



Patentdirektoratet
TAASTRUP

(21) Patentansøgning nr.: 0106/84

(51) Int.Cl.5

A 61 K 37/64
// (A 61 K 37/64,
A 61 K 31:41)

(22) Indleveringsdag: 10 jan 1984

(41) Alm. tilgængelig: 11 jul 1985

(44) Fremlagt: 14 dec 1992

(86) International ansøgning nr.: -

(30) Prioritet: -

(71) Ansøger: *Bristol-Myers Squibb Company; 345 Park Avenue; New York; N.Y. 10154, US

(72) Opfinder: Joseph P. *Buyniski; US, Robert L. *Cavanagh; US, Maxwell *Gordon; US

(74) Fuldmægtig: Th. Ostenfeld Patentbureau A/S

(54) Farmaceutisk præparat til behandling af peptisk ulcus på enhedsdosisform

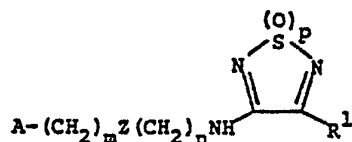
(56) Fremdragne publikationer

EP off.g.skrift nr. 56973

(57) Sammendrag:

106-84

Et farmaceutisk præparat til behandling af peptisk ulcus indeholder pepstatin og en histamin H_2 -receptor antagonistisk med formlen



hvor

p betegner 1 eller 2,

 R^1 betegner hydroxy eller NR^2R^3 ,

R^2 og R^3 hver især uafhængigt af hinanden betegner hydrogen, (lavere)alkyl, (lavere)alkenyl, (lavere)alkynyl, cyclo(lavere)alkyl(lavere)alkyl, hydroxy(lavere)alkyl, (lavere)alkoxy(lavere)alkyl, (lavere)alkylthio(lavere)alkyl, 2-fluorethyl, 2,2,2-trifluorethyl eller cyano(lavere)alkyl, eller, når R^2 er hydrogen, R^3 også kan være cyclo(lavere)alkyl, amino(lavere)alkyl, (lavere)alkylamino(lavere)alkyl, di(lavere)alkylamino(lavere)alkyl, pyrrolidino(lavere)alkyl, piperidino(lavere)alkyl, morpholino(lavere)alkyl, piperazino(lavere)alkyl, pyridyl(lavere)alkyl, substitueret pyridyl(lavere)alkyl, hvori

fortsættes

pyridylringen kan indeholde en substituent udvalgt blandt (lavere)-alkyl, (lavere)alkoxy, hydroxy, amino og halogen, amino, (lavere)-alkylamino, di(lavere)alkylamino, hydroxy, (lavere)alkoxy, 2,3-dihydroxypropyl, cyano, amidino, (lavere)alkylamidino, $A'-(CH_2)_mZ'(CH_2)_n-$, phenyl, phenyl(lavere)alkyl, substitueret phenyl eller substitueret phenyl(lavere)alkyl, hvori phenylringen kan indeholde en eller to substituent, der uafhængigt af hinanden er udvalgt blandt (lavere)alkyl, hydroxy, (lavere)alkoxy og halogen, eller en substituent udvalgt blandt methyldioxy, trifluormethyl og di(lavere)alkylamino, eller R^2 og R^3 tilsammen kan være $-CH_2CH_2X(CH_2)_r-$,

r er et helt tal fra 1 til 3, inklusive,

X er methylen, svovl, oxygen eller $N-R^4$ under den forudsætning, at når r er 1, er X methylen,

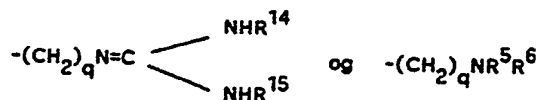
R^4 er hydrogen, (lavere)alkyl, (lavere)alkenyl, (lavere)alkynyl, (lavere)alkanoyl eller benzoyl,

m og m' hver især uafhængigt af hinanden er et helt tal fra 0 til 2, inklusive,

n og n' hver især uafhængigt af hinanden er et helt tal fra 2 til 4, inklusive,

Z og Z' hver især uafhængigt af hinanden er svovl, oxygen eller methylen,

A og A' hver især uafhængigt af hinanden er phenyl, imidazolyl, thiazolyl, isothiazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, triazolyl, thiadiazolyl, oxadiazolyl, furyl, thienyl eller pyridyl, under den forudsætning at A og A' uafhængigt af hinanden kan indeholde en eller to substituent, idet den første substituent er udvalgt blandt (lavere)-alkyl, hydroxy, trifluormethyl, halogen, amino, hydroxymethyl, (lavere)alkoxy,



og den anden er udvalgt blandt (lavere)alkyl, hydroxy, trifluormethyl, halogen, amino, hydroxymethyl og (lavere)alkoxy,

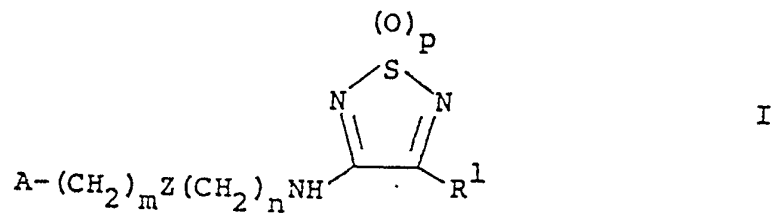
q er et helt tal fra 0 til 6, inklusive, R^{14} og R^{15} uafhængigt af hinanden er hydrogen eller (lavere)alkyl, eller, hvis R^{14} er hydrogen, R^{15} også kan være (lavere)alkanoyl eller benzoyl, eller R^{14} og R^{15} tilsammen kan være ethylen, og

R^5 og R^6 hver især uafhængigt af hinanden betegner hydrogen, (lavere)alkyl, (lavere)alkenyl, (lavere)alkynyl, (lavere)alkoxy-(lavere)alkyl, cyclo(lavere)alkyl, phenyl eller phenyl(lavere)alkyl, under den forudsætning at R^5 og R^6 ikke begge kan være cyclo(lavere)alkyl eller phenyl, eller R^5 og R^6 sammen med det nitrogenatom, hvortil de er knyttet, kan betegne pyrrolidino, methylpyrrolidino, dimethylpyrrolidino, morpholino, thiomorpholino, piperidino, methylpiperidino, dimethylpiperidino, hydroxypiperidino, N -methylpiperazino, homopiperidino, heptamethylenimino eller octamethylenimino, eller et ikke-toxisk, farmaceutisk acceptabelt salt, hydrat eller solvat deraf.

Den samtidige administrering af de to bestanddele reducerer den mængde histamin H_2 -receptor antagonist, som er nødvendig til behandling, hvorved bivirkningstilbøjeligheden formindskes.

Ved behandlingen af peptisk ulcus i varmblødede dyr bevirker den
samtidige administrering af det pepsin-kompleksdannende middel pepstatin
og en histamin H_2 -receptorantagonist med formlen

5



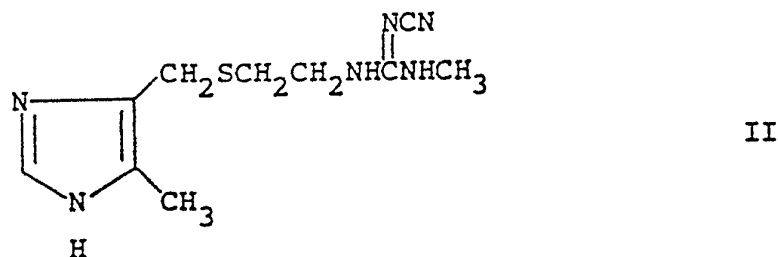
10

hvor A, m, Z, n, R^1 og R^2 har de nedenfor anførte betydninger, forhøjet
anti-ulcus-aktivitet, reducerer mængden af forbindelser med formel (I),
som er nødvendig til effektiv behandling, og herved reducerer bivirk-
ningstilbøjeligheden af forbindelsen med formel (I).

15

Den nøjagtige årsag til peptisk ulceration hos mennesker er ukendt,
selvom mavesyre dog antages at være en af de essentielle faktorer i
denne sygdoms ætiologi. Det blev fornylig opdaget, at mavesyresekretion
medieres, i det mindste delvis, af histamin H_2 -receptorer, som er loka-
liseret på parietale celler i den gastriske slimhinde, og at mavesyreaf-
givelse induceret af alle sekretagoger kunne antagoniseres ved hjælp af
specifikke antagonist af disse receptorer [Black, J.W. et al., Nature,
236, 385-390 (1972); Brimblecombe, R.W. et al., J. Int. Med. Res., 3,
86-92 (1975)]. Den første succesfulde kommercielle histamin H_2 -receptor-
antagonist, cimetidin (II),

25

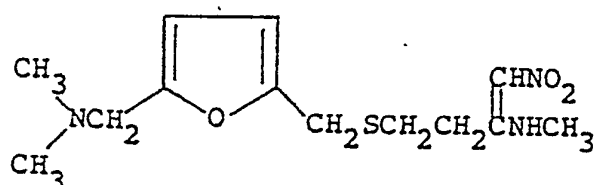


30

er nu i udstrakt anvendelse som et anti-ulcusmiddel. En nyere indført
histamin H -receptorantagonist, ranitidin (III),

35

5



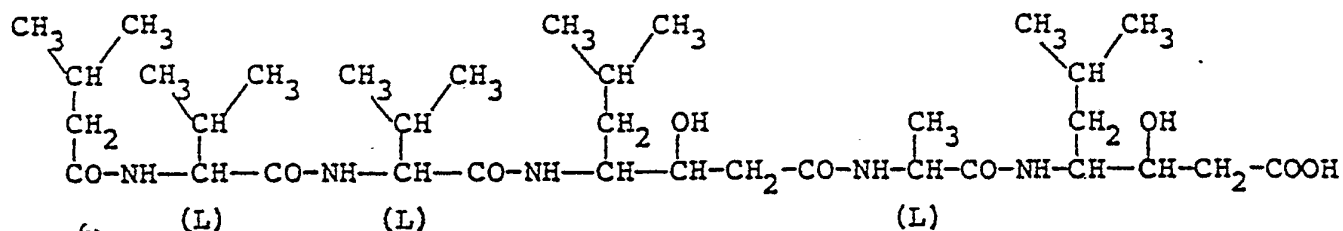
III

forhandles nu og bruges i adskillige lande i verden.

- Rollen af det proteolytiske enzym pepsin i ætiologien af ulceration
 10 forstås ikke fuldtud. Pepsin er blevet vist at spille en væsentlig rolle
 i udviklingen af eksperimentelt inducerede ulcera i dyr, men dette kan
 skyldes læsionsforøgelse ved hjælp af pepsinfordøjelse af nekrotisk væv,
 snarere end ved forårsagelse af den initiale skade. Det er også muligt,
 at pepsin er fuldt ansvarlig for erosionerne, og at syren bevirker
 15 smerte og hæmmer heling.

Nedenfor gives en oversigt over kendt teknik inden for området.

- 1) H. Umezawa et al. omhandler i J. Antibiotics, 23, 259-262 (1970)
 pentapeptidet, pepstatin, som har strukturen



og som er et specifikt kompleksdannende middel for enzymet pepsin.

Pepstatin blev fundet at hindre dannelsen af maveulcera i den pylorus-
 afsnørede (Shay)-rotte.

- 30 2) Miyawaki, et al. rapporterer i Nagano-ken Noygo Sogo Shikenjo
 Chikusan Shikenjo kenkyu Hokoku, 14, 14-25 (1977) (som rapporteret i
 Chemical Abstracts, 90, 34373X (1979)), at tilsætningen af pepstatin til
 foderet i >50 dpm inhiberede pepsinaktivitet i mavesaften hos svin og
 hindrede forekomsten af ulcera.
 35 3) O. Bonnevie et al. rapporterer i Gut, 20, 624-628 (1979) resul-
 taterne af et dobbelt-blindforsøg med vilkårlig klinisk afprøvning af
 pepstatin i forhold til placebo i patienter med duodenale ulcera.
 Pepstatin administreredes i 100 mg doser én gang indgivet syv gange om

dagen, hvilken dosis var tilstrækkelig til at inhibere den peptiske aktivitet af mavesaft i 18 timer om dagen. De fandt ingen signifikant forskel mellem pepstatin og placebo i helingen eller symptomatologien af duodenal-ulcus.

