



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

⑪ CH 660 731 A5

Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein

Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978

⑤① Int. Cl.4: C 07 C 127/00
C 07 C 129/08
C 07 C 157/02
A 61 K 31/00

// C 07 D 521/00 (A 61 K 31/00,
31:155, 31:17)

⑫ PATENTSCHRIFT A5

⑲ Gesuchsnummer: 6099/83

⑦③ Inhaber:
Toyama Chemical Co., Ltd, Shinjuku-ku/Tokyo
(JP)

⑳ Anmeldungsdatum: 11.11.1983

⑦② Erfinder:
Hirai, Shiro, Toyama-shi (JP)
Hirano, Hiroshi, Oyabe-shi (JP)
Arai, Hirotohi, Toyama-shi (JP)
Kiba, Yasuo, Toyama-shi (JP)
Shibata, Hisanari, Toyama-shi (JP)
Kusayanagi, Yoshikazu, Toyama-shi (JP)
Yotsuji, Minako, Imizu-gun/Toyama-ken (JP)
Hashiba, Kazuhiko,
Higashitonami-gun/Toyama-ken (JP)
Tanada, Kikuko, Takaoka-shi (JP)

③① Priorität(en): 12.11.1982 JP 57-198434
04.11.1983 JP 58-205925

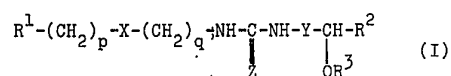
⑳ Patent erteilt: 15.06.1987

④⑤ Patentschrift
veröffentlicht: 15.06.1987

⑦④ Vertreter:
A. Braun, Braun, Héritier, Eschmann AG,
Patentanwälte, Basel

⑤④ Aminderivate und deren Salze.

⑤⑦ Die Aminderivate der Formel:



ihre Tautomere, Hydrate und Salze haben eine Antigenschwürwirkung bei Menschen und Tieren. In der Formel (I) stehen

R¹ und R² für Aryl oder eine heterocyclische Gruppe,

p für 0, 1, 2 und 3,

X für Sauerstoff oder Schwefel,

q für 2, 3 oder 4,

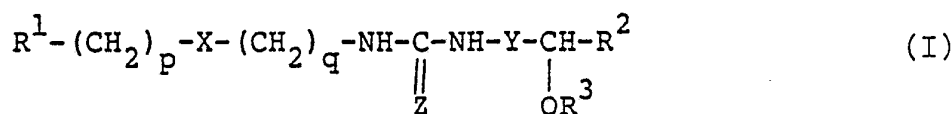
Z für Sauerstoff, Schwefel, NR⁴, worin R⁴ Wasserstoff, Cyano, Hydroxyl, Nitro, Alkyl, Alkenyl, Alkoxy, Acyl, Aryl, Sulfamoyl, Alkoxy-carbonyl, Aryloxy, Acylamino, Alkoxy-carbonylamino oder Carboxyl-alkylamino bedeutet, oder CHR⁵, worin R⁵ Nitro, Acyl oder Aryl bedeutet,

Y für Alkylen und

R³ für Wasserstoff oder eine Hydroxylschutzgruppe.

PATENTANSPRÜCHE

I. Aminderivate der Formel:



oder deren Tautomere, Hydrate und Salze, worin R¹ und R², die gleich oder verschieden sind, jeweils eine substituierte oder unsubstituierte Aryl- oder heterocyclische Gruppe bedeuten, p für 0, 1, 2 oder 3 steht, X Sauerstoff oder Schwefel bedeutet, q für 2, 3 oder 4 steht, Z Sauerstoff, Schwefel, NR⁴, worin R⁴ für Wasserstoff, Cyano, Hydroxyl, Nitro, eine Alkylgruppe, eine Alkenylgruppe, eine Alkoxygruppe, eine substituierte oder unsubstituierte Acylgruppe, eine substituierte oder unsubstituierte Arylgruppe, eine Sulfamoylgruppe, eine Alkoxy-carbonylgruppe, eine substituierte oder unsubstituierte Aryloxygruppe, eine substituierte oder unsubstituierte Acylaminogruppe, eine Alkoxy-carbonylaminogruppe oder eine Carboxyalkylaminogruppe steht, oder CHR⁵, worin R⁵ für Nitro, eine substituierte oder unsubstituierte Acylgruppe, eine substituierte oder unsubstituierte Arylgruppe steht, bedeutet, Y eine Alkylengruppe bedeutet und R³ Wasserstoff oder eine Hydroxylschutzgruppe bedeutet.

2. Verbindungen nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass R¹ und R², die gleich oder verschieden sind, jeweils eine substituierte oder unsubstituierte Phenyl-, Indanyl-, Thienyl-, Furyl-, Pyridyl-, Thiazolyl- oder Imidazolylgruppe bedeuten.

3. Verbindungen nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass R¹ und R², die gleich oder verschieden sind, jeweils mindestens einen Substituenten haben, der aus Halogenatomen, Hydroxylgruppen, Nitrogruppen, Aminogruppen, Hydroxyalkylgruppen, Cyanogruppen, Alkylgruppen, Alkoxygruppen, Alkylthiogruppen, Alkylsulfanylgruppen, Alkylsulfonylgruppen, Halogenalkylgruppen, Dialkylaminogruppen, Carbamoylgruppen, Acyloxygruppen, Alkylendioxygruppen, Dialkylaminoalkylgruppen, Guanidinogruppen, Piperidinoalkylgruppen und 3-Hydroxy-1-piperidinylalkylgruppen gewählt ist.

4. Verbindungen nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, dass R¹ und R², die gleich oder verschieden sind, jeweils mindestens einen Substituenten haben, der aus Halogenatomen, Hydroxylgruppen, Nitrogruppen, Aminogruppen, Hydroxyalkylgruppen, Cyanogruppen, Alkylgruppen, Alkoxygruppen, Alkylthiogruppen, Halogenalkylgruppen, Dialkylaminogruppen, Acyloxygruppen, Alkylendioxygruppen, Dialkylaminoalkylgruppen, Guanidinogruppen, Piperidinoalkylgruppen und 3-Hydroxy-1-piperidinylalkylgruppen gewählt ist.

5. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass Z Sauerstoff, Nitromethylen, eine Alkylsulfonyliminogruppe, eine substituierte oder unsubstituierte Arylsulfonyliminogruppe, Cyanoimino oder eine Sulfamoyliminogruppe bedeutet.

6. Verbindungen nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, dass Z Nitromethylen bedeutet.

7. Verbindungen nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, dass R¹ eine Furylgruppe bedeutet, die durch eine Dialkylaminoalkylgruppe substituiert ist.

8. Verbindungen nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, dass R² eine substituierte oder unsubstituierte Phenyl-, Thienyl-, Furyl- oder Pyridylgruppe bedeutet.

9. Verbindungen nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, dass R² mindestens einen Substituenten hat, der aus Halogenatomen, Hydroxylgruppen, Hydroxyalkylgruppen, Cyanogruppen, Alkylgruppen, Alkoxygruppen, Alkyl-

thiogruppen, Halogenalkylgruppen, Acyloxygruppen und Alkylendioxygruppen gewählt ist.

10. Verbindungen nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, dass R¹ eine Thienylgruppe, die durch eine Dialkylaminoalkylgruppe und eine Alkylgruppe substituiert ist, bedeutet.

11. Verbindungen nach Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, dass R² eine substituierte oder unsubstituierte Phenyl-, Thienyl-, Furyl- oder Pyridylgruppe bedeutet.

12. Verbindungen nach Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet, dass R² mindestens einen Substituenten hat, der aus Halogenatomen, Hydroxylgruppen, Nitrogruppen, Cyanogruppen, Alkylgruppen, Alkoxygruppen, Alkylthiogruppen, Halogenalkylgruppen, Dialkylaminogruppen und Alkylendioxygruppen gewählt ist.

13. Verbindungen nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, dass R¹ eine Phenylgruppe bedeutet, die durch eine Piperidinoalkylgruppe substituiert ist.

14. Verbindungen nach Anspruch 13, dadurch gekennzeichnet, dass R² eine substituierte oder unsubstituierte Phenyl-, Indanyl-, Thienyl-, Furyl- oder Pyridylgruppe bedeutet.

15. Verbindungen nach Anspruch 14, dadurch gekennzeichnet, dass R² mindestens einen Substituenten hat, der aus Halogenatomen, Hydroxylgruppen, Nitrogruppen, Aminogruppen, Alkylgruppen, Alkoxygruppen, Alkylthiogruppen, Halogenalkylgruppen, Dialkylaminogruppen und Alkylendioxygruppen gewählt ist.

16. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 15, dadurch gekennzeichnet, dass Y Methylen bedeutet.

17. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 16, dadurch gekennzeichnet, dass R³ Wasserstoff bedeutet.

18. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 16, dadurch gekennzeichnet, dass R³ eine Hydroxylschutzgruppe bedeutet.

19. N-{2-[[5-(Dimethylamino)-methyl-2-furyl]-methylthio]-ethyl}-N'-[2-hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-ethyl]-2-nitro-1,1-ethendiamin

oder ein Salz davon nach Anspruch 1.

20. N-{2-[[5-(Dimethylamino)-methyl-2-furyl]-methylthio]-ethyl}-N'-[2-(2-fluorphenyl)-2-hydroxyethyl]-2-nitro-1,1-ethendiamin

oder ein Salz davon nach Anspruch 1.

21. N-{2-[[5-(Dimethylamino)-methyl-2-furyl]-methylthio]-ethyl}-N'-[2-hydroxy-2-(3-methyl-2-thienyl)-ethyl]-2-nitro-1,1-ethendiamin

oder ein Salz davon nach Anspruch 1.

22. N-{2-[[5-(Dimethylamino)-methyl-4-methyl-2-thienyl]-methylthio]-ethyl}-N'-[2-hydroxy-2-(3-methoxyphenyl)-ethyl]-2-nitro-1,1-ethendiamin

oder ein Salz davon nach Anspruch 1.

23. N-{2-(4-Fluorphenyl)-2-hydroxyethyl}-2-nitro-N'-[3-(3-piperidinomethylphenoxy)-propyl]-1,1-ethendiamin

oder ein Salz davon nach Anspruch 1.

24. N-{2-Hydroxy-2-(3-hydroxyphenyl)-ethyl}-2-nitro-N'-[3-(3-piperidinomethylphenoxy)-propyl]-1,1-ethendiamin

oder ein Salz davon nach Anspruch 1.

25. N-{2-Hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-ethyl}-2-nitro-N'-[3-(3-piperidinomethylphenoxy)-propyl]-1,1-ethendiamin

oder ein Salz davon nach Anspruch 1.

26. N-[2-Hydroxy-2-(4-methoxyphenyl)-ethyl]-2-nitro-N'-[3-(3-piperidinomethylphenoxy)-propyl]-1,1-ethendiamin
oder ein Salz davon nach Anspruch 1.

27. N-[2-(4-Chlorphenyl)-2-hydroxyethyl]-2-nitro-N'-[3-(3-piperidinomethylphenoxy)-propyl]-1,1-ethendiamin
oder ein Salz davon nach Anspruch 1.

28. N-[2-(4-Aminophenyl)-2-hydroxyethyl]-2-nitro-N'-[3-(3-piperidinomethylphenoxy)-propyl]-1,1-ethendiamin
oder ein Salz davon nach Anspruch 1.

29. N-[2-Hydroxy-2-(3,4-methylenedioxyphenyl)-ethyl]-2-nitro-N'-[3-(3-piperidinomethylphenoxy)-propyl]-1,1-ethendiamin
oder ein Salz davon nach Anspruch 1.

30. N-[2-Hydroxy-2-(3-methyl-2-thienyl)-ethyl]-2-nitro-N'-[3-(3-piperidinomethylphenoxy)-propyl]-1,1-ethendiamin
oder ein Salz davon nach Anspruch 1.

31. N-{2-[[5-(Dimethylamino)-methyl-4-methyl-2-thienyl]-methylthio]-ethyl}-N'-[2-(4-ethylphenyl)-2-hydroxyethyl]-2-nitro-1,1-ethendiamin
oder ein Salz davon nach Anspruch 1.

32. N-(β-Hydroxyphenylethyl)-N'-methansulfonyl-N''-[3-(3-piperidinomethylphenoxy)-propyl]-guanidin
oder ein Salz davon nach Anspruch 1.

33. N-{2-[[5-(Dimethylamino)-methyl-2-furyl]-methylthio]-ethyl}-N'-[S(+)-[2-hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-ethyl]-2-nitro-1,1-ethendiamin
oder ein Salz davon nach Anspruch 1.

34. N-{2-[[5-(Dimethylamino)-methyl-4-methyl-2-thienyl]-methylthio]-ethyl}-N'-(β-hydroxyphenylethyl)-2-nitro-1,1-ethendiamin
oder ein Salz davon nach Anspruch 1.

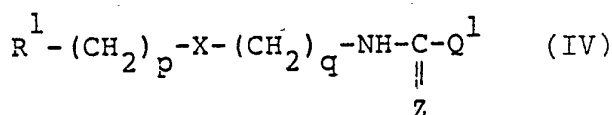
35. N-[2-(3-Chlorphenyl)-2-hydroxyethyl]-N'-[2-[[5-(dimethylamino)-methyl-4-methyl-2-thienyl]-methylthio]-ethyl]-2-nitro-1,1-ethendiamin
oder ein Salz davon nach Anspruch 1.

36. N-[2-(3-Bromphenyl)-2-hydroxyethyl]-N'-[2-[[5-(dimethylamino)-methyl-4-methyl-2-thienyl]-methylthio]-ethyl]-2-nitro-1,1-ethendiamin
oder ein Salz davon nach Anspruch 1.

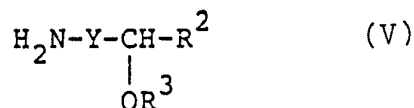
37. N-{2-[[5-(Dimethylamino)-methyl-4-methyl-2-thienyl]-methylthio]-ethyl}-N'-[2-hydroxy-2-(3-methylphenyl)-ethyl]-2-nitro-1,1-ethendiamin
oder ein Salz davon nach Anspruch 1.

38. N-{2-[[5-(Dimethylamino)-methyl-4-methyl-2-thienyl]-methylthio]-ethyl}-N'-[2-hydroxy-2-(3-trifluormethylphenyl)-ethyl]-2-nitro-1,1-ethendiamin
oder ein Salz davon nach Anspruch 1.

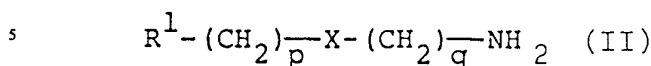
39. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man
(A) eine Verbindung der Formel:



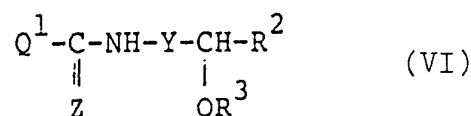
worin Q¹ eine entfernbare Gruppe bedeutet und R¹, p, q, X und Z die im Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben, mit einer Verbindung der Formel:



oder einem Salz davon, worin R², R³ und Y die im Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben, umgesetzt oder
(B) eine Verbindung der Formel:

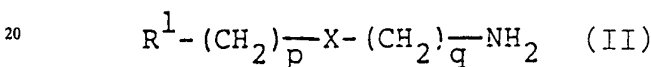


oder ein Salz davon, worin R¹, p, q und X die obigen Bedeutungen haben, mit einer Verbindung der Formel:

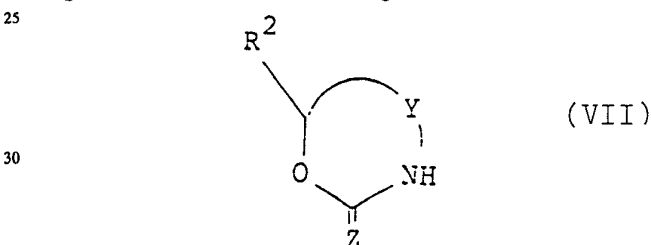


15 worin R², R³, Y, Z und Q¹ die obigen Bedeutungen haben, umgesetzt oder

(C) eine Verbindung der Formel:

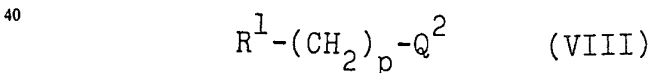


oder ein Salz davon, worin R¹, p, q und X die obigen Bedeutungen haben, mit einer Verbindung der Formel:

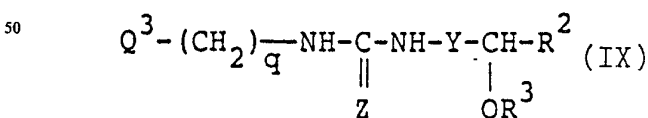


35 oder einem Salz davon, worin R², Y und Z die obigen Bedeutungen haben, umgesetzt.

40. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man
(D) eine Verbindung der Formel

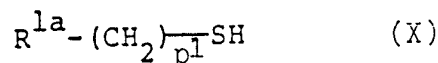


worin Q² eine Gruppe, die eine Oxy- oder Thiobindung bildet, oder eine entfernbare Gruppe bedeutet und R¹ und p die im Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben, wobei Q² eine Gruppe, die eine Oxy- oder Thiobindung bildet, bedeutet, wenn p gleich 0 ist, mit einer Verbindung der Formel:

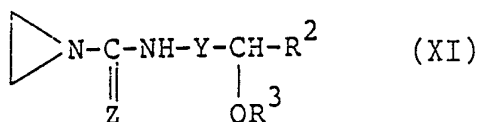


55 worin Q³ eine entfernbare Gruppe bedeutet, falls Q² eine Gruppe, die eine Oxy- oder Thiobindung bildet, bedeutet, und Q³ eine Gruppe, die eine Oxy- oder Thiobindung bildet, bedeutet, falls Q² eine entfernbare Gruppe ist, und R², R³, q, Y und Z die im Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben, umgesetzt oder

(E) eine Verbindung der Formel:

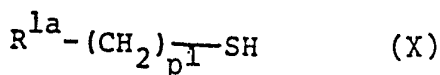


65 worin R^{1a} eine substituierte oder unsubstituierte heterocyclische Gruppe bedeutet und p¹ für 1, 2 oder 3 steht, mit einer Verbindung der Formel:

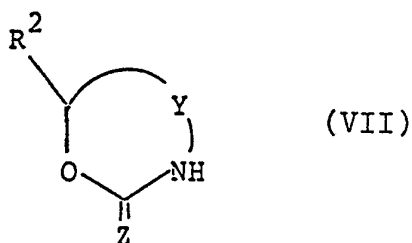


worin R^2 , R^3 , Y und Z die obigen Bedeutungen haben, umgesetzt oder

(G) eine Verbindung der Formel:



worin R^{1a} und p die obigen Bedeutungen haben, mit einer Verbindung der Formel:

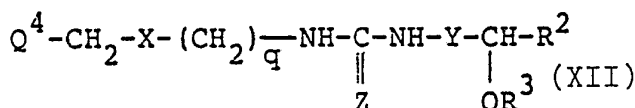


oder einem Salz davon, worin R^2 , Y und Z die obigen Bedeutungen haben, und einer Verbindung der Formel:



umsetzt.

41. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel (I) nach Anspruch 1, in welcher R^1 eine substituierte oder unsubstituierte heterocyclische Gruppe und $p = 1$ bedeuten und die übrigen Symbole die im Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben, oder deren Salzen, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der Formel:



worin Q^4 eine entfernbare Gruppe bedeutet und R^2 , R^3 , q , X , Y und Z die im Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben, mit einer Verbindung der Formel:



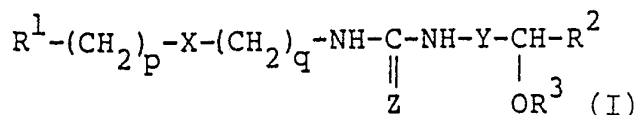
worin R^{1b} eine substituierte oder unsubstituierte heterocyclische Gruppe bedeutet, in Gegenwart eines Katalysators umgesetzt.

42. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel (I) nach Anspruch 1, in welcher R^1 , R^2 , X , Y , Z , p und q die im Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben und R^3 eine Hydroxylschutzgruppe darstellt, oder deren Salzen, dadurch gekennzeichnet, dass man in einer entsprechenden Verbindung, in welcher R^3 ein Wasserstoffatom bedeutet, die Hydroxylgruppe schützt.

43. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel (I) nach Anspruch 1, in welcher R^1 , R^2 , X , Y , Z , p und q die im Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben und R^3 ein Wasserstoffatom bedeutet, oder deren Salzen, dadurch gekennzeichnet, dass man in einer entsprechenden Verbindung, in welcher R^3 eine Hydroxylschutzgruppe darstellt, letztere abspaltet.

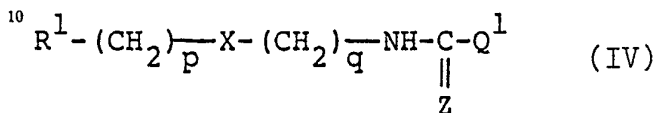
44. Verfahren nach Anspruch 39 zur Herstellung eines Aminderivates der Formel:

4

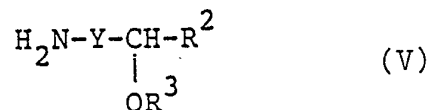


5

oder eines Salzes davon, worin R^1 , R^2 , R^3 , p , q , X , Y und Z die in Anspruch 39 angegebenen Bedeutungen haben, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der Formel:



15 worin R^1 , p , q , X , Z und Q^1 die in Anspruch 39 angegebenen Bedeutungen haben, mit einer Verbindung der Formel:



20

oder einem Salz davon, worin R^2 , R^3 und Y die obigen Bedeutungen haben, umgesetzt.

45. Verfahren nach Anspruch 44, dadurch gekennzeichnet, dass R^1 und R^2 , die gleich oder verschieden sind, jeweils eine substituierte oder unsubstituierte Phenyl-, Indanyl-, Thienyl-, Furyl-, Pyridyl-, Thiazolyl- oder Imidazolylgruppe bedeuten.

46. Verfahren nach Anspruch 45, dadurch gekennzeichnet, dass R^1 und R^2 , die gleich oder verschieden sind, jeweils mindestens einen Substituenten haben, der aus Halogenatomen, Hydroxylgruppen, Nitrogruppen, Aminogruppen, Hydroxyalkylgruppen, Cyanogruppen, Alkylgruppen, Alkoxygruppen, Alkylthiogruppen, Halogenalkylgruppen, Dialkylaminogruppen, Carbamoylgruppen, Acyloxygruppen, Alkylendioxygruppen, Dialkylaminoalkylgruppen, Guanidinoalkylgruppen, Piperidinoalkylgruppen und 3-Hydroxy-1-piperidylalkylgruppen gewählt ist.

47. Verfahren nach einem der Ansprüche 44 bis 46, dadurch gekennzeichnet, dass Z Sauerstoff, Nitromethylen, eine Alkylsulfonyliminogruppe, eine substituierte oder unsubstituierte Arylsulfonyliminogruppe, eine Cyanoiminoalkylgruppe oder eine Sulfamoyliminogruppe bedeutet.

48. Verfahren nach Anspruch 47, dadurch gekennzeichnet, dass Z Nitromethylen bedeutet.

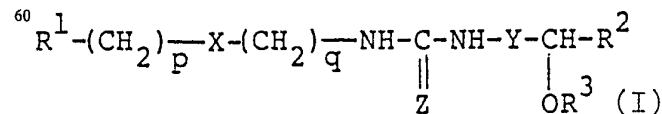
49. Verfahren nach einem der Ansprüche 44 bis 48, dadurch gekennzeichnet, dass R^1 für 5-Dimethylaminomethyl-2-furyl steht.

50. Verfahren nach einem der Ansprüche 44 bis 48, dadurch gekennzeichnet, dass R^1 für 5-Dimethylaminomethyl-4-methyl-2-thienyl steht.

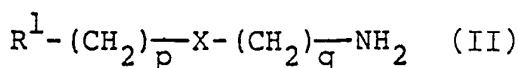
51. Verfahren nach einem der Ansprüche 44 bis 48, dadurch gekennzeichnet, dass R^1 für 3-Piperidinomethylphenyl steht.

52. Verfahren nach einem der Ansprüche 44 bis 51, dadurch gekennzeichnet, dass man die Reaktion bei einer Temperatur von -5 bis $+200^\circ\text{C}$ ausführt.

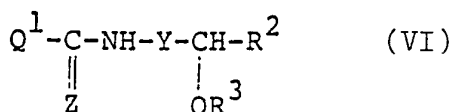
53. Verfahren nach Anspruch 39 zur Herstellung eines Aminderivates der Formel:



65 oder eines Salzes davon, worin R^1 , R^2 , R^3 , p , q , X , Y und Z die in Anspruch 39 angegebenen Bedeutungen haben, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der Formel:



oder ein Salz davon, worin R^1 , p , q und X die im Anspruch 39 angegebenen Bedeutungen haben, mit einer Verbindung der Formel:



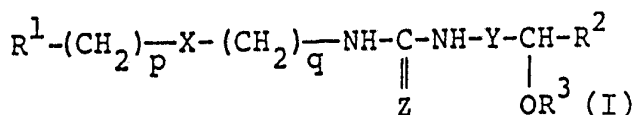
worin Q^1 , R^2 , R^3 , Y und Z die im Anspruch 39 angegebenen Bedeutungen haben, umsetzt.

54. Verfahren nach Anspruch 53, dadurch gekennzeichnet, dass Z Nitromethylen bedeutet.

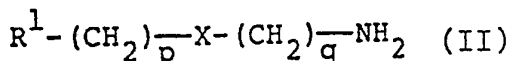
55. Verfahren nach Anspruch 53 oder 54, dadurch gekennzeichnet, dass R^1 für 5-Dimethylaminomethyl-4-methyl-2-thienyl steht.

56. Verfahren nach einem der Ansprüche 53 bis 55, dadurch gekennzeichnet, dass man die Reaktion bei einer Temperatur von -5 bis $+200^\circ C$ ausführt.

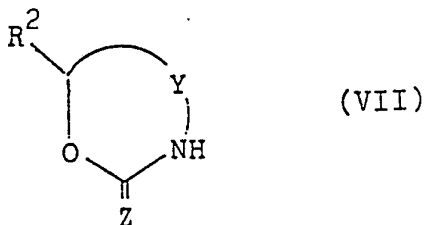
57. Verfahren nach Anspruch 39 zur Herstellung eines Aminderivates der Formel:



oder eines Salzes davon, worin R^1 , R^2 , R^3 , p , q , X , Y und Z die in Anspruch 39 angegebenen Bedeutungen haben, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der Formel:



oder ein Salz davon, worin R^1 , p , q und X die im Anspruch 39 angegebenen Bedeutungen haben, mit einer Verbindung der Formel:



oder einem Salz davon, worin R^2 , Y und Z die im Anspruch 39 angegebenen Bedeutungen haben, umsetzt.

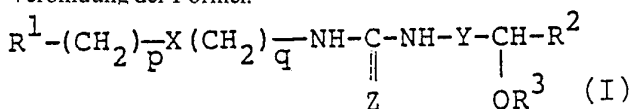
58. Verfahren nach Anspruch 57, dadurch gekennzeichnet, dass Z Nitromethylen bedeutet.

59. Verfahren nach Anspruch 57 oder 58, dadurch gekennzeichnet, dass R^1 für 5-Dimethylaminomethyl-4-methyl-2-thienyl steht.

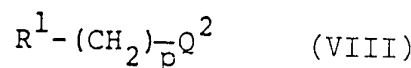
60. Verfahren nach einem der Ansprüche 57 bis 59, dadurch gekennzeichnet, dass R^3 Wasserstoff bedeutet.

61. Verfahren nach einem der Ansprüche 57 bis 60, dadurch gekennzeichnet, dass man die Reaktion bei einer Temperatur von -5 bis $+200^\circ C$ ausführt.

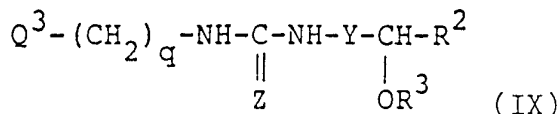
62. Verfahren nach Anspruch 40 zur Herstellung einer Verbindung der Formel:



oder eines Salzes davon, worin R^1 , R^2 , R^3 , p , q , X , Y und Z die in Anspruch 40 angegebenen Bedeutungen haben, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der Formel:



worin Q^2 , R^1 und p die im Anspruch 40 angegebenen Bedeutungen haben, mit einer Verbindung der Formel:



worin Q^3 , R^2 , R^3 , q , Y und Z die im Anspruch 40 angegebenen Bedeutungen haben, umsetzt.

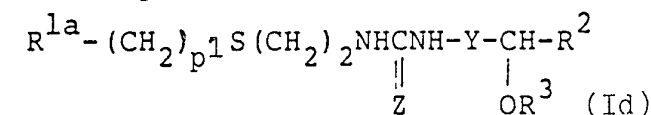
63. Verfahren nach Anspruch 62, dadurch gekennzeichnet, dass Z Nitromethylen bedeutet.

64. Verfahren nach Anspruch 62 oder 63, dadurch gekennzeichnet, dass R^1 für 5-Dimethylaminomethyl-4-methyl-2-thienyl steht.

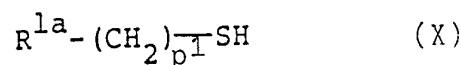
65. Verfahren nach einem der Ansprüche 62 bis 64, dadurch gekennzeichnet, dass Q^2 Mercapto oder Amidinothio bedeutet und Q^3 ein Halogenatom bedeutet.

66. Verfahren nach einem der Ansprüche 62 bis 65, dadurch gekennzeichnet, dass man die Reaktion bei einer Temperatur von -20 bis $+120^\circ C$ ausführt.

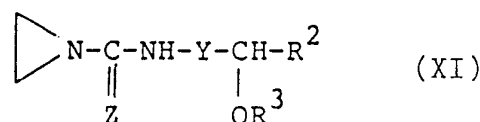
67. Verfahren nach Anspruch 40 zur Herstellung einer Verbindung der Formel:



oder eines Salzes davon, worin R^{1a} , R^2 , R^3 , p^1 , Y und Z die in Anspruch 40 angegebenen Bedeutungen haben, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der Formel:



worin R^{1a} und p^1 die im Anspruch 40 angegebenen Bedeutungen haben, mit einer Verbindung der Formel:



worin R^2 , R^3 , Y und Z die obigen Bedeutungen haben, umsetzt.

68. Verfahren nach Anspruch 67, dadurch gekennzeichnet, dass Z Nitromethylen bedeutet.

69. Verfahren nach Anspruch 67 oder 68, dadurch gekennzeichnet, dass R^{1a} für 5-Dimethylaminomethyl-4-methyl-2-thienyl steht.

70. Verfahren nach einem der Ansprüche 67 bis 69, dadurch gekennzeichnet, dass R^3 eine Hydroxylschutzgruppe bedeutet.

71. Verfahren nach Anspruch 70, dadurch gekennzeichnet, dass R^3 für tert.-Butyldimethylsilyl steht.

72. Verfahren nach einem der Ansprüche 67 bis 71, dadurch gekennzeichnet, dass man die Reaktion bei einer Temperatur von -10 bis $+150^\circ C$ ausführt.

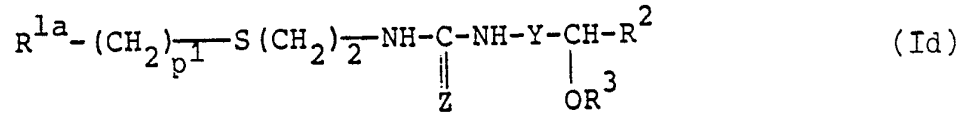
73. Verfahren nach Anspruch 41, dadurch gekennzeichnet, dass Z Nitromethylen bedeutet.

74. Verfahren nach Anspruch 41 oder 73, dadurch gekennzeichnet, dass R^{1b} für 5-Dimethylaminomethyl-4-methyl-2-thienyl steht.

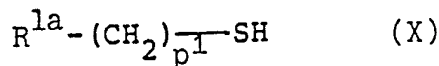
75. Verfahren nach einem der Ansprüche 41 und 73 bis 74, dadurch gekennzeichnet, dass man als Katalysator eine Lewisäure oder eine Komplexverbindung davon verwendet.

76. Verfahren nach Anspruch 75, dadurch gekennzeichnet, dass man als Lewissäure oder Komplexverbindung davon Bortrifluorid oder eine Bortrifluorid-Komplexverbindung verwendet.

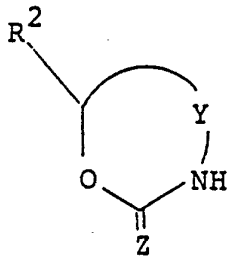
77. Verfahren nach einem der Ansprüche 41 und 73 bis 76, dadurch gekennzeichnet, dass Q^4 eine Alkoxygruppe bedeutet.



oder eines Salzes davon, worin R^{1a} , R^2 , R^3 , p^1 , Y und Z die in Anspruch 40 angegebenen Bedeutungen haben, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der Formel:



worin R^{1a} und p^1 die obigen Bedeutungen haben, mit einer Verbindung der Formel:



(VII)

oder einem Salz davon, worin R^2 , Y und Z die obigen Bedeutungen haben, und einer Verbindung der Formel:



(XVI)

umsetzt.

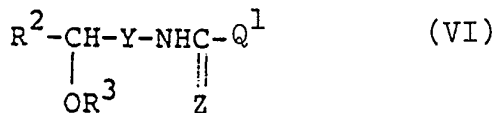
80. Verfahren nach Anspruch 79, dadurch gekennzeichnet, dass Z Nitromethylen bedeutet.

81. Verfahren nach Anspruch 79 oder 80, dadurch gekennzeichnet, dass R^{1a} für 5-Dimethylaminomethyl-4-methyl-2-thienyl steht.

82. Verfahren nach einem der Ansprüche 79 bis 81, dadurch gekennzeichnet, dass man die Reaktion bei einer Temperatur von -10 bis $+200$ °C ausführt.

83. Antigeschwürmittel; dadurch gekennzeichnet, dass es ein Aminderivat oder ein Salz davon nach einem der Ansprüche 1 bis 38 enthält.

84. Verbindungen der Formel:



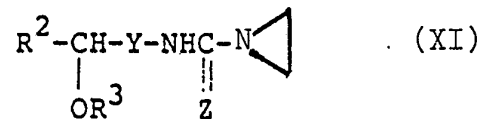
worin R^2 eine substituierte oder unsubstituierte Aryl- oder heterocyclische Gruppe bedeutet, R^3 Wasserstoff oder eine Hydroxylschutzgruppe bedeutet, Y eine Alkylengruppe bedeutet, Z Sauerstoff, Schwefel, NR^4 , worin R^4 für Wasserstoff, Cyano, Hydroxyl, Nitro, eine Alkylgruppe, eine Alkylgruppe, eine Alkoxygruppe, eine substituierte oder unsubstituierte Acylgruppe, eine substituierte oder unsubstituierte Arylgruppe, eine Sulfamoylgruppe, eine Alkoxy-carbonylgruppe, eine substituierte oder unsubstituierte Aryloxygruppe, eine substituierte oder unsubstituierte Acylaminogruppe, eine Alkoxy-carbonylaminogruppe oder eine Carboxyalkylaminogruppe steht, oder CHR^5 , worin R^5 für Nitro, eine substituierte oder unsubstituierte Acylgruppe oder eine

78. Verfahren nach einem der Ansprüche 41 und 73 bis 77, dadurch gekennzeichnet, dass man die Reaktion bei einer Temperatur von 0 bis 50 °C ausführt.

79. Verfahren nach Anspruch 40 zur Herstellung eines Aminderivates der Formel:

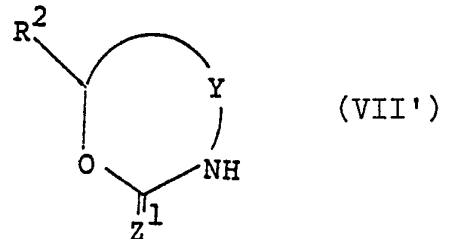
substituierte oder unsubstituierte Arylgruppe steht, bedeutet und Q^1 eine entfernbare Gruppe bedeutet, als Mittel zur Durchführung des Verfahrens gemäss Anspruch 39.

