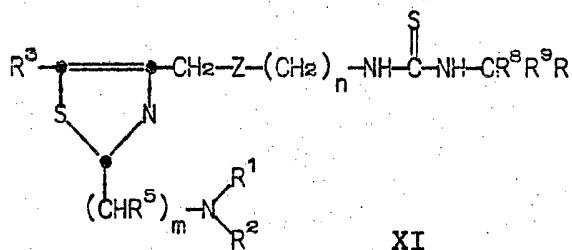
15



20



25

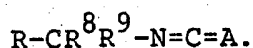


30

Hierin haben R , R^1 , R^2 , R^3 , R^5 , R^8 , R^9 , Z , n und m die bereits oben angegebenen Bedeutungen, wobei in einem bestimmten Molekül jedoch nur einer der Substituenten R^1 und R^2 für H stehen kann.

35

- 1 Gemäß Reaktionsschema D wird das Ausgangsamin (V), beispielsweise ein Thiazolylmethylthioalkylamin ($Z = S$), mit einem geeignet substituierten Isothiocyanat umgesetzt, wodurch sich direkt der Isothioharnstoff (X) ergibt, und diese Verbindung befindet sich im Gleichgewicht mit dem jeweiligen Thioharnstoff (XI). In ähnlicher Weise kann man auch ein Isocyanat der Formel $R-CR^8R^9-N=C=O$ verwenden, wodurch man zum entsprechenden Harnstoff gelangt.
- 10 Im allgemeinen Fall lassen sich Verbindungen der Formel XX herstellen durch Umsetzung einer Verbindung der Formel V mit einem Reagens der Formel

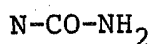


15

- Steht A darin für NCN , NSO_2 -Aryl und dergleichen, dann ist dieses Reagens ein Carbodiimid. Steht A für $CH-NO_2$ und dergleichen, dann stellt dieses Reagens ein Nitroketenimin dar. Falls A für S steht, dann ist dieses Reagens ein Isothiocyanat und dergleichen.
- 20

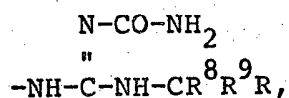
- Die Umsetzung wird vorzugsweise in einem polaren Lösungsmittel durchgeführt, wie Wasser, einem (C_1-C_4) -Alkanol oder Acetonitril. Ist A Sauerstoff, dann soll die Reaktion normalerweise in Acetonitril durchgeführt werden. Die Reaktionstemperaturen liegen vorzugsweise zwischen 20 und 100°C, und insbesondere zwischen 40 und 50°C.
- 25

- Verbindungen der obigen Formel XX, worin A für
- 30



steht, nämlich Verbindungen mit einer Endgruppe der Formel

35



- 1 werden hergestellt durch Hydratation der entsprechenden Cyano-
anoverbindung, nämlich von



in verdünnter Mineralsäure, wie beispielsweise verdünnter
wäßriger Chlorwasserstoffsäure.

- 10 Schließlich lassen sich manche erfindungsgemäße Verbin-
dungen, worin R für (C₂-C₄)-Alkenyl steht, ohne weiteres
über ein Carbodiimidzwischenprodukt herstellen, wie dies
aus dem folgenden Reaktionsschema E hervorgeht.

15

20

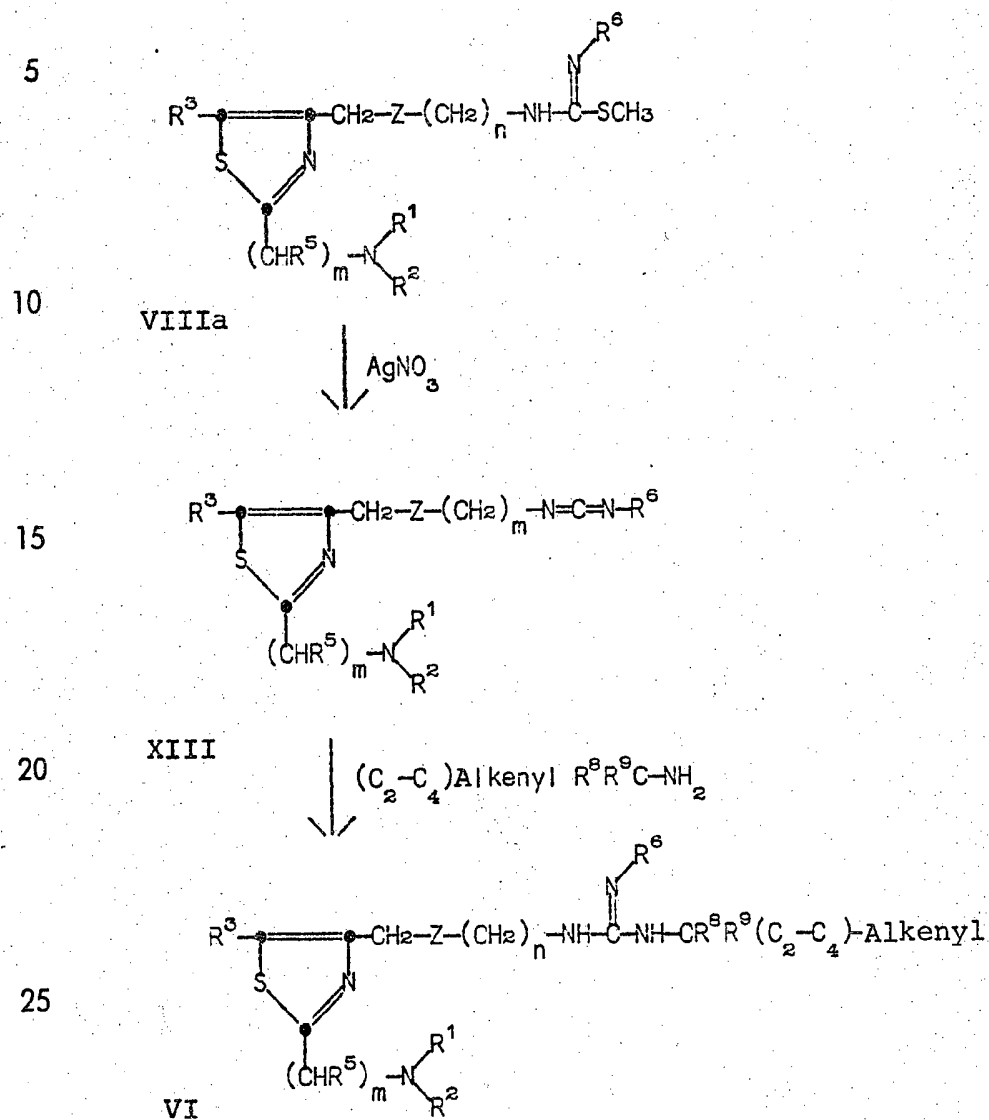
25

30

35

1

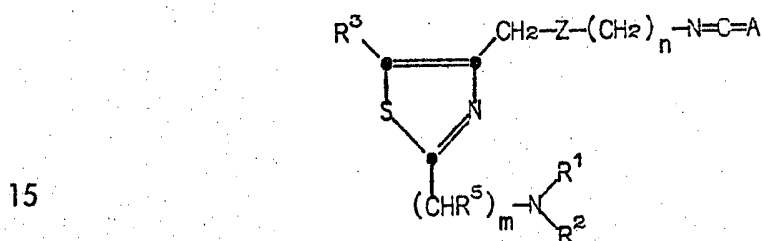
Reaktionsschema E



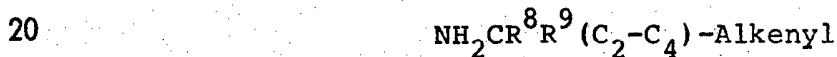
Hierin haben $R^1, R^2, R^3, R^8, R^9, Z, n$ und m die oben angegebenen Bedeutungen, während R^6 für CN, CO (C_1-C_4) -Alkyl, $CO_2(C_1-C_4)$ -Alkyl, SO_2 -Aryl oder SO_2CH_3 steht, worin Aryl für Phenyl, Halogenphenyl, (C_1-C_4) -Alkylphenyl oder (C_1-C_4) -Alkyloxyphenyl steht.

- 1 Gemäß Reaktionsschema E wird ein Isothioharnstoff VIIIA
(hergestellt nach dem Verfahren des Reaktionsschemas C
oder einem entsprechenden Verfahren) mit Silbernitrat um-
gesetzt, wodurch man ein Carbodiimid (XIII) erhält, dessen
5 Umsetzung mit einem primären Amin, nämlich mit $\text{NH}_2\text{CR}^8\text{R}^9$ -
(C_2 - C_4)-Alkenyl, zu solchen erfindungsgemäßen Verbindungen
führt, bei denen A für NCN und dergleichen steht (VI).

Im allgemeinen Fall lassen sich Verbindungen der Formel XX
10 herstellen, indem man eine Verbindung der Formel



mit einem Amin der Formel



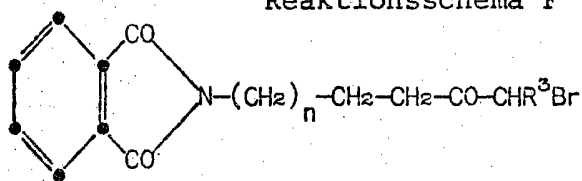
umsetzt.

Verbindungen der obigen Formel (XX), worin Z für CH_2 steht
25 und n die Zahl 1, 2 oder 3 bedeutet, können nach dem im
folgenden Reaktionsschema F beschriebenen Verfahren her-
gestellt werden.

30

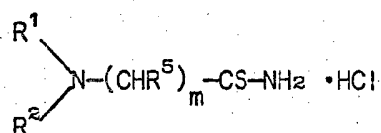
35

Reaktionsschema F

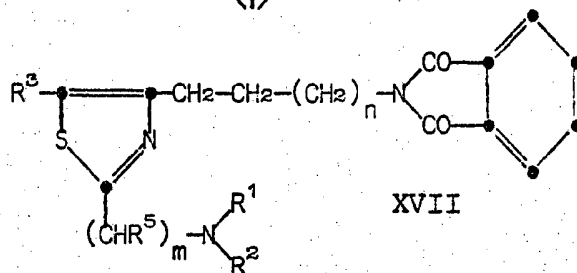


XVI

+

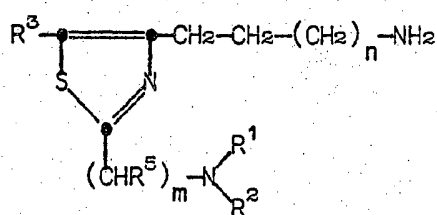


Niederes Alkanol
Hitze



XVII

Niederes Alkanol
NH2NH2 · H2O



Vc

Hierin haben R^1 , R^2 , R^3 , R^5 , n und m die bereits oben angegebenen Bedeutungen.

- 1 Gemäß Reaktionsschema F setzt man ein omega-(Phthalimido)-alkylhalogenmethylether (XVI) mit Dimethylaminothioacetamidhydrochlorid um, wodurch man ein 2-Aminoalkyl-5-gegebenenfalls-substituiertes-4-omega-(phthalimido)alkylthiazol (XVII) erhält. Die Phthalimidogruppe wird durch Hydrolyse mit Hydrazinhydrat entfernt, wodurch das 4-(omega-Aminoalkyl)thiazol (Vc) gebildet wird. Man kann auch eine alkalische Hydrolyse mit einem Alkalimetallhydroxid und eine anschließende Behandlung mit einer verdünnten Chlorwasserstoffsäure anwenden. Dieses primäre Aminprodukt (Vc) entspricht dem gemäß Reaktionsschema A gebildeten Ausgangsmaterial (Va) und läßt sich irgendeiner der in den Reaktionsschemen B bis E angegebenen Reaktionen unterziehen, um so diejenigen erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel XX zu bilden, worin Z für CH_2 steht.

- Bei obigen Reaktionsschemen wird, wie ersichtlich, die in Stellung 2 des Thiazolrings vorhandene Aminoalkylgruppe praktisch unverändert gegenüber dem jeweiligen Ausgangsmaterial (I im Reaktionsschema A) durch jede der Reaktionsstufen geführt. Gelegentlich ist auch eine Anwendung bestimmter anderer Verfahren wünschenswert, nämlich in denjenigen Fällen, worin R^1 und/oder R^2 Wasserstoff sind. Ist beispielsweise R^1 Wasserstoff und R^2 Alkyl, dann kann man eine Benzylschutzgruppe bei einem bestimmten Reaktionsschema bis zur Herstellung des Hydroxymethylderivats (IV) verwenden, und durch Abspaltung der Benzylgruppe durch katalytische Hydrierung an diesem Punkt gelangt man dann zu einer sekundären Amingruppe NHR^2 . In ähnlicher Weise kann man auch mit einer Acylschutzgruppe arbeiten, wie einer Benzoylgruppe, und diese Schutzgruppe dann durch Reduktion während der Stufe der Reduktion mit Lithiumtriethylborhydrid unter Anwendung eines Überschusses an Reduktionsmittel zu einem Alkohol abspalten. Möchte man eine primäre Alkylaminogruppe in Stellung 2 des Thiazolrings haben, dann kann man in ähnlicher Weise eine Schutzgruppe verwenden, wie beispielsweise eine Phthalimidogruppe. In einem solchen Fall wird als Ausgangsmaterial (I) eine Ver-

1 bindung verwendet, worin R^1 und R^2 zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, eine Phthalimidogruppe bilden. Diese Gruppe kann solange durch das Syntheseverfahren geführt werden, bis man sie (nach Umsetzung des
5 Ethylamins unter Bildung der Seitenkette) durch Hydrolyse, beispielsweise mit Hydrazin, entfernen möchte. Bei dem im Reaktionsschema A beschriebenen bevorzugten Syntheseverfahren sind solche Schutzgruppen für eine sekundäre Aminoalkylgruppe in Stellung 2 des Thiazolrings nicht notwendig.