- 5 4) L.B. Svendsen et al. rapporterer i Scand. J. Gastroent., 14, 929-932 (1979) resultaterne af et dobbelt-blindforsøg med vilkårlig klinisk afprøvning af pepstatin over for placebo i patienter med gastrisk ulcus. Pepstatin administreredes i 100 mg doser syv gange om dagen. De var ikke i stand til at påvise nogen indflydelse af pepstatin, 10 hverken på helingen eller på symptomatologien af gastrisk ulcus.

- 5) R.J. Strauss et al. beskriver i Surg. Forum, 28, 361-363 (1977), at to eller flere dages forbehandling med enten cimetidin eller carbenoxolon ved stress-ulcerationstests i rotter signifikant formindskede ulcusdannelse. Når de to midler blev indgivet sammen, fandtes signifi- 15 kant ulcusreduktion efter kun en halv dags fordosering. Carbenoxolon er ikke et antisekretorisk eller antipepsinmiddel, men virker ved at stimulere maveslimsyntese.

- 6) E.Z. Dajani et al. beskriver i J. Pharmacol. Exp. Ther., 210, 373-377 (1979), at en kombination af cimetidin og propanthelin-bromid 20 ved stress-ulcerationstests i rotter frembragte synergistisk anti-ulcusaktivitet, og at en kombination af cimetidin og thiopropazat,hydrochlorid bevirkede additiv anti-ulcusaktivitet. Propanthelinbromid (et anticholinergisk middel) og thiopropazat,hydrochlorid (et psyko-sedativt middel) virker begge ved at inhibere gastrisk sekretion.

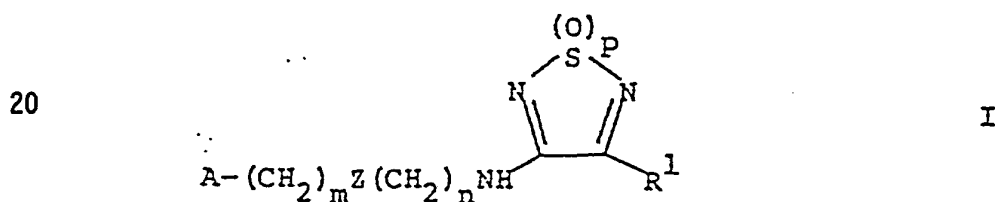
- 25 7) British Medical Journal, 95-96 (1980) giver en oversigt over resultater opnået i et stort antal studier med forskellige nye anti-ulcusmidler. Med hensyn til pepsinantagonister anføres (i dansk oversættelse):

- 30 "Resultaterne ved anvendelse af pepsinantagonister har været ensartet skuffende. Amylopectin viste ingen signifikant fordel i patienter med duodenal ulcus, og sucralfat viste ingen i sådanne med gastrisk ulcus. Selv pepstatin, som er den mest kraftige in vitro og in vivo pepsinantagonist, var ineffektiv i en formel 35 kontrolleret undersøgelse til heling af duodenal ulcus og til forhindring af genopstået blødning hos patienter, som lider af hæmatemesis og melæna."

8) USA-patentskrift nr. 4.101.650 beskriver langtidsvirkende pepstatin flydnings-minikapsler omfattende centralpartikler af natrium-bicarbonat overtrukket med et vandopløseligt fillovertrækkende middel, som yderligere er overtrukket med pepstatin, og et vandopløseligt film-overtrækkende middel. På grund af frigørelsen af carbondioxid i mavesaft flyder disse minikapsler i maven og bevirker pepsinundertrykkelse i 3-5 timer sammenlignet med ca. 1 time for almindelig pepstatin.

9) Offentliggjort US-patentansøgning nr. 2.087.967 omhandler et stort antal histamin H_2 -receptor antagonist med formel (I) heri, som anvendes i de i forbindelse med den foreliggende opfindelse beskrevne fremgangsmåder og præparater. Den omhandler imidlertid ikke, at sådanne forbindelser kan administreres sammen med pepstatin og herved tilvejebringe forbedret anti-ulcusaktivitet.

Den foreliggende opfindelse vedrører et farmaceutisk præparat omfattende en blanding af det pepsin-inhiberende middel pepstatin og mindst én histamin H_2 -receptorantagonist med formlen

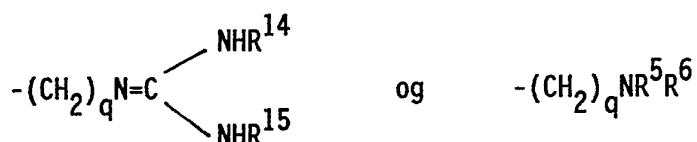


hvor

- 25 p betegner 1 eller 2,
 R^1 betegner hydroxy eller NR^2R^3 ,
 R^2 og R^3 hver især uafhængigt af hinanden betegner hydrogen, (lavere)-alkyl, (lavere)alkenyl, (lavere)alkynyl, cyclo(lavere)alkyl(lavere)-alkyl, hydroxy(lavere)alkyl, (lavere)alkoxy(lavere)alkyl, (lavere)alkyl-
30 thio(lavere)alkyl, 2-fluorethyl, 2,2,2-trifluorethyl eller cyano(lavere)alkyl, eller, når R^2 er hydrogen, R^3 også kan være cyclo(lavere)alkyl, amino(lavere)alkyl, (lavere)alkylamino(lavere)alkyl, di(lavere)alkylamino(lavere)alkyl, pyrrolidino(lavere)alkyl, piperidino(lavere)alkyl, morpholino(lavere)alkyl, piperazino(lavere)-
35 alkyl, pyridyl(lavere)alkyl, substitueret pyridyl(lavere)alkyl, hvori pyridylringen kan indeholde en substituent udvalgt blandt (lavere)alkyl, (lavere)alkoxy, hydroxy, amino og halogen, amino, (lavere)alkylamino, di(lavere)alkylamino, hydroxy, (lavere)alkoxy, 2,3-dihydroxypropyl,

- cyano, amidino, (lavere)alkylamidino, $A'-(CH_2)_m, Z'(CH_2)_{n'}-$, phenyl, phenyl(lavere)alkyl, substitueret phenyl eller substitueret phenyl-(lavere)alkyl, hvori phenylringen kan indeholde en eller to substituentter, der uafhængigt af hinanden er udvalgt blandt (lavere)alkyl, hydroxy, (lavere)alkoxy og halogen eller en substituent udvalgt blandt methylendioxy, trifluormethyl og di(lavere)alkylamino, eller R^2 og R^3 tilsammen kan være $-CH_2CH_2X(CH_2)_r-$, r er et helt tal fra 1 til 3, inklusive, X er methylen, svovl, oxygen eller $N-R^4$ under den forudsætning, at når r er 1, er X methylen, R^4 er hydrogen, (lavere)alkyl, (lavere)alkenyl, (lavere)alkynyl, (lavere)alkanoyl eller benzoyl, m og m' hver især uafhængigt af hinanden er et helt tal fra 0 til 2, inklusive, n og n' hver især uafhængigt af hinanden er et helt tal fra 2 til 4, inklusive, Z og Z' hver især uafhængigt af hinanden er svovl, oxygen eller methylen, A og A' hver især uafhængigt af hinanden er phenyl, imidazolyl, thiazolyl, isothiazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, thiazolyl, thiadiazolyl, oxadiazolyl, furyl, thienyl eller pyridyl, under den forudsætning at A og A' uafhængigt af hinanden kan indeholde en eller to substituentter, idet den første substituent er udvalgt blandt (lavere)alkyl, hydroxy, trifluormethyl, halogen, amino, hydroxymethyl, (lavere)alkoxy,

25



- og den anden er udvalgt blandt (lavere)alkyl, hydroxy, trifluormethyl, halogen, amino, hydroxymethyl og (lavere)alkoxy, q er et helt tal fra 0 til 6, inklusive, R^{14} og R^{15} uafhængigt af hinanden er hydrogen eller (lavere)alkyl, eller, hvis R^{14} er hydrogen, R^{15} også kan være (lavere)alkanoyl eller benzoyl, eller R^{14} og R^{15} tilsammen kan være ethylen, og R^5 og R^6 hver især uafhængigt af hinanden betegner hydrogen, (lavere)alkyl, (lavere)alkenyl, (lavere)alkynyl, (lavere)alkoxy(lavere)alkyl, cyclo(lavere)alkyl, phenyl eller phenyl(lavere)alkyl, under den forud-

sætning at R^5 og R^6 ikke begge kan være cyclo(lavere)alkyl eller phenyl, eller R^5 og R^6 sammen med det nitrogenatom, hvortil de er knyttet, kan betegne pyrrolidino, methylpyrrolidino, dimethylpyrrolidino, morpholino, thiomorpholino, piperidino, methylpiperidino, dimethylpiperidino, hydroxypiperidino, N-methylpiperazino, homopiperidino, heptamethylenimino eller octamethylenimino, eller et ikke-toksisk, farmaceutisk acceptabelt salt, hydrat eller solvat deraf.

Forbindelserne med formel (I) er ikke vor opfindelse, men er opfindelsen af vore kollegaer, Aldo A. Algieri og Ronnie R. Crenshaw.

- 10 Forbindelserne med formel (I) er relativt non-toxiske stoffer, som påvist ved farmakologiske studier i dyr for nogle af disse forbindelser. Disse studier viste en toxicitetsprofil, som i det væsentlige var den samme som for den kommercielle H_2 -antagonist cimetidin. Selvom udstrakt human brug af cimetidin har vist, at det er et relativt sikkert læge-
- 15 middel med en lav forekomst af bivirkninger, ville det naturligvis være ønskeligt at reducere sådanne bivirkninger endnu mere. Nogle af de foretrukne forbindelser med formel (I) er i forskellige dyrestudier blevet påvist at være ca. 100 gange kraftigere end cimetidin som inhibitorer af gastrisk sekretion, afhængig af dyremodellen og administreringsmåden. De
- 20 foretrukne forbindelser ifølge eksempel 86 og 88 er hhv. ca. 30 og 15 gange kraftigere end cimetidin ved oral administrering. Baseret på styrkeforskellen ville den orale dosering af forbindelserne ifølge eksempel 88 og 88 være hhv. ca. 1/30 og 1/15 af doseringen af cimetidin, hvorved man ville reducere den forventede forekomst af bivirkninger. Den
- 25 sædvanlige orale dosis af cimetidin er 300 mg indgivet fire gange daglig, mens den sædvanlige dosis af forbindelserne ifølge eksempel 86 og 88 er hhv. ca. 10 mg og 20 mg indgivet fire gange daglig. Det var et formål med den foreliggende opfindelse yderligere at reducere den nødvendige dosis af forbindelserne med formel (I) ved den samtidige
- 30 administrering af en peptisk aktivitets-inhiberende mængde pepstatin. Som det vil blive vist nedenfor, bevirker en sådan samtidig administrering en ca. dobbelt til tredobbelt forøgelse i styrke sammenlignet med administreringen af samme mængde af forbindelsen med formel (I) alene, hvorved der muliggøres en yderligere dobbelt til tredobbelt
- 35 reduktion i doseringen af forbindelsen med formel (I).

Pepstatin er også ved farmakologiske studier i dyr blevet påvist at være et relativt non-toxisk stof. Dets LD_{50} -værdi oversteg 3000 mg/kg i alle studerede dyrearter [Svendsen, L.B. et al., Scand. J. Gastroent.,

11, 459-463 (1976)]. Det absorberes i det væsentlige ikke ved oral
administrering, ingen bivirkninger iagttoges i humane patienter med
ulcus-dyspepsi, som modtog daglige orale doser på 700 mg pepstatin i
indtil tre måneder [Svendsen, L.B. et al. (1976) supra]. Pepstatin
5 inhiberer ikke produktionen af pepsin, men inhiberer peptisk aktivitet
ved at danne et 1:1 pepsin-pepstatinkompleks, som er uden proteolytisk
aktivitet.

I patienter med ulcus dyspepsi er det blevet påvist, at pepstatin
inhiberer gastrisk peptisk aktivitet, men ikke har nogen virkning på den
10 gastriske aciditet [Svendsen, L.B. et al. Scand. J. Gastroent., 11, 459-
463 (1976)]. I modsætning hertil er det påvist, at histamin H₂-
receptorantagonisten cimetidin antagoniserer både basal og stimuleret
mavesyresekretion hos normale frivillige [Burland, W.L. et al., Brit. J.
Clin. Pharmacol., 2, 481-486 (1975)] og i patienter med duodenal ulcus
15 [Longstreth, G.F. et al., New England J. Med., 294, 801-804 (1976)], men
dets virkning på pepsinsekretion er mindre udpræget [Binder, H.J. og
Donaldson Jr., R.M., Gastroenterology, 74, 371-375 (1978)]. Resulta-
terne af disse studier indikerer, at pepstatin og cimetidin virker ved
hjælp af forskellige mekanismer. Den inhibitoriske virkning af forbin-
20 delsen med formel (I) på mavesyresekretion er også signifikant højere
end på pepsin-aktivitet, og i denne henseende svarer den farmakologiske
profil til cimetidins.