85. Verbindungen der Formel:



worin R^2 eine substituierte oder unsubstituierte Aryl- oder heterocyclische Gruppe bedeutet, R^3 Wasserstoff oder eine Hydroxylschutzgruppe bedeutet, Y eine Alkylengruppe bedeutet, Z Sauerstoff, Schwefel, NR^4 , worin R^4 für Wasserstoff, Cyano, Hydroxyl, Nitro, eine Alkylgruppe, eine Alkylgruppe, eine Alkoxygruppe, eine substituierte oder unsubstituierte Acylgruppe, eine substituierte oder unsubstituierte Arylgruppe, eine Sulfamoylgruppe, eine Alkoxy-carbonylgruppe, eine substituierte oder unsubstituierte Aryloxygruppe, eine substituierte oder unsubstituierte Acylaminogruppe, eine Alkoxy-carbonylaminogruppe oder eine Carboxyalkylaminogruppe steht, oder CHR^5 , worin R^5 für Nitro, eine substituierte oder unsubstituierte Acylgruppe, eine substituierte oder unsubstituierte Arylgruppe steht, bedeutet, als Mittel zur Durchführung des Verfahrens gemäss Anspruch 40.

86. Verbindungen der Formel:



(VII')

und deren Salze, worin R^2 eine substituierte oder unsubstituierte Aryl- oder heterocyclische Gruppe bedeutet, Y eine Alkylengruppe bedeutet, Z^1 Nitromethylen, eine Alkylsulfonyliminogruppe, eine substituierte oder unsubstituierte Arylsulfonyliminogruppe, Cyanoimino oder eine Sulfamoyliminogruppe bedeutet, als Mittel zur Durchführung des Verfahrens gemäss Anspruch 39.

87. Verbindungen nach Anspruch 86, dadurch gekennzeichnet, dass Y Methylen bedeutet.

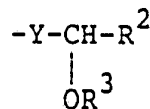
88. Verbindungen nach Anspruch 86 oder 87, dadurch gekennzeichnet, dass Z^1 Nitromethylen bedeutet.

Die vorliegende Erfindung bezieht sich auf neue Aminderivate, ihre Tautomere, Hydrate und Salze, Verfahren zur Herstellung derselben und ein Antigeschwürmittel, das dieselben enthält.

Die erfindungsgemässen Verbindungen haben eine ausgezeichnete Hemmwirkung auf die Magensäuresekretion, eine hervorragende Antigeschwürwirkung und eine hervorragende verbessernde Wirkung auf den Magenschleimhautblutstrom. Sie haben eine lange Wirkungsdauer und zeigen ihre Wirkungen bei niedrigen Dosierungen. Daher sind ihre Sicherheitsgrenzen sehr breit.

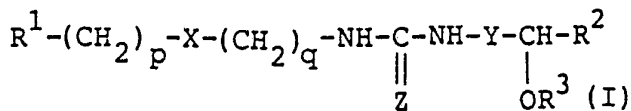
Es ist bekannt, dass Verbindungen mit einer Histamin-H₂-Blockierwirkung für die Behandlung von *Ulcus pepticum* brauchbar sind. Es wurden nun Untersuchungen über Verbindungen, die Histamin-H₂-Rezeptoren blockieren, ausgeführt, wobei gefunden wurde, dass Aminderivate der weiter unten angegebenen Formel I und ihre Salze eine hervorragende Antigeschwürwirkung haben.

Die erfindungsgemässen Verbindungen enthalten eine Gruppierung der Formel:



im Molekül.

Die erfindungsgemässen Verbindungen sind Aminderivate der Formel:



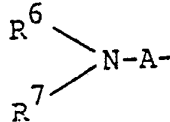
und deren Tautomere, Hydrate und Salze; die Symbole haben die im Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen.

Wenn nichts anderes angegeben ist, haben die folgenden Ausdrücke in der vorliegenden Beschreibung die folgenden Bedeutungen. Der Ausdruck «Alkylgruppe» bedeutet eine Alkylgruppe mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen, wie Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, Isobutyl, sek.-Butyl, Pentyl, Hexyl, Octyl oder dergleichen; der Ausdruck «Alkenylgruppe» bedeutet eine Alkenylgruppe mit 2 bis 4 Kohlenstoffatomen, wie Vinyl, Allyl, Isopropenyl, Butenyl oder dergleichen; der Ausdruck «Cycloalkylgruppe» bedeutet eine Cycloalkylgruppe mit 3 bis 7 Kohlenstoffatomen, wie Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl oder dergleichen; der Ausdruck «Alkoxygruppe» bedeutet eine Alkoxygruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, wie Methoxy, Ethoxy, n-Propoxy, Isopropoxy, n-Butoxy oder dergleichen; der Ausdruck «Alkenyloxygruppe» bedeutet eine Alkenyloxygruppe mit 2 bis 4 Kohlenstoffatomen, wie Vinyloxy, Allyloxy, Isopropenyloxy, Butenyloxy oder dergleichen; der Ausdruck «Alkylthiogruppe» bedeutet eine Alkylthiogruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, wie Methylthio, Ethylthio, n-Propylthio, Isopropylthio, n-Butylthio oder dergleichen; der Ausdruck «Alkylsulfanylgruppe» bedeutet eine Alkylsulfanylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, wie Methylsulfanyl, Ethylsulfanyl oder dergleichen; der Ausdruck «Hydroxyalkylgruppe» bedeutet eine Hydroxyalkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, wie Hydroxymethyl, 1-Hydroxyethyl, 2-Hydroxyethyl, 3-Hydroxypropyl, 4-Hydroxybutyl oder dergleichen; der Ausdruck «Alkoxyalkylgruppe» bedeutet eine Alkoxyalkylgruppe mit jeweils 1 bis 4 Kohlenstoffatomen in der Alkoxygruppe und der Alkylgruppe, wie Methoxymethyl, Ethoxymethyl, 2-Methoxyethyl, 3-Methoxypropyl oder dergleichen; der Ausdruck «Halogenalkylgruppe» bedeutet eine Halogenalkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, wie Chlormethyl, Brommethyl, Dichlormethyl, Dibrommethyl, Trifluormethyl oder dergleichen; der Ausdruck «Alkylaminogruppe» bedeutet eine Alkylaminogruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, wie

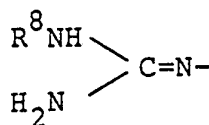
Methylamino, Ethylamino, n-Propylamino, n-Butylamino oder dergleichen; der Ausdruck «Dialkylaminogruppe» bedeutet eine Dialkylaminogruppe mit jeweils 1 bis 4 Kohlenstoffatomen in jeder Alkylgruppe, wie Dimethylamino, Ethylmethylamino, Diethylamino, Di-n-butylamino oder dergleichen; der Ausdruck «Acylylgruppe» bedeutet Formyl, eine Alkanoylgruppe mit 2 bis 5 Kohlenstoffatomen, wie Acetyl, Propionyl, Isovaleryl, Pivaloyl oder dergleichen, eine Cycloalkancarboxylgruppe mit 5 bis 8 Kohlenstoffatomen im Cycloalkanrest, wie Cyclopentylcarbonyl, Cyclohexylcarbonyl oder dergleichen, eine Aroylgruppe, wie Benzoyl, Toluoyl, 2-Naphthoyl oder dergleichen, oder eine Heterocyclancarboxylgruppe, wie 2-Thenoyl, 3-Furoyl, Nicotinoyl oder dergleichen; der Ausdruck «Acyloxygruppe» bedeutet eine oben definierte Acylgruppe, die an ein Sauerstoffatom gebunden ist; der Ausdruck «Arylgruppe» bedeutet eine von einem aromatischen Kohlenwasserstoff abgeleitete Gruppe, wie Phenyl, Naphthyl, Indanyl oder dergleichen; der Ausdruck «Aralkylgruppe» bedeutet eine Aralkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen im Alkylrest, wie Benzyl, Phenylethyl, Naphthylmethyl oder dergleichen; der Ausdruck «Acyloxyalkylgruppe» bedeutet eine oben definierte Acylgruppe, die an eine oben definierte Hydroxyalkylgruppe gebunden ist; der Ausdruck «Carbamoylgruppe» bedeutet NH₂CO-, eine Alkylaminocarboxylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen im Alkylrest, wie Methylaminocarboxyl, Ethylaminocarboxyl, Propylaminocarboxyl oder dergleichen, oder eine Dialkylaminocarboxylgruppe mit jeweils 1 bis 4 Kohlenstoffatomen in jeder Alkylgruppe, wie Dimethylaminocarboxyl, Diethylaminocarboxyl oder dergleichen; der Ausdruck «Sulfamoylgruppe» bedeutet NH₂SO₂-, eine Alkylaminosulfonylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, wie Methylaminosulfonyl, Ethylaminosulfonyl, Propylaminosulfonyl oder dergleichen, oder eine Dialkylaminosulfonylgruppe mit jeweils 1 bis 4 Kohlenstoffatomen in jeder Alkylgruppe, wie Dimethylaminosulfonyl, Diethylaminosulfonyl oder dergleichen; der Ausdruck «Alkylsulfanylgruppe» bedeutet eine Alkylsulfanylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, wie Methansulfonyl, Ethansulfonyl oder dergleichen; der Ausdruck «Arylsulfonylgruppe» bedeutet eine Arylsulfonylgruppe, wie Benzolsulfonyl, Naphthalinsulfonyl oder dergleichen; der Ausdruck «Acylaminogruppe» bedeutet eine Acylaminogruppe, deren Acylgruppe wie oben definiert ist; der Ausdruck «Aryloxygruppe» bedeutet Phenylloxy, Naphthylloxy oder dergleichen; und der Ausdruck «Halogenatom» bedeutet Fluor, Chlor, Brom, Iod oder dergleichen.

In der Formel I bedeuten R¹ und R², die gleich oder verschieden sind, jeweils eine substituierte oder unsubstituierte Aryl- oder heterocyclische Gruppe; zu den heterocyclischen Gruppen gehören z. B. heterocyclische Gruppen, die mindestens ein aus Stickstoff, Schwefel und Sauerstoff gewähltes Heteroatom im Ring enthalten, wie Thienyl, Furyl, Pyrrolyl, Imidazolyl, Pyrazolyl, Thiazolyl, Isothiazolyl, Oxazolyl, Isoxazolyl, Thiazolidinyl, Oxazolidinyl, 1,3,4-Thiadiazolyl, 1,2,4-Triazolyl, Pyridyl, Pyrimidinyl, Pyrazinyl, Pyridazinyl, Benzofuranyl, Benzothienyl, Benzoimidazolyl, 1,4-Benzodioxanyl und dergleichen. Die Aryl- und heterocyclischen Gruppen, die durch R¹ bzw. R² dargestellt werden, können durch mindestens einen Substituenten substituiert sein, der z. B. gewählt ist aus Halogenatomen, Hydroxylgruppen, Nitrogruppen, Oxogruppen, Cyanogruppen, Carboxylgruppen, Carbamoylgruppen, Mercaptogruppen, Aminogruppen, Alkylgruppen, Alkenylgruppen, Alkoxygruppen, Alkylthiogruppen, Alkylsulfanylgruppen, Alkylsulfonylgruppen, Alkylthioalkylgruppen, wie Methylthiomethyl, Ethylthiomethyl, Methylthioethyl oder dergleichen, S-Oxidderivate von Alkylthioalkylgruppen, Hydroxyalkylgruppen, Alke-

nyoxygruppen, Alkoxyalkylgruppen, Hydroxyalkoxygruppen, wie 2-Hydroxyethoxy, 3-Hydroxypropoxy oder dergleichen, Halogenalkylgruppen, Alkylaminogruppen, Dialkylaminogruppen, Acylgruppen, Acyloxygruppen, Acyloxyalkylgruppen, Alkylendioxygruppen, deren Sauerstoffatome an benachbarte Kohlenstoffatome der Aryl- oder heterocyclischen Gruppe gebunden sind, wie Methylendioxy, Ethylendioxy, Trimethylendioxy oder dergleichen, Cycloalkylgruppen, Arylgruppen, Aralkylgruppen, Acylaminogruppen, Gruppen der Formel:



worin R^6 und R^7 , die gleich oder verschieden sind, für Wasserstoffatome, Alkylgruppen, Cycloalkylgruppen, Alkenylgruppen, Aralkylgruppen, Hydroxyalkylgruppen, Halogenalkylgruppen, Hydroxyalkylgruppen, Alkoxyalkylgruppen, Aminoalkylgruppen mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, wie 2-Aminoethyl, 3-Aminopropyl oder dergleichen, Alkylaminoalkylgruppen mit jeweils 1 bis 4 Kohlenstoffatomen in jeder Alkylgruppe, wie Methylaminomethyl, 2-Methylaminoethyl oder dergleichen, oder Dialkylaminoalkylgruppen mit jeweils 1 bis 4 Kohlenstoffatomen in jeder Alkylgruppe, wie Dimethylaminomethyl, 2-Dimethylaminoethyl oder dergleichen, stehen oder R^6 und R^7 zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, eine gesättigte heterocyclische Gruppe bilden und A eine Alkylengruppe, wie Methylen, Ethylen, Propylen, Trimethylen, Tetramethylen oder dergleichen bedeuten, oder Gruppen der Formel:



worin R^8 für Wasserstoff, eine Alkylgruppe, eine Halogenalkylgruppe oder eine Acylgruppe steht.

Von diesen Substituenten umfassen die gesättigten heterocyclischen Gruppen, die R^6 und R^7 zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, bilden können, z. B. stickstoffhaltige gesättigte heterocyclische Gruppen, die ein weiteres Heteroatom, das aus Stickstoff, Schwefel und Sauerstoff gewählt ist, im Ring enthalten können, wie 1-Pyrrolidinyl, Piperidino, Morpholino, Thiomorpholino, 1-Hexamethylenimino, 1-Piperazinyl, 4-Methyl-1-piperazinyl, 3-Hydroxy-1-pyrrolidinyl, 3-Hydroxymethyl-1-pyrrolidinyl, 2-Hydroxymethyl-1-pyrrolidinyl, 3-Hydroxy-1-piperidinyl, 4-Hydroxy-1-piperidinyl, 3-Hydroxymethyl-1-piperidinyl, 4-Hydroxymethyl-1-piperidinyl und dergleichen.

Z bedeutet Sauerstoff, Schwefel, NR^4 oder CHR^5 , worin R^4 für Wasserstoff, Cyano, Hydroxyl, Nitro, eine Alkylgruppe, eine Alkenylgruppe, eine Alkoxygruppe, eine substituierte oder unsubstituierte Acylgruppe, eine substituierte oder unsubstituierte Arylgruppe, eine Carbamoylgruppe, eine Sulfamoylgruppe, eine Alkoxy-carbonylgruppe, beispielsweise eine Alkoxy-carbonylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen im Alkylrest, wie Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, Propoxycarbonyl oder dergleichen, eine Alkylsulfonylgruppe, eine substituierte oder unsubstituierte Arylsulfonylgruppe, eine substituierte oder unsubstituierte Aryloxygruppe, eine substituierte oder unsubstituierte Acylaminogruppe, eine Alkoxy-carbonylaminogruppe, beispielsweise eine Alkoxy-carbonylaminogruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen im Alkoxyrest, wie Methoxycarbonylamino, Ethoxycarbonylamino, n-Butoxycarbonylamino oder dergleichen, oder eine Carboxyalkylaminogruppe, beispielsweise

eine Carboxyalkylaminogruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen im Alkylrest, wie Carboxymethylamino, 2-Carboxyethylamino oder dergleichen, steht und R^5 für Nitro, eine substituierte oder unsubstituierte Acylgruppe, eine substituierte oder unsubstituierte Arylgruppe, eine Alkylsulfonylgruppe oder eine substituierte oder unsubstituierte Arylsulfonylgruppe steht.

Die Substituenten für R^4 und R^5 umfassen Alkylgruppen, Halogenalkylgruppen, Alkoxygruppen, Halogenatome und dergleichen.

Y ist eine Alkylengruppe, die beispielsweise Alkylengruppen mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, wie Methylen, Ethylen, Propylen, Trimethylen, Tetramethylen und dergleichen, umfasst.

R^3 bedeutet Wasserstoff oder eine Hydroxylschutzgruppe. Zu den Hydroxylschutzgruppen gehören beispielsweise Acylgruppen, substituierte oder unsubstituierte Alkoxy-carbonylgruppen, wie

1,1-Dimethylpropoxycarbonyl, tert.-Butoxycarbonyl,

20 Isopropoxycarbonyl, 2,2,2-Trichlorethoxycarbonyl,

Ethoxycarbonyl, 2,2,2-Tribromethoxycarbonyl

und dergleichen, substituierte oder unsubstituierte Aralkoxy-carbonylgruppen, wie

Benzyloxycarbonyl, 4-Nitrobenzyloxycarbonyl,

25 4-Brombenzyloxycarbonyl, 4-Methoxybenzyloxycarbonyl,

3,4-Dimethoxybenzyloxycarbonyl,

4-(Phenylazo)-benzyloxycarbonyl,

4-(4-Methoxyphenylazo)-benzyloxycarbonyl

und dergleichen, Halogenalkanoylgruppen, wie

30 Monochloracetyl, Trifluoracetyl

und dergleichen,

2-Furfuryloxycarbonyl, 1-Adamantylloxycarbonyl,

8-Chinolyloxycarbonyl, Benzyl, Diphenylmethyl, Trityl,

Alkylgruppen, Methoxymethyl, Tetrahydrofuryl,

35 Tetrahydropyranyl, 2-Nitrophenylthio,

2,4-Dinitrophenylthio,

organische silylhaltige Gruppen, wie

Trimethylsilyl, tert.-Butyldimethylsilyl

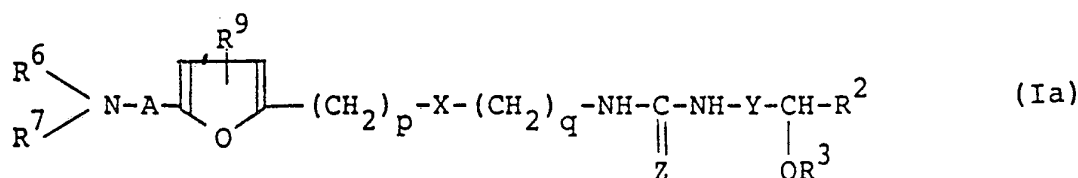
und dergleichen, usw.

Die Salze der Verbindungen der Formel I umfassen beispielsweise Salze mit anorganischen Säuren, wie Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure und dergleichen, Salze mit organischen Säuren, wie Essigsäure, Propionsäure, Oxalsäure, Zitronensäure, Milchsäure, Maleinsäure, Bernsteinsäure, Weinsäure, Mandelsäure, p-Toluolsulfonsäure, Picrinsäure, Sulfaminsäure und dergleichen, Salze mit Alkalimetallen, wie Natrium, Kalium und dergleichen, Salze mit Erdalkalimetallen, wie Calcium, Magnesium und dergleichen, und Salze mit stickstoffhaltigen organischen Basen, wie Procain, N-Benzyl- β -phenylethylamin, 1-Ephenamin, N,N-Dibenzylethylendiamin, Triethylamin, N-Methylpiperidin und dergleichen.

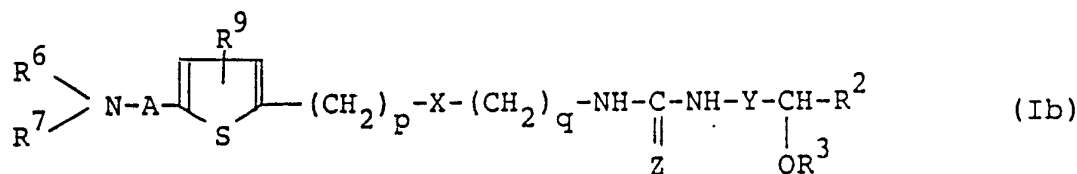
Die erfindungsgemässen Aminderivate der Formel I und deren Salze umfassen deren Isomere, wie geometrische Isomere, Tautomere, optische Isomere und racemische Isomere, und umfassen ferner alle ihre Kristallformen und Hydrate.

Bevorzugte Verbindungen unter den erfindungsgemässen, oben definierten Aminderivaten der Formel I und deren Salzen sind z. B. Verbindungen, worin R^1 und R^2 , die gleich oder verschieden sind, aus substituierten und unsubstituierten Phenyl-, Indanyl-, Thienyl-, Furyl-, Pyridyl-, Thiazolyl- und Imidazolylgruppen gewählt sind, und Verbindungen, worin Z Sauerstoff, Nitromethylen, eine Alkylsulfonyliminogruppe, eine substituierte oder unsubstituierte Arylsulfonyliminogruppe, Cyanoimino oder eine Sulfamoyliminogruppe bedeuten.

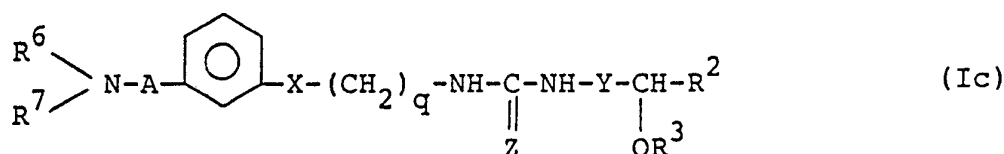
Bevorzugter sind beispielsweise die Verbindungen der folgenden Formeln Ia, Ib und Ic und deren Salze:



worin R⁹ Wasserstoff oder eine Alkylgruppe bedeutet und R², R³, R⁶, R⁷, A, p, q, X, Y und Z die obigen Bedeutungen haben,



worin R², R³, R⁶, R⁷, R⁹, A, p, q, X, Y und Z die obigen Bedeutungen haben, und



worin R², R³, R⁶, R⁷, A, q, X, Y und Z die obigen Bedeutungen haben.

Von diesen Verbindungen der Formeln Ia bis Ic werden diejenigen Verbindungen besonders bevorzugt, worin R⁶ und R⁷, die gleich oder verschieden sind, jeweils Alkylgruppen bedeuten oder R⁶ und R⁷ zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, eine gesättigte heterocyclische Gruppe bilden, diejenigen Verbindungen, worin p für 1 steht und q für 2 oder 3 steht, diejenigen Verbindungen, worin Z für NR^{4a} steht, wobei R^{4a} Cyano oder eine Alkylsulfonylgruppe bedeutet, oder für Nitromethylen (CHNO₂) steht, und diejenigen Verbindungen, worin Y Methylen bedeutet und R² eine substituierte oder unsubstituierte Phenyl-, Indanyl-, Thienyl-, Furyl- oder Pyridylgruppe bedeutet.

Erfindungsgemäss können besonders ungefährliche Verbindungen erhalten werden, die eine hervorragende Hemmwirkung auf die Magensäuresekretion, eine hervorragende Antigeschwürwirkung und eine hervorragende verbessernde Wirkung auf den Magenschleimhautblutstrom haben, wenn sie oral oder parenteral verabreicht werden, und diese Wirkungen während eines langen Zeitraumes behalten.

Zunächst werden die pharmakologischen Wirkungen von typischen Aminderivaten der Formel I und deren Salzen beschrieben.

[I] Hemmwirkung auf die Magensäuresekretion

(i) Durchschwemmte Magenpräparation von anästhesierten Ratten [nach M.N. Gosh und H.O. Schild, Brit. J. Pharmacol. 13, 54 (1958)]

Ratten vom Wistar-Stamm (männlich, 200 bis 250 g), die 18 Stunden lang gehungert hatten, wurden mit Urethan anästhesiert und dann der Laparotomie unterworfen, worauf der Bereich der Speiseröhreneinmündung des Magens jeder Ratte eingeschnitten wurde. Das gesamte Innere des Magens wurde genügend mit physiologischer Kochsalzlösung gewaschen, und die Schnittträger wurden vernäht. Ein Siliconschlauch wurde von der Duodenumseite her auf einer Länge von ca. 5 mm in den Magen eingeführt und fixiert. Anschliessend wurde der Magen mit physiologischer Kochsalzlösung, die mit einer wässrigen Natriumhydroxidlösung auf einen pH-Wert von ca. 10 eingestellt war, durch eine orale Sonde mit einer konstanten Geschwindigkeit (1 ml/Minute) durchschwemmt, und die Veränderung des pH-Wertes des Perfusates, das aus dem Siliconschlauch herausgeflossen

25 war, wurde kontinuierlich aufgezeichnet. Während der Perfusion wurde kontinuierlich Histamin (30 µg/kg/Minute) als Mittel zur Stimulierung der Magensäuresekretion durch die Femoralvene mit einer Geschwindigkeit von 0,3 ml/Minute injiziert. Jeder Wirkstoff wurde intravenös verabreicht, wenn die Säuresekretion fast konstant wurde (pH 3,3 ± 0,2), und kumulativ verabreicht, wenn die Kurve der Hemmung der Säuresekretion bei jeder Dosis sich abflachte.

Der Zeitraum von dem Zeitpunkt, in dem die Säuresekretion durch die kumulative Verabreichung des Wirkstoffs fast vollständig gehemmt war und der pH-Wert des Perfusates, das herausgeflossen war, fast gleich wurde wie derjenige vor der Histaminverabreichung, bis zu dem Zeitpunkt, in dem der pH-Wert = 4 wurde, wurde als Dauer der Aktivität definiert. Die Anzahl der Versuche für jede Dosis war drei.

40 Die Ergebnisse sind in Tabelle I dargestellt.

Tabelle I

Wirkstoff Nr.	Dosis für vollständige Hemmung (mg/kg)	Dauer (Min)
1	0,30	> 210
2	0,10	> 160
3	0,10	155
4	0,04	220
5	0,10	192
6	0,10	132
7	0,10	227
8	0,30	200
9	0,20	190
10	0,18	175
11	0,05	123
12	0,15	> 240
13	0,10	> 240
14	0,15	158
15	0,06	180
16	0,10	304
17	0,15	> 280
18	0,30	247
19	0,10	164
20	0,20	> 210
21	0,10	> 240
22	0,04	136

Tabelle I (Fortsetzung)

Wirkstoff Nr.	Dosis für vollständige Hemmung (mg/kg)	Dauer (Min)
23	0,15	242
24	0,20	> 240
25	0,10	> 240
26	0,30	> 240
27	0,30	> 210
28	0,10	205
29	0,30	> 177
30	0,15	> 240
31	0,30	226
32	0,30	> 220
33	0,30	> 240
Cimetidin	3,00	16
Ranitidin	0,50	92

Wirkstoffe:

1. N-Cyano-N'-(2-[[2-guanidino-4-thiazolyl]-methylthio]-ethyl)-N''-(β-hydroxyphenylethyl)-guanidin
2. N-{2-[[2-Guanidino-4-thiazolyl]-methylthio]-ethyl}-N'-(β-hydroxyphenylethyl)-2-nitro-1,1-ethendiamin
3. N-{2-[[5-(Dimethylamino)-methyl-2-furyl]-methylthio]-ethyl}-N'-[2-hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-ethyl]-2-nitro-1,1-ethendiamin
4. N-{2-[[5-(Dimethylamino)-methyl-2-furyl]-methylthio]-ethyl}-N'-[2-(2-fluorphenyl)-2-hydroxyethyl]-2-nitro-1,1-ethendiamin
5. N-[2-(4-Chlorphenyl)-2-hydroxyethyl]-N'-{2-[[5-(dimethylamino)-methyl-2-furyl]-methylthio]-ethyl}-2-nitro-1,1-ethendiamin
6. N-{2-[[5-(Dimethylamino)-methyl-2-furyl]-methylthio]-ethyl}-N'-[2-hydroxy-2-(2-thienyl)-ethyl]-2-nitro-1,1-ethendiamin
7. N-{2-[[5-(Dimethylamino)-methyl-2-furyl]-methylthio]-ethyl}-N'-[2-hydroxy-2-(3-methyl-2-thienyl)-ethyl]-2-nitro-1,1-ethendiamin
8. N-{2-[[5-(Dimethylamino)-methyl-2-furyl]-methylthio]-ethyl}-N'-[2-hydroxy-2-(3-pyridyl)-ethyl]-2-nitro-1,1-ethendiamin
9. N-{2-[[5-(Dimethylamino)-methyl-4-methyl-2-thienyl]-methylthio]-ethyl}-N'-[2-hydroxy-2-(3-methoxyphenyl)-ethyl]-2-nitro-1,1-ethendiamin
10. N-{2-[[5-(Dimethylamino)-methyl-4-methyl-2-thienyl]-methylthio]-ethyl}-N'-[2-hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-ethyl]-2-nitro-1,1-ethendiamin
11. N-(β-Hydroxyphenylethyl)-2-nitro-N'-[3-(3-piperidinomethylphenoxy)-propyl]-1,1-ethendiamin
12. N-[2-Hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-ethyl]-2-nitro-N'-[3-(3-piperidinomethylphenoxy)-propyl]-1,1-ethendiamin
13. N-[2-Hydroxy-2-(3-hydroxyphenyl)-ethyl]-2-nitro-N'-[3-(3-piperidinomethylphenoxy)-propyl]-1,1-ethendiamin
14. N-[2-Hydroxy-2-(4-methoxyphenyl)-ethyl]-2-nitro-N'-[3-(3-piperidinomethylphenoxy)-propyl]-1,1-ethendiamin
15. N-[2-(4-Fluorphenyl)-2-hydroxyethyl]-2-nitro-N'-[3-(3-piperidinomethylphenoxy)-propyl]-1,1-ethendiamin
16. N-[2-(4-Chlorphenyl)-2-hydroxyethyl]-2-nitro-N'-[3-(3-piperidinomethylphenoxy)-propyl]-1,1-ethendiamin
17. N-[2-Hydroxy-2-(3,4-methylenedioxyphenyl)-ethyl]-2-nitro-N'-[3-(3-piperidinomethylphenoxy)-propyl]-1,1-ethendiamin

18. N-[2-Hydroxy-2-(3-methyl-2-thienyl)-ethyl]-2-nitro-N'-[3-(3-piperidinomethylphenoxy)-propyl]-1,1-ethendiamin
19. N-[2-Hydroxy-2-(3-pyridyl)-ethyl]-2-nitro-N'-[3-(3-piperidinomethylphenoxy)-propyl]-1,1-ethendiamin
20. N-[2-Hydroxy-2-(4-nitrophenyl)-ethyl]-2-nitro-N'-[3-(3-piperidinomethylphenoxy)-propyl]-1,1-ethendiamin
21. N-(β-Hydroxyphenylethyl)-N'-methansulfonyl-N''-[3-(3-piperidinomethylphenoxy)-propyl]-guanidin
22. N-{2-[[5-(Dimethylamino)-methyl-2-furyl]-methylthio]-ethyl}-N'-[S(+)-2-hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-ethyl]-2-nitro-1,1-ethendiamin
23. N-{2-[[5-(Dimethylamino)-methyl-2-furyl]-methylthio]-ethyl}-N'-[2-hydroxy-2-(3-methoxyphenyl)-ethyl]-2-nitro-1,1-ethendiamin
24. N-{2-[[5-(Dimethylamino)-methyl-2-furyl]-methylthio]-ethyl}-N'-[2-hydroxy-2-(4-methylthiophenyl)-ethyl]-2-nitro-1,1-ethendiamin
25. N-{2-[[5-(Dimethylamino)-methyl-2-furyl]-methylthio]-ethyl}-N'-[2-(3,4-difluorphenyl)-2-hydroxyethyl]-2-nitro-1,1-ethendiamin
26. N-[2-Hydroxy-2-(4-methylthiophenyl)-ethyl]-2-nitro-N'-[3-(3-piperidinomethylphenoxy)-propyl]-1,1-ethendiamin
27. N-[2-Hydroxy-2-(3-trifluormethylphenyl)-ethyl]-2-nitro-N'-[3-(3-piperidinomethylphenoxy)-propyl]-1,1-ethendiamin
28. N-[2-(3-Chlorphenyl)-2-hydroxyethyl]-N'-{2-[[5-(dimethylamino)-methyl-4-methyl-2-thienyl]-methylthio]-ethyl}-2-nitro-1,1-ethendiamin
29. N-{2-[[5-(Dimethylamino)-methyl-4-methyl-2-thienyl]-methylthio]-ethyl}-N'-[2-hydroxy-2-(3-methylphenyl)-ethyl]-2-nitro-1,1-ethendiamin
30. N-[2-(3,4-Difluorphenyl)-2-hydroxyethyl]-2-nitro-N'-[3-(3-piperidinomethylphenoxy)-propyl]-1,1-ethendiamin
31. N-{2-[[5-(Dimethylamino)-methyl-4-methyl-2-thienyl]-methylthio]-ethyl}-N'-[2-(3-ethylphenyl)-2-hydroxyethyl]-2-nitro-1,1-ethendiamin
32. N-[2-(3-Bromphenyl)-2-hydroxyethyl]-N'-{2-[[5-(dimethylamino)-methyl-4-methyl-2-thienyl]-methylthio]-ethyl}-2-nitro-1,1-ethendiamin
33. N-{2-[[5-(Dimethylamino)-methyl-4-methyl-2-thienyl]-methylthio]-ethyl}-N'-[2-hydroxy-2-(3-trifluormethylphenyl)-ethyl]-2-nitro-1,1-ethendiamin

Cimetidin:

1-Cyano-2-methyl-3-{2-[[5-methyl-4-imidazolyl]-methylthio]-ethyl}-guanidin

Ranitidin:

N-{2-[[5-(Dimethylamino)-methyl-2-furyl]-methylthio]-ethyl}-N'-methyl-2-nitro-1,1-ethendiamin

(ii) Pylorusligaturmethode [nach H. Shay et al, Gastroenterology 5, 43 (1945)]

- 55 5 bis 6 Ratten vom Wistar-Stamm (männlich, 190 bis 230 g) pro Gruppe liess man 35 Stunden lang hungern, wonach jeder Wirkstoff oral verabreicht wurde; nach 2 Stunden wurde der Pylorus jeder Ratte unter Etheranästhesie unterbunden. Anschliessend wurde die Bauchwand genäht; unmittelbar danach wurde Histamin am Rücken subkutan in einer Dosis von 25 mg/kg verabreicht. Nach 3 Stunden wurde jede Ratte getötet; danach wurde die Gegend der Speiseröhre unterbunden, und der Magen wurde entfernt. Nachdem 1 ml destilliertes Wasser in den Magen injiziert worden war, wurde der Magensaft durch Zentrifugieren gesammelt, und sein Volumen wurde gemessen. Die Azidität des Magensaftes wurde bestimmt, indem man 1 ml des Magensaftes mit einer 0,1-normalen Natriumhydroxidlösung titrierte und als

Endprodukt pH = 7,0 wählte. Einer Vergleichsgruppe wurde physiologische Kochsalzlösung verabreicht.

Die prozentuale Hemmung der Magensäuresekretion in % wurde bestimmt, indem man die Differenz zwischen der Säureproduktion der Vergleichsgruppe und der Säureproduktion einer mit Wirkstoff behandelten Gruppe durch die Säureproduktion der Vergleichsgruppe dividierte und das Ergebnis mit 100 multiplizierte.

Die Ergebnisse sind in Tabelle II dargestellt.