10

Ein anderes Verfahren zur Herstellung von Zwischenprodukten, die sich für die Synthese von erfindungsgemäßen Verbindungen (XX) verwenden lassen, geht aus von einer Umsetzung von Dichloraceton mit einem substituierten Amino-
15 thioacetamid. Die Verwendung des dabei entstehenden 4-Chlormethylthiazols, worin nicht mehr als einer der Substituenten R^1 und R^2 für H steht, ist oben im Zusammenhang mit dem Reaktionsschema A bereits erörtert worden. Dieses Verfahren geht im einzelnen jedoch aus dem folgenden Reak-
20 tionsschema G hervor, und es eignet sich vor allem zur Herstellung solcher erfindungsgemäßer Verbindungen, worin R^1 und R^2 jeweils H sind.

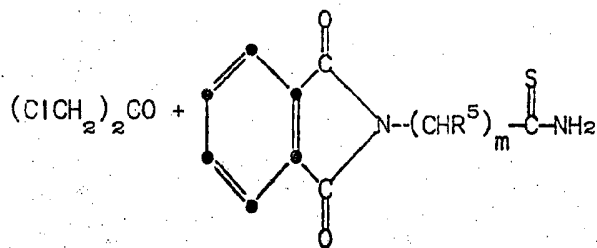
25

30

35

Reaktionsschema G

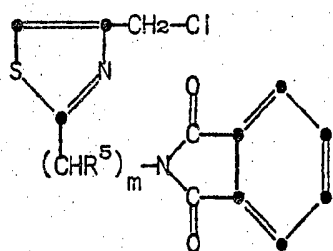
1



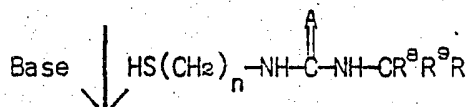
5



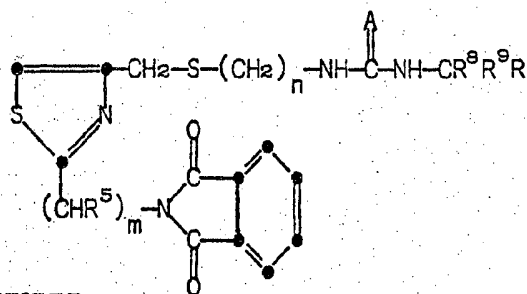
10



15

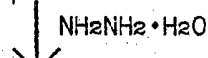


20

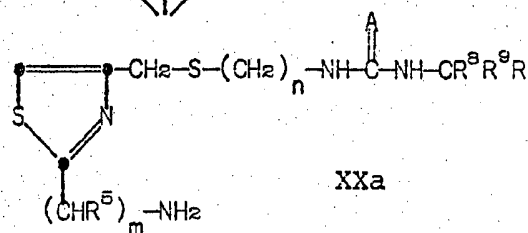


25

XVIII



30

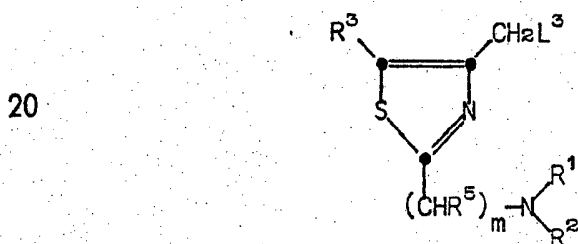


XXa

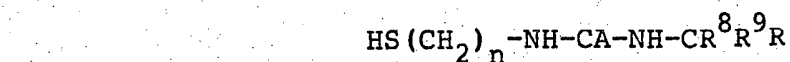
Hierin haben R , R^5 , R^8 , R^9 , A , m und n die bereits oben angegebenen Bedeutungen.

35

- 1 Das Reaktionsschema G zeigt eine Umsetzung eines 2-(Phthalimidoalkylthioacetamids) mit Dichloraceton nach dem in J. Am. Chem. Soc. 64, 90 (1942) beschriebenen Verfahren unter Bildung eines 2-(Phthalimidoalkyl)-4-chlormethylthiazols (XVIII). Durch Reaktion dieses Zwischenprodukts mit einem Cysteamin- (oder Homocysteamin)derivat, worin die Amingruppe so substituiert ist, daß ein gewünschtes endständiges Amidin gebildet wird, in Gegenwart einer Base gelangt man zu einem 2-(Phthalimido)-4-thiazolylderivat (XVIII), das durch Hydrolyse mit Hydrazin in das gewünschte 2-Aminoalkylthiazolderivat überführt werden kann (XXa, worin R^1 und R^2 für Wasserstoff stehen und A sowie R ihre ursprünglichen Bedeutungen haben).
- 15 Die Stufe 2 des Reaktionsschemas G ist ein spezielles Beispiel für ein allgemeines Verfahren, nach dem ein Salz einer Verbindung der Formel



- worin L^3 für eine leicht abspaltbare Gruppe steht, wie ein Halogen, vorzugsweise Chlor, oder einen Ester, beispielsweise Tosyloxy, Broxyloxy oder Mesyloxy, in Gegenwart von zwei Äquivalenten einer Base mit einem Thiol der Formel

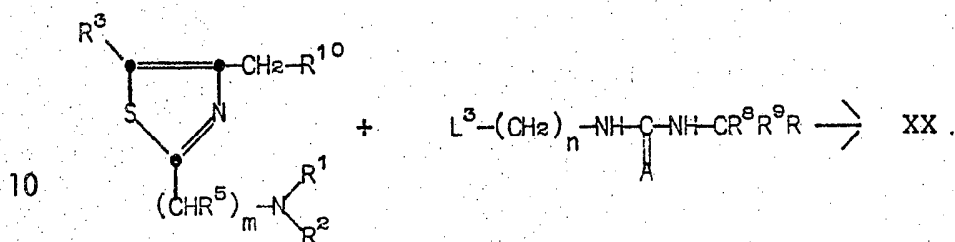


zu einer Verbindung der Formel XX umgesetzt wird.

- Das obige Reaktionsschema G zeigt ein Verfahren, bei dem eine abspaltbare Gruppe, wie Chlor, am 4-Thiazolmethylrest vorhanden ist und die Thiolgruppe beispielsweise ein 1-/2-Mercaptoethyl- (oder 3-Mercaptopropyl)aminosubstituiertes/-1-alkylamino-2-nitroethendiamin oder N-2-Mercaptoethyl- (oder 3-Mercaptopropyl)-N'-cyano-N''-alkylguanidin

1 darstellt. Wahlweise kann die abspaltbare Gruppe auch am Ethendiamin- oder Cyanoguanidinrest vorhanden sein und die Thiolgruppe als solche oder als SH-Vorläufergruppe im Di-alkylaminoalkylthiazolrest zugegen sein, wie dies aus fol-

5 gendem Reaktionsschema hervorgeht:



Hierin steht R^{10} für SH oder $\text{S}-\overset{\text{NH}}{\text{C}}-\text{NH}_2$, während R , R^1 , R^2 , R^5 , R^8 , R^9 , m , n , A und L^3 die bereits oben angegebenen

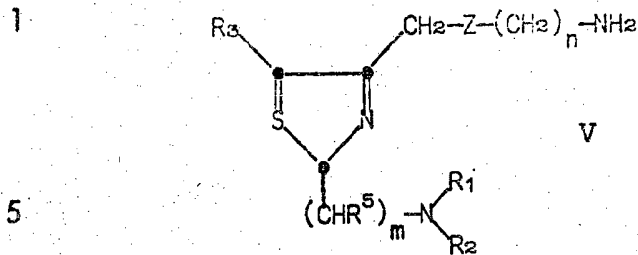
15 Bedeutungen haben. L^3 ist vorzugsweise Cl oder Br, während A vorzugsweise $\text{CH}-\text{NO}_2$ darstellt und R^{10} vorzugsweise für SH steht.

20 Ein Ausgangsmaterial für die obige Synthese kann hergestellt werden, indem man das gewünschte 4-Chlormethyl-2-aminoalkylthiazolhydrochlorid oder ein sonstiges geeignetes Salz (bezüglich seiner Herstellung wird auf die sich an das Reaktionsschema A anschließende Diskussion hinge-

25 wiesen) mit Thioharnstoff umsetzt. Das andere Ausgangsmaterial, worin A für $\text{CH}-\text{NO}_2$ steht, kann nach dem in BE-PS 886 997 beschriebenen Verfahren hergestellt werden, während sich ein Ausgangsmaterial, worin A für $\text{N}-\text{CN}$ steht, nach dem Verfahren von US-PS 4 093 621 herstellen läßt.

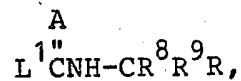
30 Die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel XX oder die pharmazeutisch unbedenklichen Salze hiervon lassen sich, wie obige Ausführungen zeigen, dadurch herstellen, daß man

35 (a) ein Amin der Formel V



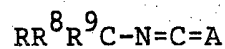
mit

10 (i) einer Verbindung der Formel



15 worin L^1 eine abspaltbare Gruppe ist, oder

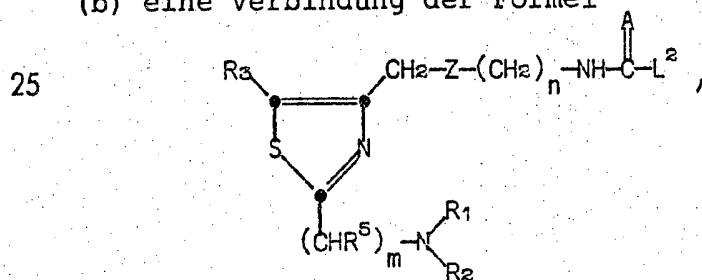
(ii) einem Reagens der Formel



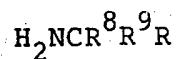
20

umsetzt,

(b) eine Verbindung der Formel



worin L^2 eine abspaltbare Gruppe ist, mit einem Amin der Formel

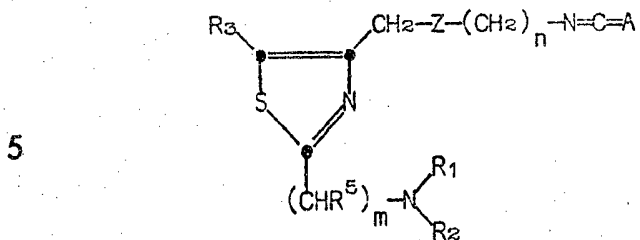


umsetzt,

35

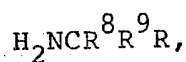
(c) eine Verbindung der Formel

1



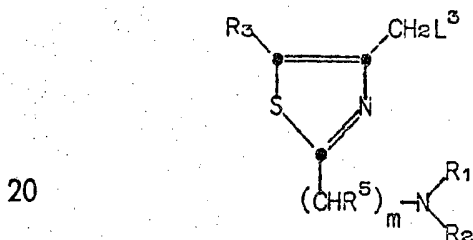
mit einem Amin der Formel

10



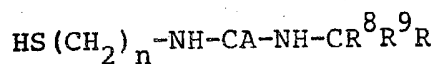
worin R für C₂-C₄-Alkenyl steht, umgesetzt oder

15 (d) ein Salz einer Verbindung der Formel



worin L³ für eine leicht abspaltbare Gruppe steht, mit einem Thiol der Formel

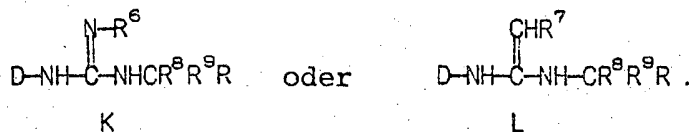
25



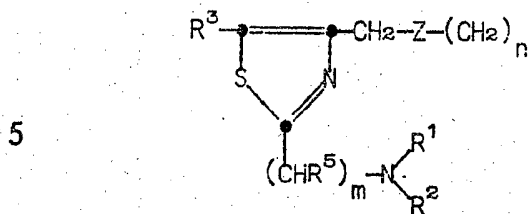
umsetzt.