I de nedenfor beskrevne tests blev gastriske erosioner, frembragt i
rotter ved oral inddrypning af 1,0 ml 0,75 N HCl, sammenlignet med
25 erosioner fremkaldt hos rotter, som var blevet forbehandlet med den mest
foretrukne forbindelse med formel (I) (ifølge eksempel 1) eller med
denne forbindelse og pepstatin. Der er også vist sammenligningsforsøg,
hvor der anvendes forbehandling med det nyere kommercielle produkt,
ranitidin, og med ranitidin og pepstatin. Ranitidin er ca. 4 og 6 gange
30 kraftigere end cimetidin til inhibering af mavesyresekretion ved oral
administrering i hhv. rotter og hunde.

I det følgende beskrives de anvendte eksperimentelle metoder.

En modifikation af metoden ifølge Robert et al. [Gastroenterology,
77, 433-443 (1979)] anvendtes til at frembringe gastriske erosioner.
35 Voksne Long Evans rotter af hankøn, som vejede 280-300 g (Blue Spruce
Farms, Alton, New York) anvendtes. Dyrene anbragtes individuelt i bure,
og foder og vand fjernedes hhv. 24 og 18 timer før testning. Den
efterfølgende dag administreredes testforbindelsen oralt til dyrene 30

minutter før 1,0 ml 0,75 N HCl inddryppedes i maven med sonde. Dyrene, som behandledes med kombinationen af testforbindelsen og pepstatin, modtog testforbindelsen 30 minutter før og en fikseret mængde pepstatin (20 mg/kg p.o.) 10 minutter før saltsyren administreredes. Forudgående

5 laboratoriestudier havde vist, at denne dosis pepstatin (20 mg/kg p.o.) fuldstændigt inhiberede pepsinaktivitet og antagoniserede ulcusdannelse i den 18 timer pylorus-afsnørede rotte. En time efter modtagelse af HCl-opløsningen dræbtes dyrene med en intraperitoneal injektion af 0,2 ml T-61®, en euthanasia-opløsning (National Laboratories Corp.).

10 Mavnerne fjernedes fra dyrene, blev opskåret langs den større curvatur, åbnedes, skylledes med saltvand og udtrukket fladt i en standard position for makroskopisk undersøgelse og opregning af erosioner. Mavnerne fotograferedes med et Polaroid® Close Up kamera (Polaroid Corporation), og opregningen bestemtes ud fra fotografierne. Med henblik

15 på opregningen toges kun læsioner med en minimallængde på 1 mm i betragtning. Alvoren af gastrisk ulceration defineredes for hvert dyr som summen af de maksimale kontinuerte længder (i mm) af erosionerne, som tilfredsstillede de ovennævnte kriterier. Procentuel inhibering af læsionsdannelse defineredes som

20

$$\frac{(\text{mm erosion, vehikelkontrol}) - (\text{mm erosion, testmiddel})}{(\text{mm erosion, vehikelkontrol})} \times 100$$

Resultaterne analyseredes under anvendelse af t-testen for uparrede

25 data, og ED₅₀-værdier beregnedes ud fra dosisreaktionsdata under anvendelse af probit-analyse [Finney, Probit Analysis, 3. udgave, University Press, Cambridge, England (1971)].

Forbindelsen ifølge eksempel 1 og ranitidin (syntetiseret af Medicinal Chemistry Research Department of Bristol Laboratories,

30 Divison of Bristol-Myers Company) opløstes i et ækvivalent HCl og pH-værdien indstilledes på 5,5 med NaOH. En suspension af pepstatin (Banyu Pharmaceutical Co. Ltd.) i vand fremstilledes ved at homogenisere forbindelsen med nogle få dråber Tween-80® (Atlas Chemical Industries). Hver af disse forbindelser administreredes oralt med sonde i et volumen

35 på 2 ml/kg.

Testresultater

Inddrypningen af HCl i ubehandlede rotter bevirkede voldsomme gastriske erosioner bestående af forlængede bånd af en længde på 1-10 mm og en bredde på 1-3 mm. Disse erosioner var primært lokaliseret i corpus (den del af maven, som udskiller syre og pepsin), mens antrum ikke var så alvorligt angrebet, og ingen læsion iagttoges i formaven (den non-sekretoriske del). Disse resultater svarer til de af Robert et al. rapporterede i deres oprindelige beskrivelse af denne procedure.

Forbehandling af rotterne med en 25, 50 eller 75 mg/kg dosis af forbindelsen ifølge eksempel 88 før inddrypning af HCl formindskede dannelsen af gastriske erosioner på en dosis-relateret måde. Forbehandling af rotter med forbindelsen ifølge eksempel 86 plus 20 mg/kg pepstatin forbedrede signifikant den inhibitoriske virkning af forbindelsen ifølge eksempel 88, når sidstnævnte blev indgivet i doser på 25 mg/kg. En forbedring blev også iagttaget ved 50 mg/kg, men signifikansniveauet var mellem 0,05 og 0,10. En lille, ikke signifikant forbedring blev iagttaget ved 75 mg/kg. Figur 1 viser på grafisk form den procentuelle reduktion i gastriske erosioner i forhold til kontrolrotterne (ingen forbehandling), som opnåedes ved hvert af dosisniveauerne for forbindelsen ifølge eksempel 88 alene og med pepstatin. Når de i figur 1 viste resultater analyseredes ved probitanalyse ifølge Finney, blev det påvist, at reaktionen på forbindelsen ifølge eksempel 88 var lineær med hensyn til den administrerede logaritmiske dosis, og at tilsætningen af pepstatin ændrede dosisreaktionen mod venstre på parallel måde. Disse resultater er vist i figur 2. Det kan ses af figur 2, at ED₅₀-værdierne for forbindelsen ifølge eksempel 88 alene og med pepstatin blev fundet at være hhv. 82 og 46 mg/kg, hvilket viser, at kombinationen havde dobbelt så meget styrke som forbindelsen ifølge eksempel 86 alene.

Forbehandling af rotter med en 25, 50, 100 eller 200 mg/kg dosis af forbindelsen ifølge eksempel 88 før inddrypning af HCl formindskede også dannelsen af gastriske erosioner på en dosis-relateret måde. Forbehandling af rotter med de ovenfor anførte mængder af forbindelsen ifølge eksempel 88 plus 20 mg/kg pepstatin forbedrede signifikant den inhibitoriske virkning af forbindelsen ifølge eksempel 88, når sidstnævnte blev indgivet i doser på 25 eller 50 mg/kg. Ingen yderligere forbedring af den inhibitoriske virkning i forhold til den for forbindelsen ifølge eksempel 88 alene forekom, når pepstatin og 100 mg/kg eller 200 mg/kg af forbindelsen ifølge eksempel 88 anvendtes til forbehandling. Figur 3

viser på grafisk form den procentuelle reduktion i gastriske erosioner i forhold til kontrolrotterne (ingen forbehandling), som opnåedes ved hvert af dosisniveauerne for forbindelsen ifølge eksempel 88 alene og med pepstatin. Når de i figur 3 viste data analyseredes ved probitanalyse ifølge Finney, blev det vist, at reaktionen på forbindelsen ifølge eksempel 88 var liniær med hensyn til den administrerede logaritmiske dosis. Desuden var ved samtidig administrering af pepstatin reaktionen også lineær med hensyn til den logaritmiske dosis af forbindelsen ifølge eksempel 88, men de to linier var ikke parallelle. Disse data er vist i figur 4. Det kan ses af figur 4, at ED_{50} -værdierne for forbindelsen ifølge eksempel 88 alene og med pepstatin blev fundet at være hhv. 63 og 25 mg/kg. På ED_{50} -niveauet var kombinationen 2,5 gange kraftigere end forbindelsen ifølge eksempel 88 alene.

Forbehandling af rotterne med en 25, 50, 75 eller 100 mg/kg dosis af ranitidin før inddrypning af HCl formindskede på tilsvarende måde dannelsen af gastriske erosioner på en dosis-relateret måde. Ingen forbedring af den inhibitoriske virkning i forhold til virkningen af ranitidin alene forekom, når pepstatin blev indgivet sammen med ranitidin. Figur 5 viser på grafisk form den procentuelle reduktion i gastriske erosioner i forhold til kontrolrotterne (ingen forbehandling), som opnåedes ved hvert af dosisniveauerne for ranitidin alene og ranitidin plus pepstatin. Når de i figur 5 viste resultater analyseredes ved probitanalyse ifølge Finney, blev det påvist, at reaktionen på ranitidin var lineær med hensyn til den logaritmiske dosis af forbindelsen og at tilsætningen af pepstatin ændrede dosisreaktionen mod venstre på parallel måde. Disse resultater er vist i figur 6. Det kan ses af figur 6, at ED_{50} -værdierne for ranitidin alene og ranitidin-pepstatin-kombinationen blev fundet at være hhv. 123 og 104 mg/kg. Styrkeforholdet mellem kombinationen af ranitidin alene var 1,18, hvilket statistisk ikke var forskelligt fra én.

Resultaterne af disse forsøg er sammenfattet i tabel 1. Det kan ses, at ED_{50} -værdierne for forbindelsen ifølge eksempel 86 og 88, indgivet alene, var hhv. ca. 1,5 og 2 gange kraftigere end ranitidin indgivet alene. Når hver af disse forbindelser administreredes med pepstatin, var forbindelserne ifølge eksempel 88 og 88 hhv. ca. 2,3 og 4,2 gange kraftigere end ranitidin plus pepstatin.

Tabel I

Sammenligning af forbindelsen ifølge eksempel 1 og ranitidin til
inhibering af HCl-induceret dannelse af gastriske læsioner, alene eller
i kombination med pepstatin

5

10

15

20

25

30

35

 ED₅₀ (mg/kg) for inhibering af ulcusdannelse

Forbindelse	Alene	med Pepstatin	Styrkeforhold ^a
Forbindelse ifølge eksempel 88	63	25	2,5 ^b
Forbindelse ifølge eksempel 86	82	46	1,8
Ranitidin	123	104	1,18

^a Forhold mellem styrke (forbindelse alene) og styrke af kombination (forbindelse plus pepstatin).

^b Defineret som forhold mellem ED₅₀-værdi (forbindelse ifølge eksempel 88 alene) og ED₅₀-værdi (forbindelse ifølge eksempel 88 plus pepstatin), dosis-respons linier var ikke parallelle.

Antagonisme af H₂-receptorer og den efterfølgende antisekretoriske virkning er formentlig ikke mekanismen for anti-ulcusvirkning i denne test, eftersom den tilføjes eksogent HCl. Pepstatin absorberes kun dårligt efter oral administrering, idet dyreforsøg har vist, at mere end 90% af forbindelsen udskilles i fæces inden for 72 timer. Derfor skyldes inhiberingen af proteolytisk aktivitet efter oral administrering af pepstatin primært en lokal virkning af denne forbindelse.

For at opnå den største fordel er det ønskeligt, at doseringen af pepstatin er en sådan, at der er i det væsentlige fuldstændig inhibering af gastrisk pepsinaktivitet i så langt et tidsrum af dagen som praktisk. Når pepstatin administreredes til ulcuspatienter i 100 mg-doser syv gange daglig (med måltider, to timer efter måltider og ved sengetid), inhiberedes pepsinaktivitet i 18 timer om dagen.