Tabelle II

Wirkstoff Nr.	Dosis (mg/kg)	Prozentuale Hemmung (%)
3	3	82**
	1	75*
4	3	75**
5	3	80*
6	10	93**
	3	67*
7	3	88*
9	1	75*
11	10	81**
	3	79**
12	3	87**
13	1	51*
14	1	61*
15	1	77*
16	3	89*
17	3	70**
18	3	87**
29	1	56*
32	1,5	60*
33	1	55**
34	3	71*
35	1	47*
36	3	85*
37	3	77*
38	1	41*
39	3	90**
40	10	85**
	3	75*
41	1	65*
42	1	57*
43	1	51*
44	1	75*
45	1	65**
Cimetidin	90	97**
	30	60*
	10	39
Ranitidin	30	91**
	10	56*
	3	17

Fussnote: *: p < 0,05
 **: p < 0,01

Wirkstoffe:

34. N-{2-[[5-(Dimethylamino)-methyl-4-methyl-2-thienyl]-methylthio]-ethyl}-N'-[2-(2,6-difluorphenyl)-2-hydroxy-ethyl]-2-nitro-1,1-ethendiamin
35. N-{2-[[5-(Dimethylamino)-methyl-4-methyl-2-thienyl]-methylthio]-ethyl}-N'-[2-[2,4-difluorphenyl)-2-hydroxy-ethyl]-2-nitro-1,1-ethendiamin
36. N-[2-(2-Fluorphenyl)-2-hydroxyethyl]-2-nitro-N'-[3-(3-piperidinomethylphenoxy)-propyl]-1,1-ethendiamin
37. N-{2-[[5-(Dimethylamino)-methyl-2-furyl]-methylthio]-ethyl}-N'-[2-hydroxy-2-(4-methoxyphenyl)-ethyl]-2-nitro-1,1-ethendiamin
38. N-{2-[[5-(Dimethylamino)-methyl-2-furyl]-methylthio]-ethyl}-N'-[2-(4-fluorphenyl)-2-hydroxyethyl]-2-nitro-1,1-ethendiamin
39. N-{2-[[5-(Dimethylamino)-methyl-2-furyl]-methylthio]-ethyl}-N'-[2-hydroxy-2-(2-methylphenyl)-ethyl]-2-nitro-1,1-ethendiamin
40. N-{2-[[5-(Dimethylamino)-methyl-4-methyl-2-thienyl]-methylthio]-ethyl}-N'-[β-hydroxyphenylethyl]-2-nitro-1,1-ethendiamin
41. N-{2-[[5-(Dimethylamino)-methyl-4-methyl-2-thienyl]-methylthio]-ethyl}-N'-[2-(4-fluorphenyl)-2-hydroxy-ethyl]-2-nitro-1,1-ethendiamin
42. N-{2-[[5-(Dimethylamino)-methyl-4-methyl-2-thienyl]-methylthio]-ethyl}-N'-[2-(4-ethylphenyl)-2-hydroxy-ethyl]-2-nitro-1,1-ethendiamin
43. N-[2-(3-Fluorphenyl)-2-hydroxyethyl]-2-nitro-N'-[3-(3-piperidinomethylphenoxy)-propyl]-1,1-ethendiamin
44. N-[2-Hydroxy-2-(2-methylphenyl)-ethyl]-2-nitro-N'-[3-(3-piperidinomethylphenoxy)-propyl]-1,1-ethendiamin
45. N-[2-(4-Aminophenyl)-2-hydroxyethyl]-2-nitro-N'-[3-(3-piperidinomethylphenoxy)-propyl]-1,1-ethendiamin

[II] Wirkung auf isoliertes Meerschweinchen-Atrium

Hartley-Meerschweinchen (männlich, 300 bis 400 g) wurden durch Blutentnahme getötet; unmittelbar danach wurde das Herz isoliert, und das rechte Atrium wurde in einer Krebs-Henseleit-Lösung abgetrennt und als Präparat verwendet. Das Präparat (Beladung: 1 g) wurde in einem Magnus-Rohr suspendiert, das Krebs-Henseleit-Lösung (30 °C) enthielt, durch die man ein aus 95% O₂ und 5% CO₂ bestehendes Gasgemisch hatte durchperlen lassen, und die Bewegung des Präparates wurde isometrisch auf einem Polygraphen aufgezeichnet. Das Präparat wurde in einer Badflüssigkeit trainiert, und nachdem die Pulsfrequenz konstant geworden war, wurden 5 × 10⁻⁶ Mol Histamin verabreicht. Nachdem die Pulsfrequenz konstant geworden war, wurde jeder Wirkstoff kumulativ verabreicht.

Die prozentuale Hemmung wurde nach der folgenden Gleichung bestimmt.

$$\text{Prozentuale Hemmung (\%)} = \frac{\text{HR}_{\text{max}} - \text{HR}_x}{\text{HR}_{\text{max}} - \text{HR}_{\text{min}}} \times 100$$

HR_{min}: Pulsfrequenz vor der Verabreichung von Histamin

HR_{max}: Pulsfrequenz nach der Verabreichung von Histamin

HR_x: Pulsfrequenz im Zeitpunkt der Verabreichung jedes Wirkstoffes

Die Dosierungen und die Werte der prozentualen Hemmung wurden auf «logarithmic probability paper» aufgetragen, und die Dosis, die bei 50% der Versuchspräparate eine Hemmung hervorruft (ID₅₀), wurde bestimmt. Die Anzahl der Versuche für jede Dosis war fünf.

Die Ergebnisse sind in Tabelle III dargestellt.

Tabelle III

Wirkstoff Nr.	ID ₅₀ (M)	Wirkungsverhältnis
3	$2,28 \times 10^{-7}$	14,7
4	$2,25 \times 10^{-7}$	14,9
9	$2,45 \times 10^{-7}$	13,7
15	$2,18 \times 10^{-7}$	15,4
17	$2,18 \times 10^{-7}$	15,4
42	$2,37 \times 10^{-7}$	14,1
Cimetidin	$3,35 \times 10^{-6}$	1

[III] Antigeschwürwirkung

(i) Indomethacingeschwür

Sechs Ratten vom Wistar-Stamm (männlich, 200 bis 250 g) pro Gruppe liess man 24 Stunden lang hungern; danach wurde jeder Wirkstoff oral verabreicht, und nach 30 Minuten wurde Indomethacin in einer Dosis von 30 mg/kg subkutan injiziert. Nach 5 Stunden wurde jede Ratte getötet, und der Magen wurde entfernt und mit 3%igem Formalin fixiert; danach wurde die Länge der im Magen gebildeten Geschwüre unter dem binokularen stereoskopischen Mikroskop (10 ×) gemessen, und die Gesamtsumme der Längenergebnisse wurde als Geschwürindex verwendet. Einer Vergleichsgruppe wurde 0,5% Tween 80 enthaltende physiologische Kochsalzlösung verabreicht. Die prozentuale Hemmung in % wurde bestimmt, indem man die Differenz aus dem Geschwürindex der Vergleichsgruppe und dem Geschwürindex einer mit einem Wirkstoff behandelten Gruppe durch den Geschwürindex der Vergleichsgruppe dividierte und das Ergebnis mit 100 multiplizierte.

Die Ergebnisse sind in Tabelle IV dargestellt.

Tabelle IV

Wirkstoff Nr.	Dosis (mg/kg)	Prozentuale Hemmung (%)	ID ₅₀ (mg/kg)	Wirkungsverhältnis
3	10	71*	3,40	8,1
	3	51*		
	1	20		
9	10	97**	0,70	39,3
	3	85**		
	1	70**		
15	0,3	6	0,40	68,8
	10	98**		
	3	92**		
29	1	88**	0,88	31,3
	0,3	37		
	1	57*		
32	1	8	1,81	15,2
	3	72*		
40	1	24	1,30	21,2
	3	82*		
Cimetidin	100	40	27,5	1
	30	97**		
	10	50		
Ranitidin	30	18	15,5	1,8
	10	98**		

Fussnote: *: $p < 0,05$
 **: $p < 0,01$

(ii) Durch Mepirizol ausgelöstes Duodenal-Geschwür

Ein Test wurde nach der Methode von Okabe et al. [S. Okabe et al., Gastroenterology 80, 1241 (1981)] ausgeführt.

Sechs Ratten vom Wistar-Stamm (männlich, 200 bis 250 g) pro Gruppe liess man 24 Stunden lang hungern, wozu jeder Wirkstoff oral verabreicht wurde; nach 30 Minuten wurde Mepirizol in einer Dosis von 200 mg/kg subkutan injiziert. Nach 18 Stunden wurden der Magen und das Duodenum entfernt und mit 3%igem Formalin fixiert; danach wurden die Fläche und die Tiefe der in dem Duodenum gebildeten Geschwüre unter einem binokularen stereoskopischen Mikroskop (10 ×) gemessen. Die Bewertungen wurden in Abhängigkeit von der Fläche und der Tiefe der Geschwüre in 7 Graden erteilt, und die Gesamtsumme der Bewertungen wurde als Geschwürindex genommen. Die Bewertungen wurden folgendermassen vorgenommen:

Die Bewertung ist 0 bei einer Geschwürfläche von 0 bis 0,2 mm², 1 bei 0,2 bis 1,0 mm², 2 bei 1 bis 3 mm², 3 bei 3 bis 6 mm², 4 bei 6 bis 10 mm² und 5 bei 10 mm² oder mehr; ein Geschwür im Zustand unmittelbar vor der Perforation wird mit 6 bewertet, und ein Geschwür, das eine Perforation verursacht hat, wird mit 7 bewertet.

Einer Vergleichsgruppe wurde 0,5% Tween 80 enthaltende physiologische Kochsalzlösung verabreicht. Die prozentuale Hemmung in % wurde bestimmt, indem man die Differenz aus dem Geschwürindex der Vergleichsgruppe und dem Geschwürindex einer mit einem Wirkstoff behandelten Gruppe durch den Geschwürindex der Vergleichsgruppe dividierte und das Ergebnis mit 100 multiplizierte.

Die Ergebnisse sind in Tabelle V dargestellt.

Tabelle V

Wirkstoff Nr.	Dosis (mg/kg)	Prozentuale Hemmung (%)	ID ₅₀ (mg/kg)	Wirkungsverhältnis
3	10	97**	2,9	55,9
	3	49**		
	1	12		
9	10	93**	4,3	37,7
	3	33*		
	1	-8		
15	10	93**	4,5	36,0
	3	29*		
	1	2		
Cimetidin	300 ^a	59*	162	1
	100 ^b	43*		
Ranitidin	100	78**	32	5,1
	30	49*		

Fussnote: ^a 4 von 6 Ratten starben
^b 2 von 6 Ratten starben
 *: $p < 0,05$
 **: $p < 0,01$

(iii) Durch Eintauchen in Wasser ausgelöstes Stress-Geschwür

Ein Versuch wurde nach der Methode von Takagi et al. [K. Takagi et al., Jap. J. Pharmacol. 18, 9 (1968)] ausgeführt. Sechs Ratten vom Wistar-Stamm (männlich, 230 bis 280 g) pro Gruppe liess man 24 Stunden lang hungern, wozu jeder Wirkstoff oral verabreicht wurde. Nach 30 Minuten

ten wurden die Ratten in einen Stress-Käfig gebracht, bis zur Tiefe des Xiphoidens in Wasser von 23 °C eingetaucht und 15 Stunden lang darin stehengelassen. Danach wurde der Magen jeder Ratte entfernt und dann mit 3%igem Formalin fixiert. Danach wurde die Fläche der gebildeten Geschwüre unter einem binokularen stereoskopischen Mikroskop (10 ×) gemessen, und die Gesamtsumme der Flächen wurde als Geschwürindex verwendet. Einer Vergleichsgruppe wurde 0,5% Tween 80 enthaltende physiologische Kochsalzlösung verabreicht.

Die prozentuale Hemmung in % wurde bestimmt, indem man die Differenz aus dem Geschwürindex der Vergleichsgruppe und dem Geschwürindex einer mit einem Wirkstoff behandelten Gruppe durch den Geschwürindex der Vergleichsgruppe dividierte und das Ergebnis mit 100 multiplizierte.

Die Ergebnisse sind in Tabelle VI dargestellt.

Tabelle VI

Wirkstoff Nr.	Dosis (mg/kg)	Prozentuale Hemmung (%)	ID ₅₀ (mg/kg)	Wirkungsverhältnis
3	10	83**	1,72	9,0
	3	73*		
	1	12		
9	10	86**	1,70	9,1
	3	66*		
	1	33		
15	10	83**	1,35	11,5
	3	69*		
	1	42		
29	3	78*	1,40	11,1
	1	37		
	3	75*		
33	3	75*	1,58	9,8
	1	32		
	30	94**		
10	22			
Ranitidin	10	80**	6,4	2,4
	3	7		

Fussnote: *: p < 0,05
**: p < 0,01

[IV] Reserpingeschwür

Ein Versuch wurde nach der Methode von Adami et al. [E. Adami et al., Arch. int. Pharmacodyn. 147, 113 (1964)] ausgeführt.

Zehn Ratten vom Wistar-Stamm (männlich, 180 bis 200 g) pro Gruppe liess man 30 Stunden lang hungern; danach wurde jeder Wirkstoff oral verabreicht, und nach einer Stunde wurde Reserpin in einer Dosis von 10 mg/kg subkutan injiziert. Nach 18 Stunden wurde der Magen entfernt und mit 3%igem Formalin fixiert, und danach wurde die Länge der im Magen gebildeten Geschwüre mit einer Tasterlehre gemessen. Die gemessenen Werte wurden in die unten beschriebenen Bewertungen übergeführt, und die Gesamtsumme der Bewertungen wurde als Geschwürindex verwendet.

1 bis 5 «pin point ulcers» werden als 1 bewertet, 6 oder mehr «pin point ulcers» werden als 2 bewertet, Geschwüre mit einer Länge von 1 mm oder weniger werden als 1 bewertet, Geschwüre mit einer Länge von 1 bis 2 mm werden als 2

bewertet, Geschwüre mit einer Länge von 2 bis 4 mm werden als 4 bewertet, und Geschwüre mit einer Länge von 4 mm oder mehr werden als 8 bewertet.

Einer Vergleichsgruppe wurde 0,5% Tween 80 enthaltende physiologische Kochsalzlösung verabreicht. Die prozentuale Hemmung in % wurde bestimmt, indem man die Differenz aus dem Geschwürindex der Vergleichsgruppe und dem Geschwürindex einer mit einem Wirkstoff behandelten Gruppe durch den Geschwürindex der Vergleichsgruppe dividierte und das Ergebnis mit 100 multiplizierte.

Die Ergebnisse sind in Tabelle VII dargestellt.

Tabelle VII

Wirkstoff Nr.	Dosis (mg/kg)	Prozentuale Hemmung (%)	ID ₅₀ (mg/kg)
9	3	69**	1,8
	1	29	
29	3	41**	4,7
	1	21	
32	3	55**	2,15
	1	38	
33	3	68*	1,4
	1	42	
40	3	50**	3,0
	1	36*	
Cimetidin	100	9,7	–
Ranitidin	100	40	–
	30	33	–

Fussnote: *: p < 0,05
**: p < 0,01

[V] Akute Toxizität

Jeder der 45 Wirkstoffe wurde oral an Mäuse vom ICR-Stamm (männlich, 20 bis 25 g) verabreicht, und die Mäuse wurden bis nach einer Woche beobachtet.

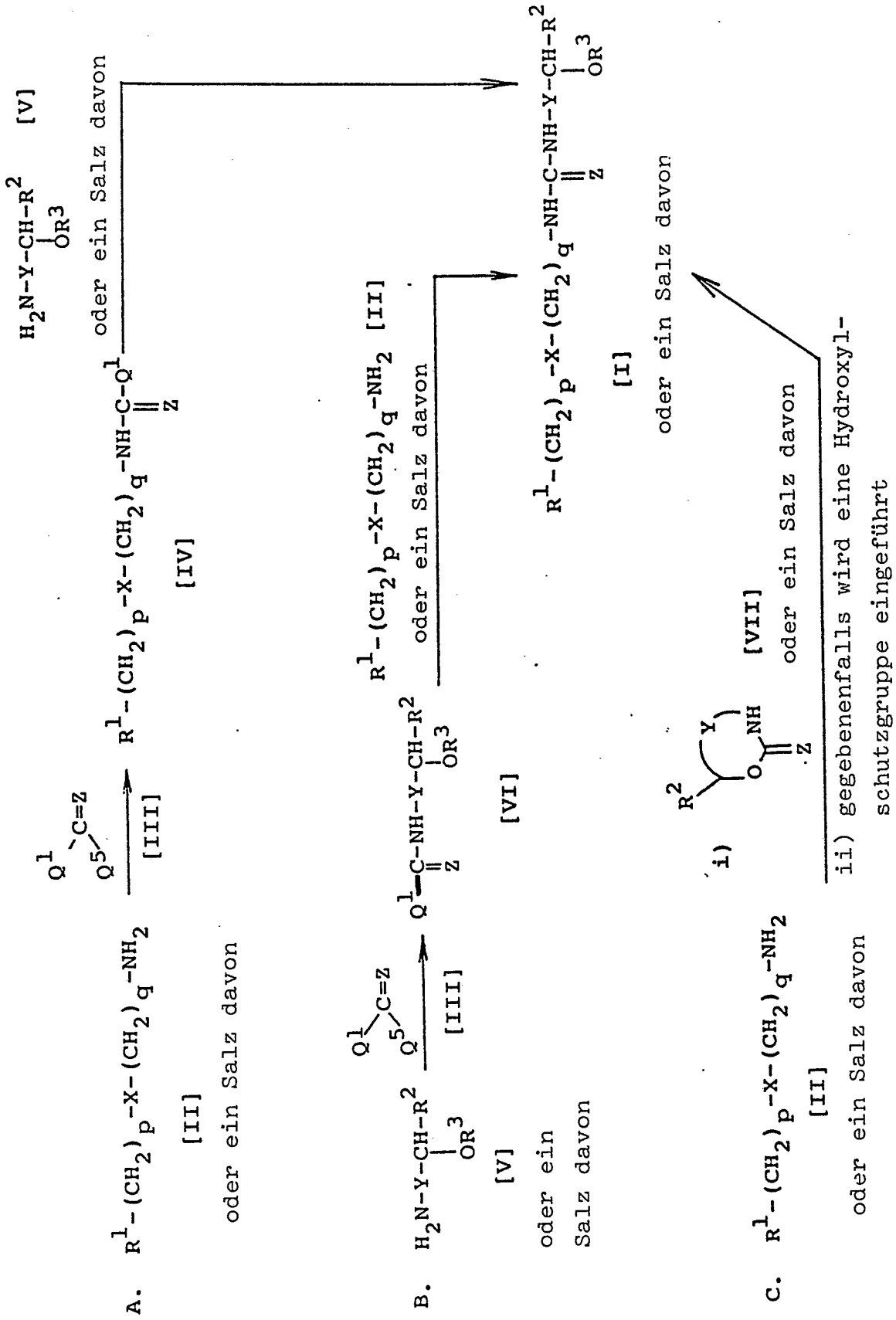
Die Ergebnisse sind in Tabelle VIII dargestellt.

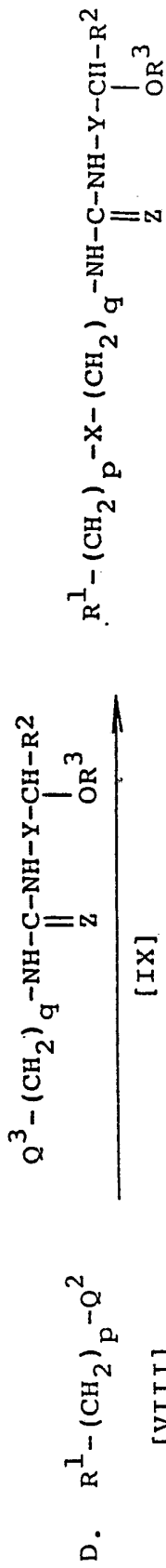
Tabelle VIII

Wirkstoff Nr.	Dosis (mg/kg)	Anzahl der gestorbenen Tiere/ Anzahl der verwendeten Tiere
1 bis 45	1000	0/5

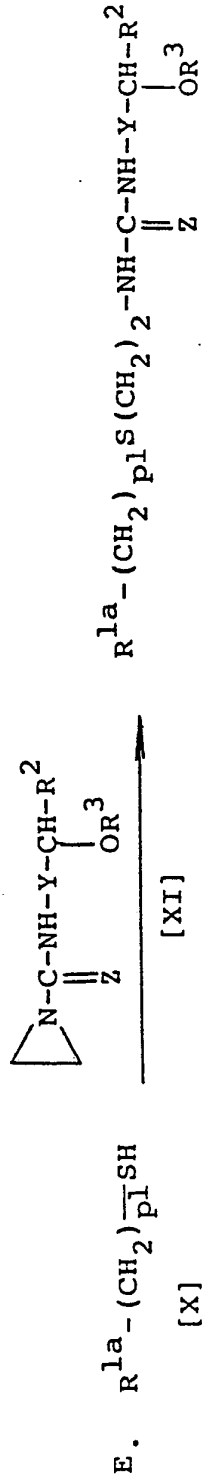
Aus den Tabellen I bis VIII ist ersichtlich, dass die Aminoderivate der Formel I und deren Salze eine starke Hemmwirkung auf die Magensäuresekretion und eine lange Wirkungs-dauer, eine starke Antigeschwürwirkung und eine geringe Toxizität und daher einen breiten Sicherheitsbereich haben.

Die Verbindungen nach Anspruch 1 werden mit Hilfe der im folgenden beschriebenen Herstellungsverfahren hergestellt.

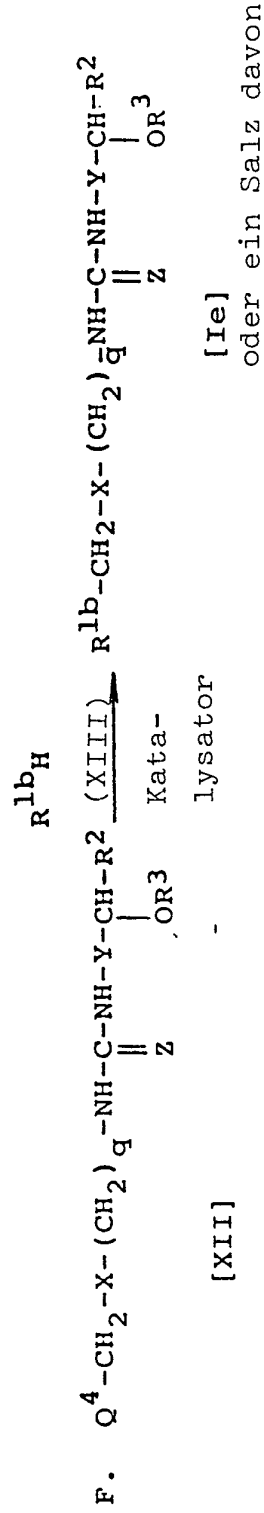




[I] oder ein Salz davon

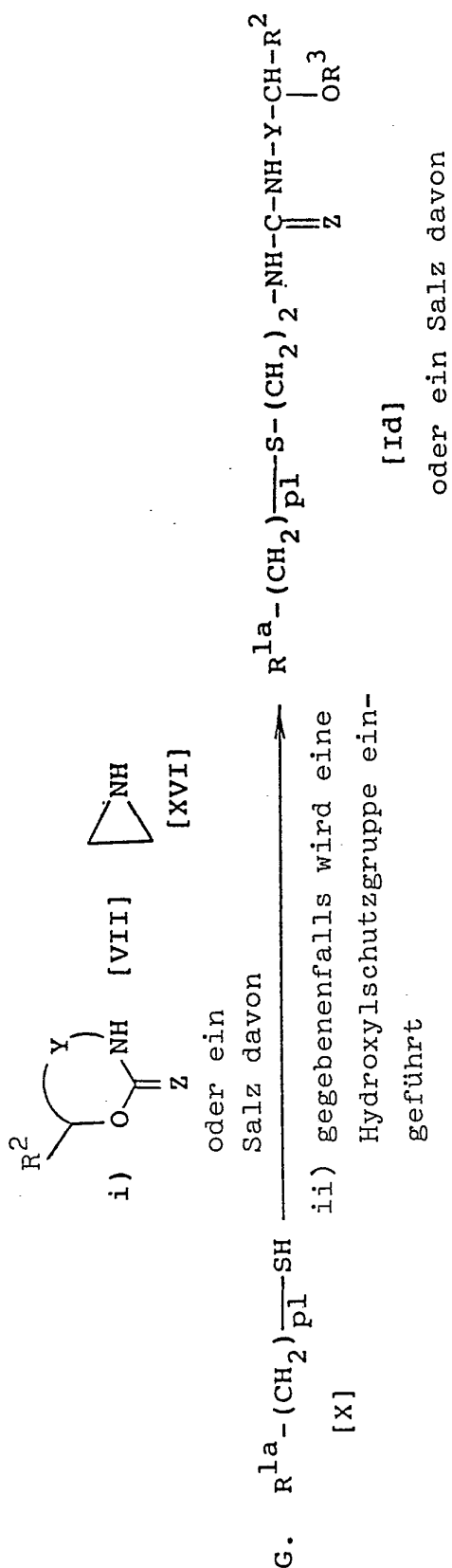


[Id] oder ein Salz davon



Kata-lysator

R^{1b}_H



In den Formeln bedeuten Q¹ und Q⁵, die gleich oder verschieden sind, entfernbare Gruppen; Q² bedeutet eine Gruppe, die eine Oxy- oder Thiobindung bildet, oder eine entfernbare Gruppe, und falls p für 0 steht, bedeutet Q² eine Gruppe, die eine Oxy- oder Thiobindung bildet; Q³ bedeutet eine entfernbare Gruppe, falls Q² eine Gruppe, die eine Oxy- oder Thiobindung bildet, ist, und Q³ ist eine Gruppe, die eine Oxy- oder Thiobindung bildet, falls Q² eine entfernbare

Gruppe ist; R^{Ia} bedeutet eine substituierte oder unsubstituierte heterocyclische Gruppe; p¹ bedeutet 1, 2 oder 3; R^{Ib} bedeutet eine substituierte oder unsubstituierte heterocyclische Gruppe; Q⁴ bedeutet eine entfernbare Gruppe; und R¹, R², R³, p, q, X, Y und Z haben die obigen Bedeutungen. Die heterocyclischen Gruppen, die durch R^{Ia} und R^{Ib} dargestellt werden, können die gleichen heterocyclischen Gruppen sein, die oben für R¹ angegeben wurden, und die Substituenten für diese Gruppen können die gleichen sein, wie für R¹ angegeben wurde.

Die einzelnen Herstellungsverfahren werden unten im einzelnen beschrieben.

D) Herstellungsverfahren A und B

Die Herstellungsverfahren A und B können in praktisch der gleichen Weise ausgeführt werden.

a) Diese Herstellungsverfahren können ausgeführt werden, indem man eine Verbindung der Formel IV mit einer Verbindung der Formel V oder einem Salz davon umsetzt oder eine Verbindung der Formel VI mit einer Verbindung der Formel II oder einem Salz davon umsetzt, und zwar in Gegenwart oder Abwesenheit eines Lösungsmittels.

Die entfernbaren Gruppen, die in den Formeln IV und VI durch Q¹ dargestellt werden, umfassen herkömmliche entfernbare Gruppen, beispielsweise Halogenatome, Alkylthiogruppen, Alkylsulfinylgruppen, Arylthiogruppen, wie Benzylthio und dergleichen, Alkoxygruppen, 1-Imidazolyl, 3,5-Dimethylpyrazolyl usw.

Die Salze der Verbindungen der Formeln II und V umfassen die Salze, die im Falle der Salze der Aminderivate der Formel I als Beispiele genannt wurden. Jedoch wird es im Falle von Salzen mit Säuren bevorzugt, die Salze mit einer geeigneten Base, z. B. einem Alkalimetallalkoholat, wie Natriummethylat oder dergleichen, einem Alkalimetallhydroxyd, wie Kaliumhydroxyd, Natriumhydroxyd oder dergleichen, oder einem Alkalimetallcarbonat, wie Kaliumcarbonat, Natriumcarbonat oder dergleichen, zu behandeln und die Verbindungen im freien Zustand zu verwenden.

Als Lösungsmittel können beliebige Lösungsmittel ohne irgendwelche spezielle Beschränkung verwendet werden, sofern sie keine nachteilige Wirkung auf die Reaktion haben, und es können Alkohole, wie Methanol, Ethanol, Isopropanol, Ethylenglycol und dergleichen, Nitrile, wie Acetonitril, Propionitril und dergleichen, Ether, wie Diethylether, Diisopropylether, 1,2-Dimethoxyethan, Tetrahydrofuran, Dioxan und dergleichen, halogenierte Kohlenwasserstoffe, wie Methylchlorid, Chloroform, 1,2-Dichlorethan und dergleichen, aromatische Kohlenwasserstoffe, wie Benzol, Toluol, Xylol und dergleichen, Amide, wie N,N-Dimethylformamid, N,N-Dimethylacetamid und dergleichen, Dimethylsulfoxid, Pyridin, Wasser usw. allein oder in Gemischen miteinander verwendet werden.

Ferner wird es bei der Ausführung der Reaktion in manchen Fällen bevorzugt, eine Base oder ein Schwermetallsalz zu verwenden. Zu den Basen gehören anorganische Basen, beispielsweise Alkalimetallhydroxide, wie Kaliumhydroxid, Natriumhydroxid und dergleichen, Alkalimetallcarbonate, wie Kaliumcarbonat, Natriumcarbonat und dergleichen, und Alkalimetallhydrogencarbonate, wie Kaliumhydrogencarbonat, Natriumhydrogencarbonat und dergleichen, oder organische Basen, beispielsweise tertiäre Amine, wie Triethylamin, N-Methylmorpholin, N-Methylpiperidin, Pyridin und dergleichen. Es ist auch möglich, einen Überschuss der Verbindung der Formel II oder V als Base zu verwenden. Zu den Schwermetallsalzen gehören Silbernitrat, Bleitetraacetat, Mercuriacetat und dergleichen.

Diese Ausgangsverbindungen haben geometrische Isomere, Tautomere, optische Isomere und racemische Isomere.

und diese können alle in den oben erwähnten Verfahren verwendet werden. Da die Verbindungen der Formel V und VI ein asymmetrisches Kohlenstoffatom im Molekül enthalten, wird es insbesondere bevorzugt, die optisch aktiven Formen der Verbindungen der Formeln V und VI zu verwenden, wenn man eine optisch aktive Form eines Aminderivates der Formel I oder eines Salzes davon herstellt.

Die Mengen der Verbindungen der Formeln II und V oder ihrer Salze, die verwendet werden, sind vorzugsweise mindestens äquimolar zu den Mengen der Verbindungen der Formel VI bzw. IV.

Obleich die Reaktionstemperatur und die Reaktionsdauer nicht kritisch sind und in Abhängigkeit von den Reaktionsteilnehmern und dergleichen in geeigneter Weise variiert werden können, wird die Reaktion vorzugsweise bei -5 bis $+200$ °C, insbesondere 5 bis 120 °C, während 10 Minuten bis 48 Stunden ausgeführt.

b) Die Verbindungen der Formeln IV oder VI können erhalten werden, indem man eine Verbindung der Formel II bzw. V oder ein Salz davon in Gegenwart oder Abwesenheit eines Lösungsmittels mit einer Verbindung der Formel III umsetzt.

Q^1 und Q^5 in der Formel III, die gleich oder verschieden sein können, sind entfernbare Gruppen, und die entfernbare Gruppe, die durch Q^5 dargestellt wird, umfasst die gleichen Gruppen, wie sie für Q^1 in den obigen Formeln IV und VI beschrieben wurden.

Die Reaktion kann unter praktisch den gleichen Bedingungen, wie oben unter a) angegeben, ausgeführt werden. Wenn jedoch bei der Reaktion einer Verbindung der Formel V oder eines Salzes davon mit einer Verbindung der Formel III R^3 für Wasserstoff steht, wird die Reaktion vorzugsweise bei -30 bis $+40$ °C ausgeführt, obgleich die Reaktionstemperatur in Abhängigkeit von den Reaktionsteilnehmern variiert werden kann.

Die verwendete Menge der Verbindung der Formel III ist vorzugsweise mindestens äquimolar zu der Menge der Verbindung der Formel II bzw. V oder deren Salz. Es ist auch möglich, die erhaltene Verbindung der Formel IV oder VI ohne Isolierung als Ausgangsverbindung für die anschließende Reaktion zu verwenden.

II) Herstellungsverfahren C.

Dieses Herstellungsverfahren wird ausgeführt, indem man eine Verbindung der Formel II oder ein Salz davon mit einer Verbindung der Formel VII oder einem Salz davon in Gegenwart oder Abwesenheit eines Lösungsmittels umsetzt.

Die Salze der Verbindungen der Formel VII umfassen Salze mit Alkalimetallen, wie Kalium, Natrium und dergleichen, Salze mit Erdalkalimetallen, wie Calcium, Magnesium und dergleichen, und Salze mit tertiären Aminen, wie Triethylamin und dergleichen.

Für die Reaktion kann jedes beliebige Lösungsmittel ohne irgendeine spezielle Beschränkung verwendet werden, sofern es keine nachteilige Wirkung auf die Reaktion hat. Spezifisch können die gleichen Lösungsmittel als Beispiele genannt werden, die im Zusammenhang mit den Herstellungsverfahren A und B als Beispiele erwähnt wurden.

Die verwendete Menge der Verbindung der Formel VII oder ihres Salzes ist vorzugsweise mindestens äquimolar zu der Menge der Verbindung der Formel II oder ihres Salzes.

Obleich die Reaktionstemperatur und die Reaktionsdauer nicht kritisch sind und in Abhängigkeit von den Reaktionsteilnehmern und dergleichen in geeigneter Weise variiert werden können, wird die Reaktion vorzugsweise bei -5 bis $+200$ °C, insbesondere bei 20 bis 120 °C, während 10 Minuten bis 48 Stunden ausgeführt.

In den Verbindungen der Formel I, worin R^3 für Wasserstoff steht, können gegebenenfalls die oben beschriebenen Hydroxylschutzgruppen mittels einer herkömmlichen Methode eingeführt werden, um entsprechende Verbindungen der Formel I oder ein Salz davon zu erhalten, worin R^3 für eine Hydroxylschutzgruppe steht.

III) Herstellungsverfahren D.

Dieses Herstellungsverfahren wird ausgeführt, indem man eine Verbindung der Formel VIII mit einer Verbindung der Formel IX in Gegenwart oder Abwesenheit eines Lösungsmittels umsetzt.

Als Gruppen, die eine Oxybindung bilden können und die durch Q^2 und Q^3 in den Formeln VIII bzw. IX dargestellt werden, können z. B. Hydroxylgruppen und dergleichen verwendet werden, und als Gruppen, die eine Thiobindung bilden können, können z. B. Mercaptogruppen, Amidinothiogruppen und dergleichen verwendet werden. Als entfernbare Gruppen, die durch Q^2 und Q^3 dargestellt werden, können beispielsweise Halogenatome, Acyloxygruppen, wie Acetoxy und dergleichen, substituierte oder unsubstituierte Arylsulfonyloxygruppen, wie Benzolsulfonyloxy, 4-Methylbenzolsulfonyloxy und dergleichen, usw. verwendet werden.

In der Reaktion können beliebige Lösungsmittel ohne jede spezielle Beschränkung verwendet werden, sofern sie keine nachteilige Wirkung auf die Reaktion haben. Die Lösungsmittel können allein oder in Gemischen miteinander verwendet werden und umfassen beispielsweise Alkohole, wie Methanol, Ethanol, Isopropanol, Ethylenglycol und dergleichen, Ether, wie Tetrahydrofuran, Dioxan und dergleichen, Ketone, wie Aceton und dergleichen, Amide, wie N,N-Dimethylformamid, N,N-Dimethylacetamid und dergleichen, Wasser usw.

Die Reaktion wird vorzugsweise unter basischen Bedingungen ausgeführt, und die Basen, die für diesen Zweck verwendet werden können, umfassen anorganische Basen, beispielsweise Alkalimetallalkoholate, wie Kaliummethylat, Natriummethylat und dergleichen, Alkalimetallhydroxide, wie Kaliumhydroxid, Natriumhydroxid und dergleichen, Alkalimetallcarbonate, wie Kaliumcarbonat, Natriumcarbonat und dergleichen, Erdalkalimetallhydroxide, wie Calciumhydroxid und dergleichen, oder organische Basen, beispielsweise tertiäre Amine, wie Triethylamin und dergleichen, usw.

Ferner wird diese Reaktion vorzugsweise in einer inerten Gasatmosphäre, beispielsweise in einer Stickstoffgasatmosphäre, ausgeführt.