30 Bei den obigen Formeln wurden die endständigen Guanidin- und Ethendiamingruppen durch die Strukturformeln K und L bezeichnet, da angenommen wird, daß es sich hierbei um die am meisten bevorzugten Strukturen handelt.

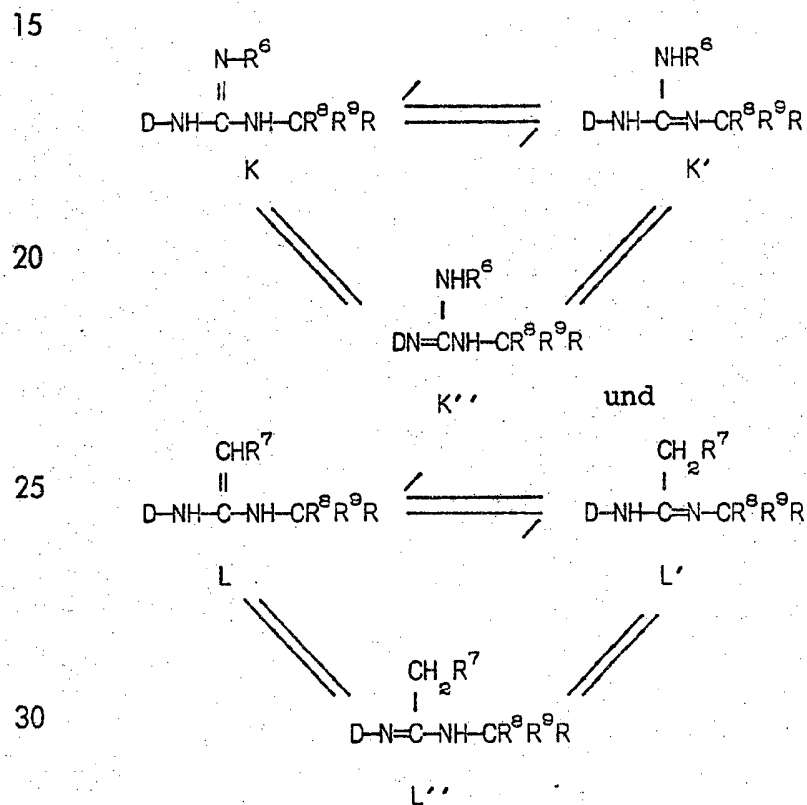
35



1 Hierin steht D für Reste der Formel



Die Strukturformeln K und L sind jedoch selbstverständlich
 10 nur eine der drei möglichen tautomeren Strukturen, und die
 anderen Strukturen entsprechen daher den folgenden Struk-
 turen K', K'', L' und L''.



- 1 Bei den obigen Formeln haben R , R^1 , R^2 , R^3 , R^5 , R^6 , R^8 , R^9 ,
z, m und n die bereits angegebenen Bedeutungen, während R^7
für NO_2 , $\text{SO}_2\text{-CH}_3$ oder $\text{SO}_2\text{-Aryl}$ steht. Solche tautomere For-
men sind selbstverständlich im Gleichgewicht vorhanden,
5 wobei in Abhängigkeit von den Substituenten R , R^6 , R^7 und
dergleichen eine Form bei einem bestimmten Substitutions-
muster stärker begünstigt sein kann. Die Angabe eines be-
stimmten Tautomers in einer Struktur erfolgt selbstver-
ständlich nur aus Einfachheitsgründen, und jede angegebene
10 Struktur soll daher alle tautomeren Formen einschließen.

15

20

25

30

35

1 Ausführungsbeispiele

Die Erfindung wird anhand der folgenden Beispiele weiter erläutert.

5

Beispiel 1

Herstellung von Ethyl-2-dimethylaminomethyl-4-thiazol-
10 carboxylat

Es wird ein Reaktionsgemisch hergestellt, das 15,5 g Dimethylaminothioacetamidhydrochlorid, 20,5 g Ethylbrompyruvat und 100 ml Ethanol enthält. Das Reaktionsgemisch
15 wird etwa 4 Stunden auf Rückflußtemperatur erhitzt, worauf man das Lösungsmittel unter Vakuum in einem Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand, der das bei obiger Reaktion gebildete Ethyl-2-dimethylaminomethyl-4-thiazolcarboxylathydrochlorid enthält, wird in einem Gemisch aus
20 Ether und Wasser gelöst. Die wässrige Schicht wird abgetrennt. Die Etherschicht wird mit einem gleichen Volumen an Wasser extrahiert und dann verworfen. Die zwei wässrigen Schichten werden vereinigt und mit Ether gewaschen. Die Etherschicht wird erneut verworfen, und die wässrige
25 Schicht wird auf eine Temperatur im Bereich von 0°C bis 5°C gekühlt. Man gibt solange festes Kaliumcarbonat zu, bis die wässrige Schicht gegenüber Lackmus basisch reagiert. Hierbei scheidet sich ein Öl aus der freien Base von Ethyl-2-dimethylaminomethyl-4-thiazolcarboxylat ab. Die ölige
30 Schicht wird mit Ether extrahiert, und der Etherextrakt wird abgetrennt und getrocknet. Sodann wird der Ether durch Verdampfen unter Vakuum entfernt. Der erhaltene Rückstand wird durch Gradientenhochdruckflüssigkeitschromatographie (Siliciumdioxid, Ethylacetat) gereinigt. Das auf
35 diese Weise erhaltene Ethyl-2-dimethylaminomethyl-4-thiazolcarboxylat hat folgende physikalische Eigenschaften:

1 Analyse

Berechnet: C 50,45; H 6,59; N 13,07; S 14,96

Gefunden: C 50,13, H 6,39, N 12,89; S 15,04.

5

Das NMR-Spektrum in CDCl_3 (TMS als interner Standard) ergibt folgende Signale (δ): 1,43 (Triplett, 3H), 2,40 (Singulett, 6H), 3,87 (Singulett, 2H), 4,47 (Quartett, 2H), 8,20 (Singulett, 1H).

10

Unter Befolgung des obigen Verfahrens erhitzt man eine Lösung aus 20,4 g Ethylbrompyruvat und 20,8 g N-Methyl-N-benzoylthioacetamid in 100 ml Ethanol etwa 4 Stunden auf Rückflußtemperatur. Das Lösungsmittel wird durch Verdampfen unter Vakuum entfernt und der erhaltene Rückstand in 65 ml 4,5n wässriger Chlorwasserstoffsäure gelöst. Die wässrige saure Schicht wird mit Ether extrahiert und der Etherextrakt verworfen. Die wässrige Schicht wird mit 11,5 g Natriumcarbonat versetzt. Das bei obiger Reaktion entstandene Ethyl-2-(methylbenzoylaminomethyl)-4-thiazolcarboxylat ist in der Lösung unlöslich. Es scheidet sich daher ab und wird in Ether extrahiert. Der Etherextrakt wird abgetrennt und getrocknet. Durch Verdampfen des Ethers gelangt man zu 20,2 g Ethyl-2-(methylbenzoylaminomethyl)-4-thiazolcarboxylat, das nach Umkristallisation aus Ethylacetat bei etwa 151,5 bis 153,5°C schmilzt.

Analyse

30 Berechnet: C 59,19; H 5,30; N 9,20;

Gefunden: C 58,98; H 5,25; N 8,90.

Das NMR-Spektrum in CDCl_3 (TMS als interner Standard) ergibt folgende Signale (δ): 1,42 (Triplett, 3H), 3,07 (Singulett, 3H), 4,41 (Quartett, 2H), 4,98 (Singulett, 2H), 7,40 (scheinbares Singulett, 5H), 8,16 (Singulett, 1H).

1 Beispiel 2

Herstellung von 2-Dimethylaminomethyl-4-thiazolmethanol

- 5 Man stellt eine Lösung von 12,5 g Ethyl-2-dimethylamino-
methyl-4-thiazolcarboxylat in etwa 35 ml wasserfreiem
Tetrahydrofuran her und kühlt diese unter einer Stickstoff-
atmosphäre auf etwa 0°C. Sodann gibt man etwa 130 ml einer
1-molaren Lösung von Lithiumtriethylborhydrid in THF
10 tropfenweise zu, wobei die Temperatur im Bereich von 0°C
bis 5°C gehalten wird. Das Reaktionsgemisch wird etwa 2
Stunden gerührt und dann mit 36 ml 6n wässriger Chlor-
wasserstoffsäure versetzt, wobei man die Temperatur im
Bereich von -3°C bis 0°C hält. Die flüchtigen Bestandteile
15 werden unter Vakuum in einem Rotationsverdampfer entfernt.
Der erhaltene Rückstand wird mit Wasser versetzt, und die
flüchtigen Bestandteile werden erneut entfernt. Der Rück-
stand wird wieder mit Wasser versetzt, und das wässrige
Gemisch wird dann mehrmals mit Ether extrahiert. Die Ether-
20 extrakte werden abgetrennt und verworfen. Die wässrige
Lösung wird dann abgekühlt und durch Zugabe von festem
Natriumcarbonat basisch gestellt. Das erhaltene alkali-
sche wässrige Gemisch wird mit Ethylacetat extrahiert.
2-Dimethylaminomethyl-4-thiazolmethanol, das in der
25 basischen Lösung unlöslich ist, scheidet sich hierbei ab
und wird mit mehreren Anteilen Ethylacetat extrahiert.
Die Ethylacetatextrakte werden vereinigt, und die ver-
einigten Extrakte mit gesättigtem wässrigem Natriumchlorid
gewaschen und dann getrocknet. Das Ethylacetat wird durch
30 Verdampfen entfernt. Der dabei erhaltene Rückstand aus
einem braunen Öl wiegt etwa 7,7 g und enthält das bei
obiger Reaktion gebildete 2-Dimethylaminomethyl-4-thiazol-
methanol, welches über folgende physikalische Eigenschaf-
ten verfügt.

35

248911 1

- 37 -

1 Analyse

Berechnet: C 48,81; H 7,02; N 15,26;

Gefunden: C 48,71; H 6,77; N 15,85.

5

Das NMR-Spektrum in CDCl_3 (TMS als interner Standard) ergibt folgende Signale (δ): 2,33 (Singulett, 6H), 3,74 (Singulett, 2H), 4,32 (Singulett, 1H), 4,72 (Singulett, 2H), 7,15 (Singulett, 1H).

10

Siedepunkt = 102°C bei 0,5 torr

Unter Anwendung des obigen Verfahrens löst man 22,5 g Ethyl-N-methyl-N-benzoyl-2-aminomethyl-4-thiazolcarboxylat in 125 ml trockenem THF unter einer Stickstoffatmosphäre. Die Lösung wird dann mit 320 ml einer 1-molaren Lösung von LiEt_3BH in THF versetzt. (Gegenüber der Mengen bei obigem Beispiel braucht man hier einen Überschuß an Borhydrid, da man sowohl die Ethylestergruppe zu einer Hydroxymethylgruppe reduzieren als auch die Benzoylgruppe als Benzylalkohol unter Bildung eines sekundären Amins entfernen muß.) Das Reaktionsgemisch wird gemäß dem obigen Verfahren durch Zersetzung mit 6n wässriger Chlorwasserstoffsäure und Wasser aufgearbeitet. Das nach Entfernen der flüchtigen Bestandteile als Rückstand verbleibende zähe Öl wird in etwas Wasser und 60 ml Ether aufgenommen. Sodann gibt man 1 ml 12n wässrige Chlorwasserstoffsäure zu, um die wässrige Phase stark sauer zu machen. Die Etherschicht wird abgetrennt, und die wässrige Schicht extrahiert man weitere 5 Mal mit gleichen Anteilen an Ether. Die Etherextrakte werden verworfen. Die Wasserschicht wird abgetrennt und das Wasser durch Verdampfen unter Vakuum entfernt. Der saure Rückstand wird (unter Kühlen) mit 50%-igem wässrigem Natriumhydroxid (6 g in 6 ml Wasser) stark basisch gestellt. Das bei der obigen Reihe von Reaktionen entstandene 2-Methylaminomethyl-4-thiazolmethanol ist in der alkalischen Schicht unlöslich und scheidet sich

- 1 daher ab. Die Verbindung wird unter Verwendung eines
kontinuierlichen Extraktors in Ethylacetat aufgenommen.
Nach Entfernen des Lösungsmittels bleiben 10,5 g eines
lohfarbenen öligen Rückstands an 2-Methylaminomethyl-4-
5 thiazolmethanol zurück. Diese Verbindung wird durch Anwen-
dung üblicher Verfahren in das Dihydrochlorid überführt.