Doseringen af forbindelserne med formel (I), som skal administreres samtidigt med pepstatin, vil ikke blot afhænge af faktorer såsom patientens vægt, men også af den ønskede grad af mavesyreinhibering samt

styrken af den bestemte forbindelse, som anvendes. Afgørelsen med hensyn til den bestemte dosis, som anvendes, er lægelig. I den nedenfor beskrevne "Heidenhain Pouch Dog"-test har cimetidin en oral ED_{50} -værdi på ca. $3,3 \mu\text{mol/kg}$. Den sædvanlige orale dosis af cimetidin til en voksen person er 300 mg indgivet 4 gange daglig. De sædvanlige orale begyndelsesdoser for voksne personer af forbindelserne med formel (I) (uden pepstatin) bestemmes let ud fra deres orale ED_{50} -værdi i samme test. Såfremt den orale ED_{50} -værdi af en bestemt forbindelse med formel (I) er $0,33 \mu\text{mol/kg}$, vil den sædvanlige begyndelsesdosis (uden pepstatin) derfor være ca. 30 mg indgivet 4 gange daglig, etc. Når forbindelsen administreres samtidig med pepstatin, vil den sædvanlige begyndelsesdosis være ca. 15 mg indgivet 4 gange daglig. Tilsvarende beregninger kan foretages for parenterale doseringer. Disse begyndelsesdoser (og antallet af administrerede gange per dag) kan naturligvis ændres ved titrering af dosen efter de særlige omstændigheder hos den specifikke patient.

En fremgangsmåde til behandling af peptisk ulcus hos et varmblodet dyr med behov for sådan behandling, omfatter samtidig administrering til dyret af en peptisk aktivitetsinhiberende mængde pepstatin og en effektiv anti-ulcerogen mængde af mindst én forbindelse med formel (I) eller et farmaceutisk acceptabelt syreadditionssalt, hydrat eller solvat deraf. Hos mennesker er den sædvanlige dosis af de foretrukne forbindelser med formel (I) fra ca. 2 til ca. 100 mg (og mest foretrukket fra ca. 4 til ca. 50 mg) indgivet tre eller fire gange (og mest foretrukket fire gange) daglig. Doseringen af de mest foretrukne forbindelser med formel (I) er sædvanligvis fra ca. 2 til ca. 50 mg, og fortrinsvis fra ca. 4 til ca. 25 mg. Den foretrukne dosis af pepstatin til mennesker er fra ca. 100 mg, når den administreres ca. syv gange daglig, til ca. 175 mg, når den administreres ca. 4 gange daglig. Den foretrukne dosis pepstatin, når pepstatinen er i form af pepstatin-flydnings-minikapsler, er den mængde minikapsler, som indeholder ca. 100 mg pepstatin, administreret ca. fire gange daglig.

En forbedret fremgangsmåde til behandling af peptisk ulcus i varmblodede dyr, består i at der til dyret administreres en effektiv anti-ulcerogen mængde af mindst én forbindelse med formel (I) eller et farmaceutisk acceptabelt syreadditionssalt, hydrat eller solvat deraf, idet den forbedrede fremgangsmåde omfatter en reduktion af den mængde af forbindelsen med formel (I), som er nødvendig til effektiv behandling

ved samtidig administrering af en peptisk aktivitetssinhiberende mængde pepstatin. Den foretrukne dosis pepstatin og pepstatin-flydnings-minikapsler til mennesker er den i det foregående afsnit beskrevne.

- Der tilvejebringes ved den foreliggende opfindelse et farmaceutisk præparat, som er nyttigt ved behandlingen af peptiske ulcera, i en enhedsdosisform, som omfatter en peptisk aktivitetssinhiberende mængde pepstatin og en effektiv antiulcerogen mængde af mindst én forbindelse med formel (I), eller et farmaceutisk acceptabelt syreadditionssalt, hydrat eller solvat deraf, samt en farmaceutisk acceptabel bærer. Ved en foretrukket udførelsesform indeholder enhedsdosisformen fra ca. 2 til ca. 100 mg (og mest foretrukket fra ca. 4 til ca. 50 mg) af én af de foretrukne forbindelser med formel (I) og fra ca. 100 til ca. 175 mg pepstatin. Ved specielt foretrukne udførelsesformer indeholder præparatet fra ca. 2 til ca. 50 (og mest foretrukket fra ca. 4 til ca. 25) mg af forbindelsen ifølge eksempel 1 plus fra ca. 100 til ca. 175 mg pepstatin.

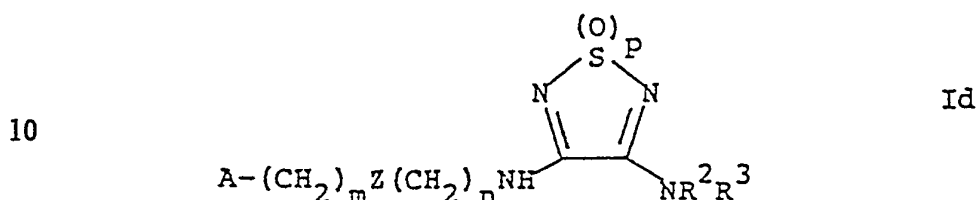
- Som her anvendt betyder henvisning til et farmaceutisk acceptabelt syreadditionssalt af en forbindelse med formel (I) mono- eller di-saltet med en non-toxisk farmaceutisk acceptabel organisk eller uorganisk syre. Sådanne syrer er velkendte og omfatter saltsyre, hydrogenbromidsyre, svovlsyre, sulfamsyre, phosphorsyre, salpetersyre, maleinsyre, fumar-syre, ravsyre, oxalsyre, benzoesyre, methansulfonsyre, ethandisulfon-syre, benzensulfonsyre, eddikesyre, propionsyre, vinsyre, citronsyre, kamfersulfonsyre, levulinsyre og lignende. Saltene fremstilles ved hjælp af kendte metoder.

- Den foreliggende opfindelse omfatter anvendelsen af alle mulige tautomeriske former, geometriske isomere, optiske isomere og zwitter-ioniske former af forbindelserne med formel (I) samt blandinger deraf. Som anvendt heri og i kravene betegner udtrykkene "(lavere)alkyl", "(lavere)alkenyl", "(lavere)alkynyl", "(lavere)alkoxy" og "(lavere)-alkylthio" i deres bredeste betydning ligekædede eller forgrenede alkyl-, alkenyl-, alkynyl-, alkoxy- og alkylthiogrupeer indeholdende fra 1 til 12 carbonatomer. Fortrinsvis indeholder disse grupper fra 1 til 8 carbonatomer og mest foretrukket fra 1 til 6 carbonatomer.

- Såfremt en fast bærer anvendes, kan præparaterne tabletteres, anbringes i en hård gelatinekapsel på pulver- eller pelletform eller i form af en troche eller pastil. Såfremt en flydende bærer anvendes, kan præparaterne være i form af en blød gelatinekapsel, sirup, emulsion,

vandig eller ikke-vandig suspension, eller i tilfælde af forbindelserne med formel (I) en steril opløsning eller suspension til injektion. Disse farmaceutiske dosisformer fremstilles ved hjælp af konventionel teknik.

- 5 Ifølge en foretrukket udførelsesform af opfindelsen har forbindelserne med formel (I) strukturen



hvor

p betegner 1 eller 2,

- 15 R^2 og R^3 hver især uafhængigt af hinanden betegner hydrogen, (lavere)-alkyl, (lavere)alkenyl, (lavere)alkynyl eller cyclo(lavere)alkyl-
(lavere)alkyl, eller, når R^2 er hydrogen, R^3 også kan være pyridyl-
(lavere)alkyl, substitueret pyridyl(lavere)alkyl, hvor pyridylringen kan
indeholde en substituent udvalgt blandt (lavere)alkyl, (lavere)alkoxy,
20 hydroxy, amino og halogen, $A'-(CH_2)_{m'}-Z'-(CH_2)_{n'}$, phenyl(lavere)alkyl
eller 3,4-methylenedioxybenzyl,

m og m' hver især uafhængigt af hinanden er 0 eller 1,

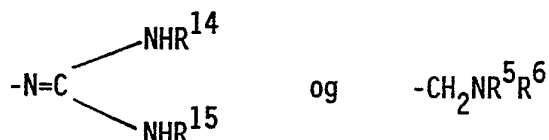
n og n' hver især uafhængigt af hinanden er 2 eller 3,

Z og Z' hver især uafhængigt af hinanden er svovl, oxygen eller

- 25 methylen,

A og A' er hver især uafhængigt af hinanden er phenyl, imidazolyl, thiazolyl, furyl, thienyl eller pyridyl, under den forudsætning at A og A' uafhængigt af hinanden kan indeholde en eller to substituent, idet den første substituent er udvalgt blandt (lavere)alkyl,

30

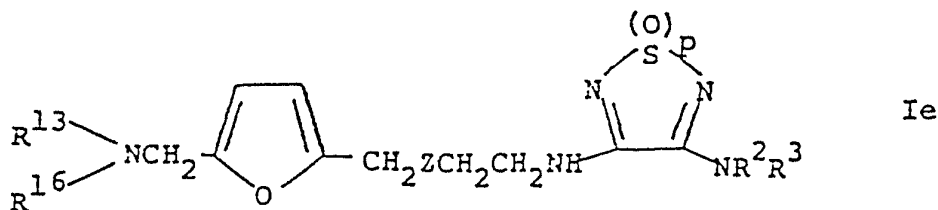


- 35 og den anden substituent er udvalgt blandt (lavere)alkyl,
 R^{14} og R^{15} uafhængigt af hinanden er hydrogen eller (lavere)alkyl, eller
 R^{14} og R^{15} tilsammen kan være ethylen, og
 R^5 og R^6 hver især uafhængigt af hinanden betegner hydrogen eller

(lavere)alkyl, eller R^5 og R^6 sammen med det nitrogenatom, hvortil de er knyttet, kan betegne pyrrolidino, methylpyrrolidino, dimethylpyrrolidino, morpholino, thiomorpholino, piperidino, methylpiperidino, dimethylpiperidino, hydroxypiperidino, N-methylpiperazino, homopiperidino, heptamethylenimino eller octamethylenimino, eller et ikke-toxisk, farmaceutisk acceptabelt salt, hydrat eller solvat deraf.

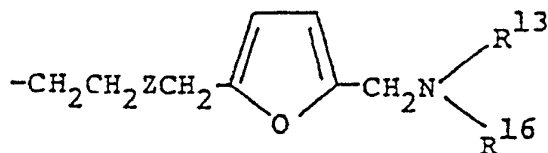
Ifølge en anden foretrukket udførelsesform af opfindelsen har forbindelserne med formel (I) strukturen

10



15

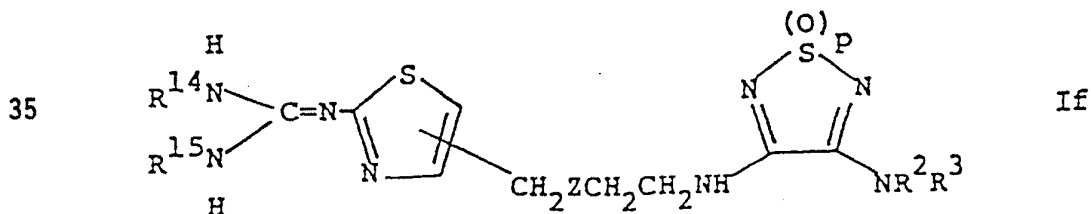
hvor p er 1 eller 2, Z betegner svovl eller methylen, R^2 og R^3 hver især uafhængigt af hinanden betegner hydrogen eller (lavere)alkyl eller, når R^2 betegner hydrogen, R^3 også kan betegne (lavere)alkenyl, (lavere)-alkynyl, phenyl(lavere)alkyl, cyclo(lavere)alkyl(lavere)alkyl, pyridyl-methyl eller



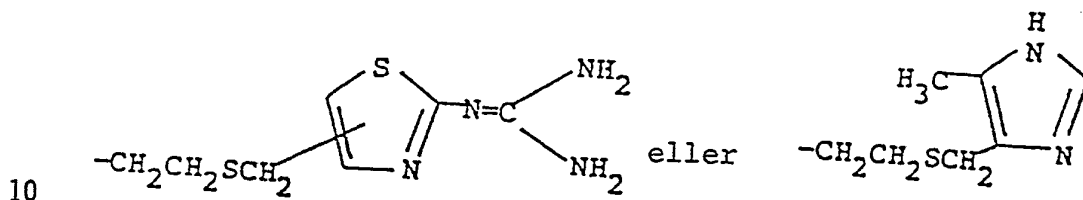
25

R^{16} betegner methyl, og R^{13} betegner hydrogen eller methyl, eller R^{16} og R^{13} sammen med nitrogenatomet, hvortil de er knyttet, kan være piperidino, eller et ikke-toxisk, farmaceutisk acceptabelt salt, hydrat eller solvat deraf.