Obleich die Reaktionstemperatur und die Reaktionsdauer nicht kritisch sind und in Abhängigkeit von den Reaktionsteilnehmern und dergleichen in geeigneter Weise variiert werden können, wird die Reaktion vorzugsweise bei -20 bis $+120$ °C während 10 Minuten bis 48 Stunden ausgeführt.

Ausserdem kann die Reaktion auch in einem Zweiphasensystem, das aus Wasser und einem mit Wasser nicht mischbaren Lösungsmittel, z. B. Chloroform und dergleichen, besteht, in Gegenwart eines Phasentransferkatalysators, beispielsweise eines quaternären Ammoniumsalzes, wie Benzyltriethylammoniumchlorid oder dergleichen, und beliebigen der oben genannten Basen ausgeführt werden.

IV) Herstellungsverfahren E.

Dieses Herstellungsverfahren wird ausgeführt, indem man eine Verbindung der Formel X in Gegenwart oder Abwesenheit eines Lösungsmittels mit einer Verbindung der Formel XI umsetzt.

In dieser Reaktion kann jedes beliebige Lösungsmittel ohne irgendeine spezielle Beschränkung verwendet werden, sofern es keine nachteilige Wirkung auf die Reaktion hat; zu

den Lösungsmitteln gehören Ether, wie Tetrahydrofuran, Dioxan und dergleichen, Nitrile, wie Acetonitril, Propionitril und dergleichen, aromatische Kohlenwasserstoffe, wie Benzol, Toluol und dergleichen, Amide, wie N,N-Dimethylformamid, N,N-Dimethylacetamid und dergleichen, Wasser, Alkohole, wie Methanol, Ethanol und dergleichen, usw., die allein oder in Gemischen miteinander verwendet werden können.

Bei der Ausführung der Reaktion wird es in manchen Fällen bevorzugt, eine Base zu verwenden, zu denen z. B. die Basen gehören, die im Herstellungsverfahren D als Beispiele genannt werden.

Diese Reaktion wird vorzugsweise in einer inerten Gasatmosphäre ausgeführt, z. B. in einer Stickstoffgasatmosphäre.

Obleich die Reaktionstemperatur und die Reaktionsdauer nicht kritisch sind und in Abhängigkeit von den Reaktionsteilnehmern und dergleichen in geeigneter Weise variiert werden können, wird die Reaktion vorzugsweise bei -10 bis $+150$ °C insbesondere bei Raumtemperatur bis 100 °C, während 10 Minuten bis 24 Stunden ausgeführt.

Die Reaktion wird vorzugsweise mit einer Verbindung der Formel XI ausgeführt, worin R^3 eine Hydroxylschutzgruppe bedeutet. Die Hydroxylschutzgruppe der so erhaltenen Verbindung kann in herkömmlicher Weise entfernt werden, um eine Verbindung zu erhalten, worin R^3 Wasserstoff bedeutet.

V) Herstellungsverfahren F.

Dieses Herstellungsverfahren wird ausgeführt, indem man eine Verbindung der Formel XII in Gegenwart eines Katalysators und in Gegenwart oder Abwesenheit eines Lösungsmittels mit einer Verbindung der Formel XIII umsetzt.

Die entfernbar Gruppen, die durch Q^4 in Formel XII dargestellt werden, umfassen beispielsweise Alkoxygruppen, Aryloxygruppen, Acyloxygruppen und dergleichen.

Für die Reaktion können beliebige Lösungsmittel ohne irgendwelche Beschränkungen verwendet werden, sofern sie keine nachteilige Wirkung auf die Reaktion haben; zu den Lösungsmitteln gehören beispielsweise Carbonsäuren, wie Essigsäure, Buttersäure und dergleichen, halogenierte Kohlenwasserstoffe, wie Methylenchlorid, Chloroform, 1,2-Dichlorethan und dergleichen, Ester, wie Ethylacetat, Butylacetat und dergleichen, Ether, wie Tetrahydrofuran, Dioxan und dergleichen, usw.

Die Katalysatoren umfassen Lewissäuren, wie Bortrifluorid und dergleichen, Komplexverbindungen von Lewisäuren, wie Bortrifluorid-Essigsäure-Komplexverbindungen, und Protonensäuren, wie Chlorwasserstoff, Schwefelsäure, p-Toluolsäure, Trifluoressigsäure und dergleichen. Bei der vorliegenden Reaktion können diese Verbindungen auch als Lösungsmittel verwendet werden.

Obleich die Reaktionstemperatur und die Reaktionsdauer nicht kritisch sind und in Abhängigkeit von den Reak-

tionsteilnehmern und dergleichen in geeigneter Weise variiert werden können, wird die Reaktion vorzugsweise bei 0 bis 50 °C während 30 Minuten bis 5 Stunden ausgeführt.

VI) Herstellungsverfahren G.

Dieses Herstellungsverfahren wird ausgeführt, indem man eine Verbindung der Formel X in Gegenwart oder Abwesenheit eines Lösungsmittels mit einer Verbindung der Formel VII oder einem Salz davon und mit Ethylenimin umsetzt.

Jedes beliebige Lösungsmittel kann ohne jede spezielle Beschränkung verwendet werden, sofern es keine nachteilige Wirkung auf die Reaktion hat; es können Alkohole, wie Methanol, Ethanol, Isopropanol, Ethylenglycol und dergleichen, Nitrile, wie Acetonitril, Propionitril und dergleichen, Ether, wie Tetrahydrofuran, Dioxan und dergleichen, halogenierte Kohlenwasserstoffe, wie Methylenchlorid, Chloroform, 1,2-Dichlorethan und dergleichen, aromatische Kohlenwasserstoffe, wie Benzol, Toluol, Xylol und dergleichen, Amide, wie N,N-Dimethylformamid, N,N-Dimethylacetamid und dergleichen, Dimethylsulfoxid, Wasser usw., allein oder in Gemischen miteinander, verwendet werden.

Bei der Ausführung der Reaktion wird es in einigen Fällen bevorzugt, eine Base zu verwenden. Diese Basen können gleich sein wie die Basen, die im Herstellungsverfahren D beschrieben wurden.

Ferner wird diese Reaktion vorzugsweise in einer inerten Gasatmosphäre, beispielsweise in einer Stickstoffgasatmosphäre, ausgeführt.

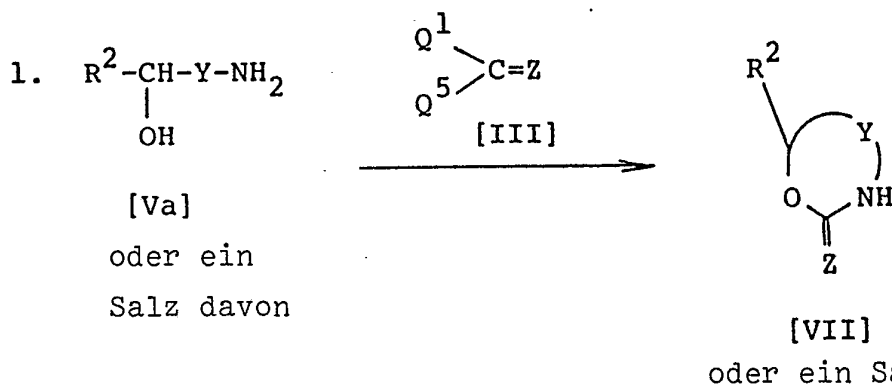
Die Reihenfolge, in der die Verbindung der Formel X, die Verbindung der Formel VII oder ein Salz davon und das Ethylenimin zugegeben werden, ist nicht kritisch und kann in geeigneter Weise gewählt werden.

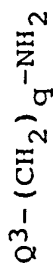
Obleich die Reaktionstemperatur und die Reaktionsdauer nicht kritisch sind und in Abhängigkeit von den Reaktionsteilnehmern und dergleichen in geeigneter Weise variiert werden können, wird die Reaktion vorzugsweise bei -10 bis $+200$ °C während 10 Minuten bis 48 Stunden ausgeführt.

In der Verbindung der Formel I, worin R^3 Wasserstoff bedeutet, können die oben beschriebenen Hydroxylschutzgruppen gegebenenfalls mittels einer herkömmlichen Methode eingeführt werden, um eine Verbindung der Formel I oder ein Salz davon, worin R^3 eine Hydroxylschutzgruppe bedeutet, zu erhalten.

Als nächstes werden Verfahren zur Herstellung der Ausgangsverbindungen in jedem der oben erwähnten Herstellungsverfahren beschrieben.

Die Ausgangsverbindungen der Formeln II, III, V, X und XIII umfassen zwar auch neue Verbindungen, können aber leicht in an sich bekannter Weise mittels der nachstehend und in den Beispielen beschriebenen Methoden hergestellt werden.

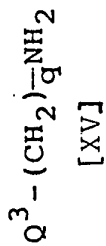
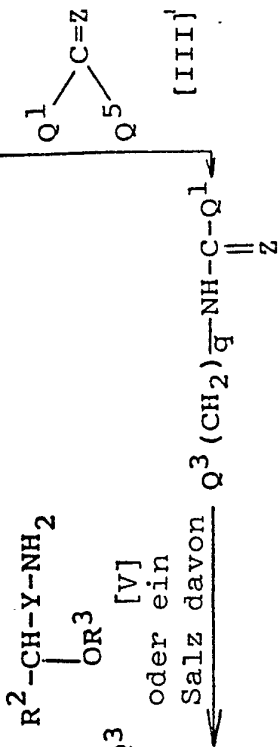




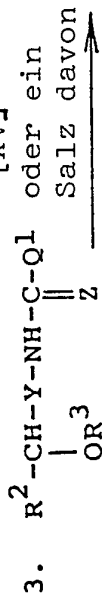
[XV]

oder ein

Salz davon



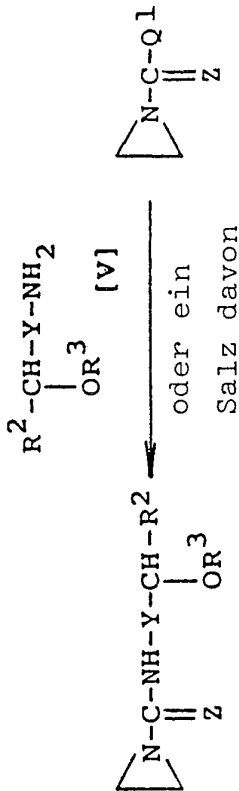
[XV]



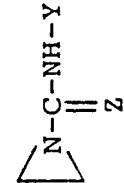
[IX]

[VI]

[XVII]



oder ein Salz davon



[XI]

nylthiogruppen, und organische silylhaltige Gruppen, wie Trimethylsilyl, tert.-Butyldimethylsilyl und dergleichen. Zu den Schutzgruppen für die Carboxylgruppen gehören diejenigen, die allgemein als Schutzgruppen für Carboxylgruppen bekannt sind, beispielsweise Alkylgruppen, Benzyl, p-Nitrobenzyl, p-Methoxybenzyl, Diphenylmethyl, Trityl, organische silylhaltige Gruppen, wie Trimethylsilyl, tert.-Butyldimethylsilyl und dergleichen, usw.

Die so erhaltenen Aminderivate der Formel I oder ihre Salze können leicht mittels herkömmlicher Verfahrensweisen, z. B. Umkristallisation, Einengen, Extraktion, Aufspaltung in die optischen Isomeren, Säulenchromatographie und dergleichen, isoliert und gesammelt werden. Eine Verbindung der Formel I, worin R³ Wasserstoff bedeutet, kann weiter mittels eines herkömmlichen Verfahrens in eine Verbindung der Formel I, worin R³ eine Hydroxylschutzgruppe bedeutet, übergeführt werden, und eine Verbindung der Formel I, worin R³ eine Hydroxylschutzgruppe bedeutet, kann durch Entfernung der Hydroxylschutzgruppe mittels eines herkömmlichen Verfahrens in eine Verbindung der Formel I, worin R³ Wasserstoff bedeutet, übergeführt werden. Beispielsweise kann eine Verbindung der Formel I, worin R³ Wasserstoff bedeutet, in eine Verbindung der Formel I, worin R³ eine Acylgruppe, z. B. eine Acetylgruppe, bedeutet, übergeführt werden, indem man die erste Verbindung der Acylierung unterwirft. Wenn R³ eine Hydroxylschutzgruppe, z. B. tert.-Butyldimethylsilyl, bedeutet, kann diese Gruppe durch Hydrolyse unter der Einwirkung von [tetra-n-Butyl]-ammoniumfluorid entfernt werden. Eine Verbindung der Formel I, worin R¹ oder R² einen Substituenten, z. B. eine Hydroxylgruppe, hat, wird durch Acylierung in eine gewünschte Verbindung übergeführt, worin R¹ oder R² durch eine Acyloxygruppe substituiert ist. Eine Verbindung der Formel I, worin R¹ oder R² eine Nitrogruppe als Substituenten aufweist, wird durch Reduktion in eine gewünschte Verbindung übergeführt, worin R¹ oder R² eine Aminogruppe als Substituenten hat.

Die Aminderivate der Formel I oder deren Salze können somit in herkömmlicher Weise in andere gewünschte Verbindungen übergeführt werden. Ferner kann ein Salz eines Aminderivates der Formel I leicht in herkömmlicher Weise aus einem in freiem Zustand vorliegenden Aminderivat der Formel I erhalten werden.

Antigeschwürmittel, die ein Aminderivat der Formel I oder ein Salz davon enthalten, werden in herkömmlicher Weise in Form von Tabletten, harten Kapseln, weichen Kapseln, Granulaten, Pulvern, feinen Granulaten, Pillen, Pastillen, Salben, Suppositorien, Injektionslösungen, Suspensionen, Emulsionen, Tropfen, Sirupen oder dergleichen hergestellt und können entweder oral oder parenteral verabreicht werden; die orale Verabreichung wird besonders bevorzugt.

Um die Präparate in verschiedenen für die orale oder parenterale Verabreichung geeigneten Formen herzustellen, können pharmazeutisch unbedenkliche Additive, die gewöhnlich verwendet werden, wie Excipientien, Bindemittel, Gleitmittel, Sprengmittel, Grundlagen für Suppositorien und dergleichen, verwendet werden. Ferner können erforderlichenfalls auch andere Additive verwendet werden, wie isotonische Mittel, Stabilisatoren, Dispergiermittel, Antioxidantien, Färbemittel, Parfüme, Puffer und dergleichen.

Es können auch andere therapeutisch brauchbare Arzneimittel einverleibt werden.

Die Aminderivate der Formel I oder deren Salze werden gewöhnlich an Erwachsene oral oder parenteral in einer Dosierung von 0,001 bis 10 mg/kg und Tag in 1 bis 4 Portionen verabreicht, obgleich die Dosierung und die Verabreichungszeit in Abhängigkeit von der Art der Verabreichung und den

Symptomen der Patienten in geeigneter Weise variiert werden können.

Die Erfindung wird nun anhand von Beispielen und Herstellungsbeispielen erläutert.

Beispiel 1

(1) 600 ml Ethanol werden mit 153 g Furfurylalkohol, 128 g Dimethylaminhydrochlorid und 70 g Paraformaldehyd vermischt, und das so erhaltene Gemisch wird 2 Stunden unter Rückfluss umgesetzt. Hierauf werden nochmals 70 g Paraformaldehyd hinzugegeben und das so erhaltene Gemisch während 18 Stunden unter Rückfluss zur Umsetzung gebracht. Nach beendeter Umsetzung wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert und der entstandene Rückstand mit 500 ml Wasser und 86 g wasserfreiem Natriumsulfat versetzt. Die abgeschiedene ölige Substanz wird mit jeweils drei 500 ml-Portionen Diethylether extrahiert, und die Extrakte werden vereinigt und hierauf über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet, worauf man das Lösungsmittel durch Destillation unter vermindertem Druck entfernt. Die so erhaltene ölige Substanz wird unter vermindertem Druck destilliert, wobei man 105 g (Ausbeute 43,4%) 5-(Dimethylamino)-methyl-2-furfurylalkohol vom Siedepunkt 128 bis 133 °C/15 mmHg erhält.

(2) Eine Lösung von 50,0 g Cysteaminhydrochlorid in 180 ml konzentrierter Salzsäure wird tropfenweise mit 68,3 g des 5-(Dimethylamino)-methyl-2-furfurylalkohols, erhalten nach den Angaben im obigen Absatz (1), unter Rühren bei 0 bis 5 °C versetzt. Nach dieser Zugabe wird das erhaltene Gemisch während 20 Stunden bei 0 bis 5 °C umgesetzt. Hierauf versetzt man mit 400 ml Wasser, worauf man das so erhaltene Gemisch mit Natriumcarbonat neutral stellt und hierauf durch Zugabe von wässriger 10 n-Natriumhydroxidlösung auf einen pH-Wert von 10 einstellt. Die ausgeschiedene ölige Substanz wird mit 500 ml Chloroform extrahiert und der Extrakt über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet, worauf man das Lösungsmittel durch Destillation unter vermindertem Druck entfernt. Auf diese Weise erhält man 42,5 g (Ausbeute 45%)

2-[[5-(Dimethylamino)-methyl-2-furyl]-methylthio]-ethylamin vom Siedepunkt 120 bis 130 °C/1 mmHg.

(3) 200 ml Dioxan werden 40,0 g des nach (2) erhaltenen 2-[[5-(Dimethylamino)-methyl-2-furyl]-methylthio]-ethylamins

und 61,7 g 1,1-Bis-(methylthio)-2-nitroethen hinzugegeben und das erhaltene Gemisch während 10 Minuten unter Rückfluss umgesetzt. Nach beendeter Umsetzung wird das Lösungsmittel durch Destillation unter vermindertem Druck entfernt und der entstandene Rückstand mit 200 ml Ethanol versetzt, worauf man die unlöslichen Bestandteile durch Filtrieren beseitigt. Das Lösungsmittel wird durch Destillation unter vermindertem Druck entfernt und der entstandene Rückstand durch Säulenchromatographie (Wako Silica Gel C-200, eluiert mit: Chloroform und Ethanol im Mischungsverhältnis von 30:1 Vol.-teilen) gereinigt, worauf man 44 g (Ausbeute 71,3%)

1-[[2-[[5-(Dimethylamino)-methyl-2-furyl]-methylthio]-ethylamino]-1-methylthio]-2-nitroethen

vom Schmelzpunkt 71 °C erhält.

(4) In 6 ml Ethanol werden 1,0 g des gemäss (3) erhältlichen

1-[[2-[[5-(Dimethylamino)-methyl-2-furyl]-methylthio]-ethylamino]-1-methylthio]-2-nitroethens

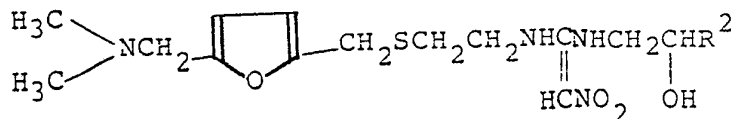
und 2,0 g DL-β-Hydroxyphenylethylamin gelöst und die so erhaltene Lösung während 2 Stunden unter Rückfluss umgesetzt. Nach beendeter Umsetzung wird das Lösungsmittel durch Destillation unter vermindertem Druck entfernt und

der entstandene Rückstand durch Säulenchromatographie (Wako Silica Gel C-200, Eluiermittel eine Mischung von Chloroform und Ethanol im Mischungsverhältnis von 10:1 Vol.-teilen) gereinigt, worauf aus Acetonitril umkristallisiert wird. Auf diese Weise erhält man 0,95 g (Ausbeute 71%) N-(2-[[5-(Dimethylamino)-methyl-2-furyl]-methylthio]ethyl)-N'-(β-hydroxyphenylethyl)-2-nitro-1,1-ethendiamin vom Schmelzpunkt 115 bis 116 °C.

Elementaranalysenwerte (für C₂₀H₂₈N₄O₄S₁)
berechnet (%): C = 57,12, H = 6,71, N = 13,32
gefunden (%): C = 57,34, H = 6,97, N = 13,23

Die in der folgenden Tabelle IX aufgezählten Verbindungen werden in der gleichen Weise, wie dies oben beschrieben worden ist, erhalten.

Tabelle IX



R ²	Physikalische Eigenschaften	R ²	Physikalische Eigenschaften
	Schmelzpunkt: 131 °C Elementaranalysenwerte (für C ₂₀ H ₂₈ N ₄ O ₅ S ₁) Berechnet (%): C: 55,03, H: 6,46 N: 12,84 Gefunden (%): C: 55,27, H: 6,71 N: 13,00 NMR (d ₆ -DMSO), δ-Werte: 2,15 (6H, s, -CH ₃ × 2), 2,44–2,89 (2H, m, >CH ₂), 3,07–3,65 (4H, m, >CH ₂ × 2), 3,42 (2H, s, >CH ₂), 3,94 (2H, s, >CH ₂), 4,75 (1H, m, -CH-), 6,20 (1H, d, Furanring-H), 6,29 (1H, d, Furanring-H), 6,55–7,42 (6H, m, >NH, =CH-, Benzolring-H × 4), 10,27 (1H, bs, >NH)	20	Furanring-H × 2), 6,54–7,83 (6H, m, =CH-, >NH, Benzolring-H × 4), 10,31 (1H, bs, >NH)
	Ölig		Schmelzpunkt: 132,5–133,5 °C
	Ölig		Schmelzpunkt: 125–126 °C
	Schmelzpunkt: 130–131 °C		Schmelzpunkt: 102–103 °C NMR (CDCl ₃), δ-Werte: 2,10 (6H, s, -CH ₃ × 2), 2,60–2,97 (2H, m, >CH ₂), 3,17–3,71 (4H, m, >CH ₂ × 2), 3,38 (2H, s, >CH ₂), 3,78 (2H, s, >CH ₂), 5,28 (1H, m, -CH-), 6,20 (2H, s, Furanring-H × 2), 6,65 (1H, s, =CH-), 6,86–7,90 (4H, m, Benzolring-H × 4), 10,30 (1H, bs, >NH)
	Ölig		Schmelzpunkt: 123–124 °C
	Ölig		NMR (CDCl ₃), δ-Werte: 2,14 (6H, s, -CH ₃ × 2), 2,63–3,07 (2H, m, >CH ₂), 3,28–3,79 (4H, m, >CH ₂ × 2), 3,45 (2H, s, >CH ₂), 3,90 (2H, s, >CH ₂), 5,46 (1H, m, -CH-), 6,35 (2H, s, Furanring-H × 2), 6,81 (1H, s, =CH-), 7,23–8,45 (5H, m, >NH, Benzolring-H × 4), 10,45 (1H, bs, >NH)

Tabelle IX (Fortsetzung)

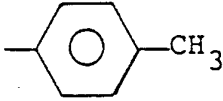
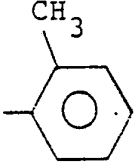
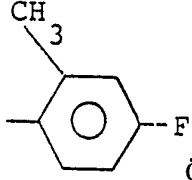
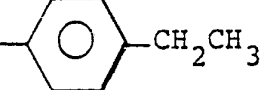
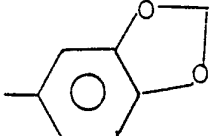
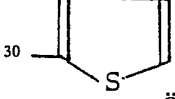
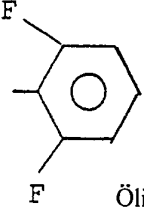
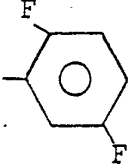
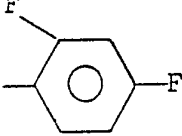
R ²	Physikalische Eigenschaften	R ²	Physikalische Eigenschaften
	Schmelzpunkt: 111–113°C	5	NMR (CDCl ₃), δ-Werte: 2,10 (6H, s, -CH ₃ × 2), 2,35 (3H, s, -CH ₃), 2,60–2,98 (2H, m, >CH ₂), 3,10–3,65 (4H, m, >CH ₂ × 2), 3,36 (2H, s, >CH ₂), 3,78 (2H, s, >CH ₂), 5,15 (1H, m, -CH-), 5,95 (1H, bs, -OH), 6,20 (2H, s, Furanring-H × 2), 6,62 (1H, s, =CH-), 6,71–7,82 (4H, m, >NH, Benzolring-H × 3), 10,25 (1H, bs, >NH)
 Ölig	NMR (CDCl ₃), δ-Werte: 2,08 (6H, s, -CH ₃ × 2), 2,36 (3H, s, -CH ₃), 2,58–3,98 (2H, m, >CH ₂), 3,16–3,65 (4H, m, >CH ₂ × 2), 3,36 (2H, s, >CH ₂), 3,79 (2H, s, >CH ₂), 5,20 (1H, m, -CH-), 6,22 (2H, s, Furanring-H × 2), 6,65 (1H, s, =CH-), 7,10–7,81 (4H, m, Benzolring-H × 4), 10,19 (1H, bs, >NH)	 Ölig	
	Schmelzpunkt: 116–117°C	25	NMR (d ₆ -DMSO), δ-Werte: 2,06 (6H, s, -CH ₃ × 2), 2,37–2,76 (2H, m, >CH ₂), 3,07–3,58 (4H, m, >CH ₂ × 2), 3,35 (2H, s, >CH ₂), 3,78 (2H, s, >CH ₂), 4,95 (1H, m, -CH-), 6,06 (1H, d, Furanring-H), 6,14 (1H, d, Furanring-H), 6,49 (1H, s, =CH-), 6,76–7,03 (2H, m, Thiophenring-H × 2), 7,23–7,42 (1H, m, Thiophenring-H)
	Schmelzpunkt: 113–114°C NMR (CDCl ₃), δ-Werte: 2,01 (6H, s, -CH ₃ × 2), 2,64–2,98 (2H, m, >CH ₂), 3,09–3,65 (4H, m, >CH ₂ × 2), 3,29 (2H, s, >CH ₂), 3,77 (2H, s, >CH ₂), 4,87 (1H, m, -CH-), 6,00 (2H, s, -OCH ₂ O-), 6,11 (2H, s, Furanring-H × 2), 6,55 (1H, s, =CH-), 6,78–7,68 (3H, m, Benzolring-H × 3), 7,71–8,18 (1H, b, >NH)	 Ölig	
 Ölig	NMR (CDCl ₃), δ-Werte: 2,15 (6H, s, -CH ₃ × 2), 2,57–2,96 (2H, m, >CH ₂), 3,10–3,92 (4H, m, >CH ₂ × 2), 3,36 (2H, s, >CH ₂), 3,72 (2H, s, >CH ₂), 5,29 (1H, m, -CH-), 6,14 (2H, s, Furanring-H × 2), 6,59 (1H, s, =CH-), 6,44–7,56 (4H, m, Benzolring-H × 3, >NH), 10,31 (1H, bs, >NH)	35	
	Schmelzpunkt: 114°C	40	NMR (CDCl ₃), δ-Werte: 2,05 (6H, s, -CH ₃ × 2), 2,13 (3H, s, -CH ₃), 2,50–2,89 (2H, m, >CH ₂), 3,08–3,68 (4H, m, >CH ₂ × 2), 3,31 (2H, s, >CH ₂), 3,69 (2H, s, >CH ₂), 5,14 (1H, m, -CH-), 6,08 (2H, s, Furanring-H × 2), 6,51 (1H, s, =CH-), 6,69 (1H, d, Thiophenring-H), 7,05 (1H, d, Thiophenring-H), 10,28 (1H, bs, >NH)
	Schmelzpunkt: 94–96°C	45	NMR (CDCl ₃), δ-Werte: 2,14 (6H, s, -CH ₃ × 2), 2,48–3,05 (2H, m, >CH ₂), 3,18–3,68 (4H, m, >CH ₂ × 2), 3,40 (2H, s, >CH ₂), 3,78 (2H, s, >CH ₂), 5,03 (1H, m, -CH-), 5,68 (1H, bs, -OH), 6,18 (2H, s, Furanring-H × 2), 6,64 (1H, s, =CH-), 6,90–7,98 (4H, m, >NH, Thiophenring-H × 3), 10,28 (1H, bs, >NH)
		50	
		55	
		60	
		65	

Tabelle IX (Fortsetzung)

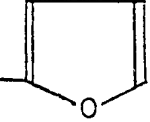
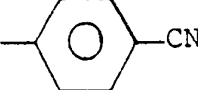
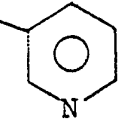
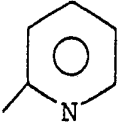
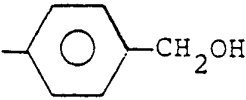
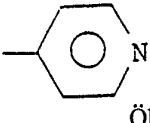
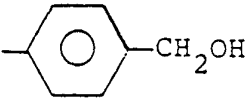
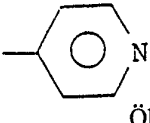
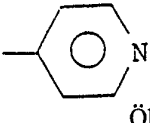
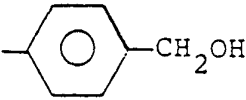
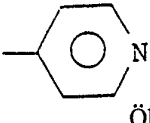
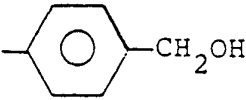
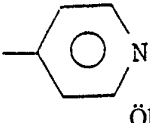
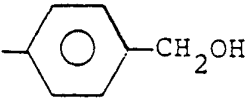
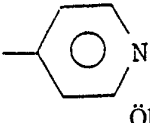
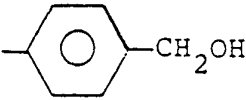
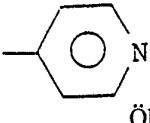
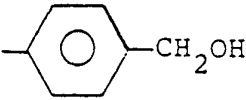
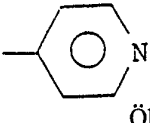
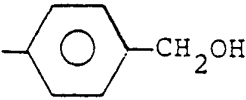
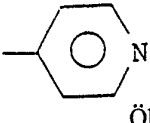
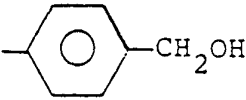
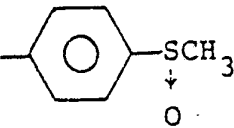
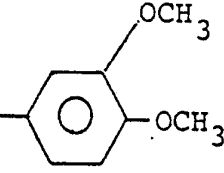
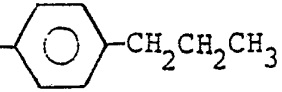
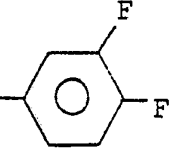
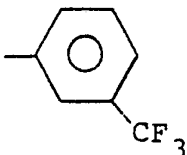
R ²	Physikalische Eigenschaften	R ²	Physikalische Eigenschaften
	NMR (CDCl ₃), δ-Werte: 2,14 (6H, s, -CH ₃ × 2), 2,60–2,92 (2H, m, >CH ₂), 3,14–3,86 (4H, m, >CH ₂ × 2), 3,40 (2H, s, >CH ₂), 3,76 (2H, s, >CH ₂), 4,96 (1H, m, -CH-), 5,42 (1H, bs, -OH), 6,19 (2H, s, Furanring-H × 2), 6,38 (2H, s, Furanring-H × 2), 6,63 (1H, s, =CH-), 7,41 (1H, s, Furanring- H), 7,80 (1H, bs, >NH), 10,32 (1H, bs, >NH)	5 	IR (KBr), cm ⁻¹ : ν _{C≡N} 2220 NMR (CDCl ₃), δ-Werte: 2,11 (6H, s, -CH ₃ × 2), 2,40–3,05 (2H, m, >CH ₂), 3,05–4,25 (6H, m, >CH ₂ × 3), 3,80 (2H, s, >CH ₂), 4,80–5,30 (1H, m, -CH-), 6,20 (2H, s, Fu- ranring-H × 2), 6,65 (1H, s, =CH-), 7,68 (4H, s, Benzol- ring-H × 4), 10,35 (1H, bs, >NH)
	NMR (CDCl ₃), δ-Werte: 2,09 (6H, s, -CH ₃ × 2), 2,50–2,95 (2H, m, >CH ₂), 3,00–3,90 (4H, m, >CH ₂ × 2), 3,30 (2H, s, >CH ₂), 3,67 (2H, s, >CH ₂), 4,90 (1H, m, -CH-), 6,04 (2H, s, Furanring-H × 2), 6,47 (1H, s, =CH-), 7,15 (1H, m, Pyridinring-H), 7,68 (1H, m, Pyridinring-H), 8,33 (1H, m, Pyridinring-H), 8,49 (1H, m, Pyridinring-H), 10,35 (1H, bs, >NH)	10 Amorph	
	NMR (CDCl ₃), δ-Werte: 2,20 (6H, s, -CH ₃ × 2), 2,63–3,08 (2H, m, >CH ₂), 3,19–3,78 (4H, m, >CH ₂ × 2), 3,50 (2H, s, >CH ₂), 3,87 (2H, s, >CH ₂), 5,15 (1H, m, -CH-), 6,30 (2H, s, Furanring-H × 2), 6,76 (1H, s, =CH-), 7,28–7,52 (1H, m, Pyridinring-H), 7,64–8,17 (2H, m, Pyridinring- H × 2), 8,75 (1H, m, Pyridin- ring-H)	20 	NMR (CDCl ₃), δ-Werte: 2,08 (6H, s, -CH ₃ × 2), 2,55–3,10 (2H, m, >CH ₂), 3,15–3,65 (4H, m, >CH ₂ × 2), 3,38 (2H, s, >CH ₂), 3,83 (2H, s, >CH ₂), 4,74 (2H, s, >CH ₂), 4,85–5,11 (1H, m, -CH-), 6,25 (2H, s, Furanring-H × 2), 6,68 (1H, s, =CH-), 7,48 (4H, s, Benzolring-H × 4)
	NMR (CDCl ₃), δ-Werte: 2,13 (6H, s, -CH ₃ × 2), 2,62–2,99 (2H, m, >CH ₂), 3,20–3,71 (4H, m, >CH ₂ × 2), 3,40 (2H, s, >CH ₂), 3,81 (2H, s, >CH ₂), 5,00 (1H, m, -CH-), 6,26 (2H, s, Furanring-H × 2), 6,68 (1H, s, =CH-), 7,55 (2H, d, Pyridinring-H × 2), 8,67 (2H, d, Pyridinring-H × 2), 10,33 (1H, bs, >NH)	25 	NMR (CDCl ₃), δ-Werte: 1,37 (3H, t, -CH ₃), 2,04 (6H, s, -CH ₃ × 2), 2,49–2,98 (2H, m, >CH ₂), 3,09–3,61 (4H, m, >CH ₂ × 2), 3,30 (2H, s, >CH ₂), 3,72 (2H, s, >CH ₂), 4,0 (2H, q, -OCH ₂ CH ₃), 4,84 (1H, m, -CH-), 6,11 (2H, s, Fu- ranring-H × 2), 6,55 (1H, s, =CH-), 6,83, 7,29 (4H, AA', BB', Benzolring-H × 4), 10,38 (1H, bs, >NH)
	NMR (CDCl ₃), δ-Werte: 2,06 (6H, s, -CH ₃ × 2), 2,50 (3H, s, -SCH ₃), 2,6–3,0 (2H, m, >CH ₂), 3,1–3,7 (4H, m, >CH ₂ × 2), 3,37 (2H, s, >CH ₂), 3,80 (2H, s, >CH ₂), 4,9 (1H, m, -CH-), 6,23 (2H, s, Furanring-H × 2), 6,68 (1H, s, =CH-), 7,39 (4H, s, Benzol- ring-H × 4), 8,1 (1H, bs, >NH)	30 Ölig	
		35 	
		40 	
		45 	
		50 	
		55 	
		60 	
		65 	

Tabelle IX (Fortsetzung)

R ²	Physikalische Eigenschaften	R ²	Physikalische Eigenschaften
	NMR (CDCl ₃), δ-Werte: 2,09 (6H, s, -CH ₃ × 2), 2,7–3,05 (2H, m, >CH ₂), 2,78 (3H, s, O ↑ -SCH ₃), 3,1–3,7 (4H, m, >CH ₂ × 2), 3,37 (2H, s, >CH ₂), 3,83 (2H, s, >CH ₂), 5,05 (1H, m, -CH-), 6,23 (2H, s, OH Furanring-H × 2), 6,65 (1H, s, =CH-), 7,71 (4H, s, Benzol- ring-H × 4), 8,0 (1H, bs, >NH)		NMR (CDCl ₃), δ-Werte: 2,11 (6H, s, -CH ₃ × 2), 2,52–2,93 (2H, m, >CH ₂), 3,06–4,02 (4H, m, >CH ₂ × 2), 3,36 (2H, s, >CH ₂), 3,76 (2H, s, >CH ₂), 3,85 (6H, s, -CH ₃ × 2), 4,93 (1H, m, -CH-), 6,20 (2H, s, OH Furanring-H × 2), 6,67 (1H, s, =CH-), 6,94 (2H, s, Benzol- ring-H × 2), 7,18 (1H, s, Benzol- ring-H), 10,30 (1H, bs, >NH)
	Schmelzpunkt: 110–112°C		Schmelzpunkt: 138–139°C
	Schmelzpunkt: 130–132°C		

Beispiel 2

(1) In 200 ml Methylenchlorid werden 20,8 g 3-Methyl-2-thenylalkohol und 27,1 ml Triethylamin gelöst und diese Lösung hierauf mit 12,9 ml Thionylchlorid tropfenweise innerhalb von 30 Minuten bei -15°C bis -10°C hinzugegeben, worauf man die erhaltene Lösung bei der gleichen Temperatur während weiteren 30 Minuten zur Umsetzung bringt. Dann wird das Reaktionsgemisch in Eiswasser gegossen und die organische Schicht abgetrennt und hierauf über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet. Anschliessend wird die getrocknete, organische Schicht tropfenweise unter Eiskühlung einer Lösung von 95 g Dimethylamin in 500 ml Ethanol hinzugegeben und das entstandene Gemisch über Nacht bei Zimmertemperatur stehengelassen. Das Lösungsmittel wird durch Destillation unter vermindertem Druck entfernt, worauf man 100 ml Wasser dem Rückstand hinzugibt. Das so entstandene Gemisch wird mit Kaliumcarbonat auf einen pH-Wert von 10 eingestellt und hierauf mit 200 ml Ethylacetat extrahiert. Der Extrakt wird mit 50 ml einer gesättigten wässrigen Natriumchloridlösung gewaschen und über wasserfreiem Natriumcarbonat getrocknet, worauf das Lösungsmittel durch Destillation unter vermindertem Druck entfernt wird. Die so erhaltene ölige Substanz wird unter vermindertem Druck destilliert, wobei man 19,0 g (Ausbeute 75%) 2-(Dimethylamino)-methyl-3-methylthiophen vom Siedepunkt 85 bis $86^{\circ}\text{C}/14$ mmHg) erhält.