- Wahlweise wird ein Gemisch aus 2,14 g Ethyl-2-dimethyl-
aminomethyl-4-thiazolcarboxylat und 0,38 g Natriumbor-
10 hydrid in 20 ml Isopropanol unter Rühren etwa 14 Stunden
auf Rückflußtemperatur erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird
abgekühlt, worauf man es vorsichtig zuerst mit 2 ml Wasser
und dann mit 4 ml 5n wässriger Chlorwasserstoffsäure ver-
setzt. Die flüchtigen Bestandteile werden durch Verdampfen
15 entfernt. Man setzt Methanol (10 ml) zu und erhitzt das
Gemisch etwa 1 Stunde auf Rückflußtemperatur. Das Methanol
wird durch Verdampfen entfernt, und die zurückbleibenden
Feststoffe werden auf einem Wasserbad in 10 ml Isopropanol
digeriert. Die Isopropanollösung wird durch Dekantieren
20 abgetrennt, und die Feststoffe werden mit 10 ml Isopropa-
nol reextrahiert. Die Isopropanollösungen und Extrakte
werden vereinigt, und die vereinigte Lösung wird zur Ent-
fernung von unlöslichem Material in heißem Zustand filtriert.
Das Filtrat wird abgekühlt, und der sich dabei bildende
25 kristalline Feststoff wird durch Filtrieren gewonnen. Durch
Umkristallisation des Filterkuchens aus Isopropanol gelangt
man zu 1,73 g 2-Dimethylaminomethyl-4-thiazolmethanol-
hydrochlorid mit einem Schmelzpunkt von 153 bis 154°C.

30 Analyse

Berechnet: C 40,28; H 6,28; Cl 16,99; N 13,42;

Gefunden: C 40,38; H 6,04; Cl 17,24; N 13,12.

- 35 Die durch das Verfahren dieses Beispiels gebildeten Metha-
nolverbindungen lassen sich ohne weiteres in die entspre-
chenden Thiazolmethylchloride überführen, wozu man wie
folgt vorgeht:

- 1 Man stellt eine Suspension her aus 1,05 g 2-Dimethylaminomethyl-4-thiazolmethanolhydrochlorid und 15 ml Chloroform. Man gibt Thionylchlorid (2,50 g) zu und rührt das erhaltene Gemisch etwa 2,5 Stunden bei Rückflußtemperatur.
- 5 Eventuell vorhandene flüchtige Bestandteile unter Einschluß von überschüssigem Thionylchlorid werden durch Verdampfen entfernt. Der Rückstand wird in Chloroform suspendiert und das Chloroform durch Verdampfen entfernt. Der Rückstand wird dann aus einem Lösungsmittelgemisch aus Methanol und
- 10 Ethylacetat umkristallisiert, wodurch man zu 2-Dimethylaminomethyl-4-thiazolylmethylchloridhydrochlorid mit einem Schmelzpunkt von 136 bis 138°C gelangt.

Analyse

15

Berechnet: C 37,01; H 5,32; Cl 31,21; N 12,33;

Gefunden: C 37,13; H 5,06; Cl 31,41; N 12,36.

20 Beispiel 3

Herstellung von 2-(2-Dimethylaminomethyl-4-thiazolylmethylthio)ethylamin

- 25 Man stellt ein Reaktionsgemisch her aus 18,8 g 2-Dimethylaminomethyl-4-thiazolmethanol, 12,8 g 2-Aminoethanthiolhydrochlorid (Cysteaminhydrochlorid) und 160 ml 48%-iger wässriger Bromwasserstoffsäure. Das Reaktionsgemisch wird etwa 11 Stunden bei etwa 100°C gerührt. Die flüchtigen
- 30 Bestandteile werden unter Vakuum in einem Rotationsverdampfer entfernt. Man gibt Wasser zu und entfernt die flüchtigen Bestandteile erneut durch Verdampfen. Der erhaltene Feststoff aus dem bei obiger Reaktion gebildeten
- 35 2-(2-Dimethylaminomethyl-4-thiazolylmethylthio)ethylamintrihydrobromid wird in Ethanol gelöst. Das Ethanol wird verdampft und der erhaltene Rückstand erneut in Ethanol gelöst. Durch Verdampfen des Ethanols gelangt man zu einem hygroskopischen Rückstand, der aus einem Lösungsmittel-

- 1 gemisch aus Methanol und Ethylacetat umkristallisiert wird.
Das auf diese Weise hergestellte 2-(2-Dimethylaminomethyl-
4-thiazolylmethylthio)ethylamintrihydrobromid zeigt folgen-
de physikalische Eigenschaften:

5

Analyse

Berechnet: C 22,80; H 4,25; Br 50,56; N 8,86; S 13,53;

Gefunden: C 23,02; H 4,31; Br 50,64; N 8,80; S 13,60.

10

Das NMR-Spektrum in DMSO_{d6} (TMS als interner Standard)
ergibt folgende Signale (δ): 2,55 bis 3,2 (Multiplett, 4H),
2,84 (Singulett, 6H), 3,92 (Singulett, 2H), 4,74 (Singulett,
2H), 7,2 bis 7,7 (breit, 1H), 7,94 (Singulett, 1H), 7,92

15 (breit, 3H), 10,22 (breit, 1H).

Das obige primäre Amin kann nach einem anderen Verfahren
durch Verschmelzung eines Säueradditionssalzes von
2-Dialkylaminoalkyl-4-thiazolylmethylchlorid mit einem
20 Säureadditionssalz von Cysteamin (oder Homocysteamin)
hergestellt werden. Dieses andere Verfahren wird im
folgenden erläutert.

25

- Man vermischt 2-Dimethylaminomethyl-4-thiazolylmethyl-
chloridhydrochlorid (1,92 g) und Cysteaminhydrochlorid
(0,96 g) innig miteinander und erhitzt das Gemisch lang-
30 sam unter wasserfreien Bedingungen über eine Zeitdauer von
1 Stunde auf etwa 100°C. Das Reaktionsgemisch wird dann
über eine Dauer von 6 Stunden auf 104 bis 110°C erhitzt,
und zu diesem Zeitpunkt ist die Umsetzung aufgrund einer
dünnschichtchromatographischen Untersuchung [Silicium-
35 dioxid - 95:5, Ethanol - NH₄OH (Dichte = 0,88)] beendet.
Das Reaktionsgemisch wird abgekühlt und die abgekühlte
Schmelze in einer minimalen Menge Wasser gelöst. Die
Lösung wird in einen Rotationsverdampfer übertragen und

- 1 das Wasser entfernt. Der erhaltene Rückstand verfestigt sich, und der Feststoff wird aus einem Lösungsmittelgemisch aus Methanol und Ethylacetat umkristallisiert. Die auf diese Weise hergestellten hygroskopischen Kristalle von 2-(2-Dimethylaminomethyl-4-thiazolylmethylthio)-ethylamintrihydrochlorid schmelzen bei etwa 165 bis 172°C unter Entwicklung von HCl.

Analyse

10

Berechnet: C 31,72; H 5,91; Cl 31,21; N 12,33; S 18,82;

Gefunden: C 31,63; H 6,15; Cl 31,34; N 12,62; S 18,63.

15

Unter Anwendung des obigen Verfahrens rührt man (10,1 mmol 2-(Methylaminomethyl)-4-thiazolmethanoldihydrochlorid, 1,15 g Cysteaminhydrochlorid und 15 ml 48%-ige wässrige Bromwasserstoffsäure etwa 7,5 Stunden bei etwa 100°C.

20

Wasser und Bromwasserstoffsäure werden in einem Rotationsverdampfer entfernt, worauf man den dabei erhaltenen und bei obiger Reaktion gebildeten Rückstand aus 2-(2-Methylaminomethyl-4-thiazolylmethylthio)ethylamintrihydrobromid in Wasser löst und das Wasser durch Verdampfen entfernt.

25

Der Rückstand wird erneut in Wasser aufgenommen und das Wasser durch Verdampfen entfernt. Der Rückstand wird dann in einem kleinen Volumen Wasser gelöst und mit einer Lösung von 5,5 g Kaliumcarbonat in 15 ml Wasser versetzt. Die erhaltene alkalische Lösung wird zur Trockne eingedampft.

30

Der erhaltene Rückstand aus der freien Base von 2-(2-Methylaminomethyl-4-thiazolylmethylthio)ethylamin wird in Ethanol aufgeschlämmt und das Ethanol abgetrennt und durch Verdampfen entfernt. Der Rückstand wird zweimal in Iso-

35

propanol aufgeschlämmt. Der Rückstand wird dann mehrmals mit siedendem Isopropanol extrahiert, und die Isopropanol-extrakte werden vereinigt und filtriert. Durch Entfernen des Isopropanols gelangt man zu einem gelben Öl. Das gelbe Öl wird in Chloroform gelöst und die Chloroformlösung filtriert. Durch Verdampfen des Chloroforms vom Filtrat

1 gelangt man zu 1,59 g eines gelben Öls aus 2-(2-Methylaminomethyl-4-thiazolylmethylthio)ethylamin. Diese Verbindung weist folgende physikalische Eigenschaften auf:

5 Das NMR-Spektrum in CDCl_3 (TMS als interner Standard) ergibt folgende Signale (6): 1,53 (überlappende Singulets, 3H), 2,53 (Singulett, 3H), 2,62 (Triplett, 2H), 2,86 (Triplett, 2H), 3,81 (Singulett, 2H), 4,04 (Singulett, 2H), 7,04 (Singulett, 1H).

10

Beispiel 4

Herstellung von N-2-Propinyl-N'-2-(2-dimethylaminomethyl-4-thiazolylmethylthio)ethyl-N''-cyanoguanidin

Man stellt eine Lösung her aus 3,07 g Dimethylcyanodithioimidocarbonat und 35 ml Ethanol. Eine zweite Lösung aus 4,62 g 2-(2-Dimethylaminomethyl-4-thiazolylmethylthio)-ethylamin in 50 ml Ethanol wird tropfenweise unter Rühren über eine Zeitdauer von etwa 1,5 Stunden zur ersten Lösung gegeben. Das erhaltene Reaktionsgemisch wird weitere 20 Stunden gerührt, worauf man die flüchtigen Bestandteile in einem Rotationsverdampfer entfernt. Durch Chromatographieren des Rückstands über Siliciumdioxid mittels Gradientenelution unter Verwendung von Ethylacetat, das zunehmend höhere Mengen an Methanol enthält, als Eluiermittel, gelangt man zu Fraktionen, die das bei der obigen Reaktion gebildete Methyl-N-2-(2-dimethylaminomethyl-4-thiazolylmethylthio)-ethyl-N'-cyanocarbamidothioat enthalten. Diese Fraktionen werden vereinigt, und von den vereinigten Fraktionen wird das Lösungsmittel in einem Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wiegt 4,8 g und schmilzt nach Umkristallisation aus Tetrachlorkohlenstoff bei etwa 75 bis 77°C.

35

1 Analyse

Berechnet: C 43,74; H 5,81; N 21,25; S 29,19;

Gefunden: C 43,46; H 5,71; N 20,98; S 29,15.

5

Man löst 1,32 g des obigen Thioesters und 1,98 g redestil-
liertes Propargylamin in 6 ml wasserfreiem Methanol und
rührt die Lösung unter einem positiven Stickstoffdruck 5
Stunden bei Rückflußtemperatur, worauf man ein weiteres

- 10 Gramm Propargylamin zusetzt und das Reaktionsgemisch wei-
tere 6 Stunden auf Rückflußtemperatur hält. Hierauf ent-
fernt man das Lösungsmittel und das überschüssige Amin
durch Verdampfen in einem Rotationsverdampfer. Der Rück-
stand wird durch Gradientenelutionshochdruckflüssigkeits-
15 chromatographie (Siliciumdioxid, Ethylacetat - Methanol)
gereinigt. Die Fraktionen, die aufgrund einer dünnschicht-
chromatographischen Analyse das bei obiger Reaktion gebil-
dete N-2-Propinyl-N'-2-(2-dimethylaminomethyl-4-thiazolyl-
methylthio)ethyl-N''-cyanoguanidin enthalten, werden ver-
20 einigt und ergeben nach Verdampfen des Lösungsmittels 0,96
g eines glasartigen Rückstands.

$R_f = 0,33$ (Siliciumdioxid, 5:95 NH_4OH -Ethanol)

Massenspektrum $m/e = 337$

25

Das NMR-Spektrum in CDCl_3 (TMS als interner Standard) zeigt
folgende Signale (δ): 2,33 (Singulett, 6H), 2,28 (Multiplett,
1H), 2,73 (Triplett, 2H), 3,43 (Doublett von Triplets,
2H), 3,72 (Singulett, 2H), 3,80 (Singulett, 2H), 4,0
30 (Multiplett, 2H), 6,36 (Multiplett, 1H), 6,63 (Multiplett,
1H), 7,01 (Singulett, 1H).

35

- 1 Unter Anwendung des obigen Verfahrens, jedoch Ersatz von Propargylamin durch Allylamin bei der Reaktion mit N-2-(2-Dimethylaminomethyl-4-thiazolylmethylthio)ethyl-N'-cyanocarbamidthioat stellt man N-Allyl-N'-2-(2-dimethylaminomethyl-4-thiazolylmethylthio)ethyl-N''-cyanoguanidin her. Die Ausbeute beträgt 0,28 g aus 600 mg Thioester.

Analyse für $C_{13}H_{22}N_6S_2$

- 10 Berechnet: C 51,82; H 6,83; N 21,58;
Gefunden: C 51,81; H 6,57; N 21,28.