Ifølge en yderligere foretrukket udførelsesform af opfindelsen har forbindelserne med formel (I) strukturen

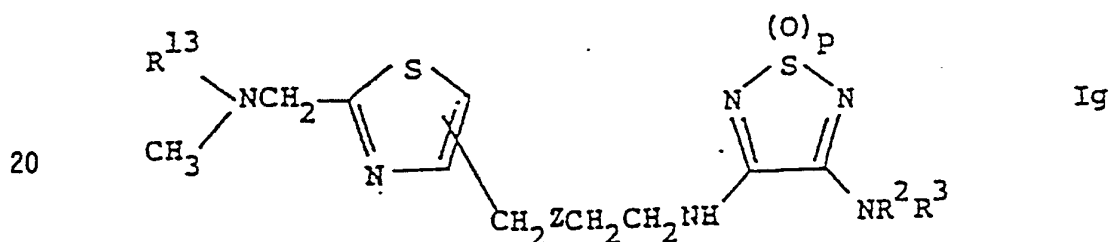


hvor p er 1 eller 2, Z betegner svovl eller methylen, R^{14} og R^{15} uafhængigt af hinanden er hydrogen eller methyl, eller R^{14} og R^{15} tilsammen kan være ethylen, og R^2 og R^3 hver især uafhængigt af hinanden betegner hydrogen eller (lavere)alkyl, eller, når R^2 betegner hydrogen, R^3 også kan betegne (lavere)alkenyl, (lavere)alkynyl, pyridylmethyl,

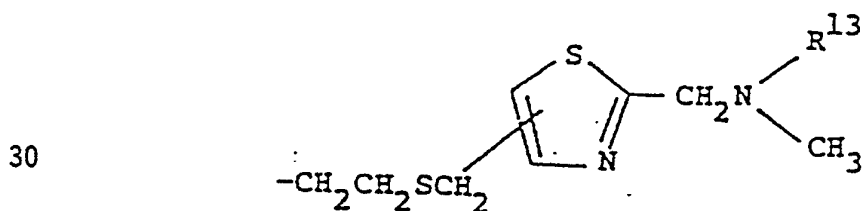


eller et ikke-toxisk, farmaceutisk acceptabelt salt, hydrat eller solvat deraf.

Ifølge en yderligere foretrukket udførelsesform af opfindelsen har 15 forbindelserne med formel (I) strukturen



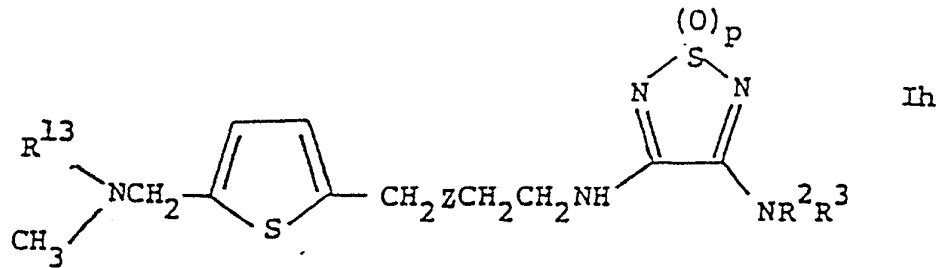
hvor p er 1 eller 2, Z betegner svovl eller methylen, R^2 og R^3 hver især uafhængigt af hinanden betegner hydrogen eller (lavere)alkyl eller, når 25 R^2 betegner hydrogen, R^3 også kan betegne (lavere)alkenyl, (lavere)alkynyl eller



og R^{13} betegner hydrogen eller methyl, eller et ikke-toxisk, farmaceutisk acceptabelt salt, hydrat eller solvat deraf.

35 Ifølge en yderligere foretrukket udførelsesform af opfindelsen har forbindelserne med formel (I) strukturen

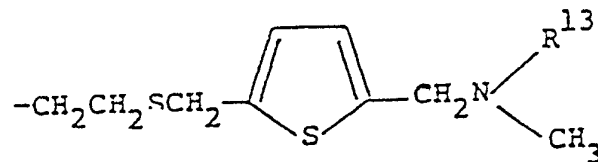
5



10

hvor p er 1 eller 2, Z betegner svovl eller methylen, R^2 og R^3 hver især uafhængigt af hinanden betegner hydrogen eller (lavere)alkyl eller, når R^2 betegner hydrogen, R^3 også kan betegne (lavere)alkenyl, (lavere)-alkynyl, phenyl(lavere)alkyl, pyridylmethyl, 3,4-methylenedioxybenzyl eller

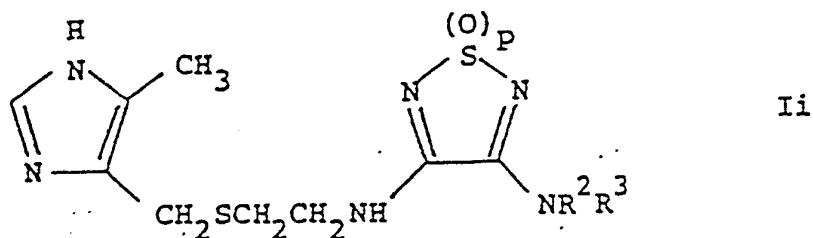
15



20 og R^{13} betegner hydrogen eller methyl, eller et ikke-toxisk, farmaceutisk acceptabelt salt, hydrat eller solvat deraf.

Ifølge en yderligere foretrukket udførelsesform af opfindelsen har forbindelserne med formel (I) strukturen

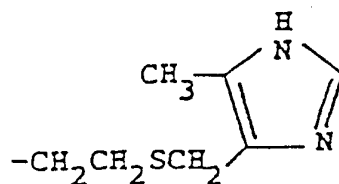
25



30

hvor p er 1 eller 2, R^2 og R^3 hver især uafhængigt af hinanden betegner hydrogen eller (lavere)alkyl eller, når R^2 betegner hydrogen, R^3 også kan betegne (lavere)alkenyl, (lavere)alkynyl, eller

35

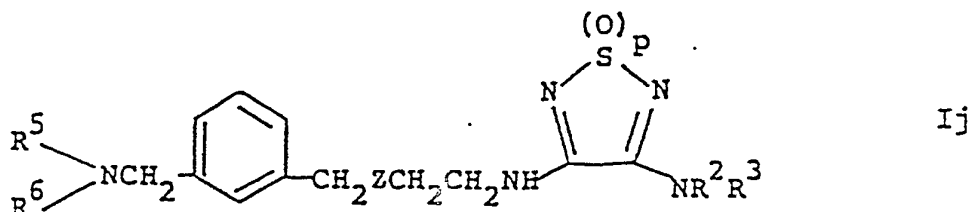


eller et ikke-toxisk, farmaceutisk acceptabelt salt, hydrat eller solvat deraf.

Ifølge en yderligere foretrukket udførelsesform af opfindelsen har forbindelserne med formel (I) strukturen

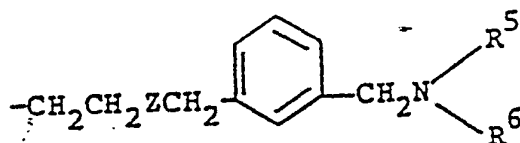
5

10



hvor p er 1 eller 2, Z betegner svovl eller methylen, R^2 og R^3 hver især uafhængigt af hinanden betegner hydrogen eller (lavere)alkyl eller, når R^2 betegner hydrogen, R^3 også kan betegne (lavere)alkenyl, (lavere)-alkynyl eller

20

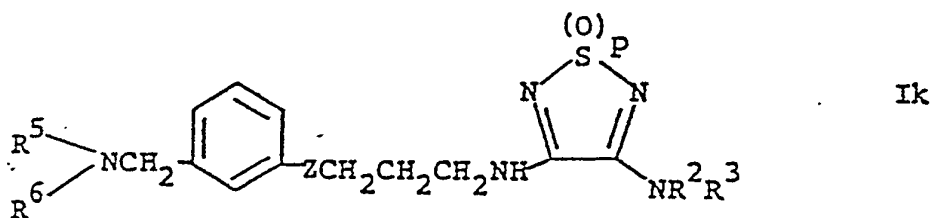


og R^5 og R^6 hver især uafhængigt af hinanden, betegner hydrogen eller R^5 og R^6 sammen med nitrogenatomet, hvortil de er knyttet, kan være piperidino, eller et ikke-toxisk, farmaceutisk acceptabelt salt, hydrat eller solvat deraf.

25

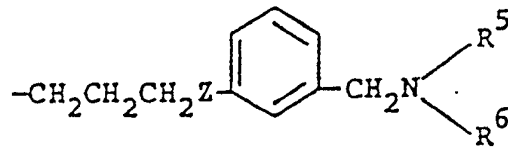
Ifølge en yderligere foretrukket udførelsesform af opfindelsen har forbindelserne med formel (I) strukturen

30



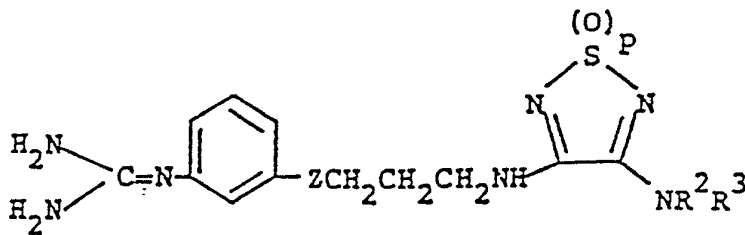
35 hvor p er 1 eller 2, Z er oxygen eller svovl, R^2 og R^3 hver især uafhængigt af hinanden betegner hydrogen eller (lavere)alkyl eller, når R^2 betegner hydrogen, R^3 også kan betegne (lavere)alkenyl, (lavere)alkynyl, pyridylmethyl eller

5



- og R^5 og R^6 hver især uafhængigt af hinanden betegner hydrogen eller (lavere)alkyl eller, når R^5 betegner hydrogen, R^6 også kan betegne (lavere)alkenyl eller (lavere)alkynyl, eller R^5 og R^6 sammen med det nitrogenatom, hvortil de er knyttet, kan betegne pyrrolidino, methylpyrrolidino, morpholino, thiomorpholino, piperidino, methylpiperidino, dimethylpiperidino, homopiperidino eller heptamethylenimino, eller et ikke-toxisk, farmaceutisk acceptabelt salt, hydrat eller solvat deraf.
- 15 Ifølge en yderligere foretrukket udførelsesform af opfindelsen har forbindelserne med formel (I) strukturen

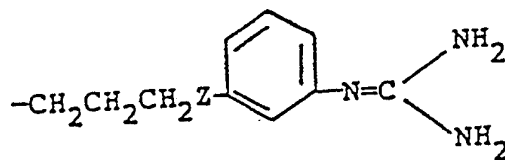
20



II

- 25 hvor p er 1 eller 2, Z betegner oxygen eller svovl, R^2 og R^3 hver især uafhængigt af hinanden betegner hydrogen eller (lavere)alkyl eller, når R^2 betegner hydrogen, R^3 også kan betegne (lavere)alkenyl, (lavere)alkynyl, pyridylmethyl eller

30



- 35 eller et ikke-toxisk, farmaceutisk acceptabelt salt, hydrat eller solvat deraf.