(2) In 70 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran löst man 15,5 g des nach Absatz (1) erhaltenen 2-(Dimethylamino)-methyl-3-methylthiophens, worauf man tropfenweise in einer Stickstoffatmosphäre bei einer Temperatur von -20°C bis -10°C 70 ml einer 15 gew.-%igen Lösung von n-Butyllithium in n-Hexan zugibt. Nach erfolgter Zugabe wird die Temperatur der erhaltenen Lösung allmählich erhöht und die Lösung während 4 Stunden bei Zimmertemperatur umgesetzt. Nach beendeter Umsetzung werden 3,6 g Paraformaldehyd dieser Lösung unter Eiskühlung hinzugegeben und das entstandene Gemisch nach Aufhören der Wärmeentwicklung noch während 2 Stunden umgesetzt. Nach

beendeter Umsetzung wird das Lösungsmittel durch Destillation unter vermindertem Druck entfernt, der erhaltene Rückstand mit 20 ml Eiswasser und 100 ml Chloroform versetzt, worauf man die organische Schicht abtrennt. Die organische Schicht wird nacheinander mit 20 ml Wasser und 10 ml einer gesättigten wässrigen Natriumchloridlösung gewaschen und hierauf über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet, worauf man das Lösungsmittel durch Destillation unter vermindertem Druck entfernt. Nicht umgesetzte Materialien werden aus der so erhaltenen öligen Substanz durch Destillation unter vermindertem Druck in einem Ölbad bei 110 bis 115°C entfernt, wobei man 17,0 g (Ausbeute 92%) rohen 5-(Dimethylamino)-methyl-4-methyl-2-thenylalkohol erhält.

(3) Einer Lösung von 15,6 g Cysteaminhydrochlorid in 115 ml konzentrierter Salzsäure gibt man 17,0 g rohen 5-(Dimethylamino)-methyl-4-methyl-2-thenylalkohol, erhalten gemäss obigem Absatz (2), bei 0°C hinzu und unterwirft dann die so erhaltene Mischung einer Umsetzung bei Zimmertemperatur während 2 Tagen. Nach beendeter Umsetzung fügt man allmählich unter Eiskühlung so lange Natriumcarbonat hinzu, bis das Wasser verschwunden ist, worauf man die ausgeschiedene ölige Substanz mit 200 ml Ethylacetat extrahiert. Der Extrakt wird über wasserfreiem Kaliumcarbonat getrocknet und das Lösungsmittel durch Destillation unter vermindertem Druck entfernt, wobei man 20,4 g (Ausbeute 91%) rohes 2-[[5-(Dimethylamino)-methyl-4-methyl-2-thienyl]-methylthio]-ethylamin in Form eines gelben Öls erhält.

(4) 70 ml Acetonitril werden mit 14,0 g des nach dem obigen Absatz (3) erhaltenen 2-[[5-(Dimethylamino)-methyl-4-methyl-2-thienyl]-methylthio]-ethylamins und 19,0 g 1,1-Bis(methylthio)-2-nitroethen vermischt, worauf man das so erhaltene Gemisch während 2 Stunden unter Rückfluss zur Umsetzung bringt. Nach beendeter Umsetzung wird das Lösungsmittel durch Destillation unter vermindertem Druck entfernt, worauf man den erhaltenen Rückstand mit 30 ml

Ethanol versetzt. Anschliessend werden die unlöslichen Bestandteile durch Filtrieren beseitigt. Das Lösungsmittel wird durch Destillation unter vermindertem Druck entfernt und der entstandene Rückstand durch Säulenchromatographie (Wako Silica Gel C-200, Eluiermittel: Chloroform:Methanol = 30:1 Vol.-teile) gereinigt, wobei man 19,0 g (Ausbeute 92%) 1-{2-[[5-(Dimethylamino)-methyl-4-methyl-2-thienyl]-methylthio]-ethylamino}-1-methylthio-2-nitroethen vom Schmelzpunkt 69 bis 71 °C erhält.

NMR (CDCl₃), δ-Werte:

2,13 (3H, s, -CH₃), 2,27 (6H, s, -CH₃ × 2), 2,46 (3H, s, -CH₃), 2,79 (2H, t, >CH₂), 3,45–3,85 (2H, m, >CH₂), 3,51 (2H, s, >CH₂), 3,91 (2H, s, >CH₂), 6,60 (1H, s, =CH-), 6,71 (1H, s, Thiophenring-H), 10,6 (1H, bs, >NH).

(5) 6 ml Ethanol werden mit 0,60 g

1-{2-[[5-(Dimethylamino)-methyl-4-methyl-2-thienyl]-methylthio]-ethylamino}-1-methylthio-2-nitroethen, erhalten gemäss obigem Absatz (4), und 1,10 g DL-[2-(4-Ethylphenyl)-2-hydroxyethyl]-amin vermischt und das erhal-

tene Gemisch während 1 Stunde unter Rückfluss zur Umsetzung gebracht. Nach beendeter Umsetzung wird das Lösungsmittel durch Destillation unter vermindertem Druck entfernt und der entstandene Rückstand durch Säulenchromatographie (Wako Silica Gel C-200 unter Verwendung von Chloroform und Ethanol im Mischungsverhältnis von 20:1 Vol.-teilen als Eluiermittel) gereinigt und aus einer Mischung von Isopropanol und Diethylether zum Kristallisieren gebracht. Auf diese Weise erhält man 0,55 g (Ausbeute 69%)

N-{2-[[5-(Dimethylamino)-methyl-4-methyl-2-thienyl]-methyl-thio]-ethyl}-N'-[2-(4-ethylphenyl)-2-hydroxyethyl]-2-nitro-1,1-ethendiamin vom Schmelzpunkt 112 bis 115 °C.

Elementaranalysenwerte (für C₂₃H₃₄N₄O₃S₂)

berechnet (%): C = 57,71, H = 7,16, N = 11,70

gefunden (%): C = 57,82, H = 7,19, N = 11,43

Die in der Tabelle X wiedergegebenen Verbindungen lassen sich in der gleichen Weise, wie sie oben beschrieben worden ist, herstellen.

Tabelle X

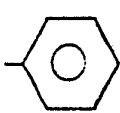
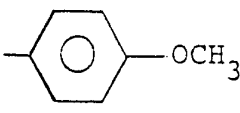
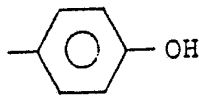
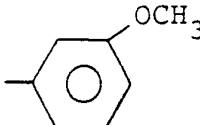
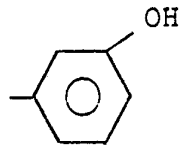
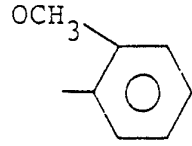
R ²	Physikalische Eigenschaften	R ²	Physikalische Eigenschaften
	Schmelzpunkt: 114–115 °C NMR (CDCl ₃), δ-Werte: 2,10 (9H, s, -CH ₃ × 3), 2,5–3,0 (2H, m, >CH ₂), 3,1–3,7 (4H, m, >CH ₂ × 2), 3,45 (2H, s, >CH ₂), 3,89 (2H, s, >CH ₂), 4,9 (1H, m, -CH-), 5,8 (1H, bs, -OH), 6,60 (1H, s, =CH-), 6,72 (1H, s, Thiophenring-H), 7,42 (5H, s, Benzolring-H × 5), 10,3 (1H, bs, >NH)	30 	NMR (CDCl ₃), δ-Werte: 2,15 (9H, s, -CH ₃ × 3), 2,55–3,0 (2H, m, >CH ₂), 3,1–4,1 (6H, m, >CH ₂ × 3), 3,48 (2H, s, >CH ₂), 3,81 (3H, s, -CH ₃), 4,95 (1H, m, -CH-), 6,67 (1H, bs, =CH-), 6,76 (1H, s, Thiophenring-H), 6,97, 7,41 (4H, AA', BB', Benzolring-H × 4)
	NMR (d ₆ -DMSO), δ-Werte: 2,10 (3H, s, -CH ₃), 2,20 (6H, s, -CH ₃ × 2), 2,4–2,9 (2H, m, >CH ₂), 3,0–3,75 (4H, m, >CH ₂ × 2), 3,49 (2H, s, >CH ₂), 3,98 (2H, s, >CH ₂), 4,75 (1H, m, -CH-), 5,75 (1H, bs, -OH), 6,62 (1H, s, =CH-), 6,81 (1H, s, Thiophenring-H), 6,83, 7,33 (4H, AA', BB', Benzolring-H × 4)	35 Ölig	
Amorph		40 	NMR (CDCl ₃), δ-Werte: 2,15 (9H, s, -CH ₃ × 3), 2,55–2,95 (2H, m, >CH ₂), 3,05–3,7 (4H, m, >CH ₂ × 2), 3,48 (2H, s, >CH ₂), 3,85 (3H, s, -CH ₃), 3,93 (2H, s, >CH ₂), 4,95 (1H, m, -CH-), 6,66 (1H, s, =CH-), 6,7–7,6 (5H, m, Thiophenring-H, Benzolring-H × 4), 10,3 (1H, bs, >NH)
	NMR (d ₆ -DMSO), δ-Werte: 2,07 (3H, s, -CH ₃), 2,15 (6H, s, -CH ₃ × 2), 2,35–2,9 (2H, m, >CH ₂), 3,0–3,75 (4H, m, >CH ₂ × 2), 3,43 (2H, s, >CH ₂), 3,92 (2H, s, >CH ₂), 4,7 (1H, m, -CH-), 5,7 (1H, bs, -OH), 6,4–7,35 (6H, m, Benzolring-H × 4, Thiophenring-H, =CH-), 10,3 (1H, bs, >NH)	45 Ölig	
Amorph		50	
		55 	Schmelzpunkt: 105–107 °C NMR (CDCl ₃), δ-Werte: 2,10 (3H, s, -CH ₃), 2,13 (6H, s, -CH ₃ × 2), 2,5–2,95 (2H, m, >CH ₂), 2,95–3,65 (4H, m, >CH ₂ × 2), 3,41 (2H, s, >CH ₂), 3,81 (3H, s, -CH ₃), 3,83 (2H, s, >CH ₂), 5,2 (1H, m, -CH-), 6,45–7,65 (6H, m, =CH-, Benzolring-H × 4, Thiophenring-H), 10,3 (1H, bs, >NH)
		60	
		65	

Tabelle X (Fortsetzung)

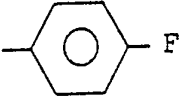
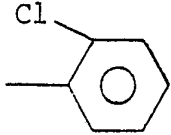
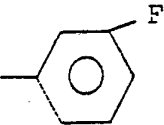
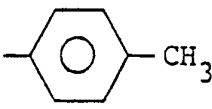
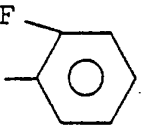
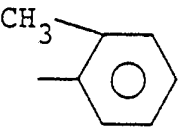
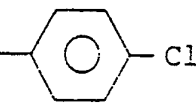
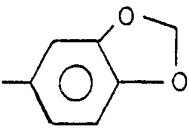
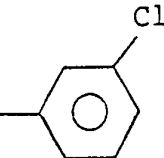
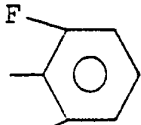
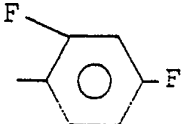
R ²	Physikalische Eigenschaften	R ²	Physikalische Eigenschaften
	NMR (CDCl ₃), δ-Werte: 2,12 (9H, s, -CH ₃ × 3), 2,5–2,95 (2H, m, >CH ₂), 3,0–3,7 (4H, m, >CH ₂ × 2), 3,44 (2H, s, >CH ₂), 3,86 (2H, s, >CH ₂), 4,9 (1H, m, -CH-), 5,6 (1H, bs, -OH), 6,56 (1H, s, =CH-), 6,66 (1H, s, Thiophenring-H), 6,75–7,6 (4H, m, Benzolring-H × 4), 10,2 (1H, bs, >NH)		NMR (CDCl ₃), δ-Werte: 2,13 (9H, s, -CH ₃ × 3), 2,75 (2H, t, >CH ₂), 3,05–3,75 (4H, m, >CH ₂ × 2), 3,48 (2H, s, >CH ₂), 3,90 (2H, s, >CH ₂), 5,3 (2H, m, -OH, -CH-), 6,62 (1H, s, =CH-), 6,72 (1H, s, Thiophenring-H), 7,1–7,95 (4H, m, Benzolring-H × 4), 10,2 (1H, bs, >NH)
Ölig		Ölig	
	NMR (CDCl ₃), δ-Werte: 2,10 (3H, s, -CH ₃), 2,12 (6H, s, -CH ₃ × 2), 2,5–2,95 (2H, m, >CH ₂), 3,1–3,7 (4H, m, >CH ₂ × 2), 3,45 (2H, s, >CH ₂), 3,87 (2H, s, >CH ₂), 4,9 (1H, m, -CH-), 6,59 (1H, s, =CH-), 6,68 (1H, s, Thiophenring-H), 6,75–7,5 (4H, m, Benzolring-H × 4)		NMR (CDCl ₃), δ-Werte: 2,15 (9H, s, -CH ₃ × 3), 2,36 (3H, s, -CH ₃), 2,5–3,0 (2H, m, >CH ₂), 3,0–3,75 (4H, m, >CH ₂ × 2), 3,47 (2H, s, >CH ₂), 3,90 (2H, s, >CH ₂), 4,9 (1H, m, -CH-), 6,64 (1H, s, =CH-), 6,73 (1H, s, Thiophenring-H), 6,95–7,55 (4H, m, Benzolring-H × 4), 10,3 (1H, bs, >NH)
Ölig		Ölig	
	NMR (CDCl ₃), δ-Werte: 2,12 (3H, s, -CH ₃), 2,16 (6H, s, -CH ₃ × 2), 2,5–2,95 (2H, m, >CH ₂), 3,05–3,75 (4H, m, >CH ₂ × 2), 3,46 (2H, s, >CH ₂), 3,87 (2H, s, >CH ₂), 5,25 (1H, m, -CH-), 6,60 (1H, s, =CH-), 6,68 (1H, s, Thiophenring-H), 6,75–7,8 (4H, m, Benzolring-H × 4)		NMR (CDCl ₃), δ-Werte: 2,12 (9H, s, -CH ₃ × 3), 2,34 (3H, s, -CH ₃), 2,55–3,05 (2H, m, >CH ₂), 3,05–3,75 (4H, m, >CH ₂ × 2), 3,48 (2H, s, >CH ₂), 3,94 (2H, s, >CH ₂), 5,0–5,7 (2H, m, -OH, -CH-), 6,66 (1H, s, =CH-), 6,78 (1H, s, Thiophenring-H), 7,05–7,8 (4H, m, Benzolring-H × 4)
Ölig		Ölig	
	NMR (CDCl ₃), δ-Werte: 2,12 (9H, s, -CH ₃ × 3), 2,45–2,95 (2H, m, >CH ₂), 3,05–3,7 (4H, m, >CH ₂ × 2), 3,45 (2H, s, >CH ₂), 3,82 (2H, s, >CH ₂), 4,9 (1H, m, -CH-), 5,5 (1H, bs, -OH), 6,55 (1H, s, =CH-), 6,65 (1H, s, Thiophenring-H), 7,32 (4H, s, Benzolring-H × 4)		NMR (CDCl ₃), δ-Werte: 2,14 (9H, s, -CH ₃ × 3), 2,55–2,95 (2H, m, >CH ₂), 3,1–3,75 (4H, m, >CH ₂ × 2), 3,50 (2H, s, >CH ₂), 3,94 (2H, s, >CH ₂), 4,9 (1H, m, -CH-), 5,4 (1H, bs, -OH), 6,03 (2H, s, -OCH ₂ O-), 6,68 (1H, s, =CH-), 6,78 (1H, s, Thiophenring-H), 6,85–7,1 (3H, m, Benzolring-H × 3), 7,1–8,1 (1H, b, >NH), 10,3 (1H, bs, >NH)
Ölig		Ölig	
	Schmelzpunkt: 97–99°C NMR (CDCl ₃), δ-Werte: 2,13 (9H, s, -CH ₃ × 3), 2,4–3,0 (2H, m, >CH ₂), 3,0–3,75 (4H, m, >CH ₂ × 2), 3,48 (2H, s, >CH ₂), 3,90 (2H, s, >CH ₂), 4,95 (1H, m, -CH-), 6,62 (1H, s, =CH-), 6,72 (1H, s, Thiophenring-H), 7,0–7,6 (4H, m, Benzolring-H × 4), 10,2 (1H, bs, >NH)		Schmelzpunkt: 137–139°C (umkristallisiert aus Ethanol)
			Schmelzpunkt: 133–135°C (umkristallisiert aus Ethanol-Diethylether)

Tabelle X (Fortsetzung)

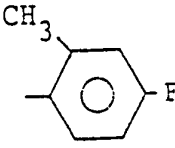
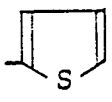
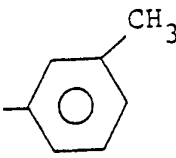
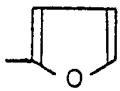
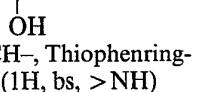
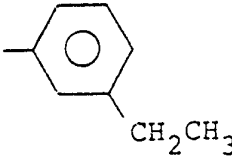
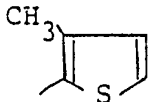
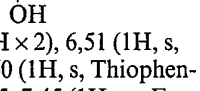
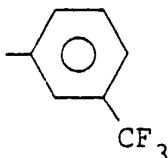
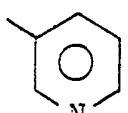
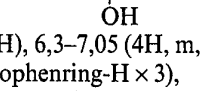
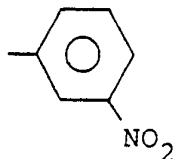
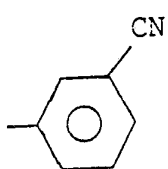



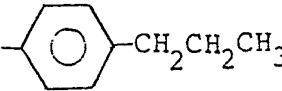
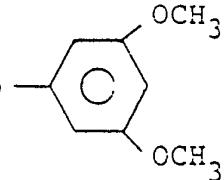
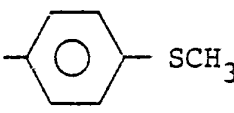
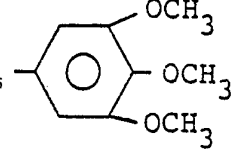
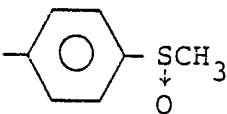
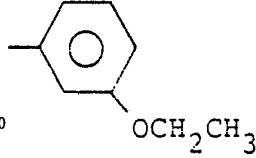
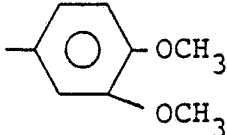
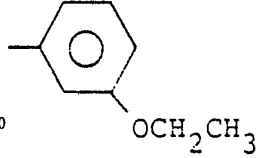
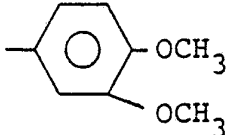
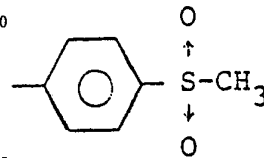
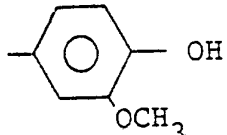
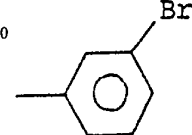
R ²	Physikalische Eigenschaften	R ²	Physikalische Eigenschaften
	Schmelzpunkt: 92–95°C (umkristallisiert aus Isopropanol-Diethylether)	5	Schmelzpunkt: 88–89°C NMR (CDCl ₃), δ-Werte: 2,12 (9H, s, –CH ₃ × 3), 2,34 (3H, s, –CH ₃), 2,54–2,98 (2H, m, >CH ₂), 3,12–3,75 (4H, m, >CH ₂ × 2), 3,48 (2H, s, >CH ₂), 3,91 (2H, s, >CH ₂), 4,72–5,08 (1H, m, –CH–), 6,67
 Ölig	NMR (CDCl ₃), δ-Werte: 2,15 (9H, s, –CH ₃ × 3), 2,5–2,95 (2H, m, >CH ₂), 3,05–3,75 (4H, m, >CH ₂ × 2), 3,48 (2H, s, >CH ₂), 3,87 (2H, s, >CH ₂), 5,2 (1H, m, –CH–), 6,45–7,5	10	
 Ölig	 (5H, m, =CH–, Thiophenring-H × 4), 10,3 (1H, bs, >NH) NMR (CDCl ₃), δ-Werte: 2,12 (3H, s, –CH ₃), 2,17 (6H, s, –CH ₃ × 2), 2,45–2,95 (2H, m, >CH ₂), 3,0–3,75 (4H, m, >CH ₂ × 2), 3,41 (2H, s, >CH ₂), 3,80 (2H, s, >CH ₂), 4,9 (1H, m, –CH–), 6,27 (2H, bs,	15	 Ölig
 Ölig	 Furanring-H × 2), 6,51 (1H, s, =CH–), 6,60 (1H, s, Thiophenring-H), 7,15–7,45 (1H, m, Furanring-H) NMR (CDCl ₃), δ-Werte: 2,10 (3H, s, –CH ₃), 2,15 (6H, s, –CH ₃ × 2), 2,25 (3H, s, –CH ₃), 2,4–2,85 (2H, m, >CH ₂), 3,0–3,65 (4H, m, >CH ₂ × 2), 3,45 (2H, s, >CH ₂), 3,75 (2H, s, >CH ₂), 5,1 (1H, m, –CH–), 5,6	20	
 Ölig	 (1H, bs, –OH), 6,3–7,05 (4H, m, =CH–, Thiophenring-H × 3), 10,3 (1H, bs, >NH) NMR (CDCl ₃), δ-Werte: 2,12 (3H, s, –CH ₃), 2,17 (6H, s, –CH ₃ × 2), 2,55–3,0 (2H, m, >CH ₂), 3,05–3,75 (4H, m, >CH ₂ × 2), 3,49 (2H, s, >CH ₂), 3,90 (2H, s, >CH ₂), 5,05 (1H, m, –CH–), 5,9 (1H, bs,	25	
	Schmelzpunkt: 108–111°C (umkristallisiert aus Isopropanol)	30	
		35	 Ölig
		40	Schmelzpunkt: 109–112°C
		45	Schmelzpunkt: 116–118°C
		50	NMR (CDCl ₃), δ-Werte: 2,09 (9H, s, –CH ₃ × 3), 2,40–3,10 (2H, m, >CH ₂), 2,93 (6H, s, –CH ₃ × 2), 3,10–3,75 (4H, m, >CH ₂ × 2), 3,43 (2H, s, >CH ₂), 3,90 (2H, s, >CH ₂), 4,65–5,00 (1H, m, –CH–), 5,55
		55	 (1H, bs, –OH), 6,59 (1H, s, =CH–), 6,69 (1H, s, Thiophenring-H), 6,72, 7,27 (4H, AA', BB', Benzolring-H × 4), 10,25 (1H, bs, >NH)

Tabelle X (Fortsetzung)

R ²	Physikalische Eigenschaften	R ²	Physikalische Eigenschaften
	NMR (CDCl ₃), δ-Werte: 0,90 (3H, t, -CH ₃), 1,20–2,85 (2H, m, >CH ₂), 2,10 (9H, s, -CH ₃ × 3), 2,30–3,90 (4H, m, >CH ₂ × 2), 3,10–3,70 (4H, m, >CH ₂ × 2), 3,41 (2H, s, >CH ₂), 3,85 (2H, s, >CH ₂), 4,85 (1H, m, -CH-), 5,40 (1H, bs, -OH), 6,60 (1H, s, =CH-), 6,67 (1H, s, Thiophenring-H), 7,0–7,50 (4H, m, Benzolring-H × 4)		NMR (CDCl ₃), δ-Werte: 2,10 (9H, s, -CH ₃ × 3), 2,49–2,98 (2H, m, >CH ₂), 3,11–4,03 (6H, m, >CH ₂ × 3), 3,56 (2H, s, >CH ₂), 3,83 (6H, s, -CH ₃ × 2), 4,93 (1H, bs, -CH-), 6,53 (1H, s, =CH-), 6,55–6,85 (4H, m, Benzolring-H × 3, Thiophenring-H), 10,33 (1H, bs, >NH)
	Schmelzpunkt: 108–110°C		NMR (CDCl ₃), δ-Werte: 2,15 (9H, s, -CH ₃ × 3), 2,45–2,96 (2H, m, >CH ₂), 3,02–4,15 (6H, m, >CH ₂ × 3), 3,48 (2H, s, >CH ₂), 3,86 (9H, s, -CH ₃ × 3), 4,91 (1H, m, -CH-), 6,33–6,94 (4H, m, =CH-, Benzolring-H × 2, Thiophenring-H), 10,26 (1H, bs, >NH)
	NMR (CDCl ₃), δ-Werte: 2,13 (3H, s, -CH ₃), 2,16 (6H, s, -CH ₃ × 2), 2,5–2,95 (2H, m, >CH ₂), 2,72 (3H, s, -SCH ₃), 3,1–3,75 (4H, m, >CH ₂ × 2), 3,49 (2H, s, >CH ₂), 3,81 (2H, s, >CH ₂), 5,0 (1H, m, -CH-), 6,62 (1H, s, =CH-), 6,73 (1H, s, Thiophenring-H), 7,66 (4H, s, Benzolring-H × 4)		NMR (CDCl ₃), δ-Werte: 1,49 (3H, t, -CH ₃), 2,09 (9H, s, -CH ₃ × 3), 2,49–2,95 (2H, m, >CH ₂), 3,12–3,70 (4H, m, >CH ₂ × 2), 3,46 (2H, s, >CH ₂), 3,89 (2H, s, >CH ₂), 4,07 (2H, q, -OCH ₂ CH ₃), 4,90 (1H, m, -CH-), 6,63 (1H, s, =CH-), 6,74 (1H, s, Thiophenring-H), 6,89–7,44 (4H, m, Benzolring-H × 4), 10,30 (1H, bs, >NH)
	NMR (CDCl ₃), δ-Werte: 2,09 (9H, s, -CH ₃ × 3), 2,40–2,95 (2H, m, >CH ₂), 2,40–4,30 (6H, m, >CH ₂ × 3), 3,85 (8H, s, -CH ₃ × 2, >CH ₂), 4,65–5,10 (1H, m, -CH-), 5,3 (1H, bs, -OH), 6,55 (1H, s, =CH-), 6,62 (1H, s, Thiophenring-H), 6,40–7,40 (3H, m, Benzolring-H × 3), 7,60 (1H, bs, >NH), 10,35 (1H, bs, >NH)		NMR (CDCl ₃), δ-Werte: 1,49 (3H, t, -CH ₃), 2,09 (9H, s, -CH ₃ × 3), 2,49–2,95 (2H, m, >CH ₂), 3,12–3,70 (4H, m, >CH ₂ × 2), 3,46 (2H, s, >CH ₂), 3,89 (2H, s, >CH ₂), 4,07 (2H, q, -OCH ₂ CH ₃), 4,90 (1H, m, -CH-), 6,63 (1H, s, =CH-), 6,74 (1H, s, Thiophenring-H), 6,89–7,44 (4H, m, Benzolring-H × 4), 10,30 (1H, bs, >NH)
	Schmelzpunkt: 119–122°C		Schmelzpunkt: 104–106°C
	NMR (CDCl ₃), δ-Werte: 2,18 (9H, s, -CH ₃ × 3), 2,48–2,92 (2H, m, >CH ₂), 3,12–4,22 (8H, m, >CH ₂ × 4), 3,79 (3H, s, -CH ₃), 4,79 (1H, m, -CH-), 6,12–7,20 (5H, m, Benzolring-H × 3, Thiophenring-H, =CH-), 10,32 (1H, bs, >NH)		NMR (CDCl ₃), δ-Werte: 2,13 (9H, s, -CH ₃ × 3), 2,6–3,0 (2H, m, >CH ₂), 3,15–3,7 (4H, m, >CH ₂ × 2), 3,49 (2H, s, >CH ₂), 3,94 (2H, s, >CH ₂), 5,0 (1H, m, -CH-), 6,67 (1H, s, =CH-), 6,79 (1H, s, Thiophenring-H), 7,25–7,85 (4H, m, Benzolring-H × 4)

Beispiel 3

(1) In einem Gemisch von 60 ml Ethanol und 200 ml Xylol werden 40 g DL- β -Hydroxyphenylethylamin gelöst und die erhaltene Lösung hierauf tropfenweise einer Lösung von 57,8 g 1,1-Bis-(methylthio)-2-nitroethen in 600 ml Xylol hinzugegeben, wobei diese Zugabe unter Rückfluss innerhalb von 1½ Stunden erfolgt, um die Umsetzung zu bewirken. Während der Umsetzung werden die niedrigsiedenden Fraktionen durch Destillation allmählich entfernt, und die Reaktionstemperatur wird dabei auf 130 bis 140°C gehalten. Nach beendeter Umsetzung erhält man unter Rühren und Eiskühlung die Bildung von Kristallen. Die ausgeschiedenen Kristalle werden durch Filtrieren gesammelt, getrocknet und hierauf mit 200 ml einer 5 gew.-%igen wässrigen Natriumhydroxidlösung vermischt. Nachdem man eine kleine Menge an unlöslichen Bestandteilen durch Filtrieren entfernt hat, wird das Filtrat durch Zugabe einer 10 gew.-%igen wässrigen Essigsäurelösung auf einen pH-Wert von 6 eingestellt, worauf man die ausgeschiedenen Kristalle durch Filtrieren sammelt und trocknet. Auf diese Weise erhält man 34 g 2-Nitromethylen-5-phenyloxazolidin vom Schmelzpunkt 139 bis 141°C.

Andererseits wird das nach der Umsetzung erhaltene Filtrat eingeeengt und der entstandene Rückstand mit 50 ml Ethanol versetzt, worauf man die gebildeten Kristalle durch Filtrieren sammelt. Die so erhaltenen Kristalle werden mit 25 ml einer 5 gew.-%igen wässrigen Natriumhydroxidlösung vermischt und die unlöslichen Bestandteile durch Filtrieren beseitigt. Das Filtrat wird durch Zugabe einer 10 gew.-%igen wässrigen Essigsäurelösung auf einen pH-Wert von 6 eingestellt, und die ausgeschiedenen Kristalle werden anschliessend durch Filtrieren gesammelt und getrocknet. Auf diese Weise erhält man 4,8 g (Gesamtausbeute: 64,5%) 2-Nitromethylen-5-phenyloxazolidin.

NMR (d_6 -DMSO), δ -Werte:

3,65–4,52 (2H, m, $>CH_2$), 6,05 (1H, t, $\cong CH$), 6,80 (1H, s, =CH–), 7,54 (5H, s, Benzolring-H \times 5), 10,1 (1H, bs, $>NH$)

Die folgenden Verbindungen wurden in der oben beschriebenen Weise erhalten:

5-(3-Methylphenyl)-2-nitromethylenoxazolidin

Schmelzpunkt: 96–97°C

NMR ($CDCl_3$), δ -Werte:

2,37 (3H, s, $-CH_3$), 3,69–4,50 (2H, m, $>CH_2$), 5,79 (1H, t, $\cong CH$), 6,72 (1H, s, =CH–), 6,80–7,55 (4H, m, Benzolring-H \times 4), 9,2 (1H, bs, $>NH$)

5-(3-Methoxyphenyl)-2-nitromethylenoxazolidin

Schmelzpunkt: 105–107°C

NMR (d_6 -DMSO), δ -Werte:

3,64–4,55 (2H, m, $>CH_2$), 3,87 (3H, s, $-OCH_3$), 6,02 (1H, t, $\cong CH$), 6,79 (1H, s, =CH–), 6,9–7,65 (4H, m, Benzolring-H \times 4)

5-(4-Fluorphenyl)-2-nitromethylenoxazolidin

Schmelzpunkt: 116–118,5°C

NMR (D_6 -DMSO), δ -Werte:

3,48–4,56 (2H, m, $>CH_2$), 6,10 (1H, dd, $\cong CH$), 6,80 (1H, s, =CH–), 7,20–7,85 (4H, m, Benzolring-H \times 4), 10,06 (1H, bs, $>NH$)

2-[(Dimethylamino)-sulfonyl]-imino-5-phenyloxazolidin

Schmelzpunkt: 95–98°C

NMR (d_6 -DMSO), δ -Werte:

2,71 (6H, s, $-CH_3 \times 2$), 3,48–4,34 (2H, m, $>CH_2$), 5,95 (1H, t, $\cong CH$), 7,52 (5H, s, Benzolring-H \times 5), 8,67 (1H, s, $>NH$)

2-(Methansulfonyl)-imino-5-phenyloxazolidin

Schmelzpunkt: 120–122°C

NMR (d_6 -DMSO), δ -Werte:

2,95 (3H, s, $-CH_3$), 3,43–4,31 (2H, m, $>CH_2$), 5,98 (1H, t, $\cong CH$), 7,53 (5H, s, Benzolring-H \times 5), 8,85 (1H, s, $>NH$)

2-Cyanomino-5-phenyloxazolidin

Schmelzpunkt: 117–119°C

NMR (d_6 -DMSO), δ -Werte:

3,59–4,38 (2H, m, $>CH_2$), 6,08 (1H, t, $\cong CH$), 7,58 (5H, s, Benzolring-H \times 5), 9,50 (1H, bs, $>NH$)

5-(3-Bromphenyl)-2-nitromethylenoxazolidin

Schmelzpunkt: 120–121°C

NMR ($CDCl_3$), δ -Werte:

3,76–4,60 (2H, m, $>CH_2$), 5,93 (1H, t, $\cong CH$), 6,85 (1H, s, =CH–), 7,39–7,69 (4H, m, Benzolring-H \times 4), 9,30 (1H, bs, $>NH$)

(2) In 3 ml Ethanol werden 1,5 g

2-[[5-(Dimethylamino)-methyl-4-methyl-2-thienyl]-methylthio]-ethylamin

und 1,6 g

5-(3-Methylphenyl)-2-nitromethylenoxazolidin,

erhalten gemäss obigem Absatz (1), gelöst und die erhaltene Lösung während 18 Stunden bei Zimmertemperatur zur Umsetzung gebracht. Nach beendeter Umsetzung wird das Lösungsmittel durch Destillation unter vermindertem Druck entfernt und der entstandene Rückstand in 50 ml Ethylacetat gelöst. Die erhaltene Lösung wird nacheinander mit 30 ml einer wässrigen 1N-Natriumhydroxidlösung und 30 ml einer gesättigten wässrigen Natriumchloridlösung gewaschen und über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet, worauf man das Lösungsmittel durch Destillation unter vermindertem Druck entfernt. Der entstandene Rückstand wird durch Säulenchromatographie (Wako Silica Gel C-200 unter Verwendung einer Mischung von Chloroform und Ethanol im Mischungsverhältnis von 20:1 Vol.-teilen als Eluiermittel) gereinigt, wobei man 2,0 g (Ausbeute 70%)

N-{2-[[5-(Dimethylamino)-methyl-4-methyl-2-thienyl]-methylthio]-ethyl}-N'-[2-hydroxy-2-(3-methylphenyl)-ethyl]-2-nitro-1,1-ethendiamin vom Schmelzpunkt 88 bis 89°C erhält.