- Das NMR-Spektrum in $CDCl_3$ (TMS als interner Standard) ergibt folgende Signale (δ): 2,36 (Singulett, 6H), 2,73 (Triplett, 2H), 3,45 (Doublett von Triplets, 2H), 3,75 (Singulett, 2H), 3,82 (Singulett, 2H), 3,95 (Multiplett, 2H), 5,32 (Multiplett, 2H), 5,92 (Triplett, 1H), 6,11 (Triplett, 1H), 5,61 bis 6,1 (Multiplett, 1H), 7,10 (Singulett, 1H).

20

Beispiel 5

- Herstellung von N-2-Propinyl-N'-2-(2-dimethylaminomethyl-4-thiazolylmethylthio)ethyl-2-nitro-1,1-ethendiamin

- Eine Menge an 2-(2-Dimethylaminomethyl-4-thiazolylmethylthio)ethylamintrihydrobromid, das aus 50 g 2-Dimethylaminomethyl-4-thiazolylmethanol nach dem Verfahren von Beispiel 3 hergestellt worden ist, löst man in 150 ml Wasser. Sodann gibt man vorsichtig eine Lösung von 125 g Kaliumcarbonat und 150 ml Wasser zu. Das Wasser wird durch Verdampfen unter Vakuum entfernt. Der erhaltene alkalische Rückstand wird mit Ethanol und Isopropanol behandelt, und die Alkanole werden davon durch Verdampfen entfernt. Der erhaltene Rückstand wird mehrmals mit heißem Isopropanol extrahiert, und die Isopropanolextrakte werden zur Entfernung anorganischer Salze filtriert. Durch Verdampfen

- 1 des Lösungsmittels vom Filtrat gelangt man zu einem Rück-
stand, und dieser Rückstand wird in Chloroform gelöst und
die Lösung filtriert. Das Chloroform wird vom Filtrat in
einem Rotationsverdampfer entfernt. Der erhaltene Rück-
5 stand enthält die freie Base von 2-(2-Dimethylaminomethyl-
4-thiazolylmethylthio)ethylamin. 1,16 g der freien Base
löst man bei 48°C in 8 ml Wasser. Diese Lösung wird unter
Rühren zu einer Suspension von 0,82 g N-(2-Propinyl)amino-
1-methylthio-2-nitroethylenamin gegeben (hergestellt nach
10 dem Verfahren von US-PS 4 203 909). Nach beendeter Zugabe
wird das Gemisch noch etwa 2,75 Stunden bei 48°C gerührt.
Das wässrige Reaktionsgemisch wird mit Ethylacetat extra-
hiert. Das Ethylacetat wird durch Verdampfen vom Extrakt
abgetrennt und der Rückstand einer Hochdruckflüssigkeits-
15 chromatographie (Siliciumdioxid, 1%-iges ethanolisches
NH₄OH) unterzogen. Die aufgrund einer dünnschichtchroma-
tographischen Untersuchung geeigneten Fraktionen werden
vereinigt und durch Verdampfen vom Lösungsmittel befreit.
Der erhaltene Rückstand wird aus Ethylacetat umkristalli-
20 siert, wodurch man zu N-2-Propinyl-N'-2-(2-dimethylamino-
methyl-4-thiazolylmethylthioethyl-2-nitro-1,1-ethendiamin
mit einem Schmelzpunkt von etwa 90 bis 92°C gelangt.

Analyse

25

Berechnet: C 47,30; H 5,95; N 15,70; O 9,00;

Gefunden: C 47,57; H 5,69; N 15,77; O 9,27.

30

Beispiel 6

Herstellung von N-(2-Propinyl)-N'-2-[2-(4-morpholinomethyl)-
4-thiazolylmethylthio]ethyl-2-nitro-1,1-ethendiamin

35

Unter Anwendung des in Beispiel 1 beschriebenen Verfahrens
kondensiert man 4-Morpholinothioacetamidhydrochlorid mit
Ethylbrompyruvat, wodurch man zu Ethyl-2-(4-morpholino-
methyl)-4-thiazolcarboxylat gelangt, das nach

- 1 Umkristallisation aus einem Lösungsmittelgemisch aus Methylenchlorid und Ethylacetat bei 129 bis 130°C schmilzt.

5 Analyse

Berechnet: C 51,54; H 6,29; N 10,93;

Gefunden: C 51,36; H 6,05; N 10,88.

- 10 Unter Anwendung des Verfahrens von Beispiel 2 reduziert man den obigen Ester zum entsprechenden Thiazolmethanol, nämlich zu 2-(4-Morpholinomethyl)-4-thiazolmethanol, das ein NMR-Spektrum in CDCl_3 (TMS als interner Standard) mit folgenden Signalen (δ) aufweist: 2,55 (Multipllett, 4H),
15 3,35 bis 3,90 (Singulett plus Multipllett, 6H), 4,70 (3H), 7,13 (Singulett, 1H).

- Durch Umsetzung des Thiazolmethanols mit Cysteaminhydrochlorid nach dem Verfahren von Beispiel 3 gelangt man zu
20 2-[2-(4-Morpholinomethyl)-4-thiazolylmethylthio]ethylamin, das folgende physikalische Eigenschaften aufweist:

- Das NMR-Spektrum in CDCl_3 (TMS als interner Standard) ergibt folgende Signale (δ): 1,83 (Singulett, 2H), 2,3
25 bis 3,1 (Multipllett, 8H), 3,4 bis 3,9 (Multipllett plus Singulett, 8H), 7,03 (Singulett, 1H).

- Unter Anwendung des Verfahrens von Beispiel 5 kann man das
30 2-[2-(4-Morpholinomethyl)-4-thiazolylmethylthio]ethylamin mit N-(2-Propinyl)-1-methylthio-2-nitroethylenamin umsetzen, wodurch man zu N-(2-Propinyl)-N'-2-[2-(4-morpholinomethyl)-4-thiazolylmethylthio]ethyl-2-nitro-1,1-ethendi-amin gelangt.

1 Beispiel 7

Herstellung von N-Allyl-N'-2-[2-(1-pyrrolidinomethyl)-4-thiazolylmethylthio]ethyl-2-nitro-1,1-ethendiamin

5

Unter Anwendung der gleichen Reaktionsfolge wie bei Beispiel 6 und ausgehend von 1-Pyrrolidinomethylthioacetamidhydrochlorid stellt man folgende Zwischenprodukte her:

10 Ethyl-2-(1-pyrrolidino)-4-thiazolcarboxylat

Diese Verbindung schmilzt nach Umkristallisation aus einem Lösungsmittelgemisch aus Toluol und Ethylacetat bei 81 bis 81,5°C.

15

Das NMR-Spektrum in CDCl_3 (TMS als interner Standard) ergibt folgende Signale (δ): 1,40 (Triplett, 3H), 1,82 (Multiplett, 4H), 2,70 (Multiplett, 4H), 4,02 (Singulett, 2H), 4,45 (Quartett, 2H), 8,17 (Singulett, 1H).

20

2-(1-Pyrrolidinomethyl)-4-thiazolmethanol

Das NMR-Spektrum in CDCl_3 (TMS als interner Standard) ergibt folgende Signale (δ): 1,77 (Multiplett, 4H), 2,65 (Multiplett, 4H), 3,92 (Singulett, 2H), 4,73 (Singulett, 3H), 7,15 (Singulett, 1H).

25

2-[2-(1-Pyrrolidinomethyl)-4-thiazolylmethylthio]ethylamin-trihydrobromid

30

Diese Verbindung wird aus Isopropanol umkristallisiert.

35

Das aus obigem Hydrobromid erhaltene Ethylamin kann mit N-Allyl-1-methylthio-2-nitroethylenamin umgesetzt werden, wodurch man zu N-Allyl-N'-2-[2-(1-pyrrolidinomethyl)-4-thiazolylmethylthio]ethyl-2-nitro-1,1-ethendiamin gelangt.

1 Beispiel 8

Herstellung von N-(2-Propinyl)-N'-2-[2-(1-piperidino-
methyl)-4-thiazolylmethylthio]ethyl-2-nitro-1,1-ethen-
5 thiamin

Unter Anwendung der Reaktionsfolge von Beispiel 6 stellt
man ausgehend von 1-Piperidinothioacetamidhydrochlorid
folgende Zwischenprodukte her:

10

Ethyl-2-(1-piperidinomethyl)-4-thiazolcarboxylat

Diese Verbindung schmilzt bei 95 bis 97°C.

15

Das NMR-Spektrum in CDCl_3 (TMS als interner Standard)
ergibt folgende Signale (δ): 1,40 (Triplett, 3H), 1,53
(Multiplett, 6H), 2,53 (Multiplett, 4H), 3,85 (Singulett,
2H), 4,45 (Quartett, 2H), 8,20 (Singulett, 1H).

20

2-(1-Piperidinomethyl)-4-thiazolmethanol

Das NMR-Spektrum in CDCl_3 (TMS als interner Standard)
ergibt folgende Signale (δ): 1,53 (Multiplett, 6H), 2,47
(Multiplett, 4H), 3,77 (Singulett, 2H), 4,77 (Singulett,
25 >3H), 7,13 (Singulett, 1H).

2-[2-(1-Piperidinomethyl)-4-thiazolylmethylthio]ethylamin-
trihydrobromid

30

Diese Verbindung wird aus Isopropanol umkristallisiert.

Das NMR-Spektrum in DMSO-d_6 (TMS als interner Standard)
ergibt folgende Signale (δ): 1,77 (Multiplett, 6H), 2,6
bis 3,8 (8H, Multipletts), 3,97 (Singulett, 2H), 4,80
35 (Singulett, 2H), 7,80 (Singulett, 1H), 8,12 (breit, 3H).

Das aus obigem Salz erhaltene primäre Amin kann nach dem
Verfahren von Beispiel 6 mit N-(2-Propinyl)-1-methylthio-

- 1 2-nitroethylenamin umgesetzt werden, wodurch man zu N-(2-Propinyl)-N'-2-[2-(1-piperidinomethyl)-4-thiazolylmethylthio]ethyl-2-nitro-1,1-ethendiamin gelangt.

5

Beispiel 9

Herstellung von N-(2-Propinyl)-N'-2-[2-(methylethylaminoethyl)-4-thiazolylmethylthio]ethyl-2-nitro-1,1-ethendiamin

10

Unter Anwendung der Reaktionsfolge von Beispiel 6 stellt man durch Umsetzung von N-Methyl-N-ethylaminothioacetamidhydrochlorid und Ethylbrompyruvat folgende Zwischenprodukte her:

15

Ethyl-2-(methylethylaminomethyl)-4-thiazolcarboxylat

Bei dieser Verbindung handelt es sich um ein nichtkristallisierbares Öl.

20

2-(Methylethylaminmethyl)-4-thiazolmethanol

Diese Verbindung zeigt ein NMR-Spektrum in CDCl_3 (TMS als interner Standard) mit folgenden Signalen (δ):

- 25 1,10 (Triplett, 3H), 2,33 (Singulett, 3H), 2,53 (Quartett, 2H), 3,80 (Singulett, 2H), 4,73 (Singulett, 2H), 5,30 (Singulett, 1H), 7,20 (Singulett, 1H).

2-[2-(Methylethylaminomethyl)-4-thiazolylmethylthio]ethyl-amin

30

Diese Verbindung zeigt ein NMR-Spektrum in CDCl_3 (TMS als interner Standard) mit folgenden Signalen (δ):

- 35 1,08 (Triplett, 3H), 1,57 (Singulett, 2H), 2,33 (Singulett, 3H), 2,2 bis 3,0 (Multipletts, 6H), 3,78 (scheinbares Singulett, 4H), 7,03 (Singulett, 1H).

- 1 Das obige primäre Amin kann mit N-(2-Propinyl)-1-methylthio-2-nitroethylenamin umgesetzt werden, wodurch man zu N-(2-Propinyl)-N'-2-[2-(methylethylaminomethyl)-4-thiazolylmethylthio]ethyl-2-nitro-1,1-ethendiamin gelangt.

5

Beispiel 10

- Herstellung von N-3-(2-Dimethylaminomethyl-4-thiazolyl-
10 methylthio)propyl-N'-allyl-2-nitro-1,1-ethendiamin

- Unter Anwendung des Verfahrens von Beispiel 3 erhitzt man 10 g 2-Dimethylaminomethyl-4-thiazolylmethanol, 9,2 g Homocysteaminhydrobromid (3-Aminopropanthiolhydrobromid)
15 und 100 ml 48%-ige wässrige Bromwasserstoffsäure etwa 6 Stunden auf Rückflußtemperatur. Die flüchtigen Bestandteile werden durch Verdampfen entfernt, und der kristalline Rückstand wird mit Isopropanol behandelt. Das Isopropanol wird dekantiert. Dieses Verfahren wird mehrmals
20 wiederholt. Das kristalline Produkt wird schließlich abfiltriert, wodurch man zu 7,0 g 3-(2-Dimethylaminomethyl-4-thiazolylmethylthio)propylamintrihydrobromid mit einem Schmelzpunkt von 179 bis 181°C (hygroskopisch) gelangt.