På nuværende tidspunkt er de mest foretrukne forbindelser med formel (I) ifølge den foreliggende opfindelse

- a) 3-{2-[(5-dimethylaminomethyl-2-furyl)-methylthio]ethylamino}-4-methylamino-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid,
- b) 3-{2-[(5-dimethylaminomethyl-2-furyl)-methylthio]ethylamino}-4-methylamino-1,2,5-thiadiazol-1-oxid,
- 5 c) 3-{2-[(5-dimethylaminomethyl-2-furyl)-methylthio]ethylamino}-4-ethylamino-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid,
- d) 3-{2-[(5-dimethylaminomethyl-2-furyl)-methylthio]ethylamino}-4-(n-propyl)amino-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid,
- e) 3-allylamino-4-{2-[(5-dimethylaminomethyl-2-furyl)-methylthio]-
- 10 ethylamino}-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid,
- f) 3-{2-[(5-dimethylaminomethyl-2-furyl)-methylthio]ethylamino}-4-(2-propynyl)amino-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid,
- g) 3-{2-[(5-dimethylaminomethyl-2-furyl)-methylthio]ethylamino}]-4-amino-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid,
- 15 h) 3-{2-[(5-dimethylaminomethyl-2-furyl)-methylthio]ethylamino}-4-amino-1,2,5-thiadiazol-1-oxid,
- i) 3-amino-4-[3-(3-pyrrolidinomethylphenoxy)-propylamino]-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid,
- j) 3-{4-(5-dimethylamino-2-furyl)butylamino}-4-methylamino-1,2,5-
- 20 thiadiazol-1,1-dioxid,
- k) 8-methylamino-4-[3-(3-pyrrolidinomethylphenoxy)-propylamino]-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid,
- l) 3-{2-[(2-guanidinothiazol-4-yl)methylthio]ethylamino}-4-methylamino-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid,
- 25 m) 3-{2-[(2-guanidinothiazol-4-yl)methylthio]ethylamino}-4-(2-propynyl)amino-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid,
- n) 3-amino-4-[3-(3-pyrrolidinomethylphenoxy)-propylamino]-1,2,5-thiadiazol-1-oxid,
- o) 3-{2-[(2-guanidinothiazol-4-yl)methylthio]ethylamino}-4-amino-
- 30 1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid,
- p) 3-{2-[(2-dimethylaminomethyl-4-thiazolyl)-methylthio]ethylamino}-4-methylamino-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid,
- q) 3-{2-[(5-dimethylaminomethyl-2-thienyl)methylthio]ethylamino}-4-methylamino-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid,
- 35 r) 3-{2-[(5-dimethylaminomethyl-2-furyl)-methylthio]ethylamino}-4-ethylamino-1,2,5-thiadiazol-1-oxid,
- s) 3-amino-4-{3-[3-(4-methylpiperidinomethyl)phenoxy]propylamino}-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid,

- t) 3-amino-4-{2-[(2-guanidinothiazol-4-yl)methylthio]ethylamino}-4-
1,2,5-thiadiazol-1-oxid,
- u) 3-benzylamio-4-{2-[(5-dimethylaminomethyl-2-furyl)methylthio]-
ethylamino}-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid,
- 5 v) 3-{2-[(3-{dimethylaminomethyl}phenyl)methylthio]ethylamino}-4-
methylamino-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid,
- w) 3-amino-4-{2-[(3-{dimethylaminomethyl}phenyl)methylthio]ethyl-
amino}-1,2,5-thiadiazol-1-oxid,
- x) 3-{2-[(5-dimethylaminomethyl-2-thienyl)methylthio]ethylamino}-4-
10 methylamino-1,2,5-thiadiazol-1-oxid,
- y) 3-amino-4-{4-(5-dimethylaminomethyl-2-furyl)butylamino}-1,2,5-
thiadiazol-1,1-dioxid,
- z) 3-amino-4-{2-[(2-dimethylaminomethyl-4-thiazolyl)methylthio]-
ethylamino}-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid,
- 15 aa) 3-butylamino-4-{2-[(5-dimethylaminomethyl-2-furyl)methylthio]-
ethylamino}-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid,
- bb) 3-cyclopropylmethylamino-4-{2-[(5-dimethylaminomethyl-2-furyl)-
methylthio]ethylamino}-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid,
- cc) 3-{2-[(5-dimethylaminomethyl-2-furyl)methylthio]ethylamino}-4-
20 [(2-pyridyl)methylamino]-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid,
- dd) 3-amino-4-{3-[3-(4-dimethylpiperidinomethyl)phenoxy]propyl-
amino}-1,2,5-thiadiazol-1-oxid,
- ee) 4-{2-[(5-dimethylaminomethyl-2-thienyl)methylthio]ethylamino}-
3-(1-propylamino-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid,
- 25 ff) 3-{2-[(2-guanidinothiazol-4-yl)methylthio]ethylamino}-4-methyl-
amino-1,2,5-thiadiazol-1-oxid,
- gg) 3-{3-[3-(hexamethyleniminomethyl)phenoxy]propylamino}-4-methyl-
amino-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid,
- hh) 3-[3-(3-dimethylaminomethylphenoxy)propylamino]-4-methylamino-
30 1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid,
- ii) 3-amino-4-{3-[3-(hexamethyleniminomethyl)phenoxy]propylamino}-
1,2,5-thiadiazol-1-oxid,
- jj) 4-{2-[(5-dimethylaminomethyl-2-thienyl)methylthio]ethylamino}-
3-(3-pyridyl)methylamino-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid,
- 35 kk) 3-amino-4-[3-(3-morpholinomethylphenoxy)propylamino]-1,2,5-
thiadiazol-1,1-dioxid,
- ll) 3-methylamino-4-[3-(3-morpholinomethylphenoxy)propylamino]-
1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid,

- mm) 3-amino-4-[3-(3-dimethylaminomethylphenoxy)propylamino]-1,2,5-thiadiazol-1-oxid,
- nn) 3-amino-4-{3-[3-(heptamethyleniminomethyl)phenoxy]propylamino}-1,2,5-thiadiazol-1-oxid,
- 5 oo) 3-[(3-pyridyl)methylamino]-4-[3-(3-piperidinomethylphenoxy)propylamino]-1,2,5-thiadiazol-1-oxid,
- pp) 3-amino-4-{2-[(2-{2-methylguanidino}thiazol-4-yl)methylthio]ethylamino}-1,2,5-thiadiazol-1-oxid,
- qq) 3-methylamino-4-[3-(3-piperidinomethylphenoxy)propylamino]-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid,
- 10 rr) 3-amino-4-[3-(3-piperidinomethylphenoxy)propylamino]-1,2,5-thiadiazol-1-oxid,
- ss) 3-{2-[(5-dimethylaminomethyl-2-thienyl)methylthio]ethylamino}-4-ethylamino-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid,
- 15 tt) 3-amino-4-[3-(3-piperidinomethylphenoxy)propylamino]-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid,
- uu) 3-amino-4-[3-(3-guanidinophenoxy)propylamino]-1,2,5-thiadiazol-1-oxid.

Histamin H_2 -receptor antagonist er blevet påvist at være effektive inhibitorer af mavesyresekretion hos dyr og mennesker, Brimblecombe et al., J. Int. Med. Res., 3, 88 (1975). Klinisk vurdering af histamin H_2 -receptor antagonist cimetidin har vist, at den er et effektivt terapeutisk middel ved behandlingen af sygelig peptisk ulcus, Gray et al., Lancet, 1, 8001 (1977). To af standarddyremodellerne til bestemmelse af gastrisk antisekretorisk aktivitet af histamin H_2 -antagonister er "Gastric Fistula Rat" og "Heidenhain Pouch Dog". ED_{50} -værdierne for nogle af forbindelserne med formel (I) i disse to dyremodeller er givet i tabel II og III nedenfor.

30 Bestemmelse af gastrisk antisekretorisk aktivitet i "Gastric Fistula Rat"

Long Evans hanrotter, der vejer ca. 240-280 g på kanyleimplantationstidspunktet, anvendes. Udformningen og implantationen af den rustfrie stålkanyle i den forreste væg af for-maven foretages i det væsentlige som beskrevet af Pare et al. (Laboratory Animal Science, 27, 244 (1977)). Fistel-komponenterne udformes og den operative procedure udføres nøjagtigt som beskrevet i ovennævnte reference. Post-operativt anbringes dyrene individuelt i bure med fast bund med savsmuld og får

adgang til foder og vand ad libitum under hele genvindingsperioden. Dyr anvendes ikke til testformål før mindst 15 dage efter operationen.

Dyrene fastes med adgang til vand ad libitum i 20 timer før testningsproceduren begynder. Umiddelbart før opsamling åbnes kanylen og maven vaskes mildt med 30-40 ml varmt saltvand eller destilleret vand til fjernelse af eventuelt residual-indhold. Kateteret skrues dernæst i kanylen i stedet for lukkeskruen og rotten anbringes i et klart rektangulært formstofbur, som måler 40 cm i længden, 15 cm i bredden og 13 cm i højden. Bunden af buret har en slids af ca. 1,5 cm bredde og 25 cm længde, som forløber ned mod centret for at optage det derigennem hængende kateter. På denne måde begrænses rotten ikke og den kan bevæge sig frit omkring i buret under opsamlingsperioder. Den øvrige del af prøven udføres som beskrevet af Ridley et al. (Research Comm. Chem. Path. Pharm., 17, 365 (1977)).

De i den første time efter vaskning af maven opsamlede mavesekretioner kasseres, da de kan være forurenede. Til oral vurdering fjernes kateteret dernæst fra kanylen og erstattes af lukkeskruen. Vand (2 ml/kg) administreres oralt via gastrisk intubation og dyret returneres til buret i 45 minutter. Efter dette tidsrum fjernes lukkeskruen og erstattes af et kateter, hvortil et lille formstof-hætteglas er blevet fastgjort til opsamling af mavesekretionerne. En to timers prøve opsamles (dette repræsenterer kontrolsekretionen), kateteret fjernes og erstattes af lukkeskruen. Forbindelsen, som skal testes, administreres nu oralt i et volumen på 2 ml/kg via gastrisk intubation. 45 minutter senere fjernes lukkeskruen igen, erstattes af kateteret fastgjort til et lille formstof-hætteglas og en yderligere 2 timers prøve opsamles. Sekretionerne i den anden prøve sammenlignes med de fra kontrolprøven for at bestemme virkningerne af testforbindelsen.

Når testforbindelser skal vurderes parenteralt, injiceres dyret i.p. eller s.c. med testforbindelses-vehiklen i et volumen på 2 ml/kg umiddelbart efter kassering af den initiale 60 minutters opsamling. En to timers prøve opsamles (kontrolsekretion) og dyrene injiceres enten i.p. eller s.c. med testforbindelsen i et volumen på 2 ml/kg. En yderligere 2 timers prøve opsamles og dens sekretioner sammenlignes med de for kontrolperioden til bestemmelse af forbindelsernes virkninger.

Prøverne centrifugeres og anbringes i et gradueret rør til volumenbestemmelse. Titrerbar surhed måles ved at titrere en 1 ml prøve til pH 7,0 med 0,02 N NaOH under anvendelse af en autoburette og et elek-

trometrisk pH-meter (radiometer). Titrerbar syreafgivelse beregnes i mikroækvivalenter ved at multiplicere volumenet i milliliter med syrekoncentrationen i milliækvivalenter per liter.

- Resultaterne udtrykkes som procentuel inhibering i forhold til kontrolaflysninger. Dosis-reaktionskurver konstrueres og ED_{50} -værdier beregnes ved regressionsanalyse. Mindst tre rotter anvendes ved hvert dosisniveau og et minimum af tre dosisniveauer anvendes til bestemmelse af en dosis reaktionskurve.

10 Bestemmelse af gastrisk antisekretorisk aktivitet i "Heidenhain Pouch Dog"

- Før kirurgi opnås hæmatologi- og blodkemi-profiler og en vurdering foretages med hensyn til den almene helbredstilstand af udvalgte hundehunde. Hundene vaccineres med "Tissue Vax S (DHLP Pitman-Moore) og anbringes i almene dyrekvarterer til 4 ugers observation, således at spirende sygdomme kan træde frem. Hundene fastes med vand ad libitum 24 timer før kirurgi.

- Anæstesi induceres med natriumpentothal (Abbott), 25-30 mg/kg i.v. Efterfølgende anæstesi opretholdes med methoxyfluran (Pitman-Moore). Et midterlinie linea alba indsnit fra xipoid til umbilicus giver god eksponering og lukkelighed. Maven trækkes op i det operative område, den større krumning strækkes ud på flere steder og klemmer anbringes langs den valgte indsnitslinie. Posen laves fra mavens korpus, således at sand parietal cellesaft opnås. Ca. 30% af korpusvolumenet resektres. Kanylen fremstilles af letvægts-, biologisk inert materiale såsom nylon eller Delrin med dimensioner og fastgørelser efter DeVito og Harkins (J. Appl. Physiol., 14, 138 (1959)). Post-operativt behandles hundene med antibiotika og et analgetikum. De får 2 til 3 måneder til rekonstruktion. Forsøg udføres på følgende måde: Hundene fastes natten over (~18 timer) med vand ad libitum før hvert forsøg. Hundene anbringes i en slynge og en saphenøs vene kanyleforbindes til administrering af en aktiv forbindelse. Histamin som basen (100 µg/kg/hr) og chlorpheniraminmaleat (0,2 mg/kg/hr) infuseres kontinuert (i et volumen på 6 ml/hr) med en Harvard infusionspumpe.