Die physikalischen Eigenschaften (NMR) dieses Produktes sind identisch gemäss jenen von Beispiel 2.

In der oben beschriebenen Weise lassen sich die folgenden Verbindungen herstellen:

N-{2-[[5-(Dimethylamino)-methyl-4-methyl-2-thienyl]-methylthio]-ethyl}-N'-[2-(4-fluorphenyl)-2-hydroxyethyl]-2-nitro-1,1-ethendiamin

N-{2-[[5-(Dimethylamino)-methyl-4-methyl-2-thienyl]-methylthio]-ethyl}-N'-[2-(β -hydroxyphenylethyl)-2-nitro-1,1-ethendiamin

N-{2-[[5-(Dimethylamino)-methyl-4-methyl-2-thienyl]-methylthio]-ethyl}-N'-[2-hydroxy-2-(3-methoxyphenyl)-ethyl]-2-nitro-1,1-ethendiamin

N-[2-(3-Bromphenyl)-2-hydroxyethyl]-N'-{2-[[5-(dimethylamino)-methyl-4-methyl-2-thienyl]-methylthio]-ethyl}-2-nitro-1,1-ethendiamin

N-{2-[[5-(Dimethylamino)-methyl-4-methyl-2-thienyl]-methylthio]-ethyl}-N'-[2-hydroxy-2-(3-trifluormethylphenyl)-ethyl]-2-nitro-1,1-ethendiamin

N-[2-(3-Chlorphenyl)-2-hydroxyethyl]-N'-{2-[[5-(dimethylamino)-methyl-4-methyl-2-thienyl]-methylthio]-ethyl}-2-nitro-1,1-ethendiamin

Die physikalischen Eigenschaften dieser Verbindungen sind identisch mit jenen gemäss Beispiel 2.

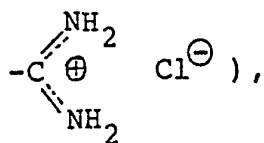
Beispiel 4

(1) In 35 ml einer 21 gew.-%igen Lösung von Salzsäure in Isopropanol werden 2,1 g Thioharnstoff suspendiert und diese Suspension mit 5 g 5-(Dimethylamino)-methyl-4-methyl-2-thienylalkohol versetzt, worauf man das erhaltene

Gemisch unter Rückfluss während 15 Stunden umsetzt. Nach dem Stehenlassen des Gemisches bei Zimmertemperatur werden die ausgeschiedenen Kristalle durch Filtrieren gesammelt, wobei man 7 g (Ausbeute 82%) 2-Amidinothiomethyl-5-(dimethylamino)-methyl-4-methylthiophen-dihydrochlorid vom Schmelzpunkt 212 bis 214 °C (unter Zersetzung) erhält.

NMR (d_6 -DMSO), δ -Werte:

2,31 (3H, s, $-\text{CH}_3$), 2,82 (6H, s, $-\text{CH}_3 \times 2$), 4,58 (2H, s, $>\text{CH}_2$), 5,04 (2H, s, $>\text{CH}_2$), 7,16 (1H, s, Thiophenring-H), 9,76 (4H, bs,



11,01 (1H, bs, HCl)

(2) In 5 ml Wasser werden 10 g

2-Amidinothiomethyl-5-(dimethylamino)-methyl-4-methylthiophen-dihydrochlorid

gelöst und diese Lösung dann mit 2,52 g Natriumhydroxyd versetzt, worauf man das entstandene Gemisch während 2¹/₂ Stunden in einer Stickstoffatmosphäre unter Rückfluss umsetzt. Das Reaktionsgemisch wird anschliessend auf Zimmertemperatur gekühlt und hierauf mit 100 ml Methylenchlorid extrahiert, worauf man den erhaltenen Extrakt über wasserfreiem Magnesiumsulfat trocknet. Dann wird das Lösungsmittel durch Destillation unter vermindertem Druck entfernt. Die so erhaltene ölige Substanz wird unter vermindertem Druck in einer Stickstoffatmosphäre destilliert, wobei man 5,3 g (Ausbeute 83%)

5-(Dimethylamino)-methyl-2-mercaptomethyl-4-methylthiophen

vom Siedepunkt 102 bis 105 °C/3 mmHg erhielt.

NMR (CDCl_3), δ -Werte:

2,14 (3H, s, $-\text{CH}_3$), 2,28 (6H, s, $-\text{CH}_3 \times 2$), 3,48 (2H, s, $>\text{CH}_2$), 3,85 (2H, s, $>\text{CH}_2$), 6,65 (1H, s, Thiophenring-H)

(3) In 1 ml Chloroform werden 0,29 g 1-Aziridino-1-methylthio-2-nitroethen und 0,33 g 5-(Dimethylamino)-methyl-2-mercaptomethyl-4-methylthiophen, erhalten gemäss obigem Absatz (2), gelöst und die entstandene Lösung während 4 Stunden in einer Stickstoffatmosphäre bei Zimmertemperatur zur Umsetzung gebracht. Nach beendeter Umsetzung wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert und der entstandene Rückstand durch Säulenchromatographie (Wako Silica Gel C-200, Eluiermittel: Chloroform:Methanol = 40:1 Vol.-teile) gereinigt, wobei man 0,44 g (Ausbeute 64%)

1-{2-[[5-(Dimethylamino)-methyl-4-methyl-2-thienyl]-methyl-thio]-ethylamino}-1-methylthio-2-nitroethen vom Schmelzpunkt 69 bis 71 °C erhält.

(4) Mit 7,5 ml Ethanol werden 4,5 g

1-{2-[[5-(Dimethylamino)-methyl-4-methyl-2-thienyl]-methyl-thio]-ethylamino}-1-methylthio-2-nitroethen und 3,5 g DL-[2-(3-Bromphenyl)-2-hydroxyethyl]-amin gemischt und dieses Gemisch hierauf während 30 Stunden bei Zimmertemperatur umgesetzt. Hierauf gibt man 5 ml Isopropanol und 30 ml Diethylether dazu und rührt dann das so erhaltene Gemisch, worauf sich Kristalle bilden, die man durch Filtrieren sammelt. Die Kristalle werden aus 40 ml Isopropanol umkristallisiert, wobei man 4,3 g (Ausbeute 65%)

N-[2-(3-Bromphenyl)-2-hydroxyethyl]-N'-{2-[[5-(dimethylamino)-methyl-4-methyl-2-thienyl]-methylthio]-ethyl}-2-nitro-1,1-ethendiamin

vom Schmelzpunkt 104 bis 106 °C erhält.

NMR (CDCl_3), δ -Werte:

2,13 (9H, s, $-\text{CH}_3 \times 3$), 2,6–3,0 (2H, m, $>\text{CH}_2$), 3,15–3,7 (4H, m, $>\text{CH}_2 \times 2$), 3,49 (2H, s, $>\text{CH}_2$), 3,94 (2H, s, $>\text{CH}_2$), 5,0 (1H, m, $-\text{CH}-$), 6,67 (1H, s, $=\text{CH}-$), 6,79

5

OH

(1H, s, Thiophenring-H), 7,25–7,85 (4H, m, Benzolring-H $\times 4$)

Beispiel 5

(1) 10 ml Ethanol werden mit 1,6 g 1-Methylsulfinyl-1-methylthio-2-nitroethen vermischt und hierauf dieses Gemisch mit 1,2 g 2-Chlorethylaminhydrochlorid versetzt, worauf man tropfenweise bei -10°C in einer Stickstoffatmosphäre 1,0 g Triethylamin hinzugibt. Nach erfolgter Umsetzung bei der gleichen Temperatur während 2 Stunden wird die Temperatur allmählich auf Zimmertemperatur erhöht. Nach beendeter Umsetzung wird das Lösungsmittel durch Destillation unter vermindertem Druck entfernt, worauf man 20 ml Ethylacetat dem so erhaltenen Rückstand hinzugeibt. Anschliessend wird das erhaltene Gemisch mit Wasser gewaschen und über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet, worauf das Lösungsmittel durch Destillation unter vermindertem Druck entfernt wird. Auf diese Weise erhält man 1,0 g (Ausbeute 54,8%) 1-(2-Chlorethyl)-amino-1-methylthio-2-nitroethen vom Schmelzpunkt 115 bis 117 °C.

(2) In 5 ml Methanol werden 0,5 g 1-(2-Chlorethyl)-amino-1-methylthio-2-nitroethen, erhalten gemäss obigem Absatz (1), gelöst und 0,55 g DL-[2-Hydroxy-2-(3-methoxyphenyl)-ethyl]-amin hinzugegeben, worauf man das erhaltene Gemisch während 24 Stunden bei Zimmertemperatur stehen lässt. Dann wird das Gemisch unter vermindertem Druck eingengt und der entstandene Rückstand mit 20 ml Ethylacetat versetzt, worauf das so erhaltene Gemisch mit 5 gew.-%iger Salzsäure gewaschen und über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet wird. Hierauf wird das Lösungsmittel durch Destillation entfernt. Der so entstandene Rückstand wird durch Säulenchromatographie (Wako Silica Gel C-200, unter Verwendung einer Mischung von Chloroform und Ethanol im Mischungsverhältnis von 20:1 Vol.-teilen als Eluiermittel) gereinigt, wobei man 0,448 g (Ausbeute 52%) N-(2-Chlorethyl)-N'-[2-hydroxy-2-(3-methoxyphenyl)-ethyl]-2-nitro-1,1-ethendiamin vom Schmelzpunkt 127 bis 130 °C erhält.

NMR (CDCl_3), δ -Werte:

3,0–4,0 (6H, m, $>\text{CH}_2 \times 3$), 3,77 (3H, s, $-\text{CH}_3$), 4,6–5,2 (1H, m, $-\text{CH}-$), 6,60 (1H, s, $=\text{CH}-$), 6,4–7,8

OH

(4H, m, Benzolring-H $\times 4$)

In der gleichen Weise lässt sich die folgende Verbindung herstellen:

N-(2-Chlorethyl)-N'-(β -hydroxyphenethyl)-2-nitro-1,1-ethendiamin

Schmelzpunkt: 130 bis 131 °C

NMR (d_6 -DMSO), δ -Werte:

2,98–3,88 (6H, m, $>\text{CH}_2 \times 3$), 4,71 (1H, m, $-\text{CH}-$),

OH

5,82 (1H, bs, $-\text{OH}$), 6,59 (1H, s, $=\text{CH}-$), 7,36 (5H, s, Benzolring-H $\times 5$), 10,34 (1H, bs, $>\text{NH}$)

(3) In einem Gemisch von 1,2 ml Ethanol und 1,2 ml Wasser werden 0,3 g

2-Amidinothiomethyl-5-(dimethylamino)-methyl-4-methylthiophen-dihydrochlorid

gelöst und dann 0,3 g

N-(2-Chlorethyl)-N'-[2-hydroxy-2-(3-methoxyphenyl)-ethyl]-2-nitro-1,1-ethendiamin,

erhalten nach dem obigen Absatz (2), in einer Portion bei einer Temperatur von -10°C in einer Stickstoffatmosphäre hinzugegeben, worauf man 1 ml einer 12 gew. %igen wässrigen Natriumhydroxidlösung tropfenweise hinzugibt. Nach dieser Zugabe wird das erhaltene Gemisch während 1 Stunde bei Zimmertemperatur zur Umsetzung gebracht. Nach beendeter Umsetzung wird das Lösungsmittel durch Destillation unter vermindertem Druck entfernt und der entstandene Rückstand mit 5 ml Ethanol versetzt. Das so erhaltene Gemisch wird dann gerührt, worauf man die unlöslichen Bestandteile durch Filtrieren entfernt. Das Lösungsmittel wird durch Destillation unter vermindertem Druck beseitigt, der entstandene Rückstand durch Säulenchromatographie mit Hilfe von basischem Aluminiumoxid und Chloroform als Eluiermittel gereinigt, wobei man 0,01 g (Ausbeute 2%) ölige N-2-[[5-(Dimethylamino)-methyl-4-methyl-2-thienyl]-methylthio]-ethyl]-N'-[2-hydroxy-2-(3-methoxyphenyl)-ethyl]-2-nitro-1,1-ethendiamin erhält.

Die physikalischen Eigenschaften (Kernresonanzspektrum) dieser Verbindung sind identisch mit jenen gemäss Beispiel 2.

(4) In 5 ml Methanol löst man 0,14 g 5-(Dimethylamino)-methyl-2-mercaptomethyl-4-methyl-thiophen, worauf man bei Zimmertemperatur in einer Stickstoffatmosphäre 0,2 ml einer 3,57-normalen methanolischen Natriummethoxidlösung hinzugibt. Dann versetzt man auf einmal mit 0,2 g N-(2-Chlorethyl)-N'-(β -hydroxyphenylethyl)-2-nitro-1,1-ethendiamin,

worauf man das Reaktionsgemisch während 24 Stunden bei Zimmertemperatur stehen lässt. Die ausgeschiedene Substanz wird durch Filtrieren beseitigt, worauf man das Lösungsmittel durch Destillation unter vermindertem Druck entfernt. Anschliessend gibt man dem erhaltenen Rückstand Chloroform hinzu, worauf man die unlöslichen Bestandteile durch Filtrieren entfernt. Hierauf wird das Lösungsmittel durch Destillation unter vermindertem Druck beseitigt und der so erhaltene Rückstand durch Säulenchromatographie unter Verwendung von basischem Aluminiumoxid und einer Mischung von Chloroform und Methanol im Mischungsverhältnis von 10:1 Vol.-teilen als Eluiermittel gereinigt. Auf diese Weise erhält man 0,033 g (Ausbeute 11%)

N-2-[[5-(Dimethylamino)-methyl-4-methyl-2-thienyl]-methylthio]-ethyl]-N'-(β -hydroxyphenylethyl)-2-nitro-1,1-ethendiamin erhält, vom Schmelzpunkt 114 bis 115°C .

Die folgenden Verbindungen lassen sich in der gleichen Weise herstellen.

N-2-[[5-(Dimethylamino)-methyl-4-methyl-2-thienyl]-methylthio]-ethyl]-N'-2-(4-fluorphenyl)-2-hydroxyethyl-2-nitro-1,1-ethendiamin

N-2-[[5-(Dimethylamino)-methyl-4-methyl-2-thienyl]-methylthio]-ethyl]-N'-[2-hydroxy-2-(3-methylphenyl)-ethyl]-2-nitro-1,1-ethendiamin

N-2-(3-Bromphenyl)-2-hydroxyethyl]-N'-2-[[5-(dimethylamino)-methyl-4-methyl-2-thienyl]-methylthio]-ethyl]-2-nitro-1,1-ethendiamin

N-2-[[5-(Dimethylamino)-methyl-4-methyl-2-thienyl]-methylthio]-ethyl]-N'-[2-hydroxy-2-(3-trifluormethylphenyl)-ethyl]-2-nitro-1,1-ethendiamin

N-2-(3-Chlorphenyl)-2-hydroxyethyl]-N'-2-[[5-(dimethylamino)-methyl-4-methyl-2-thienyl]-methylthio]-ethyl]-2-nitro-1,1-ethendiamin

Die physikalischen Eigenschaften dieser Verbindungen sind identisch mit jenen gemäss Beispiel 2.

Beispiel 6

(1) In 50 ml wasserfreiem Ethanol suspendiert man 9,3 g 1-Methylsulfinyl-1-methylthio-2-nitroethen, worauf man die entstandene Suspension rührt. Dann wird tropfenweise bei einer Temperatur von -10°C bis 0°C innerhalb von 30 Minuten in einer Stickstoffatmosphäre mit einer Lösung von 9,3 g DL-[2-Hydroxy-2-(3-methylphenyl)-ethyl]-amin in 5 ml Ethanol versetzt. Nach erfolgter Zugabe wird das entstandene Gemisch bei der gleichen Temperatur während $1\frac{1}{2}$ Stunden gerührt, und anschliessend werden die ausgeschiedenen Kristalle durch Filtrieren gesammelt, mit 10 ml Ethanol gewaschen und hierauf getrocknet, wobei man 7,0 g (Ausbeute 50,8%)

1-[[2-Hydroxy-2-(3-methylphenyl)-ethyl]-amino]-1-methylthio-2-nitroethen vom Schmelzpunkt 99 bis 101°C erhält.

NMR (CDCl_3), δ -Werte:

2,38 (6H, s, $-\text{CH}_3 \times 2$), 3,2–3,9 (2H, m, $>\text{CH}_2$), 4,3 (1H, bs, $-\text{OH}$), 5,02 (1H, t, $-\text{CH}-$), 6,62 (1H, s, $=\text{CH}-$),

OH

7,27 (4H, s, Benzolring-H $\times 4$), 10,7 (1H, bs, $>\text{NH}$)

Die folgenden Verbindungen lassen sich in der gleichen Weise herstellen:

1-[[2-(4-Fluorphenyl)-2-hydroxyethyl]-amino]-1-methylthio-2-nitroethen

Schmelzpunkt: 152 bis 154°C

1-[[2-Hydroxy-2-(3-methoxyphenyl)-ethyl]-amino]-1-methylthio-2-nitroethen

Schmelzpunkt: 148 bis $149,5^{\circ}\text{C}$

(2) In 1 ml Dioxan werden 0,5 g 2-[[5-(Dimethylamino)-methyl-4-methyl-2-thienyl]-methylthio]-ethylamin und 0,5 g 1-[[2-Hydroxy-2-(3-methylphenyl)-ethyl]-amino]-1-methylthio-2-nitroethen, erhalten gemäss obigem Absatz (1), suspendiert und die so erhaltene Suspension während 3 Stunden bei Zimmertemperatur umgesetzt. Nach beendeter Umsetzung wird das Lösungsmittel durch Destillation unter vermindertem Druck entfernt und die so erhaltene ölige Substanz durch Säulenchromatographie (Wako Silica Gel C-200, Eluiermittel: Chloroform:Methanol = 20:1 Vol.-Teile) gereinigt, wobei man 0,7 g (Ausbeute 80%) N-2-[[5-(Dimethylamino)-methyl-4-methyl-2-thienyl]-methylthio]-ethyl]-N'-[2-hydroxy-2-(3-methylphenyl)-ethyl]-2-nitro-1,1-ethendiamin vom Schmelzpunkt 88 bis 89°C erhält.

Die physikalischen Eigenschaften (NMR) dieses Produktes sind identisch mit denjenigen des Beispiels 2.

Die folgenden Verbindungen lassen sich in der gleichen Weise herstellen:

N-2-[[5-(Dimethylamino)-methyl-4-methyl-2-thienyl]-methylthio]-ethyl]-N'-[2-(4-fluorphenyl)-2-hydroxyethyl]-2-nitro-1,1-ethendiamin

N-2-[[5-(Dimethylamino)-methyl-4-methyl-2-thienyl]-methylthio]-ethyl]-N'-(β -hydroxyphenylethyl)-2-nitro-1,1-ethendiamin

N-2-[[5-(Dimethylamino)-methyl-4-methyl-2-thienyl]-methylthio]-ethyl]-N'-[2-hydroxy-2-(3-methoxyphenyl)-ethyl]-2-nitro-1,1-ethendiamin

N-2-(3-Bromphenyl)-2-hydroxyethyl]-N'-2-[[5-(dimethylamino)-methyl-4-methyl-2-thienyl]-methylthio]-ethyl]-2-nitro-1,1-ethendiamin

N-2-[[5-(Dimethylamino)-methyl-4-methyl-2-thienyl]-methylthio]-ethyl]-N'-[2-hydroxy-2-(3-trifluormethylphenyl)-ethyl]-2-nitro-1,1-ethendiamin

N-2-(3-Chlorphenyl)-2-hydroxyethyl]-N'-2-[[5-(dimethylamino)-methyl-4-methyl-2-thienyl]-methylthio]-ethyl]-2-nitro-1,1-ethendiamin

Die physikalischen Eigenschaften dieser Verbindungen sind identisch mit denjenigen des Beispiels 2.

Beispiel 7

(1) In 16 ml N,N-Dimethylformamid werden 6,5 g 1-[[2-Hydroxy-2-(3-methylphenyl)-ethyl]-amino]-1-methylthio-2-nitroethen,

5,1 g (tert.-Butyl)-dimethylsilylchlorid und 2,3 g Imidazol gelöst und die so erhaltene Lösung während 20 Stunden bei Zimmertemperatur umgesetzt. Nach beendeter Umsetzung versetzt man mit 100 ml Chloroform und 50 ml Wasser, worauf man die organische Schicht abtrennt. Diese organische Schicht wird mit 50 ml einer gesättigten wässrigen Natriumchloridlösung gewaschen und über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet, worauf man das Lösungsmittel durch Destillation unter vermindertem Druck entfernt. Auf diese Weise erhält man 9,0 g (Ausbeute 97%)

1-[[2-(tert.-Butyl)-dimethylsilyloxy-2-(3-methylphenyl)-ethyl]-amino-1-methylthio-2-nitroethen in Form eines Öls.

NMR (CDCl₃), δ-Werte:

-0,11 (3H, s, -CH₃), 0,09 (3H, s, -CH₃), 0,91 (9H, s, -CH₃ × 3), 2,38 (3H, s, -CH₃), 2,42 (3H, s, -CH₃), 3,64 (2H, dd, >CH₂), 4,95 (1H, t, -CH-), 6,67 (1H, s, =CH-),



7,30 (4H, s, Benzolring-H × 4), 10,69 (1H, bs, >NH)

Die folgende Verbindung lässt sich in der gleichen Weise herstellen:

1-[[2-(tert.-Butyl)-dimethylsilyloxy-2-(4-fluorphenyl)-ethyl]-amino]-1-methylthio-2-nitroethen

Schmelzpunkt: 111 bis 113 °C

(2) In 10 ml Wasser werden 4,4 g Silbernitrat gelöst und dann diese Lösung unter Rühren mit 26 ml eine wässrigen n-Natriumhydroxidlösung und hierauf mit 1,2 g Ethylenimin versetzt. Die so erhaltene Lösung wird hierauf mit einer Lösung von 7,69 g

1-[[2-(tert.-Butyl)-dimethylsilyloxy-2-(3-methylphenyl)-ethyl]-amino]-1-methylthio-2-nitroethen

in 30 ml Chloroform tropfenweise innerhalb von 10 Minuten bei 25 bis 30 °C versetzt. Die so entstandene Mischung wird bei der gleichen Temperatur während 2 Stunden gerührt, worauf man die unlöslichen Bestandteile durch Filtrieren beseitigt und die organische Schicht abtrennt. Die organische Schicht wird über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet und eingengt, worauf man 25 ml n-Hexan dem entstandenen Rückstand zugibt und das so erhaltene Gemisch rührt. Die ausgeschiedenen Kristalle werden hierauf durch Filtrieren gesammelt und getrocknet, wobei man 5,45 g (Ausbeute 81,3%)

1-Aziridino-1-[[2-(tert.-butyl)-dimethylsilyloxy-2-(3-methylphenyl)-ethyl]-amino]-2-nitroethen vom Schmelzpunkt 96 bis 98 °C erhält.

NMR (CDCl₃), δ-Werte:

-0,11 (3H, s, -CH₃), 0,10 (3H, s, -CH₃), 0,94 (9H, s, -CH₃ × 3), 2,19 (4H, s, >CH₂ × 2), 2,38 (3H, s, -CH₃), 3,68 (2H, dd, >CH₂), 4,94 (1H, t, -CH-), 6,56 (1H, s,



=CH-), 7,27 (4H, s, Benzolring-H × 4), 10,3 (1H, bs, >NH)

Die folgende Verbindung lässt sich in der gleichen Weise herstellen:

1-Aziridino-1-[[2-(tert.-butyl)-dimethylsilyloxy-2-(4-fluorphenyl)-ethyl]-amino]-2-nitroethen.

Smp: 97 bis 99 °C.

(3) Eine Lösung von 1,0 g 5-(Dimethylamino)-methyl-2-mercaptomethyl-4-methylthiophen in 10 ml Methanol wurde zu 20 ml Methanol in einer Stickstoffatmosphäre hinzugegeben und eine Lösung von 1,74 g

1-Aziridino-1-[[2-(tert.-butyl)-dimethylsilyloxy-2-(3-methylphenyl)-ethyl]-amino]-2-nitroethen,

erhalten nach obigem Absatz (2), in 10 ml Methanol tropfenweise bei Zimmertemperatur innerhalb von 10 Minuten hinzugefügt. Die so erhaltene Lösung wird unter Rühren bei der gleichen Temperatur während 1 Stunde zur Umsetzung gebracht. Nach beendeter Umsetzung wird das Reaktionsgemisch unter vermindertem Druck eingengt und der entstandene Rückstand durch Säulenchromatographie (Wako Silica Gel C-200, Eluiermittel: Chloroform:Ethanol = 30:1 Vol-teile) gereinigt, wobei man 2,24 g (Ausbeute 85,4%)

N-[[2-(tert.-Butyl)-dimethylsilyloxy-2-(3-methylphenyl)-ethyl]-N'-[[5-(dimethylamino)-methyl-4-methyl-2-thienyl]-methylthio]-ethyl]-2-nitro-1,1-ethendiamin in Form eines Öls erhält.

NMR (CDCl₃), δ-Werte:

-0,10 (3H, s, -CH₃), 0,04 (3H, s, -CH₃), 0,99 (9H, s, -CH₃ × 3), 2,13 (3H, s, -CH₃), 2,24 (6H, s, -CH₃ × 2), 2,35 (3H, s, -CH₃), 2,74 (2H, t, >CH₂), 3,0-3,8 (4H, m, >CH₂ × 2), 3,51 (2H, s, >CH₂), 3,89 (2H, s, >CH₂), 4,93 (1H, t, -CH-), 6,67 (1H, s, =CH-), 6,73 (1H, s, Thiophen-



ring-H), 7,24 (4H, s, Benzolring-H × 4), 10,4 (1H, bs, >NH)

(4) In 10 ml Tetrahydrofuran werden 0,93 g

N-[[2-(tert.-Butyl)-dimethylsilyloxy-2-[(3-methylphenyl)-ethyl]-N'-[[5-(dimethylamino)-methyl-4-methyl-2-thienyl]-methylthio]-ethyl]-2-nitro-1,1-ethendiamin,

erhalten gemäss obigem Absatz (3), gelöst und diese Lösung

bei 0 bis 5 °C mit 0,84 g Tetra-(n-butyl)-ammoniumfluorid versetzt, worauf man das entstandene Gemisch bei der gleichen Temperatur während 5 Minuten und anschließend während 15 Minuten bei Zimmertemperatur zur Umsetzung bringt. Nach beendeter Umsetzung wird das Lösungsmittel

unter vermindertem Druck durch Destillation entfernt und der entstandene Rückstand mit 10 ml Wasser und 10 ml Ethylacetat versetzt, worauf man die organische Schicht abtrennt. Diese organische Schicht wird mit 10 ml einer gesättigten wässrigen Natriumchloridlösung gewaschen und über

wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet, worauf man das Lösungsmittel durch Destillation unter vermindertem Druck entfernt. Der so erhaltene Rückstand wird durch Säulenchromatographie gereinigt (Wako Silica Gel C-200, Eluiermittel: Chloroform:Ethanol = 20:1 Vol-teile), wobei man

0,58 g (Ausbeute 78%)

N-[[2-[[5-(Dimethylamino)-methyl-4-methyl-2-thienyl]-methylthio]-ethyl]-N'-[[2-hydroxy-2-(3-methylphenyl)-ethyl]-2-nitro-1,1-ethendiamin

vom Schmelzpunkt 88 bis 89 °C erhält.

Die physikalischen Eigenschaften (NMR) dieses Produktes sind identisch mit denjenigen des Beispiels 2.

Die folgenden Verbindungen lassen sich in der gleichen Weise herstellen:

N-[[2-[[5-(Dimethylamino)-methyl-4-methyl-2-thienyl]-methylthio]-ethyl]-N'-[[2-(4-fluorphenyl)-2-hydroxyethyl]-2-nitro-1,1-ethendiamin

N-[[2-[[5-(Dimethylamino)-methyl-4-methyl-2-thienyl]-methylthio]-ethyl]-N'-[[β-hydroxyphenylethyl]-2-nitro-1,1-ethendiamin

N-[[2-[[5-(Dimethylamino)-methyl-4-methyl-2-thienyl]-methylthio]-ethyl]-N'-[[2-hydroxy-2-(3-methoxyphenyl)-ethyl]-2-nitro-1,1-ethendiamin

N-[[2-(3-Bromphenyl)-2-hydroxyethyl]-N'-[[2-[[5-(dimethylamino)-methyl-4-methyl-2-thienyl]-methylthio]-ethyl]-2-nitro-1,1-ethendiamin

N-[[2-[[5-(Dimethylamino)-methyl-4-methyl-2-thienyl]-methylthio]-ethyl]-N'-[[2-hydroxy-2-(3-trifluormethylphenyl)-ethyl]-2-nitro-1,1-ethendiamin

N-[2-(3-Chlorphenyl)-2-hydroxyethyl]-N'-{2-[[5-(dimethylamino)-methyl-4-methyl-2-thienyl]-methylthio]-ethyl}-2-nitro-1,1-ethendiamin

Die physikalischen Eigenschaften dieser Verbindungen sind identisch mit denjenigen von Beispiel 2.

Beispiel 8

(1) In einem Stickstoffstrom werden 4,6 g Natriumhydrid (52% Reinheitsgrad) in 50 ml N,N-Dimethylformamid suspendiert und diese Suspension dann mit 7,7 g Cysteamin in kleinen Portionen unter Eiskühlung und Rühren versetzt. Nach erfolgter Zugabe wird das erhaltene Gemisch während 1 Stunde bei Zimmertemperatur zur Umsetzung gebracht. Das so erhaltene Reaktionsgemisch wird tropfenweise mit 7,58 ml Chlormethylmethylether unter Eiskühlung versetzt und hierauf das erhaltene Gemisch bei der gleichen Temperatur während 1 Stunde und anschliessend während 30 Minuten bei Zimmertemperatur gerührt. Die unlöslichen Bestandteile werden durch Filtrieren beseitigt und die so entstandene N,N-Dimethylformamidlösung, welche 2-(Methoxymethylthio)-ethylamin enthält, tropfenweise einer Lösung von 25,0 g 1,1-Bis-(methylthio)-2-nitroethen in 100 ml Acetonitril unter Rückfluss innerhalb von 45 Minuten zugegeben. Nach erfolgter Zugabe wird das erhaltene Gemisch während 30 Minuten unter Rückfluss zum Sieden erhitzt und das Lösungsmittel durch Destillation unter vermindertem Druck entfernt, worauf man 50 ml Ethanol dem so erhaltenen Rückstand hinzugibt. Das auf diese Weise erhaltene Gemisch wird gerührt. Die unlöslichen Bestandteile werden durch Filtrieren entfernt und das Lösungsmittel durch Destillation unter vermindertem Druck beseitigt, worauf man den entstandenen Rückstand durch Säulenchromatographie (Wako Silica Gel C-200, Eluiermittel: Benzol: Ethylacetat = 10:1 Vol.-teile) gereinigt. Die so erhaltenen Kristalle werden mit 30 ml Diisopropylether gewaschen und getrocknet, wobei man 11,5 g (Ausbeute 48%) 1-Methylthio-1-[2-(methoxymethylthio)-ethylamino]-2-nitroethen erhält (Schmelzpunkt 54 bis 58 °C).

NMR (CDCl₃), δ-Werte:

2,50 (3H, s, -CH₃), 2,92 (2H, t, >CH₂), 3,43 (3H, s, -OCH₃), 3,77 (2H, m, >CH₂), 4,74 (2H, s, >CH₂), 6,70 (1H, s, =CH-), 10,7 (1H, bs, >NH)

(2) 15 ml Ethanol werden mit 7,5 g 1-Methylthio-1-[2-(methoxymethylthio)-ethylamino]-2-nitroethen und 5,6 g DL-β-Hydroxyphenylethylamin vermischt und das so erhaltene Gemisch während 8 Stunden bei Zimmertemperatur gerührt, worauf man über Nacht bei Zimmertemperatur stehen lässt. Dann wird das Lösungsmittel durch Destillation unter vermindertem Druck entfernt, und die so erhaltenen Kristalle werden anschliessend mit 15 ml Isopropanol gewaschen und hierauf getrocknet, wobei man 7,3 g (Ausbeute 71%) N-(β-Hydroxyphenylethyl)-N'-[2-(methoxymethylthio)-ethyl]-2-nitro-1,1-ethendiamin vom Schmelzpunkt 107 bis 109,5 °C erhält.

NMR (CDCl₃), δ-Werte:

2,76 (2H, t, >CH₂), 3,1-3,7 (4H, m, >CH₂ × 2), 3,30 (3H, s, -OCH₃), 4,59 (2H, s, >CH₂), 4,9 (1H, m, -CH-),



6,60 (1H, s, =CH-), 7,38 (5H, s, Benzolring-H × 5)

(3) Man vermischt 5 ml wasserfreies Methylenchlorid mit 1,45 ml einer Bortrifluorid-Essigsäure-Komplexverbindung (enthaltend ungefähr 40 Gew.-% Bortrifluorid) und gibt hierauf eine Lösung von 0,46 g 2-(Dimethylamino)-methyl-3-methylthiophen und 1,2 g

N-(β-Hydroxyphenylethyl)-N'-[2-(methoxymethylthio)-ethyl]-2-nitro-1,1-ethendiamin,

erhalten gemäss obigem Absatz (2), in 10 ml wasserfreiem Methylenchlorid tropfenweise innerhalb von 30 Minuten bei 10 bis 13 °C hinzu. Nach erfolgter Zugabe wird das entstandene Gemisch während 40 Minuten bei Zimmertemperatur gerührt und die so erhaltene Lösung anschliessend mit 10 ml Eiswasser und hierauf mit 20 ml Chloroform versetzt. Das entstandene Gemisch wird durch Zugabe von wasserfreiem Kaliumcarbonat auf einen pH-Wert von 9 bis 10 eingestellt und die unlöslichen Bestandteile durch Filtrieren entfernt. Die organische Schicht wird abgetrennt und hierauf mit 18 ml 0,5 n-Salzsäure extrahiert, worauf man den Extrakt durch Zugabe von wasserfreiem Kaliumcarbonat auf einen pH-Wert von 9 bis 10 einstellt und anschliessend mit 30 ml Chloroform extrahiert. Die so erhaltene organische Schicht wird mit 10 ml einer gesättigten wässrigen Natriumchloridlösung gewaschen und das Lösungsmittel durch Destillation unter vermindertem Druck entfernt, worauf man den entstandenen Rückstand durch Säulenchromatographie (Wako Silica Gel C-200, Eluiermittel: Chloroform: Ethanol = 20:1 Vol.-teile) reinigt und aus einer aus Isopropanol und Diethylether bestehenden Lösung kristallisiert. Auf diese Weise erhält man 0,14 g (Ausbeute 10%)

N-{2-[[5-(Dimethylamino)-methyl-4-methyl-2-thienyl]-methylthio]-ethyl}-N'-(β-hydroxyphenylethyl)-2-nitro-1,1-ethendiamin

vom Schmelzpunkt 114 bis 115 °C.