25 Analyse

Berechnet: C 24,61; H 4,54; Br 49,11; N 8,61;
Gefunden: C 24,46; H 4,34; Br 49,31; N 8,38.

- 30 Unter Anwendung des Verfahrens von Beispiel 5 kann man das obige Thiazolylmethylthiopropylamin mit 1-Allylamino-1-methylthio-2-nitroethylen umsetzen, wodurch man zu N-3-(2-Dimethylaminomethyl-4-thiazolylmethylthio)propyl-N'-allyl-2-nitro-1,1-ethendiamin gelangt.

35

1 Beispiel 11

Herstellung von N-2-(2-Dimethylaminomethyl-4-thiazolyl-methylthio)ethyl-N'-propinyl-N''-methylsulfonylguanidin

5

Eine Lösung aus 755 mg Dimethylmethansulfonylimidodithiocarbonat und 975 mg 2-(2-Dimethylaminomethyl-4-thiazolyl-methylthio)ethylamin in 14 ml Ethanol wird etwa 18 Stunden bei Umgebungstemperatur gerührt. Die flüchtigen Bestand-
10 teile werden durch Verdampfen unter Vakuum entfernt, wodurch man zu einem glasartigen Rückstand an Methyl-N-2-(2-dimethylaminomethyl-4-thiazolylmethylthio)ethyl-N'-methansulfonylcarbamidothioat mit folgenden physikalischen Eigenschaften gelangt:

15

Massenspektrum $m/e = 383$ ($p + 1$)

$R_f = 0,62$ (Siliciumdioxid, 5:95, NH_4OH :Ethanol)

Der glasartige Rückstand wird in 6 ml Methanol gelöst. Man
20 gibt 2 g Propargylamin zu und rührt die Lösung unter Rückflußtemperatur und Stickstoffatmosphäre etwa 5 Stunden.

Man gibt ein weiteres Gramm Propargylamin zu und erhitzt die Lösung weitere 2 Stunden auf Rückflußtemperatur.

Lösungsmittel und überschüssiges Amin werden durch Ver-
25 dampfen entfernt. Der erhaltene Rückstand aus N-2-(2-Dimethylaminomethyl-4-thiazolylmethylthio)ethyl-N'-propinyl-N''-methylsulfonylguanidin wird durch Hochleistungsflüssigkeitschromatographie unter Anwendung einer Gradientenelutionstechnik (Ethylacetat, Ethanol) gereinigt. Die das
30 gewünschte Produkt enthaltenden Fraktionen werden vereinigt und zur Entfernung des Lösungsmittels unter Vakuum eingedampft. Auf diese Weise gelangt man zu 200 mg N-2-(2-Dimethylaminomethyl-4-thiazolylmethylthio)ethyl-N'-propinyl-N''-methylsulfonylguanidin in Form einer glasartigen Masse
35 mit folgenden physikalischen Eigenschaften:

248911 1

- 52 -

1 Massenspektrum $m/e = 390$ ($p + 1$)

Das NMR-Spektrum in $CDCl_3$ (TMS) zeigt folgende Maxima (δ):

2,33 (Singulett, 6H), 2,35 (Multipllett, 1H), 2,70 (Triplet, 2H), 2,90 (Singulett, 2H), 2,95 (Singulett, 1H), 3,40

5 (Doublett von Triplets, 2H), 3,70 (Singulett, 2H), 3,78 (Singulett, 2H), 3,98 (Multipllett, 2H), 6 bis 7 (breit, 2H), 7,05 (Singulett, 1H).

In ähnlicher Weise stellt man auch folgende Verbindung

10 her:

N-(3-Methyl-2-propinyl)-N'-2-(2-dimethylaminomethyl-4-thiazolylmethylthio)ethyl-2-nitro-1,1-ethendiamin

15

Beispiel 12

Herstellung von N-Methallyl-N'-2-[2-(3-dimethylamino)-propyl-4-thiazolylmethylthio]ethyl-2-nitro-1,1-ethendiamin

20

Ausgehend von 95,2 g 4-Dimethylaminobutyronitril, 134,3 g Pyridin, 257,6 g Triethylamin und 113 g H_2S stellt man ein Reaktionsgemisch her. Das Reaktionsgemisch wird in einen Autoklav gegeben und der Autoklav etwa 16 Stunden

25

bei $55^\circ C$ geschüttelt. Das Reaktionsgemisch wird dann aus dem Autoklav entnommen und zur Entfernung der flüchtigen Bestandteile unter Vakuum eingedampft. Der erhaltene Rück-

30

stand aus dem bei obiger Reaktion gebildeten 4-Dimethylaminothiobutyramid wird in etwa 1,5 l siedendem Ethylacetat digeriert. Das so gebildete Gemisch wird durch Cellulose (Hyflosupercel) filtriert. Das Filtrat wird bis zum Auftreten von Kristallen eingeengt. Die Kristalle werden durch Filtrieren abgetrennt und die abgetrennten

35

Kristalle mit Ethylacetat gewaschen. Auf diese Weise gelangt man zu 60 g 4-Dimethylaminothiobutyramid mit einem Schmelzpunkt von etwa $77^\circ C$.

1 Analyse

Berechnet: C 49,27; H 9,65; N 19,15;

Gefunden: C 49,07; H 9,59; N 18,99.

5

- Man stellt eine Suspension her aus 14,6 g 4-Dimethylamino-thiobutyramid in 50 ml Ethanol. Die Suspension wird gekühlt. Man gibt eine kalte Lösung von 3,65 g wasserfreiem Chlorwasserstoff in 50 ml wasserfreiem Ethanol und dann 10 21,5 g Ethylbrompyruvat zu. Das erhaltene Reaktionsgemisch wird etwa 1 Stunde bei Umgebungstemperatur gerührt und dann weitere 2,25 Stunden auf Rückflußtemperatur erhitzt. Die flüchtigen Bestandteile werden durch Verdampfen unter Vakuum entfernt, und der erhaltene Rückstand wird in 15 einem Gemisch aus Wasser und Diethylether aufgenommen. Die wässrige Schicht wird abgetrennt und die abgetrennte Schicht mit mehreren gleichen Teilmengen an Ether extrahiert. Die wässrige Lösung wird erneut abgekühlt und dann durch Zugabe von festem Natriumbicarbonat und Natrium- 20 carbonat basisch gestellt (pH = 10). Ethyl-2-(3-dimethylamino)propyl-4-thiazolcarboxylat, das in der alkalischen wässrigen Lösung unlöslich ist, scheidet sich ab und wird in Ether extrahiert. Die Etherextrakte werden vereinigt und getrocknet, worauf man davon den Ether durch Ver- 25 dampfen unter Vakuum entfernt. Auf diese Weise gelangt man zu 21 g des Esters in Form eines Öls. Die Verbindung hat folgende physikalische Eigenschaften:

- Dünnschichtchromatographie (Siliciumdioxid, 95:5, 30 Lösungsmittelsystem aus Ethanol und Ammoniak): $R_f = 0,43$. NMR-Spektrum ($CDCl_3$ -TMS) δ : 1,46 (Triplett, 3H), 2,27 (Singulett, 6H), 1,8 bis 2,6 (Multiplett, etwa 4H), 3,24 (Triplett, 2H), 4,43 (Quartett, 2H), 8,04 (Singulett, 1H).

35

- Unter Anwendung des Verfahrens von Beispiel 2 reduziert man Ethyl-2-(3-dimethylamino)propyl-4-thiazolcarboxylat mit Lithiumtriethylborhydrid, wodurch man zu 2-(3-Dimethylamino)propyl-4-thiazolmethanol in Form eines Öls gelangt.

- 1 Diese Verbindung hat folgende physikalische Eigenschaften:

Dünnschichtchromatographie: $R_f = 0,42$ (Silicumdioxid, 95:5 Lösungsmittelsystem aus Ethanol und Ammoniumhydroxid).

- 5 NMR-Spektrum (CDCl_3 -TMS) δ : 2,15 (Singulett, 6H), 1,62 bis 2,50 (Multiplett, etwa 4H), 2,05 (Triplett, 2H), 3,75 (sehr breit, etwa 1H), 4,65 (Singulett, 2H), 7,0 (Singulett, 1H).

- 10 Man löst etwa 2,0 g des obigen 4-Thiazolmethanols in Ethanol, das man mit 0,36 g wasserfreiem Chlorwasserstoff in Ethanol versetzt hat. Das Ethanol wird durch Verdampfen entfernt und der erhaltene Rückstand mit Ethylacetat behandelt. Es kommt zu einer Kristallisation, und die an-
15 fallenden Kristalle werden abfiltriert. Durch Umkristallisation aus einem Gemisch aus Methanol und Ethylacetat gelangt man zu 2-(3-Dimethylamino)propyl-4-thiazolmethanolhydrochlorid mit einem Schmelzpunkt von 125 bis 127°C.

20 Analyse

Berechnet: C 45,66; H 7,24; N 11,83;

Gefunden: C 45,38; H 7,39; N 11,63.

- 25 Man stellt ein Reaktionsgemisch her aus 1,43 g des obigen Thiazolmethanolhydrochlorids, einer gleichen Gewichtsmenge an Thionylchlorid und 35 ml Chloroform. Das Reaktionsgemisch wird unter Rühren etwa 3,5 Stunden auf Rückflußtemperatur erhitzt. Die flüchtigen Bestandteile werden unter
30 Vakuum entfernt, und der kristalline Rückstand wird mit Ethylacetat behandelt. Die Ethylacetatsuspension wird filtriert. Durch Umkristallisation des Filterkuchens aus einem Gemisch aus Methanol und Ethylacetat gelangt man zu
35 4-(Chlormethyl)-N,N-dimethyl-2-thiazolpropanaminhydrochlorid, das bei 149 bis 151°C schmilzt.

1 Analyse

Berechnet: C 42,36; H 6,32; Cl 27,78;

Gefunden: C 42,11; H 6,18; Cl 27,57.

5

Man stellt ein Reaktionsgemisch her aus 1,35 g 4-(Chlor-methyl)-N,N-dimethyl-2-thiazolpropanaminhydrochlorid und 0,60 g 2-Aminoethanthiolhydrochlorid. Das Reaktionsgemisch wird auf etwa 105°C erhitzt und 1 Stunde mit einem Magnet-
10 rührer gerührt. Das geschmolzene Reaktionsgemisch wird weitere 6,5 Stunden auf etwa 105°C gehalten. Der nach Abkühlen entstandene amorphe Feststoff wird in Wasser gelöst, wozu man 0,8 g Kaliumcarbonat in Wasser gibt. Das Wasser wird durch Verdampfen entfernt. Der erhaltene
15 Rückstand wird mit Ethanol behandelt und das Ethanol durch Verdampfen entfernt. Dieses Behandlungs- und Verdampfungsverfahren wird zweimal mit Isopropanol wiederholt. Der Rückstand wird dann fünfmal mit jeweils 8 ml siedendem Isopropanol extrahiert. Die vereinigten Isopropanolextrakte
20 werden abfiltriert und durch Verdampfen unter Vakuum vom Isopropanol befreit. Auf diese Weise gelangt man zu etwa 1,4 g 2-[2-(3-Dimethylamino)propyl-4-thiazolylmethylthio]ethylamin in Form einer glasartigen Masse. Diese Verbindung verfügt über folgende physikalische Eigenschaften:

25

Dünnschichtchromatographie: $R_f = 0,21$ (Siliciumdioxid, 95:5 Ethanol/Ammoniumhydroxid)

30 NMR-Spektrum (CDCl_3 -TMS) δ : 2,00 (Quintett, 2H), 2,40 (Singulett, 6H), 1,75 bis 3,40 (überlappende Multipletts, mehr als 10H), 3,80 (Singulett, 2H), 5,75 (breit, 2,6H), 6,90 (Singulett, 1H).

Unter Anwendung des Verfahrens von Beispiel 5 kann man
35 2-[2-(3-Dimethylamino)propyl-4-thiazolylmethylthio]ethylamin mit N-Methallyl-1-methylthiol-2-nitroethylenamid umsetzen, wodurch man zu N-Methallyl-N'-2-[2-(3-dimethylamino)propyl-4-thiazolylmethylthio]ethyl-2-nitro-1,1-

1 ethendiamin gelangt.

Beispiel 13

5

Herstellung von N-Allyl-N'-2-[2-(2-dimethylamino)ethyl-4-thiazolylmethylthio]ethyl-2-nitro-1,1-ethendiamin

Es wird ein Reaktionsgemisch hergestellt aus 22,4 g
10 N,N-Dimethylcyanoacetamid, 21 ml flüssigem Hydrogensulfid und 1 ml Triethylamin. Das Reaktionsgemisch wird in einen Autoklav gegeben und der Autoklav etwa 12 Stunden bei etwa 55°C geschüttelt. Das Reaktionsgemisch wird aus dem Autoklav entnommen und zur Entfernung der flüchtigen Be-
15 standteile eingedampft. Der Rückstand wird mit Ethanol versetzt, wodurch ein kristalliner Feststoff entsteht. Der Feststoff wird abfiltriert und der Filterkuchen mit kaltem Ethanol gewaschen. Auf diese Weise gelangt man zu 21 g 3-Amino-3-thioxo-N,N-dimethylpropylamid mit einem
20 Schmelzpunkt von 111 bis 114°C.