- 90 minutters infusion forløber, således at hundene når en stabil tilstand for syreafgivelse. På dette tidspunkt administreres den aktive forbindelse eller normalt saltvand (kontrol) samtidig med sekretagogen i et volumen på 0,5 ml/kg over et tidsrum af 30 sekunder. Når orale

- studier skal udføres, administreres den aktive forbindelse via gastrisk strubesonde i et volumen på 5 ml/kg. Infusion af sekretagogen fortsættes og 15 minutters prøver af mavesaften udtages i 4,5 timer. Hver prøve måles til nærmeste 0,5 ml og titrerbar surhed bestemmes ved titrering af
- 5 en 1 ml prøve til pH-værdi 7,0 med 0,2 N NaOH under anvendelse af en autoburette og et elektrisk pH-meter (radiometer). Titrerbar syreafgang beregnes i mikroækvivalenter ved at multiplicere volumenet i milliliter med syrekonzentrationen i milliækvivalenter per liter.

- Resultaterne udtrykkes som procentuel inhibering i forhold til
- 10 kontrolaflysninger. Dosisreaktionskurver konstrueres og ED_{50} -værdier beregnes ved regressionsanalyse. Fra 3 til 5 hunde anvendes ved hver dosisniveau og et minimum af tre dosisniveauer anvendes til bestemmelse af en dosisreaktionskurve.

Tabel II

Virkning af forbindelserne med formel (I) på mavesyre-output i den 2-
timer pylorus-afsnørede rotte

5	Forbindelse ifølge eksempel nr.	Administrations- vej	ED ₅₀ µmol/kg*

	1	i.p.	12,5 (4,90-33,0)
	2	s.c.	~100
10	3	i.p.	0,46 (0,26-0,74)
	7	i.p.	31,1 (11,1-82,8)
	11 B	i.p.	0,69 (0,31-1,33)
	11 C	s.c.	0,20 (0,03-2,9)
	12	i.p.	0,28 (0,11-0,69)
15	13	s.c.	0,46 (0,02-3,1)
	14	s.c.	~25
	17	s.c.	33 (8,7-141)
	18	s.c.	0,38 (0,02-5,33)
	19	s.c.	0,34 (0,15-0,81)
20	20 A	s.c.	1,15 (0,32-3,7)
	21	s.c.	0,30 (0,09-1,0)
	28	s.c.	1,39 (0,39-4,91)
	31	i.p.	0,41 (0,19-0,81)
	32	i.p.	0,08 (0,03-0,15)
25	33	s.c.	0,57 (0,16-1,84)
	35	s.c.	0,08 (0,02-0,22)
	36	s.c.	1,59 (0,48-6,46)
	51	s.c.	55 (8,8-930)
	52	s.c.	~350
30	65	s.c.	0,07 (0,02-0,32)
	84	s.c.	0,15 (0,02-0,53)
	85	s.c.	0,14 (0,05-0,41)
	86	s.c.	0,04 (0,015-0,12)
	87	s.c.	0,02 (0,006-0,04)
35	88	s.c.	0,08 (0,04-0,22)

Tabel II (fortsat)

Virkning af forbindelserne med formel (I) på mavesyre-output i den 2-
timer pylorus-afsnørede rotte

5	Forbindelse ifølge eksempel nr.	Administrations- vej	ED ₅₀ µmol/kg*

10	89	s.c.	0,25 (0,07-0,84)
	90	s.c.	0,86 (0,24-2,69)
	91	s.c.	1,3 (0,36-3,9)
	92	s.c.	0,24 (0,09-0,71)
	93	s.c.	0,14 (0,07-0,32)
	94	s.c.	0,44 (0,08-1,9)
15	95	s.c.	~15
	96	s.c.	~15
	97	s.c.	~3
	98	s.c.	0,52 (0,08-2,33)
	99	s.c.	32 (5,7-200)
20	100	s.c.	1,6 (0,38-5,5)
	101	s.c.	68 (10-750)
	102	s.c.	~15
	103	s.c.	0,54 (0,21-1,4)
	104	s.c.	0,61 (0,15-1,88)
25	105	s.c.	1,65 (0,45-4,45)
	106	s.c.	~80
	107	s.c.	23 (5,1-110)
	108	s.c.	2,2 (0,54-8,9)
	109	s.c.	1,4 (0,51-3,9)
30	110	s.c.	0,05 (0,03-0,14)
	111	s.c.	0,64 (0,17-2,5)
	112	s.c.	1,2 (0,47-2,9)
	113	s.c.	0,07 (0,03-0,14)
	114	s.c.	~15
35	115	s.c.	0,57 (0,20-1,6)
	116	s.c.	>10

Tabel II (fortsat)

Virkning af forbindelserne med formel (I) på mavesyre-output i den 2-
timer pylorus-afsnørede rotte

5	Forbindelse ifølge eksempel nr.	Administrations- vej	ED ₅₀ µmol/kg*

	117	s.c.	~0,5
	118	s.c.	0,066 (0,018-0,19)
10	119	s.c.	>10
	120	s.c.	~5
	121	s.c.	0,19 (0,055-0,56)
	122	s.c.	~10,0
	123	s.c.	>10
15	124	s.c.	>10
	125	s.c.	~10
	127	s.c.	>10
	128	s.c.	~10
	129	s.c.	~1
20	130	s.c.	2,3 (0,79-14)
	131	s.c.	~0,5
	132	s.c.	0,025 (0,007-0,069)
	133	s.c.	0,061 (0,019-0,24)
	134	s.c.	0,024 (0,011-0,050)
25	135	s.c.	0,57 (0,29-1,12)
	144 a	s.c.	0,095 (0,033-0,30)
	144 b	s.c.	0,025 (0,0087-0,065)
	144 c	s.c.	0,14 (0,034-0,44)
	144 d	s.c.	0,91 (0,36-3,2)
30	145 a	s.c.	0,056 (0,021-0,18)
	145 b	s.c.	~0,06
	145 c	s.c.	0,025 (0,0098-0,057)
	145 d	s.c.	0,05 (0,005-0,2)
	146 a	s.c.	0,023 (0,0091-0,046)
35	146 d	s.c.	0,28 (0,066-1,21)
	149	s.c.	~0,08
	151	s.c.	0,9 (0,15-3,5)

*Tallene i parantes angiver 95% konfidensgrænserne.

Tabel III

Oral gastrisk antisekretorisk aktivitet af forbindelser med formel (I) i
"Heidenhain Pouch Dog"

5	Forbindelse ifølge eksempel	Styrkeforhold (cimetidin = 1,0)

	11 B	11
	12	10
10	18	18
	31	13
	35	20
	65	10
	86	33
15	87	~30
	88	13
	118	10
	133	~10
	145 c	8
20	148 a	~20
	149	10

Som anvendt heri og i kravene, betyder udtrykkene "(lavere)alkyl"
 25 og "(lavere)alkoxy" ligekædede eller forgrenede alkyl- eller alkoxy-
 grupper indeholdende fra 1 til 6 carbonatomer. Fortrinsvis indeholder
 disse grupper fra 1 til 4 carbonatomer og mest foretrukket indeholder de
 1 eller 2 carbonatomer. Betegnelsen "cyclo(lavere)alkyl" som anvendt
 heri og i kravene betyder en cycloalkylring indeholdende fra 3 til 7
 30 carbonatomer og fortrinsvis fra 3 til 6 carbonatomer.

CELITE er et registreret varemærke for Johns-Manville Products
 Corporation for diatomejord.

I de efterfølgende eksempler er alle temperaturer angivet i grader
 Celsius.

Eksempel 1

3-{2-[(5-methyl-1H-imidazol-4-yl)methylthio]ethylamino}-4-(2-propynyl)amino-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid

A. 3-{2-[(5-methyl-1H-imidazol-4-yl)methylthio]ethylamino}-4-methoxy-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid

Til en godt omrørt suspension af 3,4-dimethoxy-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid (2,0 g, 11,2 mmol) (fremstillet i henhold til den i J. Org. Chem., 40, 2743 (1975) beskrevne fremgangsmåde) i 200 ml methanol ved omgivelsernes temperatur sættes en opløsning af 2-[(5-methyl-1H-imidazol-4-yl)-methylthio]ethylamin (fra dihydrochloridet, 2,73 g, 11,2 mmol) (fremstillet i henhold til belgisk patentskrift nr. 779.775) i 25 ml methanol. Efter omrøring i 30 minutter fremkom en methanolisk opløsning af titelforbindelsen. TLC (silica/CH₂Cl₂:CH₃OH (90:10)) gav R_f = 0,44.

B. 3-{2-[(5-methyl-1H-imidazol-4-yl)methylthio]ethylamino}-4-(2-propynyl)amino-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid

Til den methanoliske opløsning af produktet ifølge trin A sættes 7 ml 2-propynylamin. Efter omrøring ved omgivelsernes temperatur i 20 minutter inddampedes reaktionsblandingen under reduceret tryk, og den tilbageblevne olie anbragtes på silicagel og kromatograferedes ved gradienteluering under anvendelse af methylenchlorid-methanol. De relevante fraktioner forenedes til dannelse af 2,74 g af titelforbindelsen som en olie.

En yderligere rensning opnåedes ved at forene det ovenfor nævnte materiale med det, der opnåedes i et identisk andet forsøg, og blandingen anbragtes på silicagel og kromatograferedes ved gradienteluering under anvendelse af methylenchlorid-methanol. De relevante fraktioner forenedes med methanol og inddampedes under reduceret tryk til dannelse af titelforbindelsen (2,93 g) som et let-smuldrende faststof, smp. 82-103⁰. NMR-spektrum (100 MHz) i d₆ dimethylsulfoxid viste tilstedeværelsen af 1/3 mol methanol.

Analyse beregnet for C₁₂H₁₆N₆O₂S₂·1/3CH₃OH:

C: 42,19, H: 4,97, N: 23,95, S: 18,27,

Fundet: C: 42,05, H: 5,05, N: 24,01, S: 18,45.

Eksempel 23-{2-[(5-methyl-1H-imidazol-4-yl)methylthio]ethylamino}-4-methyl-
amino-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid

05 Til en godt omrørt suspension af 3,4 dimethoxy-1,2,5-thiadiazol-
-1,1-dioxid (2,5 g, 14,0 mmol) i 250 ml tør methanol, der var blevet
afkølet til 2° i et is-vandbad, sættes dråbevis i løbet af en periode
på 25 minutter en opløsning af 2-[(5-methyl-1H-imidazol-4-yl)methyl-
thio]ethylamin (fra dihydrochloridet, 3,42 g, 14,0 mmol) i 25 ml me-
10 thanol. Efter omrøring ved 2° i 20 minutter bobledes vandfri methyl-
amin til opløsningen i 6 minutter, og omrøring fortsattes ved omgivel-
sernes temperatur i 30 minutter. Reaktionsblandingen indampedes
under reduceret tryk, og remanensen anbragtes på 50 g silicagel og
kromatograferedes ved gradienteluering under anvendelse af methy-
lenchlorid-methanol. De relevante fraktioner forenedes til dannelse
15 af 3,2 g af titelforbindelsen. Yderligere rensning af produktet un-
der anvendelse af søjlekromatografi gav en analytisk prøve af titel-
forbindelsen som et amorft faststof, smp. 98-110°. NMR-spektret
(100 MHz) i d₆ dimethylsulfoxid gav følgende resonanser δ: 7,46 (s,
1H), 3,70 (s, 2H), 2,53 (t, 2H), 2,86 (s, 3H), 2,72 (t, 2H), 2,15
20 (s, 3H).

Analyse beregnet for C₁₀H₁₆N₆O₂S₂:

C: 37,96, H: 5,09, N: 26,56, S: 20,27,

Fundet (korrigeret for 1,60% H₂O):

C: 37,79, H: 5,16, N: 26,52, S: 20,24.

25

Eksempel 33-{2-[(2-guanidinothiazol-4-yl)methylthio]ethylamino}-4-{2-[(5-me-
thyl-1H-imidazol-4-yl)methylthio]ethylamino}-1,2,5-thiadiazol-1,1-
-dioxid

30 Til en godt omrørt opløsning ved -10° af 3-{2-[(5-methyl-1H-
-imidazol-4-yl)methylthio]ethylamino}-4-methoxy-1,2,5-thiadiazol-1,1-
dioxid (fremstillet ud fra dihydrochloridet af 2-{(5-methyl-1H-imida-
zol-4-yl)methylthio}ethylamin (2,73 g, 11,2 mmol) ved fremgangsmå-
den ifølge trin A fra eksempel 1) sættes hurtigt en opløsning af
35 2-[(2-guanidino-ehiazol-4-yl)methylthio]ethylamin (fra dihydrochlori-
det, 3,41 g, 11,2 mmol) (fremstillet i henhold til den i sydafrikansk
patentskrift nr. 78/2129 beskrevne fremgangsmåde) i 35 ml methanol.