Die physikalischen Eigenschaften (NMR) dieses Produktes sind identisch mit denjenigen von Beispiel 2.

Die folgenden Verbindungen lassen sich in gleicher Weise herstellen.

N-{2-[[5-(Dimethylamino)-methyl-4-methyl-2-thienyl]-methylthio]-ethyl}-N'-[2-(4-fluorphenyl)-2-hydroxyethyl]-2-nitro-1,1-ethendiamin

N-{2-[[5-(Dimethylamino)-methyl-4-methyl-2-thienyl]-methylthio]-ethyl}-N'-[2-hydroxy-2-(3-methoxyphenyl)-ethyl]-2-nitro-1,1-ethendiamin

N-{2-[[5-(Dimethylamino)-methyl-4-methyl-2-thienyl]-methylthio]-ethyl}-N'-[2-hydroxy-2-(3-methylphenyl)-ethyl]-2-nitro-1,1-ethendiamin

N-[2-(3-Bromphenyl)-2-hydroxyethyl]-N'-{2-[[5-(dimethylamino)-methyl-4-methyl-2-thienyl]-methylthio]-ethyl}-2-nitro-1,1-ethendiamin

N-{2-[[5-(Dimethylamino)-methyl-4-methyl-2-thienyl]-methylthio]-ethyl}-N'-[2-hydroxy-2-(3-trifluormethylphenyl)-ethyl]-2-nitro-1,1-ethendiamin

N-[2-(3-Chlorphenyl)-2-hydroxyethyl]-N'-{2-[[5-(dimethylamino)-methyl-4-methyl-2-thienyl]-methylthio]-ethyl}-2-nitro-1,1-ethendiamin

Die physikalischen Eigenschaften dieser Verbindungen sind die gleichen wie gemäss Beispiel 2.

Beispiel 9

In einem aus 20 ml Methylenchlorid und 10 ml Methanol bestehenden Lösungsmittelgemisch löst man 2,4 g 5-(3-Methoxyphenyl)-2-nitromethylenoxazolidin bei Zimmertemperatur und versetzt dann diese Lösung in Gegenwart einer Stickstoffatmosphäre mit einer Lösung von 2,0 g 5-(Dimethylamino)-methyl-2-mercaptomethyl-4-methylthiophen

in 5 ml Methanol. Hierauf wird eine Lösung von 0,5 g Ethylenimin in 5 ml Methanol tropfenweise bei gleicher Temperatur während 10 Minuten hinzugegeben. Nach erfolgter Zugabe wird die erhaltene Lösung unter Rühren während 5 Stunden zur Umsetzung gebracht. Nach beendeter Umsetzung wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck

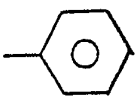
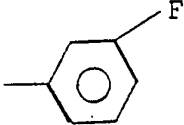
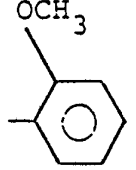
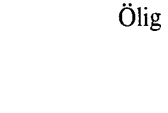
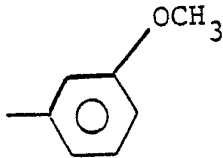
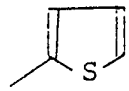
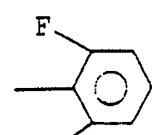
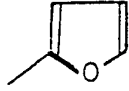
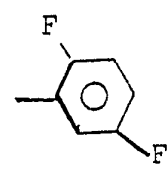
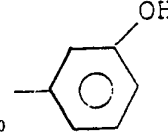
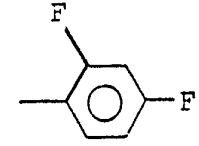

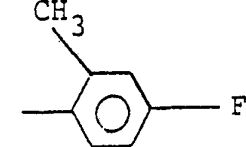
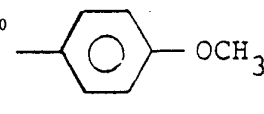

R ²	Physikalische Eigenschaften	R ²	Physikalische Eigenschaften
	NMR (d ₆ -DMSO), δ-Werte: 1,07–1,68 (6H, m, >CH ₂ × 3), 1,68–2,48 (6H, m, >CH ₂ × 3), 3,08–3,64 (6H, m, >CH ₂ × 3), 4,07 (3H, m, >CH ₂ , -OH), 4,88 (1H, m, -CH-), 5,93 (1H, OH bs, >NH), 6,68 (1H, s, =CH-), 6,8–7,7 (9H, m, Benzolring- H × 9), 10,42 (1H, bs, >NH)	5 	NMR (CDCl ₃), δ-Werte: 1,03–1,59 (6H, m, >CH ₂ × 3), 1,74–2,54 (6H, m, >CH ₂ × 3), 3,05–3,77 (6H, m, >CH ₂ × 3), 4,04 (2H, m, >CH ₂), 4,84 (1H, m, -CH-), 6,55 (1H, s, =CH-), OH 6,64–7,34 (8H, m, Benzolring- H × 8), 10,32 (1H, bs, >NH)
	NMR (CDCl ₃), δ-Werte: 1,05–1,76 (6H, m, >CH ₂ × 3), 1,76–2,54 (6H, m, >CH ₂ × 3), 3,05–3,71 (6H, m, >CH ₂ × 3), 3,88 (3H, s, -CH ₃), 4,11 (2H, m, >CH ₂), 5,25 (2H, m, -OH, -CH-), 6,62–7,75 (9H, m, OH =CH-, Benzolring-H × 8), 10,35 (1H, bs, >NH)	10 	NMR (CDCl ₃), δ-Werte: 1,15–1,77 (6H, m, >CH ₂ × 3), 1,77–2,52 (6H, m, >CH ₂ × 3), 3,00–3,71 (6H, m, >CH ₂ × 3), 4,09 (2H, m, >CH ₂), 5,19 (1H, m, -CH-), 6,65 (1H, s, =CH-), OH 6,7–7,4 (7H, m, Benzolring- H × 4, Thiophenring-H × 3)
	NMR (CDCl ₃), δ-Werte: 1,06–1,75 (6H, m, >CH ₂ × 3), 1,76–2,51 (6H, m, >CH ₂ × 3), 3,08–3,65 (6H, m, >CH ₂ × 3), 3,76 (3H, s, -CH ₃), 4,06 (2H, m, >CH ₂), 4,86 (1H, m, -CH-), OH 6,62 (1H, s, -CH-), 6,69–7,45 (8H, m, Benzolring-H × 8), 10,38 (1H, bs, >NH)	15 	NMR (CDCl ₃), δ-Werte: 1,05–1,64 (6H, m, >CH ₂ × 3), 1,73–2,50 (6H, m, >CH ₂ × 3), 3,05–3,74 (6H, m, >CH ₂ × 3), 4,02 (2H, m, >CH ₂), 4,86 (1H, m, -CH-), 6,35 (2H, s, Furan- OH ring-H × 2), 6,58 (1H, s, =CH-), 6,65–7,74 (5H, m, Ben- zolring-H × 4, Furanring-H), 10,38 (1H, bs, >NH)
	NMR (CDCl ₃), δ-Werte: 1,10–1,71 (6H, m, >CH ₂ × 3), 1,80–2,50 (6H, m, >CH ₂ × 3), 3,00–3,80 (6H, m, >CH ₂ × 3), 4,08 (2H, m, >CH ₂), 5,35 (1H, m, -CH-), 6,58 (1H, s, =CH-), OH 6,66–7,85 (7H, m, Benzolring- H × 7)	20 	NMR (d ₆ -DMSO), δ-Werte: 1,08–1,77 (6H, m, >CH ₂ × 3), 1,80–2,68 (6H, m, >CH ₂ × 3), 3,08–3,78 (6H, m, >CH ₂ × 3), 4,09 (2H, m, >CH ₂), 4,78 (1H, m, -CH-), 6,70 (1H, s, =CH-), OH 6,80–7,58 (8H, m, Benzolring- H × 8), 10,27 (1H, bs, >NH)
	Schmelzpunkt: 163–164°C	25 	NMR (CDCl ₃), δ-Werte: 1,06–1,77 (6H, m, >CH ₂ × 3), 1,79–2,52 (6H, m, >CH ₂ × 3), 3,05–3,65 (6H, m, >CH ₂ × 3), 3,80 (3H, s, -CH ₃), 4,10 (2H, m, >CH ₂), 4,91 (1H, m, -CH-), OH 5,20 (1H, bs, -OH), 6,70 (1H, s, =CH-), 6,75–7,58 (8H, m, Ben- zolring-H × 8), 10,19 (1H, bs, >NH)
	Schmelzpunkt: 135–139°C	30 	
	Schmelzpunkt: 133–134°C	35 	
		40 	

Tabelle XI (Fortsetzung)

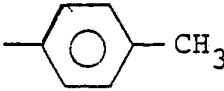
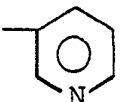
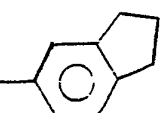
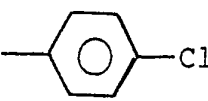
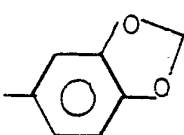
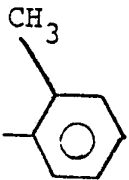
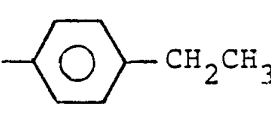
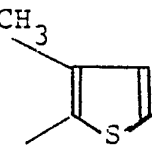
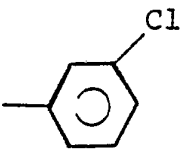
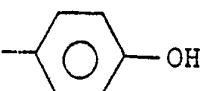
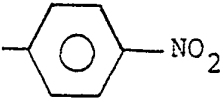

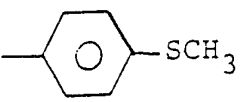

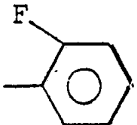

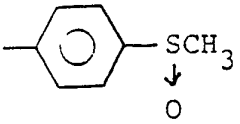


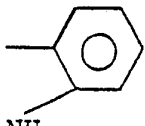

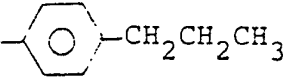

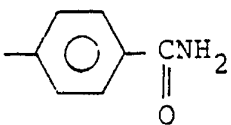

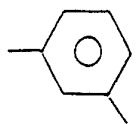

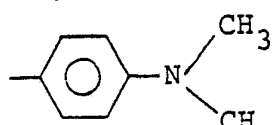

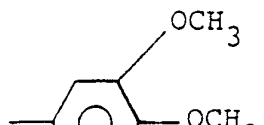

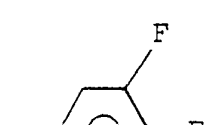

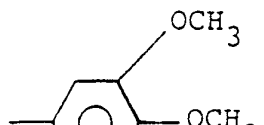


R ²	Physikalische Eigenschaften	R ²	Physikalische Eigenschaften
	NMR (CDCl ₃), δ-Werte: 1,10–1,71 (6H, m, >CH ₂ × 3), 1,30–2,42 (6H, m, >CH ₂ × 3), 2,35 (3H, s, –CH ₃), 3,04–3,71 (6H, m, >CH ₂ × 3), 4,11 (2H, m, >CH ₂), 4,89 (1H, m, –CH–), 6,67 (1H, s, =CH–), OH 6,72–7,48 (8H, m, Benzolring- H × 8), 10,45 (1H, bs, >NH)	5 	NMR (CDCl ₃), δ-Werte: 1,11–1,71 (6H, m, >CH ₂ × 3), 1,82–2,58 (6H, m, >CH ₂ × 3), 3,11–3,80 (6H, m, >CH ₂ × 3), 4,09 (2H, m, >CH ₂), 5,01 (1H, m, –CH–), 6,69 (1H, s, =CH–), OH 6,81–7,47 (5H, m, Benzolring- H × 4, Pyridinring-H), 7,60–8,01 (1H, m, Pyridinring- H), 8,31–8,71 (2H, m, Pyridin- ring-H × 2), 10,29 (1H, bs, >NH)
	NMR (CDCl ₃), δ-Werte: 1,10–1,70 (6H, m, >CH ₂ × 3), 1,72–2,50 (8H, m, >CH ₂ × 4), 2,60–3,00 (4H, m, >CH ₂ × 2), 3,05–3,80 (6H, m, >CH ₂ × 3), 4,04 (2H, m, >CH ₂), 4,60 (1H, m, –CH–), 6,53 (1H, s, =CH–), OH 6,60–7,30 (7H, m, Benzolring- H × 7)	10 15 20 	NMR (CDCl ₃), δ-Werte: 1,05–1,75 (6H, m, >CH ₂ × 3), 1,88–2,51 (6H, m, >CH ₂ × 3), 3,00–3,75 (6H, m, >CH ₂ × 3), 4,10 (2H, m, >CH ₂), 4,91 (1H, m, –CH–), 6,69 (1H, s, =CH–), OH 6,73–7,47 (8H, m, Benzolring- H × 8)
	NMR (CDCl ₃), δ-Werte: 1,02–1,69 (6H, m, >CH ₂ × 3), 1,76–2,49 (6H, m, >CH ₂ × 3), 3,09–3,74 (6H, m, >CH ₂ × 3), 4,1 (2H, m, >CH ₂), 4,8 (2H, m, –OH, –CH–), 5,91 (2H, s, OH –OCH ₂ O–), 6,60 (1H, s, =CH–), 6,65–7,42 (7H, m, Ben- zolring-H × 7), 9,90–10,40 (1H, b, >NH)	25 30 35 	NMR (CDCl ₃), δ-Werte: 1,15–1,70 (6H, m, >CH ₂ × 3), 1,8–2,55 (6H, m, >CH ₂ × 3), 2,30 (3H, s, –CH ₃), 3,10–3,70 (6H, m, >CH ₂ × 3), 4,15 (2H, m, >CH ₂), 5,15 (1H, m, –CH–), 6,68 (1H, s, =CH–), OH 6,75–7,76 (8H, m, Benzolring- H × 8)
	NMR (CDCl ₃), δ-Werte: 1,00–1,70 (9H, m, –CH ₃ , >CH ₂ × 3), 1,79–2,81 (8H, m, >CH ₂ × 4), 3,00–3,70 (6H, m, >CH ₂ × 3), 4,13 (2H, m, >CH ₂), 4,91 (2H, m, –CH–), OH –OH), 6,68 (1H, s, =CH–), 6,70–7,52 (8H, m, Benzolring- H × 8)	40 45 50 	NMR (CDCl ₃), δ-Werte: 1,10–1,80 (6H, m, >CH ₂ × 3), 1,82–2,55 (6H, m, >CH ₂ × 3), 2,17 (3H, s, –CH ₃), 3,03–3,83 (6H, m, >CH ₂ × 3), 4,15 (2H, m, >CH ₂), 5,30 (1H, m, –CH–), 6,69 (1H, s, =CH–), OH 6,75–7,50 (6H, m, Benzolring- H × 4, Thiophenring-H × 2)
	NMR (CDCl ₃), δ-Werte: 1,10–1,70 (6H, m, –CH ₂ × 3), 1,81–2,52 (6H, m, >CH ₂ × 3), 3,10–3,68 (6H, m, >CH ₂ × 3), 4,11 (2H, m, >CH ₂), 4,92 (1H, m, –CH–), 6,66 (1H, s, =CH–), OH 6,78–7,51 (8H, m, Benzolring-H × 8)	55 60 65 	NMR (d ₆ -DMSO), δ-Werte: 1,30–1,75 (6H, m, >CH ₂ × 3), 2,30–2,70 (6H, m, >CH ₂ × 3), 3,09–3,78 (6H, m, >CH ₂ × 3), 3,78–4,46 (3H, m, >CH ₂ , –OH), 4,78 (1H, m, –CH–), 5,82 OH (1H, bs, –OH), 6,68 (1H, s, =CH–), 6,75–7,46 (8H, m, Ben- zolring-H × 8)

Tabelle XI (Fortsetzung)

R ²	Physikalische Eigenschaften	R ²	Physikalische Eigenschaften
	NMR (CDCl ₃), δ-Werte: 1,10–1,80 (6H, m, >CH ₂ × 3), 1,80–2,55 (6H, m, >CH ₂ × 3), 3,05–3,70 (6H, m, >CH ₂ × 3), 4,06 (2H, m, >CH ₂), 5,05 (1H, m, -CH-), 6,60 (1H, s, =CH-), 	5 	NMR (CDCl ₃), δ-Werte: 1,1–1,7 (6H, m, >CH ₂ × 3), 1,75–2,65 (6H, m, >CH ₂ × 3), 2,42 (3H, s, -SCH ₃), 3,0–3,8 (6H, m, >CH ₂ × 3), 4,05 (2H, m, >CH ₂), 4,9 (1H, m, -CH-), 
Ölig	6,70–8,31 (8H, m, Benzolring-H × 8)	10 Ölig	6,65 (1H, s, =CH-), 6,75–7,60 (8H, m, Benzolring-H × 8), 10,35 (1H, bs, >NH)
	NMR (CDCl ₃), δ-Werte: 1,15–1,65 (6H, m, >CH ₂ × 3), 1,78–2,58 (6H, m, >CH ₂ × 3), 3,15–3,75 (6H, m, >CH ₂ × 3), 4,15 (2H, m, >CH ₂), 5,32 (2H, m, -OH, -CH-), 6,75 (1H, s, =CH-), 	15 	NMR (CDCl ₃), δ-Werte: 1,1–1,8 (6H, m, >CH ₂ × 3), 1,85–2,6 (6H, m, >CH ₂ × 3),  2,68 (3H, s, -SCH ₃), 3,05–3,85 (6H, m, >CH ₂ × 3), 4,1 (2H, m, >CH ₂), 5,0 (1H, m, -CH-), 
Ölig	=CH-), 6,85–7,85 (8H, m, Benzolring-H × 8)	20 Amorph	6,65 (1H, s, =CH-), 6,75–7,80 (8H, m, Benzolring-H × 8), 10,3 (1H, bs, >NH)
	NMR (CDCl ₃), δ-Werte: 1,15–1,65 (6H, m, >CH ₂ × 3), 1,77–2,50 (6H, m, >CH ₂ × 3), 3,15–3,65 (6H, m, >CH ₂ × 3), 4,01 (2H, m, >CH ₂), 4,26–5,15 (4H, m, -NH ₂ , -CH-, -OH), 	25 	Schmelzpunkt: 111–112,5 °C
Ölig	6,54–7,45 (9H, m, =CH-, Benzolring-H × 8)	30 Ölig	NMR (CDCl ₃), δ-Werte: 1,1–1,75 (6H, m, >CH ₂ × 3), 1,8–2,55 (6H, m, >CH ₂ × 3), 3,05–3,85 (6H, m, >CH ₂ × 3), 4,12 (2H, m, >CH ₂), 5,0 (1H, m, -CH-), 6,70 (1H, s, =CH-), 
	NMR (D ₆ -DMSO), δ-Werte: 1,20–2,26 (8H, m, >CH ₂ × 4), 2,65–3,70 (8H, m, >CH ₂ × 4), 3,80–4,30 (4H, m, >CH ₂ × 2), 4,40–5,10 (2H, m, -OH, -CH-), 	35 	NMR (CDCl ₃), δ-Werte: 1,1–1,75 (6H, m, >CH ₂ × 3), 1,8–2,55 (6H, m, >CH ₂ × 3), 3,05–3,85 (6H, m, >CH ₂ × 3), 4,12 (2H, m, >CH ₂), 5,0 (1H, m, -CH-), 6,70 (1H, s, =CH-), 
Amorph	6,00 (1H, bs, >NH), 6,53 (1H, s, =CH-), 6,80–8,20 (10H, m, Benzolring-H × 8, -NH ₂), 10,40 (1H, bs, >NH)	40 Ölig	6,75–7,85 (8H, m, Benzolring-H × 8), 10,35 (1H, bs, >NH)
	NMR (CDCl ₃), δ-Werte: 1,00–1,80 (6H, m, >CH ₂ × 3), 1,80–2,60 (6H, m, >CH ₂ × 3), 2,95 (6H, s, -CH ₃ × 2), 3,00–3,80 (6H, m, >CH ₂ × 3), 3,90–4,35 (2H, m, >CH ₂), 4,50–5,20 (2H, m, -OH, -CH-), 	45 	NMR (CDCl ₃), δ-Werte: 1,10–1,80 (6H, m, >CH ₂ × 3), 1,80–2,55 (6H, m, >CH ₂ × 3), 2,90–3,70 (6H, m, >CH ₂ × 3), 3,81 (6H, s, -OCH ₃ × 2), 3,95–4,30 (2H, m, >CH ₂), 4,45–5,10 (2H, m, -OH, -CH-), 
Amorph	6,40–7,70 (8H, m, Benzolring-H × 8)	50 Amorph	6,58 (1H, s, =CH-), 6,40–7,50 (7H, m, Benzolring-H × 7), 10,30 (1H, bs, >NH)
	NMR (CDCl ₃), δ-Werte: 1,04–1,75 (6H, m, >CH ₂ × 3), 1,85–2,63 (6H, m, >CH ₂ × 3), 2,94–3,74 (6H, m, >CH ₂ × 3), 3,88–4,34 (2H, m, >CH ₂), 4,88 (1H, m, -CH-), 5,90 (1H, b, -OH), 	55 	NMR (CDCl ₃), δ-Werte: 1,10–1,80 (6H, m, >CH ₂ × 3), 1,80–2,55 (6H, m, >CH ₂ × 3), 2,90–3,70 (6H, m, >CH ₂ × 3), 3,81 (6H, s, -OCH ₃ × 2), 3,95–4,30 (2H, m, >CH ₂), 4,45–5,10 (2H, m, -OH, -CH-), 
		60 Ölig	6,58 (1H, s, =CH-), 6,40–7,50 (7H, m, Benzolring-H × 7), 10,30 (1H, bs, >NH)
		65 Ölig	NMR (CDCl ₃), δ-Werte: 1,04–1,75 (6H, m, >CH ₂ × 3), 1,85–2,63 (6H, m, >CH ₂ × 3), 2,94–3,74 (6H, m, >CH ₂ × 3), 3,88–4,34 (2H, m, >CH ₂), 4,88 (1H, m, -CH-), 5,90 (1H, b, -OH), 
			6,58 (1H, s, =CH-), 6,40–7,50 (7H, m, Benzolring-H × 7), 10,30 (1H, bs, >NH)

Beispiel 11

In 10 ml Methylenchlorid werden 0,68 g N,N'-Carbonyldiimidazol gelöst und diese Lösung dann tropfenweise bei 0 bis 5 °C mit 5 ml einer Methylenchloridlösung, enthaltend 1,0 g 3-(3-Piperidinomethylphenoxy)-propylamin, versetzt, worauf man das entstandene Gemisch während 1 Stunde bei der gleichen Temperatur und anschliessend während einer weiteren Stunde bei Zimmertemperatur zur Umsetzung bringt. Anschliessend werden 0,6 g DL-β-Hydroxyphenylethylamin bei 0 °C hinzugegeben und das erhaltene Gemisch unter Eiskühlung während 1 Stunde und hierauf bei Zimmertemperatur während einer weiteren Stunde zur Umsetzung gebracht. Nach beendeter Umsetzung versetzt man mit 10 ml Wasser und trennt die organische Schicht ab. Diese organische Schicht wird über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet, worauf man das Lösungsmittel durch Destillation unter vermindertem Druck entfernt. Der so entstandene Rückstand wird durch Säulenchromatographie unter Verwendung von Wako Silica Gel C-200 und einer Mischung von Chloroform und Ethanol im Mischungsverhältnis von 20:1 Vol.-teilen als Eluiermittel gereinigt, wobei man 0,75 g (Ausbeute 45,6%)

N-(β-Hydroxyphenylethyl)-N'-[3-(3-piperidinomethylphenoxy)-propyl]-harnstoff
als Öl erhält.

NMR (CDCl₃), δ-Werte:

1,28–1,68 (6H, m, >CH₂ × 3), 1,69–2,54 (6H, m, >CH₂ × 3), 2,96–3,54 (6H, m, >CH₂ × 3), 3,97 (2H, m, >CH₂), 4,74 (1H, m, -CH-), 4,20–5,30 (1H, b, -OH),

OH

6,00 (2H, bs, >NH × 2), 6,63–7,68 (9H, m, Benzolring-H × 9)

Beispiel 12

(1) In 900 ml Methanol wurden 30 g 2-[(2-Guanidino-4-thiazolyl)-methylthio]-ethylamindihydrochlorid und 27,4 ml Triethylamin gelöst, und 15,1 g Dimethylcyanoimid-dithiocarbonat wurden bei Raumtemperatur zugegeben, worauf das resultierende Gemisch über Nacht bei der gleichen Temperatur der Reaktion unterworfen wurde. Nach Beendigung der Reaktion wurde das Lösungsmittel durch Destillation unter vermindertem Druck entfernt, und 400 ml Ethylacetat sowie 300 ml Wasser wurden zu dem resultierenden Rückstand zugesetzt, wonach die abgeschiedenen weissen Kristalle durch Filtration gesammelt und getrocknet wurden, wodurch 27 g (Ausbeute 83%)

N-Cyano-N'-{2-[(2-guanidino-4-thiazolyl)-methylthio]-ethyl}-S-methylisothioharnstoff
mit einem Schmelzpunkt von 127 bis 134 °C erhalten wurden.

IR (KBr), cm⁻¹: ν_{C≡N} 2160

NMR (d₆-DMSO), δ-Werte:

2,50–3,00 (5H, m, -CH₃, >CH₂), 3,10–4,10 (4H, m, >CH₂ × 2), 6,86 (1H, s, Thiazolring-H), 7,70 (4H, bs, -NH₂ × 2)

(2) Mit 5 ml Ethanol wurden 1,5 g des im obigen Absatz (1) erhaltenen

N-Cyano-N'-{2-[(2-guanidino-4-thiazolyl)-methylthio]-ethyl}-S-methylisothioharnstoffs
und 3,1 g DL-β-Hydroxyphenylethylamin gemischt, und das resultierende Gemisch wurde unter Rückfluss 4 Stunden lang umgesetzt. Nach Beendigung der Umsetzung wurde das Lösungsmittel durch Destillation unter vermindertem Druck entfernt, und der resultierende Rückstand wurde mit zwei Portionen von je 20 ml Diethylether gewaschen. Der Rückstand wurde dann in 5 ml Aceton gelöst, und eine Lösung

von 1,5 g Maleinsäure in 8 ml Aceton wurde bei Raumtemperatur zugesetzt. Anschliessend wurden 10 ml Diethylether zugetropft, wonach die abgeschiedenen Kristalle durch Filtration gesammelt und aus Isopropanol umkristallisiert wurden, wobei 1,73 g (Ausbeute 71%) des Maleinsäuresalzes (1:1 Addukt) von
N-Cyano-N'-{2-[(2-guanidino-4-thiazolyl)-methylthio]-ethyl}-N''-(β-hydroxyphenylethyl)-guanidin
mit einem Schmelzpunkt von 100 bis 103 °C erhalten wurden.

IR (KBr), cm⁻¹: ν_{C≡N} 2160

Die folgende Verbindung wurde in gleicher Weise wie oben beschrieben erhalten:

15 Maleinsäuresalz (1:1-Addukt) von
N-Cyano-N'-{2-[(2-guanidino-4-thiazolyl)-methylthio]-ethyl}-N''-(2-methoxy-2-phenylethyl)-guanidin
Schmelzpunkt: 136 bis 138 °C
IR (KBr), cm⁻¹: ν_{C≡N} 2170

20

Beispiel 13

Mit 5 ml Ethanol wurden 1,0 g N-Cyano-N'-{2-[(2-guanidino-4-thiazolyl)-methylthio]-ethyl}-S-methylisothioharnstoff,
25 1,38 g DL-(2-Hydroxy-1-methyl-2-phenylethyl)-amin und 0,57 g Silbernitrat gemischt, und das resultierende Gemisch wurde unter Rückfluss 2 Stunden und 20 Minuten lang umgesetzt. Nach Beendigung der Umsetzung wurde das unlösliche Material durch Filtration entfernt, und das Lösungsmittel wurde durch Destillation unter vermindertem Druck entfernt. Der resultierende Rückstand wurde durch Säulenchromatographie (Florisil, Eluierungsmittel: Chloroform: Ethanol im Volumenverhältnis 9:1) gereinigt. Die so erhaltene amorphe Festsubstanz wurde in 4 ml Aceton gelöst, und eine
30 Lösung von 1 g Maleinsäure in 8 ml Aceton wurde bei Raumtemperatur zugegeben. Danach wurden 10 ml Diethylether zugetropft, wonach die abgeschiedenen Kristalle durch Filtration gesammelt und aus Isopropanol umkristallisiert wurden, wobei 1,0 g (Ausbeute 59%) des Maleinsäuresalzes
40 (1:1-Addukt) von
N-Cyano-N'-{2-[(2-guanidino-4-thiazolyl)-methylthio]-ethyl}-N''-(2-hydroxy-1-methyl-2-phenylethyl)-guanidin
mit einem Schmelzpunkt von 125,5 bis 127 °C erhalten wurde.

45 IR (KBr), cm⁻¹: ν_{C≡N} 2160

Beispiel 14

Mit 15 ml Ethanol wurden 3,0 g N-Cyano-N'-{2-[(2-guanidino-4-thiazolyl)-methylthio]-ethyl}-S-methylisothioharnstoff,
50 4,9 g DL-[2-hydroxy-2-(3-hydroxyphenyl)-ethyl]-amin und 1,97 g Silbernitrat gemischt, und das resultierende Gemisch wurde unter Rückfluss 1,5 Stunden lang umgesetzt. Nach Beendigung der Umsetzung wurde das unlösliche Material durch Filtration entfernt, und das Lösungsmittel wurde durch Destillation unter vermindertem Druck entfernt. Der resultierende Rückstand wurde durch Säulenchromatographie (Wako Silica Gel C-200; Eluierungsmittel: Chloroform: Methanol im Volumenverhältnis 5:1) gereinigt und
60 aus Methanol umkristallisiert, wobei 2,5 g (Ausbeute 68%) N-Cyano-N'-{2-[(2-guanidino-4-thiazolyl)-methylthio]-ethyl}-N''-[2-hydroxy-2-(3-hydroxyphenyl)-ethyl]-guanidin
mit einem Schmelzpunkt von 162 bis 164 °C erhalten wurden.

65 IR (KBr), cm⁻¹: ν_{C≡N} 2160

Die folgende Verbindung wurde in gleicher Weise wie oben beschrieben erhalten:

N-Cyano-N'-{2-[(2-guanidino-4-thiazolyl)-methylthio]-ethyl}-N''-[2-hydroxy-2-(4-nitrophenyl)-ethyl]-guanidin (amorph)

IR (KBr), cm^{-1} : $\nu_{\text{C}\equiv\text{N}}$ 2160

NMR (d_6 -DMSO), δ -Werte:

2,35–2,90 (2H, m, $>\text{CH}_2$), 2,95–3,60 (4H, m, $>\text{CH}_2 \times 2$), 3,79 (2H, s, $>\text{CH}_2$), 4,91 (1H, m, $-\text{CH}-$),

|
OH

6,54–7,37 (2H, m, $>\text{NH} \times 2$), 7,07 (1H, s, Thiazolring-H), 7,61, 8,17 (4H, AA', BB', Benzolring-H $\times 4$), 8,29 (4H, bs, $-\text{NH}_2 \times 2$)

Beispiel 15

(1) In 300 ml Methanol wurden 20 g 2-[(2-Guanidino-4-thiazolyl)-methylthio]-ethylamin-dihydrochlorid und 7,1 g Natriummethylat (99,7% Reinheit) zugesetzt, wonach die abgeschiedenen Kristalle durch Filtration entfernt wurden und das Lösungsmittel durch Destillation unter vermindertem Druck entfernt wurde. Mit dem resultierenden Rückstand wurden 150 ml Ethanol, 80 ml Acetonitril und 23,9 g 1,1-Bis-(methylthio)-2-nitroethen gemischt und das resultierende Gemisch 5 Stunden lang unter Rückfluss umgesetzt. Nach Beendigung der Umsetzung wurde das Reaktionsgemisch mit Eis gekühlt, und die abgeschiedenen Kristalle wurden durch Filtration gesammelt und unter Erhitzen mit 500 ml Methanol extrahiert. Der Extrakt wurde unter vermindertem Druck zur Trockne eingengt, und die so erhaltenen Kristalle wurden mit 100 ml Acetonitril gewaschen, wobei 14,8 g (Ausbeute 65%)

1-{2-[(2-Guanidino-4-thiazolyl)-methylthio]-ethylamino}-1-methylthio-2-nitroethen

mit einem Schmelzpunkt von 154 bis 156 °C (Zersetzung) erhalten wurden.

NMR (d_6 -DMSO), δ -Werte:

2,67 (3H, s, $-\text{CH}_3$), 2,20–3,15 (2H, m, $>\text{CH}_2$), 3,15–4,15 (4H, m, $>\text{CH}_2 \times 2$), 6,77 (1H, s, $=\text{CH}-$), 6,87 (1H, s, Thiazolring-H), 7,67 (4H, bs, $-\text{NH}_2 \times 2$)

(2) Mit 60 ml Ethanol wurden 2,0 g des im obigen Absatz (1) erhaltenen

1-{2-[(2-Guanidino-4-thiazolyl)-methylthio]-ethylamino}-1-methylthio-2-nitroethens

und 3,9 g DL- β -Hydroxyphenylethylamin gemischt, und das resultierende Gemisch wurde unter Rückfluss 2 Stunden lang umgesetzt. Nach Beendigung der Umsetzung wurde das Lösungsmittel durch Destillation unter vermindertem Druck entfernt, und die so erhaltene ölige Substanz wurde mit zwei Portionen von je 40 ml Diethylether gewaschen und dann durch Säulenchromatographie (Wako Silica Gel C-200; Eluierungsmittel: Chloroform:Methanol im Volumenverhältnis 9:1) gereinigt, wobei 1,0 g (Ausbeute 40%) amorphes N-{2-[(2-Guanidino-4-thiazolyl)-methylthio]-ethyl}-N'-(β -hydroxyphenylethyl)-2-nitro-1,1-ethendiamin erhalten wurde.

NMR (d_6 -DMSO), δ -Werte:

2,50–3,00 (2H, m, $>\text{CH}_2$), 3,20–3,65 (4H, m, $>\text{CH}_2 \times 2$), 3,75 (2H, s, $>\text{CH}_2$), 4,91 (1H, m, $-\text{CH}-$), 6,69

|
OH

(1H, s, Thiazolring-H), 6,75 (1H, s, $=\text{CH}-$), 7,03 (4H, bs, $-\text{NH}_2 \times 2$), 7,65 (5H, s, Benzolring-H $\times 5$), 7,3–7,8 (2H, $>\text{NH} \times 2$)

Die folgenden Verbindungen wurden in der gleichen Weise wie oben beschrieben erhalten.

N-[2-(4-Chlorphenyl)-2-hydroxyethyl]-N'-{2-[(2-guanidino-4-thiazolyl)-methylthio]-ethyl}-2-nitro-1,1-ethendiamin
Schmelzpunkt: 146 bis 150 °C (Zers.)

N-[2-(2-Furyl)-2-hydroxyethyl]-N'-{2-[(2-guanidino-4-thiazolyl)-methylthio]-ethyl}-2-nitro-1,1-ethendiamin
Schmelzpunkt: 171 bis 173 °C (Zers.)