Diese Verbindung zeigt folgendes NMR-Spektrum ($\text{CDCl}_3 + \text{DMSO-d}_6$): δ : 3,07 (Doublett, 6H), 3,82 (Singulett, 2H), 9,1 (sehr breit, 1H).

25

Es wird ein Reaktionsgemisch hergestellt aus 21 g 3-Amino-3-thioxo-N,N-dimethylpropanamid, 21 ml Ethylbrompyruvat und 200 ml Ethanol. Das Reaktionsgemisch wird 1,5 Stunden auf Rückflußtemperatur erhitzt, worauf man
30 das Ethanol durch Verdampfen entfernt. Der zurückbleibende kristalline Feststoff wird mit Ethanol behandelt und erneut filtriert. Durch Umkristallisation des Rohprodukts aus Ethanol erhält man 20,5 g Ethyl-2-dimethylaminocarbo-nylmethylen-4-thiazolcarboxylathydrobromid mit einem
35 Schmelzpunkt von etwa 150 bis 153°C. Diese Verbindung zeigt folgendes NMR-Spektrum (CDCl_3): δ : 1,43 (Triplett, 3H), 3,10 (Doublett, 6H), 4,45 (Quartett, 2H), 5,02 (Singulett, 2H), 8,33 (Singulett, 1H), 10,6 (Singulett, 1H).

- 1 Es wird eine Lösung hergestellt aus 20,5 g Ethyl-2-dimethylaminocarbonylmethylen-4-thiazolcarboxylathydrobromid, 50 ml Ethanol und 50 ml Wasser. Man gibt 127 ml 1n wässriges Natriumhydroxid zu und rührt die erhaltene Lösung
- 5 etwa 24 Stunden bei Raumtemperatur. Das Ethanol wird durch Verdampfen entfernt. Die wässrige Schicht wird mit Ether extrahiert und der Ether verworfen. Sodann gibt man 63,5 ml 1n wässrige Chlorwasserstoffsäure zu. Die saure wässrige Lösung wird über Nacht gekühlt, und der hierdurch ausgefallene kristalline Feststoff aus 2-Dimethylaminocarbonylmethylen-4-thiazolcarbonsäure wird durch Filtrieren
- 10 abgetrennt. Der Filterkuchen wird mit einer kleinen Menge an kaltem Wasser gewaschen. Auf diese Weise gelangt man zu 7,85 g eines Produkts mit einem Schmelzpunkt von 187 bis
- 15 188°C. Aus der Mutterlauge erhält man weitere 4,40 g 2-Dimethylaminomethylcarbonylmethylen-4-thiazolcarbonsäure.

Analyse

20

Berechnet: C 44,87; H 4,70; N 13,08;

Gefunden: C 44,60; H 4,76; N 12,87.

- Eine Suspension von 4,28 g 2-Dimethylaminocarbonylmethylen-4-thiazolcarbonsäure in 50 ml THF wird unter Stickstoffatmosphäre auf etwa 15°C gehalten. Die Suspension wird mit 80 ml einer 1-molaren Lösung von Boran in THF versetzt. Das Reaktionsgemisch wird 3 Stunden bei etwa 10°C gerührt, worauf man es auf 0°C abkühlt und tropfenweise
- 25 mit 10 ml Methanol versetzt. Sodann läßt man das Reaktionsgemisch über Nacht bei Raumtemperatur stehen. Die flüchtigen Bestandteile werden durch Verdampfen unter Vakuum abgetrennt. Der Rückstand wird mit 20 ml Methanol und
- 30 10 ml 6n wässriger Chlorwasserstoffsäure versetzt. Die erhaltene Lösung wird auf einem Wasserbad 1,5 Stunden auf Rückflußtemperatur erhitzt. Das Methanol wird durch Verdampfen entfernt und die zurückbleibende wässrige Lösung
- 35 mit 4,5 g Natriumbicarbonat versetzt. Man entfernt das

- 1 Wasser unter Vakuum aus dieser Lösung und behandelt den festen Rückstand mit Ethanol. Das Ethanol wird durch Verdampfen entfernt. Dieses Behandlungsverfahren wird zweimal unter Verwendung von Isopropanol wiederholt. Der zurückbleibende Feststoff wird dann viermal mit siedendem Isopropanol extrahiert. Die Isopropanolextrakte werden filtriert, worauf man das Filtrat zur Entfernung des Isopropanols eindampft. Auf diese Weise gelangt man zu 4,1 g eines Öls aus 2-(2-Dimethylamino)ethyl-4-thiazolmethanol. Diese Verbindung wird durch Hochdruckflüssigkeitschromatographie über Siliciumdioxid mit Ethanol als Eluiermittel gereinigt. Hierdurch erhält man 0,9 g eines Produkts mit folgendem NMR-Spektrum ($\text{CDCl}_3 + \text{DMSO-d}_6$) δ : 1,42 (Singulett, 6H), 2,7 bis 3,4 (überlappende Triplets, 4H), 4,65 (Singulett, 2H), 4,8 (breit, größer als 1H), 7,00 (Singulett, 1H).

- Unter Anwendung des in Beispiel 2 beschriebenen Verfahrens überführt man 2-(2-Dimethylamino)ethyl-4-thiazolmethanol durch Umsetzung mit Thionylchlorid in 2-(2-Dimethylamino)-ethyl-4-thiazolmethylchloridhydrochlorid. Das erhaltene Chloridhydrochlorid wird dann nach dem in Beispiel 3 beschriebenen Verfahren mit Cysteaminhydrochlorid umgesetzt, wodurch man zu 2-[2-(2-Dimethylamino)ethyl-4-thiazolylmethylthio]ethylamin gelangt. Diese Verbindung läßt sich nach dem in Beispiel 6 beschriebenen Verfahren zu N-Allyl-N'-2-[2-(2-dimethylamino)ethyl-4-thiazolylmethylthio]ethyl-2-nitro-1,1-ethendiamin umwandeln.

30 Beispiel 14

Herstellung von 1-Allyl-1-[2-(2-dimethylaminomethyl-4-thiazolylmethylthio)]ethyl-2-nitro-1,1-ethendiamin

- 35 Man stellt ein Reaktionsgemisch her aus 696 mg 1-[2-(2-Dimethylaminomethyl-4-thiazolylmethylthio)ethyl]amino-1-methylthio-2-nitroethylen, 230 mg Allylamin und 3 ml Ethanol. Das Reaktionsgemisch wird etwa 17 Stunden bei

- 1 Raumtemperatur gerührt. Die flüchtigen Bestandteile werden durch Verdampfen entfernt. Der erhaltene Rückstand wird aus Ethanol kristallisiert und das Ethanol durch Verdampfen entfernt. Der kristalline Rückstand wird dann aus
- 5 Ethylacetat umkristallisiert, wodurch man zu 630 mg 1-Allyl-1-[2-(2-dimethylaminomethyl-4-thiazolylmethylthio)]-ethyl-2-nitro-1,1-ethendiamin mit einem Schmelzpunkt von 94,5 bis 96,5°C gelangt. Eine zweite Umkristallisation aus Ethylacetat ergibt 530 mg 1-Allyl-1-[2-(2-dimethyl-
- 10 aminomethyl-4-thiazolylmethylthio)]ethyl-2-nitro-1,1-ethendiamin mit einem Schmelzpunkt von 95,5 bis 97,5°C.

Analyse

- 15 Berechnet: C 47,04; H 6,49; N 19,59; O 8,95;
Gefunden: C 46,87; H 6,47; N 19,30; O 9,11.

Es folgen Beispiele für weitere Herstellungen.

20 Herstellung 1

Morpholinothioacetamid

- Man stellt ein Reaktionsgemisch her aus jeweils 203 ml
- 25 Triethylamin und Pyridin plus 63 g Morpholinoacetonitril. In das Reaktionsgemisch wird unter Erhitzen und Rühren über eine Zeitdauer von etwa 2,5 Stunden Schwefelwasserstoff eingeleitet. Sodann wird über Nacht bei Umgebungstemperatur weitergerührt. Am nächsten Tag leitet man in
- 30 das Reaktionsgemisch unter Erhitzen weitere 1,5 Stunden Schwefelwasserstoff ein. Sodann verdampft man die Lösungsmittel unter Vakuum und behandelt den Rückstand mit Ether. Der Ether wird verworfen und der Rückstand in Ethanol gelöst. Das bei obiger Reaktion gebildete kristalline
- 35 Morpholinothioacetamid fällt aus und wird abfiltriert. Das Filtrat wird mit alkoholischem Chlorwasserstoff behandelt, wodurch man zu Morpholinothioacetamid-Hydrochlorid gelangt, das einen Schmelzbereich von 64 bis 80°C hat.

1 Siehe auch J.A.C.S. 72, 2804 (1950).

5 Das obige Verfahren wird unter Verwendung von Piperidinoacetonitril anstelle von Morpholinoacetonitril wiederholt, wodurch man zu Piperidinothioacetamid-Hydrochlorid mit einem Schmelzpunkt von 166 bis 168°C nach Umkristallisation aus Ethylacetat gelangt. Siehe auch Helv. Chim. Act. 43, 659 (1960). Ausgehend von 62 g Piperidinoacetonitril beträgt die Ausbeute 35 g.

10 Das obige Verfahren wird unter Verwendung von 100 g Pyrrolidinoacetonitril wiederholt, wodurch man 68,4 g Pyrrolidinothioacetamid-Hydrochlorid (neu) mit einem Schmelzpunkt von etwa 195 bis 197°C erhält.

15 Analyse

Berechnet: C 39,88; H 7,25; N 15,50; S 17,74;

Gefunden: C 39,66; H 6,99; N 15,76; S 17,84.

20 Das obige Verfahren wird unter Verwendung von 49 g Methylethylaminoacetonitril, 200 ml Triethylamin und 200 ml Benzol wiederholt, wodurch man zu N-Methyl-N-ethylaminothioacetamid-Hydrochlorid (neu) mit einem Schmelzpunkt von
25 115 bis 117°C gelangt.

Die Verbindungen der Formel XX sind starke H_2 -Rezeptor-Antagonisten und daher Mittel gegen Ulcera. Die Beziehung zwischen den H_2 -Rezeptoren und der Magensekretion von
30 Säugetieren wird in Nature 236, 385 (1972) beschrieben.

Die Wirksamkeit als H_2 -Rezeptorblocker wird wie folgt ermittelt:

35

- 1 24 Stunden vor Beginn des Versuchs behandelt man weibliche Albinoratten mit Estron. Sodann tötet man die Ratten, entnimmt ihnen die Uterushörner und suspendiert diese bei Umgebungstemperatur in isolierten Organbädern, die eine
- 5 De Jalon-Lösung enthalten. Nach entsprechender Gleichgewichtseinstellung läßt man auf die Uterusstreifen 50 mMol wässriges Kaliumchlorid einwirken, wodurch sich eine verzögerte Kontraktion ergibt. Bei so kontrahiertem Zustand des Uterus ergibt Histamin eine dosisabhängige H_2 -rezeptorvermittelte Relaxation. Für jedes Gewebe ermittelt man
- 10 als Kontrolle eine Dosis-Wirkungs-Kurve von Histamin. Nach Erhalt der als Kontrolle dienenden jeweiligen Dosis-Wirkungs-Kurve wäscht man das Histamin gründlich aus und gibt den jeweiligen Antagonisten (nämlich die jeweilige erfindungsgemäße Verbindung) über eine Zeitdauer von 30 Minuten in einer 10^{-5} -molaren Konzentration zu. Hierdurch kommt es in Gegenwart des Antagonisten zu einer Kontraktion der Uterusstreifen im wässrigen Kaliumchlorid, wobei man eine zweite Dosis-Wirkungs-Kurve von Histamin erhält.
- 20 In Anwesenheit eines konkurrierenden Antagonisten verschiebt sich die Dosis-Wirkungs-Kurve von Histamin hierdurch parallel nach rechts, ohne daß es hierdurch zu einer Erniedrigung des Maximums im Verhältnis zur Kontrollkurve kommt. Für jede Antagonistenkonzentration berechnet
- 25 man das Dosisverhältnis (DR), indem man den ED_{50} -Wert von Histamin in Anwesenheit des konkurrierenden Antagonisten durch den ED_{50} -Wert der Kontrolle für Histamin dividiert. Die Dissoziationskonstante (K_B) des Antagonisten wird dann aus den Dosisverhältnissen nach folgender Gleichung berechnet:
- 30

$$K_B = [\text{Antagonist}] / (DR - 1)$$

Als interner Standard wird Cimetidin verwendet.