N-{2-[(2-Guanidino-4-thiazolyl)-methylthio]-ethyl}-N'-[2-hydroxy-2-(2-thienyl)-ethyl]-2-nitro-1,1-ethendiamin
Schmelzpunkt: 181 bis 183 °C (Zers.)

N-{2-[(2-Guanidino-4-thiazolyl)-methylthio]-ethyl}-N'-[2-hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-ethyl]-2-nitro-1,1-ethendiamin (amorph)

10 NMR (d_6 -DMSO), δ -Werte:

2,50–3,00 (2H, m, $>\text{CH}_2$), 3,15–3,95 (4H, m, $>\text{CH}_2 \times 2$), 3,75 (2H, bs, $>\text{CH}_2$), 4,76 (1H, m, $-\text{CH}-$), 6,66

|
OH

(1H, s, $=\text{CH}-$), 6,75 (1H, s, Thiazolring-H), 6,86, 7,32 (4H, AA', BB', Benzolring-H $\times 4$), 6,60–7,90 (4H, bs, $-\text{NH}_2 \times 2$)

Beispiel 16

20 Mit 5 ml Ethanol wurden 1 g N-Cyano-N'-{2-[(5-methyl-4-imidazolyl)-methylthio]-ethyl}-S-methylisothioharnstoff

und 2,6 g DL- β -Hydroxyphenylethylamin gemischt, und das resultierende Gemisch wurde unter Rückfluss 5 Stunden lang umgesetzt. Nach Beendigung der Umsetzung wurde das Lösungsmittel durch Destillation unter vermindertem Druck entfernt, und die so erhaltene ölige Substanz wurde mit 20 ml Diethylether gewaschen und dann durch Säulenchromatographie (Wako Silica Gel C-200; Eluierungsmittel:

25 Chloroform:Methanol im Volumenverhältnis 10:1) gereinigt, wobei 0,27 g (Ausbeute 20%) amorphes

30 N-Cyano-N'-(β -hydroxyphenylethyl)-N''-{2-[(5-methyl-4-imidazolyl)-methylthio]-ethyl}-guanidin erhalten wurden.

35 NMR (d_6 -DMSO), δ -Werte:

2,16 (3H, s, $-\text{CH}_3$), 2,40–2,90 (2H, m, $>\text{CH}_2$), 3,05–3,95 (4H, m, $>\text{CH}_2 \times 2$), 3,67 (2H, bs, $>\text{CH}_2$), 4,83 (1H, m, $-\text{CH}-$), 6,79 (3H, bs, $>\text{NH} \times 3$), 7,38 (5H, bs, Ben-

|
OH

40 zolring-H $\times 5$), 7,52 (1H, s, Imidazolring-H)

Beispiel 17

In 15 ml Pyridin wurden 1,0 g N-{2-[[5-(dimethylamino)-methyl-2-furyl]-methylthio]-ethyl}-N'-[2-hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-ethyl]-2-nitro-1,1-ethindiamin

gelöst, und 0,86 ml Essigsäureanhydrid wurden unter Eiskühlung zugesetzt, wonach das resultierende Gemisch bei Raumtemperatur 4 Stunden lang umgesetzt wurde. Nach Beendigung der Umsetzung wurde das Lösungsmittel durch Destillation unter vermindertem Druck entfernt, und 20 ml Chloroform sowie 10 ml Wasser wurden zu dem Rückstand zugesetzt, um diesen zu lösen. Die wässrige Schicht wurde

55 mit einer 1-normalen wässrigen Natriumhydroxidlösung auf pH = 10 eingestellt, wonach die Chloroformschicht abgetrennt und dann mit Wasser gewaschen wurde. Die Chloroformschicht wurde über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet, worauf das Lösungsmittel durch Destillation unter

60 vermindertem Druck entfernt wurde und der resultierende Rückstand durch Säulenchromatographie (Wako Silica Gel C-200; Eluierungsmittel: Chloroform:Methanol im Volumenverhältnis 20:1) gereinigt wurde, wobei 0,65 g (Ausbeute 54,6%) amorphes

65 N-[2-Acetoxy-2-(4-acetoxyphenyl)-ethyl]-N'-{2-[[5-(dimethylamino)-methyl-2-furyl]-methylthio]-ethyl}-2-nitro-1,1-ethendiamin erhalten wurden.

NMR (CDCl₃), δ-Werte:

2,08 (3H, s, -CH₃), 2,26 (9H, s, -CH₃ × 3), 2,47–2,92 (2H, m, >CH₂), 3,10–3,87 (4H, m, >CH₂ × 2), 3,55 (2H, s, >CH₂), 3,73 (2H, s, >CH₂), 5,98 (1H, t, -CH-), 6,20 (2H,

s, Furanring-H × 2), 6,66 (1H, s, =CH-), 7,10, 7,47 (4H, AA', BB', Benzolring-H × 4), 8,87 (1H, bs, >NH)

Beispiel 18

In 2 ml Ethanol wurden 0,18 g

N-{2-[[5-(Dimethylamino)-methyl-4-methyl-2-thienyl]-methylthio]-ethyl}-N'-[2-hydroxy-2-(3-methoxyphenyl)-ethyl]-2-nitro-1,1-ethendiamin

gelöst, und eine Lösung von 0,052 g Oxalsäure-dihydrat in 1 ml Ethanol wurde hinzugegeben. Nach Abscheidung eines Oxalsäuresalzes wurden 2 ml Diethylether zugesetzt, und das Oxalsäuresalz wurde durch Filtration gesammelt, wobei 0,18 g des Oxalsäuresalzes von

N-{2-[[5-(Dimethylamino)-methyl-4-methyl-2-thienyl]-methylthio]-ethyl}-N'-[2-hydroxy-2-(3-methoxyphenyl)-ethyl]-2-nitro-1,1-ethendiamin

mit einem Schmelzpunkt von 114 bis 116 °C (Zersetzung) erhalten wurden.

Beispiel 19

Mit 15 ml Ethanol wurden 0,8 g

N-[2-Hydroxy-2-(4-nitrophenyl)-ethyl]-2-nitro-N'-[3-(3-piperidinomethylphenoxy)-propyl]-1,1-ethendiamin

gemischt, und in Gegenwart von 0,1 g 5 gew.-%igem Palladium auf Kohle wurde bei normaler Temperatur und unter Atmosphärendruck 7 Stunden lang Wasserstoffgas eingeleitet, bis die Absorption von Wasserstoffgas aufhörte. Anschließend wurde der Katalysator durch Filtration entfernt, und das Lösungsmittel wurde durch Destillation unter vermindertem Druck entfernt. Der resultierende Rückstand wurde durch Säulenchromatographie (Wako Silica Gel C-200; Eluierungsmittel: Chloroform:Methanol im Volumenverhältnis 5:1) gereinigt, wobei 0,3 g (Ausbeute 40%) amorphes

N-[2-(4-Aminophenyl)-2-hydroxyethyl]-2-nitro-N'-[3-(3-piperidinomethylphenoxy)-propyl]-1,1-ethendiamin erhalten wurden.

NMR (CDCl₃), δ-Werte:

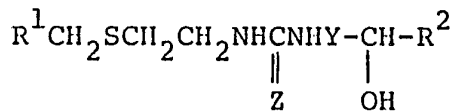
1,10–1,70 (6H, m, >CH₂ × 3), 1,80–2,60 (6H, m, >CH₂ × 3), 3,10–3,60 (6H, m, >CH₂ × 3), 4,00 (2H, m, >CH₂), 4,20–5,00 (4H, m, -NH₂-, -CH-, -OH),

6,40–7,40 (9H, m, =CH-, Benzolring-H × 8)

Beispiel 20

Die in den Tabellen XII und XIII aufgeführten Verbindungen wurden erhalten, indem die Reaktion unter Verwendung der entsprechenden Ausgangsmaterialien in der gleichen Weise wie in den Beispielen 1, 2 und 10 ausgeführt wurden. Wenn nichts anderes angegeben ist, wurden als Verbindungen der Formel V die DL-Formen verwendet.

Tabelle XII



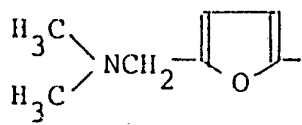
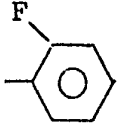

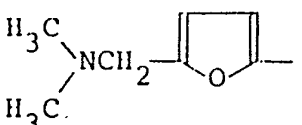
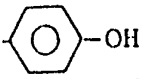

R ¹	Z	Y	R ²	Physikalische Eigenschaften
	=NSO ₂ CH ₃	-CH ₂ -		Amorph NMR (CDCl ₃), δ-Werte: 2,08 (6H, s, -CH ₃ × 2), 2,50–2,89 (2H, m, >CH ₂), 2,81 (3H, s, -CH ₃), 3,08–4,70 (4H, m, >CH ₂ × 2), 3,34 (2H, s, >CH ₂), 3,72 (2H, s, >CH ₂), 5,13 (2H, m, -CH-,  OH), 6,10 (2H, s, Furanring- H × 2), 6,66–7,76 (6H, m, >NH × 2, Benzolring-H × 4)
	=NSO ₂ CH ₃	-CH ₂ -		Ölig NMR (CDCl ₃), δ-Werte: 2,14 (6H, s, -CH ₃ × 2), 2,38–3,03 (5H, m, >CH ₂ , -CH ₃), 3,08–3,73 (4H, m, >CH ₂ × 2), 3,38 (2H, s, >CH ₂), 3,64 (2H, s, >CH ₂), 4,74 (1H, m, -CH-,  OH) (3H, m, >NH, Furanring- H × 2), 6,59–7,33 (5H, m, >NH, Benzolring-H × 4)

Tabelle XII (Fortsetzung)

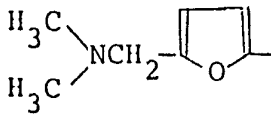
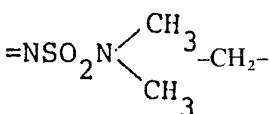
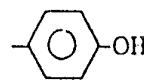
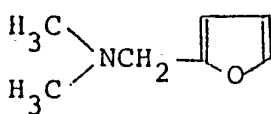

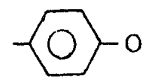
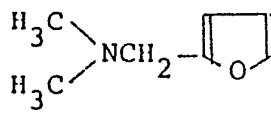

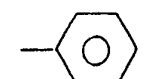
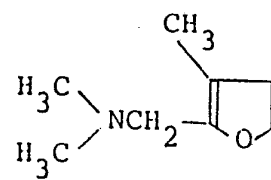

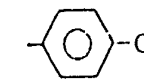
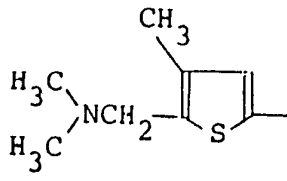
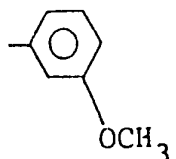
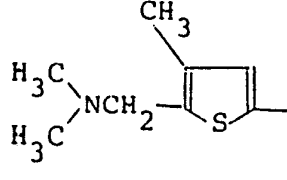
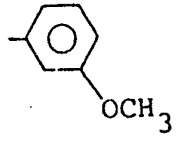
R ¹	Z	Y	R ²	Physikalische Eigenschaften
	=NSO ₂			Amorph NMR (D ₆ -DMSO), δ-Werte: 2,10 (6H, s, -CH ₃ × 2), 2,35–2,9 (2H, m, >CH ₂), 2,62 (6H, s, -CH ₃ × 2), 3,0–3,8 (4H, m, >CH ₂ × 2), 3,47 (2H, s, >CH ₂), 3,62 (2H, s, >CH ₂), 4,7 (1H, m, -CH-), 6,11 (2H, s, OH Furanring-H × 2), 6,35 (2H, bs, >NH × 2), 6,72, 7,14 (4H, AA', BB', Benzolring-H × 4)
	=NCN			Amorph IR (KBr), cm ⁻¹ : ν _{C≡N} 2160, ν _{C=N} 1580 NMR (d ₆ -DMSO + D ₂ O), δ- Werte: 2,13 (6H, s, -CH ₃ × 2), 2,4–2,75 (2H, m, >CH ₂), 3,05–3,5 (4H, m, >CH ₂ × 2), 3,40 (2H, s, >CH ₂), 3,78 (2H, s, >CH ₂), 4,65 (1H, t, -CH-), OH 6,22 (2H, s, Furanring-H × 2), 6,76, 7,22 (4H, AA', BB', Ben- zolring-H × 4)
	=CHNO ₂			Amorph NMR (CDCl ₃), δ-Werte: 1,12 (3H, d, -CH ₃), 1,99 (6H, s, -CH ₃ × 2), 2,57–2,98 (2H, m, >CH ₂), 3,10–3,62 (3H, m, >CH ₂ , ≧CH), 3,32 (2H, s, >CH ₂), 3,76 (2H, s, >CH ₂), 4,76 (1H, m, -CH-), 6,11 (2H, OH s, Furanring-H × 2), 6,55 (1H, s, =CH-), 7,23 (5H, s, Benzol- ring-H × 5), 7,86–8,47 (1H, b, >NH), 9,37–9,86 (1H, b, >NH)
	=CHNO ₂			Amorph NMR (d ₆ -DMSO), δ-Werte: 2,02 (3H, s, -CH ₃), 2,21 (6H, s, -CH ₃ × 2), 2,50–2,95 (2H, m, >CH ₂), 2,95–3,70 (6H, m, >CH ₂ × 3), 3,86 (2H, s, >CH ₂), 4,83 (1H, m, -CH-), OH 6,32 (1H, s, Furanring-H), 6,72 (1H, s, =CH-), 6,93, 7,41 (4H, AA', BB', Benzolring-H × 4)

Tabelle XII (Fortsetzung)

R ¹	Z	Y	R ²	Physikalische Eigenschaften
	=CHNO ₂	-CH ₂ -		Ölig NMR (CDCl ₃), δ-Werte: 2,11 (6H, s, -CH ₃ × 2), 2,72 (2H, t, >CH ₂), 3,0-3,6 (4H, m, >CH ₂ × 2), 3,51 (2H, s, >CH ₂), 3,80 (3H, s, -CH ₃), 3,91 (2H, s, >CH ₂), 4,90 (1H, m, -CH-), 6,56 (1H, s, =CH-), 6,50-7,35 (8H, m, >NH × 2, Benzolring-H × 4, Thiophenring-H × 2)
	=CHNO ₂	-CH ₂ -		Ölig NMR (CDCl ₃), δ-Werte: 2,09 (6H, s, -CH ₃ × 2), 2,66 (2H, t, >CH ₂), 2,95-3,65 (4H, m, >CH ₂ × 2), 3,46 (2H, s, >CH ₂), 3,83 (2H, s, >CH ₂), 5,17 (1H, s, -CH-), 6,51 (1H, s, =CH-), 6,30-7,80 (6H, m, Benzolring-H × 4, Thiophenring-H × 2)
	=CHNO ₂	-CH ₂ -		Schmelzpunkt: 115-118°C
	=CHNO ₂	-CH ₂ -		*1 Schmelzpunkt: 128-130°C [α] _D ²⁴ = -26,9° (C 0,962, 0,1 n-HCl)
	=CHNO ₂	-CH ₂ -		*2 Schmelzpunkt: 128-130°C [α] _D ²³ = +26,8° (C 0,99, 0,1 n-HCl)
	=CHNO ₂	-CH ₂ -		*3 Amorph [α] _D ²⁰ = +12,7° (C 0,52, CH ₃ OH)
	=CHNO ₂	-CH ₂ -		*4 Amorph [α] _D ²⁴ = -11,7° (C 0,562, CH ₃ OH)

- 1) *1: R(-)-Konfiguration, erhalten unter Verwendung von R(-)-[2-Hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-ethyl]-amin {[α]_D²⁵ = -49,1 (C 1,00, 0,1 n-HCl): 88% optische Reinheit}
- 2) *2: S(+)-Konfiguration, erhalten unter Verwendung von S(+)-[2-Hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-ethyl]-amin {[α]_D²³ = +51,5 (C 1,01, 0,1 n-HCl): 98% optische Reinheit}
- 3) *3: R(+)-Konfiguration, erhalten unter Verwendung des Hydrochlorids von R(+)-[2-Hydroxy-2-(3-hydroxyphenyl)-ethyl]-amin {[α]_D²² = +53,4 (C 0,494, CH₃OH)}
- 4) *4: S(-)-Konfiguration, erhalten unter Verwendung des Hydrochlorides von S(-)-[2-Hydroxy-2-(3-hydroxyphenyl)-ethyl]-amin {[α]_D¹⁹ = -47,3° (C 0,48, CH₃OH)}

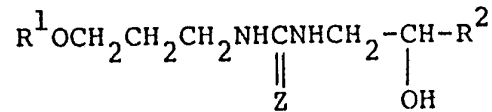
Tabelle XII (Fortsetzung)

R ¹	Z	Y	R ²	Physikalische Eigenschaften
	=CHNO ₂	-CH ₂		*5 Ölig [α] _D ²⁰ = +17,4° (C 0,472, CH ₃ OH)
	=CHNO ₂	-CH ₂		*6 Ölig [α] _D ²⁴ = -17,7° (C 0,514, CH ₃ OH)

5) *5: R(+)-Konfiguration, erhalten unter Verwendung des Hydrochlorides von R(+)-[2-Hydroxy-2-(3-methoxyphenyl)-ethyl]-amin {[α]_D²¹ = +52,6° (C 0,866, CH₃OH)}

6) *6: S(-)-Konfiguration, erhalten unter Verwendung des Hydrochlorides von S(-)-[2-Hydroxy-2-(3-methoxyphenyl)-ethyl]-amin {[α]_D¹⁹ = -47,3° (C 0,87, CH₃OH)}

Tabelle XIII



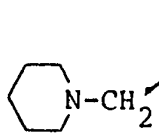
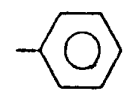
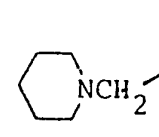
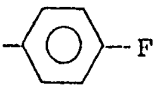
R ¹	Z	R ²	Physikalische Eigenschaften
	=NSO ₂ CH ₃		Amorph NMR (CDCl ₃), δ-Werte: 1,11–1,68 (6H, m, >CH ₂ × 3), 1,81–2,41 (6H, m, >CH ₂ × 3), 2,73 (3H, s, -CH ₃), 3,06–3,57 (6H, m, >CH ₂ × 3), 4,00 (2H, m, >CH ₂), 4,35–4,93 (2H, m, -CH-, -OH), 6,31–7,40 (6H, m, >NH × 2, Benzolring- H × 4), 7,20 (5H, s, Benzolring-H × 5)
	=NSO ₂ CH ₃		Ölig NMR (CDCl ₃), δ-Werte: 1,10–1,65 (6H, m, >CH ₂ × 3), 1,75–2,50 (6H, m, >CH ₂ × 3), 2,80 (3H, s, -CH ₃), 3,09–3,64 (6H, m, >CH ₂ × 3), 4,04 (2H, m, >CH ₂), 4,74 (2H, m, -CH-, OH), 6,41–7,60 (10H, m, >NH × 2, Benzolring- H × 8)

Tabelle XIII (Fortsetzung)

R ¹	Z	R ²	Physikalische Eigenschaften
			<p>Schmelzpunkt: 143–144 °C</p> <p>NMR (d₆-DMSO), δ-Werte: 1,25–1,65 (6H, m, >CH₂ × 3), 1,68–2,60 (6H, m, >CH₂ × 3), 2,33 (3H, s, -CH₃), 3,03–3,62 (6H, m, >CH₂ × 3), 3,87 (2H, m, >CH₂), 4,60 (1H, m, -CH-), 5,63 (1H, bs, -OH)</p>
			<p>Ölig</p> <p>IR (Film), cm⁻¹: ν_{C≡N} 2160, ν_{C=N} 1590</p> <p>NMR (CDCl₃), δ-Werte: 1,1–1,7 (6H, m, >CH₂ × 3), 1,75–2,5 (6H, m, >CH₂ × 3), 3,1–3,6 (4H, m, >CH₂ × 2), 3,38 (2H, s, >CH₂), 4,05 (2H, m, >CH₂), 4,6–5,1 (2H, m, -OH, -CH-), 6,2 (1H, bs, >NH), 6,6–7,5 (8H, m, Benzolring-H × 8)</p>
			<p>Ölig</p> <p>NMR (d₆-DMSO), δ-Werte: 0,65–3,00 (11H, m, >CH₂ × 5, ≧CH), 2,18 (3H, s, -CH₃), 3,05–3,75 (6H, m, >CH₂ × 3), 4,02 (2H, m, >CH₂), 5,07 (1H, m, -CH-), 6,67 (1H, s, =CH-), 6,65–7,44 (6H, m, Benzolring-H × 4, Thiophenring-H × 2), 9,90–10,70 (1H, b, >NH)</p>
			<p>Ölig</p> <p>NMR (CDCl₃), δ-Werte: 0,99–2,97 (11H, m, >CH₂ × 5, ≧CH), 3,10–3,80 (6H, m, >CH₂ × 3), 4,06 (2H, m, >CH₂), 4,92 (1H, m, -CH-), 6,67 (1H, s, =CH-), 6,77–7,57 (9H, m, Benzolring-H × 9)</p>
			<p>*</p> <p>Ölig</p> <p>[α]_D²³ = +11,1° (C 1,00, Chloroform)</p>
			<p>**</p> <p>Ölig</p> <p>[α]_D²³ = -10,7° (C 0,92, Chloroform)</p>

1) * : R(+)-Konfiguration, erhalten unter Verwendung von R(-)-β-Hydroxyphenylethylamin {[α]_D²³ = -43,7° (C 2, Ethanol), 97,5% optische Reinheit}.

2) ** : S(-)-Konfiguration, erhalten unter Verwendung von S(+)-β-Hydroxyphenylethylamin {[α]_D²³ = +43,0° (C 2, Ethanol), 96% optische Reinheit}.

Beispiel 21

Mit 2 ml Ethanol wurden 1 g 2-[[2-(Dimethylamino)-methyl-4-thiazolyl]-methylthio]-ethylamin und 1,1 g 2-Nitromethylen-5-phenyl-oxazolidin gemischt, und das resultierende Gemisch wurde unter Rückfluss 1 Stunde lang umgesetzt. Nach Beendigung der Umsetzung wurde das Reaktionsgemisch unter Kühlen filtriert, und das Lösungsmittel wurde durch Destillation unter vermindertem Druck entfernt, wonach der resultierende Rückstand durch Säulenchromatographie (Wako Silica Gel C-200; Eluierungsmittel: Chloroform: Ethanol im Volumenverhältnis 20:1) gereinigt, wobei 1,3 g (Ausbeute 68%)

N-{2-[[2-(Dimethylamino)-methyl-4-thiazolyl]-methylthio]-ethyl}-N'-(β-hydroxyphenylethyl)-2-nitro-1,1-ethendiamin

mit einem Schmelzpunkt von 100 bis 101 °C erhalten wurden.

NMR (CDCl₃), δ-Werte:

2,20 (6H, s, -CH₃ × 2), 2,47–3,02 (2H, m, >CH₂), 3,08–3,72 (4H, m, >CH₂ × 2), 3,60 (2H, s, >CH₂), 3,88 (2H, s, >CH₂), 4,87 (1H, m, -CH-), 6,63 (1H, s, =CH-),

OH

7,18 (1H, s, Thiazolring-H), 7,39 (5H, s, Benzolring-H × 5), 10,39 (1H, bs, >NH)

Beispiel 22

(1) Mit 2 ml Acetonitril wurden 1 g

2-[[2-(Dimethylamino)-methyl-4-thiazolyl]-methylthio]-ethylamin

und 1,4 g 1,1-Bis-(methylthio)-2-nitroethen gemischt, und das resultierende Gemisch wurde unter Rückfluss 2 Stunden lang umgesetzt. Nach Beendigung der Umsetzung wurde das Lösungsmittel durch Destillation unter vermindertem Druck entfernt, und 5 ml Ethanol wurden zu dem resultierenden Rückstand gegeben, wonach das unlösliche Material durch Filtration entfernt wurde. Das Lösungsmittel wurde durch Destillation unter vermindertem Druck entfernt, und der so erhaltene Rückstand wurde durch Säulenchromatographie (Wako Silica Gel C-200; Eluierungsmittel: Chloroform: Ethanol im Volumenverhältnis 20:1) gereinigt, wobei 0,8 g (Ausbeute 53%) öliges

1-{2-[[2-(Dimethylamino)-methyl-4-thiazolyl]-methylthio]-ethylamino}-1-methylthio-2-nitroethen erhalten wurden.

NMR (CDCl₃), δ-Werte:

2,36 (6H, s, -CH₃ × 2), 2,49 (3H, s, -CH₃), 2,63–3,03 (2H, m, >CH₂), 3,45–3,84 (2H, m, >CH₂), 3,81 (2H, s, >CH₂), 3,92 (2H, s, >CH₂), 6,67 (1H, s, =CH-), 7,25 (1H, s, Thiazolring-H), 10,67 (1H, bs, >NH)

(2) In gleicher Weise wie in Beispiel 2 wurden 0,8 g des im obigen Absatz (1) erhaltenen

1-{2-[[2-(Dimethylamino)-methyl-4-thiazolyl]-methylthio]-ethylamino}-1-methylthio-2-nitroethens

und 0,4 g DL-β-Hydroxyphenylethylamin umgesetzt und behandelt, wobei 0,7 g (Ausbeute 70%)

N-{2-[[2-(Dimethylamino)-methyl-4-thiazolyl]-methylthio]-ethyl}-N'-(β-hydroxyphenylethyl)-2-nitro-1,1-ethendiamin

mit einem Schmelzpunkt von 100 bis 101 °C erhalten wurden.

Beispiel 23

(1) In gleicher Weise wie in Beispiel 6-(2) wurden 3,8 g

1-{2-(tert.-Butyl)-dimethylsilyloxy-2-(3-methylphenyl)-ethyl}-amino-1-methylthio-2-nitroethen und 2,6 g

2-[[5-(Dimethylamino)-methyl-4-methyl-2-thienyl]-methylthio]-ethylamin

umgesetzt und behandelt, wobei 4,6 g (Ausbeute 87%) öliges N-[2-(tert.-Butyl)-dimethylsilyloxy-2-(3-methylphenyl)-ethyl]-N'-{2-[[5-(dimethylamino)-methyl-4-methyl-2-thienyl]-methylthio]-ethyl}-2-nitro-1,1-ethendiamin erhalten wurden.

Die physikalischen Eigenschaften (NMR) dieser Verbindung waren identisch mit denjenigen in Beispiel 7-(3).

(2) In gleicher Weise wie in Beispiel 7-(4) wurden 4,5 g

N-[2-(tert.-Butyl)-dimethylsilyloxy-2-(3-methylphenyl)-ethyl]-N'-{2-[[5-(dimethylamino)-methyl-4-methyl-2-thienyl]-methylthio]-ethyl}-2-nitro-1,1-ethendiamin

umgesetzt und behandelt, wobei 3,1 g (Ausbeute 79%)

N-{2-[[5-(Dimethylamino)-methyl-4-methyl-2-thienyl]-methylthio]-ethyl}-N'-[2-hydroxy-2-(3-methylphenyl)-ethyl]-2-nitro-1,1-ethendiamin

mit einem Schmelzpunkt von 88 bis 89 °C erhalten wurden.

Beispiel 24

In gleicher Weise wie in Beispiel 3 oder 6 wurden die entsprechenden Ausgangsmaterialien umgesetzt, wobei die in den Tabellen XIV, XV und XVI angegebenen gewünschten Verbindungen erhalten wurden.

Tabelle XIV

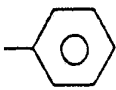
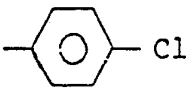
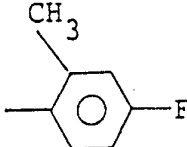
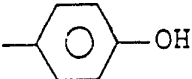
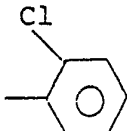
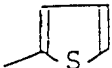
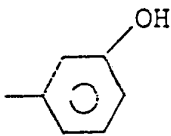
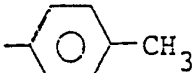
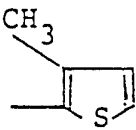
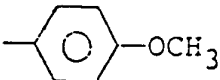
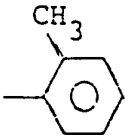

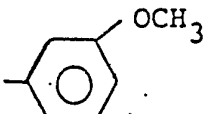
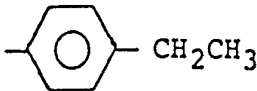
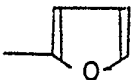
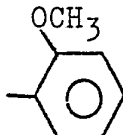
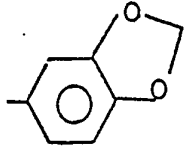
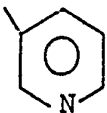
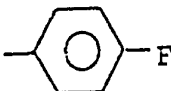
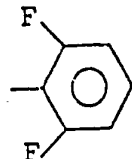
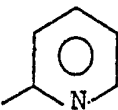
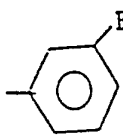
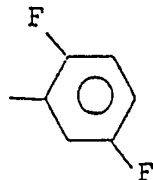
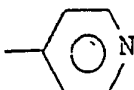
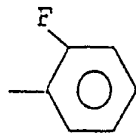
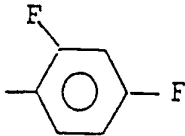
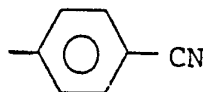
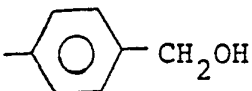
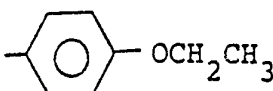
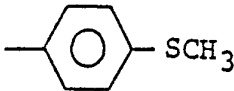
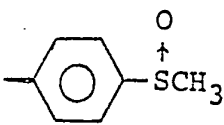
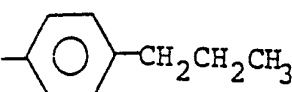
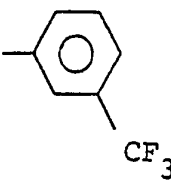
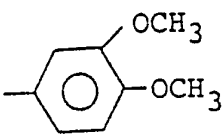
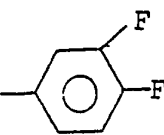
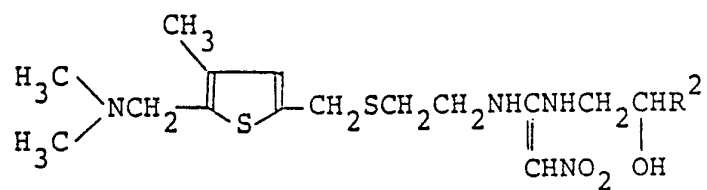
R ²	R ²	R ²
		
		

Tabelle XIV (Fortsetzung)

R ²	R ²	R ²
		
		
		
		
		
		
		
		
		
		

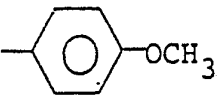
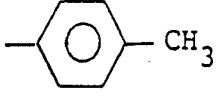
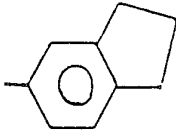
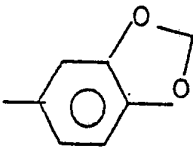
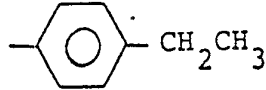
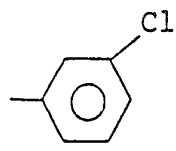
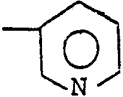
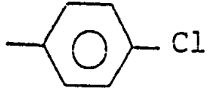
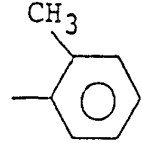
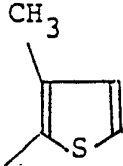
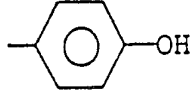
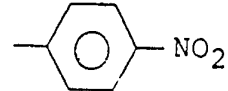
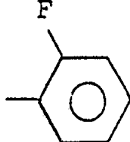
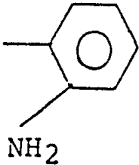
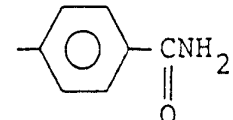
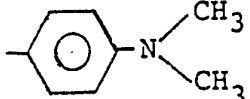
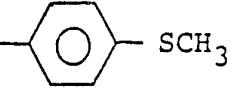
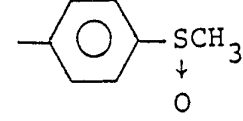
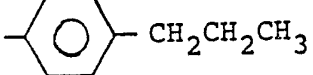
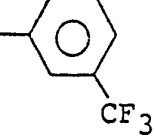
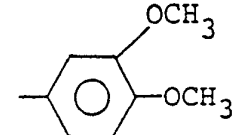
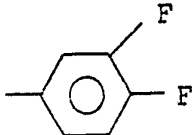
Die physikalischen Eigenschaften dieser Verbindungen waren identisch mit denjenigen in Beispiel 1.

Tabelle XV



R ²	R ²	R ²

Tabelle XVI (Fortsetzung)

R ²	R ²	R ²
		
		
		
		
		
		
		
		

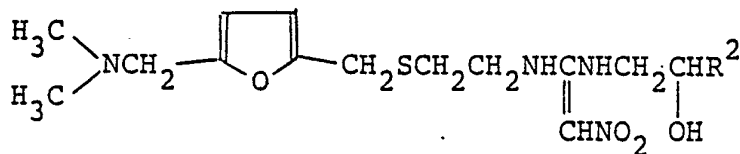
Die physikalischen Eigenschaften dieser Verbindungen waren identisch mit denjenigen in Beispiel 10.

Beispiel 25

In gleicher Weise wie in den Beispielen 5, 7, 8 bzw. 9 wurden die entsprechenden Ausgangsmaterialien umgesetzt, wo-

bei die in den Tabellen XVII und XVIII angegebenen gewünschten Verbindungen erhalten wurden.

Tabelle XVII



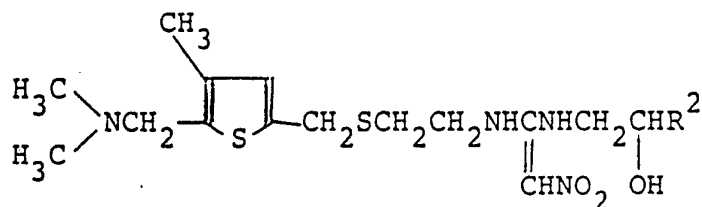
R ²	R ²	R ²

Tabelle XVII (Fortsetzung)

R ²	R ²	R ²

Die physikalischen Eigenschaften dieser Verbindungen waren identisch mit denjenigen in Beispiel 1.

Tabelle XVIII



R ²	R ²	R ²

Tabelle XVIII (Fortsetzung)

R ²	R ²	R ²

Die physikalischen Eigenschaften dieser Verbindungen waren identisch mit denjenigen in Beispiel 2.

Herstellungsbeispiel 1
 N-[2-(4-Fluorphenyl)-2-hydroxyethyl]-2-nitro-N'-[3-(3-piperidinomethylphenoxy)propyl]-1,1-ethendiamin (Wirkstoff Nr. 15)

	20 mg
Kristalline Cellulose	25 mg
Lactose	18 mg
Maisstärke	100,7 mg
Magnesiumstearat	1,3 mg

pro Tablette 165 mg

Tabletten wurden mit dem obigen Rezept nach einer herkömmlichen Methode hergestellt.

Herstellungsbeispiel 2
 N-{2-[[5-(Dimethylamino)-methyl-2-furyl]-methylthio]-ethyl}-N'-[2-hydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-ethyl]-2-nitro-1,1-ethendiamin (Wirkstoff Nr. 3)

5	20 mg
	278 mg
	60 mg
	2 mg

Pro Kapsel 360 mg

Kapseln wurden mit dem obigen Rezept nach einer herkömmlichen Methode hergestellt.

15

Herstellungsbeispiel 3

Wie in den Herstellungsbeispielen 1 und 2 wurden Tabletten und Kapseln jedes der Wirkstoffe Nr. 4, 22, 29 und 32 hergestellt.

25

30

35

40

45

50

55

60

65