- 1 Die bei der obigen Untersuchung unter Verwendung von
N-(2-Propinyl)-N'-2-(2-dimethylaminomethyl-4-thiazolyl-
methylthio)ethyl-2-nitro-1,1-ethendiamin erhaltenen
Ergebnisse zeigen, daß diese Verbindung einen pA_2 ($-\log K_B$)-
5 Wert von 6,73 hat, was einer etwa 3,63 mal höheren Affini-
tät für die H_2 -Rezeptoren entspricht als Cimetidin. Eine
andere erfindungsgemäße Verbindung, nämlich N-(2-Propi-
nyl)-N'-2-(2-dimethylaminomethyl-4-thiazolmethylthio)-
ethyl-N''-cyanoguanidin, zeigt einen pA_2 -Wert von 6,0.

10

- Bei einem zweiten Versuch zur Ermittlung einer Wirksam-
keit als H_2 -Rezeptorblocker macht man Gebrauch von einer
isolierten Magenschleimhaut eines Ochsenfrosches. Dieses
Untersuchungsverfahren wird in Communications in Chem.
15 Pathology and Pharmacology 13, 149 (1976) beschrieben.
Im einzelnen werden diese Untersuchungen wie folgt durch-
geführt:

20

- Man trennt die Magenschleimhaut des Ochsenfrosches (*Rana*
catesbeiana) von der Muskulatur des Magens ab und legt sie
zwischen ein Paar Ussing-Kammern aus Lucit. Die Kammern
sind mit Ringer-Lösung des Frosches gefüllt, und zur Sti-
mulierung einer Säuresekretion gibt man auf die Serosal-
seite der Schleimhaut Histamin in einer Endkonzentration
25 von 10^{-5} Mol/l. Der Säurestoß wird automatisch bis auf
einen pH-Wert von 4,5 titriert. Nach Einstellung eines
gleichbleibenden Signals auf die Histaminmenge von 10^{-5}
Mol/l versetzt man die Serosalkammer mit dem Antagonisten
(nämlich einer erfindungsgemäßen Verbindung) und zeichnet
30 die durch die jeweilige Konzentration des H_2 -Antagonisten
hervorgerufene maximale Hemmung auf. Aus der erhaltenen
Dosis-Wirkungs-Kurve berechnet man dann den ED_{50} -Wert für
den Wirkstoff. Die relative Stärke eines jeden unbekannten
Antagonisten wird berechnet, indem man den ED_{50} -Wert für
35 Cimetidin durch den ED_{50} -Wert des jeweils zu untersuchen-
den Wirkstoffs dividiert. Hierbei ergibt sich für
N-(2-Propinyl)-N'-2-(2-dimethylaminomethyl-4-thiazolyl-
methylthio)ethyl-2-nitro-1,1-ethendiamin eine relative

1 Stärke von 6,17 im Vergleich zu 1,0 für Cimetidin.

Die Wirksamkeit der vorliegenden Verbindungen als Sekretionshemmer wird auch in vivo ermittelt, indem man ihren
5 Einfluß auf die Säuresekretion unter Verwendung von Hunden mit einer Magenfistel bestimmt, die eine vagusinnervierte Magenfistel und einen vagusdenervierten Heidenhain-Beutel aufweisen. Bei diesen Untersuchungen sorgt man durch intravenöse Infusion von Histamin für eine im Gleichgewicht
10 befindliche Magensekretion. Das zu untersuchende sekretionshemmende Arzneimittel wird entweder intravenös durch Infusion über eine Zeitdauer von 30 Minuten oder oral 75 Minuten vor dem Sammeln der Magensekretion von der Fistel gegeben. Der ED_{50} -Wert (intravenös) für N-(2-Propinyl)-N'-2-(2-dimethylaminomethyl-4-thiazolmethylthio)-ethyl-2-nitro-1,1-ethendiamin ergibt sich dabei zu 0,068 μ Mol pro kg und 30 Minuten, und dies entspricht einem um das Siebenfache kleineren Wert als für Cimetidin.

20 Die erfindungsgemäßen Verbindungen können als sekretionshemmende Mittel entweder parenteral oder oral verabreicht werden.

Zur Erfindung gehört auch ein pharmazeutisches Mittel aus
25 einer Verbindung der Formel XX oder einem pharmazeutisch unbedenklichen Salz hiervon als Wirkstoff in Verbindung mit einem oder mehreren pharmazeutisch unbedenklichen Trägern oder Hilfsstoffen hierfür. Oral unbedenkliche Formulierungen, wie Kapseln oder Tabletten, stellen bevorzugte Verabreichungsformen dar.
30

Zur Herstellung oral verabreichbarer Dosierungsformen vermischt man eine geeignete Menge einer freien erfindungsgemäßen Base oder eines pharmazeutisch unbedenklichen
35 Salzes hiervon mit einem oder mehreren herkömmlichen Hilfsstoffen, wie Stärke, und gibt das erhaltene Gemisch dann in Teleskopgelatine kapseln oder verpreßt es zu Tabletten mit einem Wirkstoffgehalt von beispielsweise 100 bis 400

- 1 mg. Die Tabletten können gekerbt sein, wenn man geringere oder unterteilte Wirkstoffdosen verwenden möchte. Für eine parenterale Verabreichung durch intravenöse Infusion macht man vorzugsweise von einer isotonischen Lösung eines Salzes Gebrauch, obwohl sich zur Bildung isotonischer Lösungen auch eine lösliche freie Base eignet.

- Eine drei- bis viermal tägliche orale Verabreichung von etwa 100 bis 150 mg Wirkstoff reicht zur Steuerung einer Säuresekretion bei unter einem Magengeschwür leidenden Patienten und somit zu einer Milderung der Symptome von Magengeschwüren aus. Im allgemeinen werden die erfindungsgemäßen Verbindungen Menschen jedoch oral in einer Tagesdosis im Bereich von 300 bis 800 mg verabfolgt. Es kann auch mit kleineren Dosen und häufigeren Verabreichungsintervallen gearbeitet werden. Der bevorzugte orale Dosierungsbereich liegt bei täglich etwa 5 bis 10 mg/kg Körpergewicht des jeweiligen Säugetieres, obwohl allgemein Dosen von 5 bis 20 mg/kg und Tag angewandt werden können.

20

25

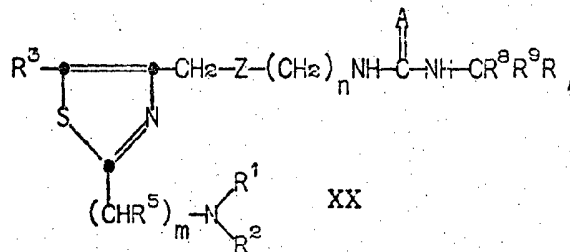
30

35

i Erfindungsansprüche:

1. Verfahren zur Herstellung von Thiazolderivaten der Formel XX

5



10

worin jeder der Substituenten R^1 und R^2 einzeln Wasserstoff oder (C_1-C_4) -Alkyl bedeuten,

15 einer der Substituenten R^1 oder R^2 Benzyl oder Benzoyl sein kann oder

R^1 und R^2 zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen gesättigten heterocyclischen Ring mit 5 bis 7
20 Ringatomen bilden, der 1 oder 2 Heteroatome enthält,

mit der Maßgabe, daß nur einer der Substituenten R^1 und R^2 Wasserstoff sein kann, falls Z für CH_2 steht,

25 R^3 für H oder (C_1-C_3) -Alkyl steht,

Z für O, S oder CH_2 steht,

n für 2 oder 3 steht, falls Z für O oder S steht, oder n für 1, 2 oder 3 steht, falls Z für CH_2 steht,

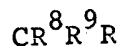
R^5 für H oder CH_3 steht,

30 m für 1, 2 oder 3 steht,

A für N-CN, N- NO_2 , N- (C_1-C_4) -Alkyl, CH- NO_2 , S, O, NH, N- SO_2 -Aryl, N- SO_2 - (C_1-C_4) -Alkyl, N-CO-NH $_2$, N-CO- (C_1-C_4) -Alkyl, N-CO $_2$ - (C_1-C_4) -Alkyl, CH- SO_2 -Aryl oder CH- SO_2 - (C_1-C_4) -Alkyl steht, wobei Aryl für Phenyl, Halogenphenyl, (C_1-C_4) -Alkylphenyl oder (C_1-C_4) -Alkyloxyphenyl
35 steht,

R^8 und R^9 einzeln H, CH_3 oder C_2H_5 bedeuten, so daß die Gesamtzahl an Kohlenstoffatomen in der Gruppe

1



weniger als 7 ausmacht, und

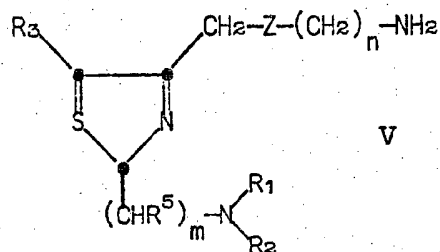
5 R für (C_2-C_4) -Alkenyl oder (C_2-C_4) -Alkinyl steht,

und den pharmazeutisch unbedenklichen Salzen hiervon,

dadurch gekennzeichnet, daß man

10

(a) ein Amin der Formel V

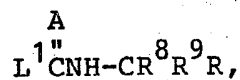


15

mit

20

(i) einer Verbindung der Formel

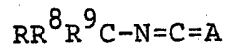


25

worin L^1 eine abspaltbare Gruppe ist, oder

(ii) einem Reagens der Formel

30

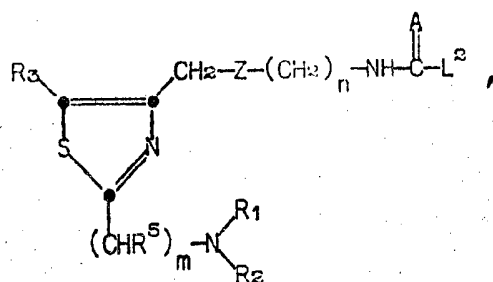


umsetzt,

(b) eine Verbindung der Formel

35

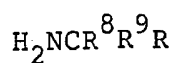
1



5

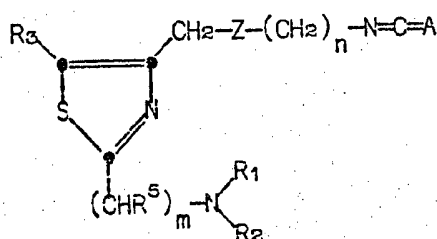
worin L^2 eine abspaltbare Gruppe ist, mit einem Amin der Formel

10



umsetzt,

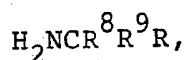
15 (c) eine Verbindung der Formel



20

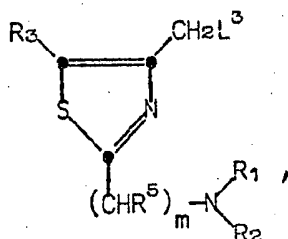
mit einem Amin der Formel

25



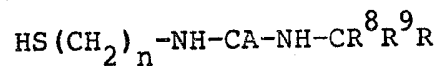
worin R für C_2-C_4 -Alkenyl steht, umgesetzt oder

30 (d) ein Salz einer Verbindung der Formel



35

- 1 worin L^3 für eine leicht abspaltbare Gruppe steht, mit einem Thiol der Formel



5

umsetzt.

2. Verfahren nach Punkt 1, dadurch gekennzeichnet, daß man ein Thiazolderivat der Formel XX oder ein pharmazeu-
10 tisch unbedenkliches Salz hiervon herstellt, worin Z für S steht und n für 2 steht.

3. Verfahren nach Punkt 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß man ein Thiazolderivat der Formel XX oder ein
15 pharmazeutisch unbedenkliches Salz hiervon herstellt, worin R Ethinyl ist und R^8 sowie R^9 jeweils Wasserstoff sind.

4. Verfahren nach Punkt 1, dadurch gekennzeichnet, daß man N-(2-Propinyl)-N'-2-(2-dimethylaminomethyl-4-thiazolyl-
20 methylthio)ethyl-2-nitro-1,1-ethendiamin herstellt.

5. Verfahren nach Punkt 1, dadurch gekennzeichnet, daß man N-(2-Propinyl)-N'-2-(2-(dimethylaminomethyl-4-thia-
zolylmethylthio)ethyl-N''-cyanoguanidin herstellt.
25

Hierzu 1 Seite Zeichnungen

30

35

248911 1

69

X-5660

1 Formelblatt

5

10

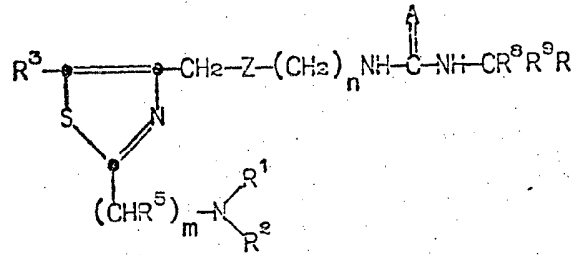
15

20

25

30

35



17. MRZ 1983 * 076539