Efter omrøring ved -10° i 30 minutter henstod opløsningen til opvarmning til omgivelsernes temperatur. Reaktionsblandingen inddampedes under reduceret tryk, og remanensen anbragtes på 45 g silicagel og kromatograferedes under anvendelse af 1 liter methylenchlorid-methanol (4:1). De relevante fraktioner forenedes og inddampedes, og remanensen (5,82 g) anbragtes på 80 g aluminiumoxid og kromatograferedes under anvendelse af gradienteluering af ethylacetat-methanol. De relevante fraktioner forenedes, filtreredes gennem "Celite" og inddampedes under højvakuum til dannelse af titelforbindingen (2,5 g) som et amorft faststof indeholdende ca. $2/3$ mol ethylacetat som bekræftet ved NMR-spektret (100 MHz) i d_6 dimethylsulf-oxid.

Analyse beregnet for $C_{16}H_{24}N_{10}O_2S_4 \cdot 2/3 C_4H_8O_2$:

C: 38,96, H: 5,14, N: 24,34, S: 22,29.

Fundet: C: 39,08, H: 4,96, N: 24,48, S: 22,26.

Eksempel 4

3-{2-[(5-methyl-1H-imidazol-4-yl)methylthio]ethylamino}-4-methylamino-1,2,5-thiadiazol-1-oxid

A. 3,4-dimethoxy-1,2,5-thiadiazol-1-oxid

En opløsning af 3,4-dimethoxy-1,2,5-thiadiazol (35,2 g, 24,1 mmol) (fremstillet i henhold til den i J. Org. Chem., 40, 2749 (1975) beskrevne fremgangsmåde) i 100 ml chloroform sattes i løbet af en periode på 3 minutter til en omrørt opløsning af m-chlorperbenzoesyre (50,7 g, 25,0 mmol, 85% prøve) i 900 ml chloroform ved 20° under anvendelse af et kølebad for at forhindre den exotermiske reaktion i at stige over 32° . Efter omrøring i 3 timer ved omgivelsernes temperatur omsattes den overskydende persyre med yderligere 2,0 g 3,4-dimethoxy-1,2,5-thiadiazol og omrørtes i 1 time. Den organiske opløsning ekstraheredes med to 300 ml portioner af en 1% opløsning af $NaHCO_3$, vaskedes med 250 ml vand, tørredes og inddampedes under reduceret tryk til dannelse af 47,0 g af produktet. Omkrystallisation fra isopropylalkohol gav titelforbindelsen (34,0 g). En yderligere omkrystallisation fra isopropylalkohol gav en analytisk prøve, smp. $135-137^{\circ}$.

Analyse beregnet for $C_4H_6N_2O_3S$:

C: 29,63, H: 3,72, N: 17,27, S: 19,77,

Fundet: C: 29,53, H: 3,75, N: 17,26, S: 19,83.

B. 3-{2-[(5-methyl-1H-imidazol-4-yl)methylthio]ethylamino}-4-methylamino-1,2,5-thiadiazol-1-oxid

En opløsning af 3,4-dimethoxy-1,2,5-thiadiazol-1-oxid opnået ifølge trin A ovenfor omsattes med en ækvimolær mængde af 2-[(5-methyl-1H-imidazol-4-yl)methylthio]ethylamin, og det resulterende 3-{2-[(5-methyl-1H-imidazol-4-yl)methylthio]ethylamino}-4-methoxy-1,2,5-thiadiazol-1-oxid behandlede med et overskud af methylamin, og titelforbindelsen fremstillede derved.

10 Eksempel 5

3-{2-[(5-hydroxymethyl-1H-imidazol-4-yl)methylthio]ethylamino}-4-methylamino-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid

2-[(5-hydroxymethyl-1H-imidazol-4-yl)methylthio]ethylamin [fremstillet i henhold til den i belgisk patentskrift 843.840 beskrevne fremgangsmåde] omsattes med 3,4-dimethoxy-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid, og det resulterende 3-{2-[(5-hydroxymethyl-1H-imidazol-4-yl)methylthio]ethylamino}-4-methoxy-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid behandlede med overskydende methylamin i overensstemmelse med den i eksempel 2 beskrevne almene fremgangsmåde, og titelforbindelsen fremstillede derved.

Eksempel 6

Den almene fremgangsmåde ifølge eksempel 5 gentoges, bortset fra at den deri anvendte 2-[(5-hydroxymethyl-1H-imidazol-4-yl)methylthio]ethylamin erstattedes af en ækvimolær mængde af henholdsvis

- 2-[(5-brom-1H-imidazol-4-yl)methylthio]ethylamin,
- 2-[imidazol-4-ylmethylthio]ethylamin,
- 2-[imidazol-2-ylmethylthio]ethylamin,
- 30 2-[(1-methyl-imidazol-2-yl)methylthio]ethylamin,
- 2-[(2-methyl-1H-imidazol-4-yl)methylthio]ethylamin,
- 2-[(1-methyl-imidazol-4-yl)methylthio]ethylamin,
- 2-[(1,5-dimethyl-imidazol-4-yl)methylthio]ethylamin,
- 2-[(5-chlor-1-methyl-imidazol-4-yl)methylthio]ethylamin,
- 35 2-[(5-trifluormethyl-1H-imidazol-4-yl)methylthio]ethylamin,
- 2-[(5-ethyl-1H-imidazol-4-yl)methylthio]ethylamin, og
- 2-[(2-amino-1H-imidazol-4-yl)methylthio]ethylamin,

- [hver fremstillet ifølge de i belgisk patentskrift 779.775 beskrevne fremgangsmåder], hvorved der fremstilledes henholdsvis
- 3-{2-[(5-brom-1H-imidazol-4-yl)methylthio]ethylamino}-4-methyl-amino-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid,
- 05 3-{2-[imidazol-4-ylmethylthio]ethylamino}-4-methylamino-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid,
- 3-{2-[imidazol-2-ylmethylthio]ethylamino}-4-methylamino-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid,
- 10 3-{2-[(1-methyl-imidazol-2-yl)methylthio]ethylamino}-4-methylamino-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid,
- 3-{2-[(2-methyl-1H-imidazol-4-yl)methylthio]ethylamino}-4-methyl-amino-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid,
- 3-{2-[(1-methyl-imidazol-4-yl)methylthio]ethylamino}-4-methylamino-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid,
- 15 3-{2-[(1,5-dimethyl-imidazol-4-yl)methylthio]ethylamino}-4-methyl-amino-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid,
- 3-{2-[(5-chlor-1-methyl-imidazol-4-yl)methylthio]ethylamino}-4-methyl-amino-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid,
- 3-{2-[(5-trifluormethyl-1H-imidazol-4-yl)methylthio]ethylamino}-4-methylamino-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid,
- 20 3-{2-[(5-ethyl-1H-imidazol-4-yl)methylthio]ethylamino}-4-methylamino-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid, og
- 3-{2-[(2-amino-1H-imidazol-4-yl)methylthio]ethylamino}-4-methyl-amino-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid.

25

Eksempel 7

3-hydroxy-4-{2-[(5-methyl-1H-imidazol-4-yl)methylthio]ethylamino}-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid

- 30 Når en methanolisk opløsning af 3-{2-[(5-methyl-1H-imidazol-4-yl)methylthio]ethylamino}-4-methoxy-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid (fremstillet i henhold til den i trin A i eksempel 1 beskrevne fremgangsmåde) behandlede med en opløsning af natriumhydroxid i methanol ifølge den almene fremgangsmåde i eksempel 12, trin B, fremstilles titelforbindelsen, smp. 263-265⁰ (dek.).

35

Analyse beregnet for C₉H₁₃N₅S₂O₃:

C: 35,64, H: 4,32, N: 23,09, S: 21,13,

Fundet:

C: 35,56, H: 4,38, N: 23,01, S: 21,13.

Eksempel 8

3-{4-[(2-guanidin-1H-imidazol-4-yl)butylamino]-4-methylamino-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid}

05 En methanolisk suspension af 3,4-dimethoxy-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid omsættes først med en ækvimolær mængde 4-[2-guanidino-1H-imidazol-4-yl]butylamin [fremstillet ifølge belgisk patent-skrift 866.156] og dernæst med overskydende methylamin i overensstemmelse med den almene fremgangsmåde ifølge eksempel 2, hvorved titelforbindelsen fremstilles.

10

Eksempel 9

3-{2-[(5-methyl-1H-imidazol-4-yl)methylthio]ethylamino}-4-(2-propynyl)amino-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid

15 Omsætning af en methanolisk suspension af 3,4-dimethoxy-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid med én ækvivalent 2-propynylamin og behandling af det resulterende 3-methoxy-4-propynylamino-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid med én ækvivalent 2-[(5-methyl-1H-imidazol-4-yl)methylthio]ethylamin giver titelforbindelsen; identisk med produktet ifølge eksempel 1.

20

Eksempel 10

3-{2-[(5-methyl-1H-imidazol-4-yl)methylthio]ethylamino}-4-methylamino-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid

25 Når en opløsning af 3-methylamino-4-(2-mercaptoethyl)-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid (fremstillet i eksempel 25, trin A) omsættes med 4-chlormethyl-5-methylimidazol,hydrochlorid og en stærk base, fremstilles titelforbindelsen derved; identisk med produktet i eksempel 2.

30

Eksempel 11

3-{2-[(5-dimethylaminomethyl-2-furyl)methylthio]ethylamino}-4-methylamino-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid og 3,4-bis-{2-[(5-dimethylaminomethyl-2-furyl)methylthio]ethylamino}-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid

35

A. 3-{2-[(5-dimethylaminoethyl-2-furyl)methylthio]ethylamino}-4-methoxy-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid

En opløsning af 2-[(5-dimethylaminomethyl-2-furyl)methylthio]-

ethylamin (2,41 g, 11,2 mmol) (fremstillet i henhold til den i belgisk patentskrift nr. 857.388 beskrevne fremgangsmåde) i 20 ml tør methanol sættes på én gang til en godt omrørt, kold (8⁰) suspension af 3,4-dimethoxy-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid (2,0 g, 11,2 mmol) i 200 ml methanol. Efter omrøring ved 8-10⁰ i 15 minutter fremstilles en methanolisk opløsning af titelforbindelsen.

B. 3-{2-[(5-dimethylaminomethyl-2-furyl)methylthio]ethylamino}-4-methylamino-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid

Vandfri methylamin bobledes til den afkølede (1⁰) methanoliske opløsning af produktet ifølge trin A i 6 minutter. Omrøring fortsættes i 10 minutter, og blandingen inddampedes under reduceret tryk. Remanensen anbragtes på 45 g silicagel og kromatograferedes under anvendelse af gradienteluering af methylenchlorid-methanol. De relevante fraktioner, under anvendelse af methylenchlorid-methanol (95:5) forenedes i methanol, filtreredes gennem "Celite" og koncentreredes derpå under reduceret tryk til dannelse af produktet. Omkrystallisation fra methanol gav titelforbindelsen (1,76 g), smp. 82-90⁰. NMR-spektret (100 MHz) i d₆ dimethylsulfoxid viste tilstedeværelsen af 2/3 mol methanol.

Analyse beregnet for C₁₃H₂₁N₅O₃S₂·2/3CH₃OH:

C: 43,10, H: 6,26, N: 18,38, S: 16,83,

Fundet: C: 43,30, H: 6,12, N: 18,57, S: 16,96.

C. 3,4-bis-{2-[(5-dimethylaminomethyl-2-furyl)methylthio]ethylamino}-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid

Den langsomme elueringskomponent under anvendelse af methylenchlorid-methanol (9:1) fra kromatografien ifølge trin B anbragtes på 45 g aluminiumoxid og kromatograferedes under anvendelse af en gradienteluering af ethylacetat-methanol. Den relevante fraktion inddampedes, og remanensen tritureredes under ether-acetonitril til dannelse af et farveløst faststof, som opsamledes ved filtrering til dannelse af titelforbindelsen (428 mg) som et monohydrat, smp. 92,5-96⁰.

Analyse beregnet for C₂₂H₃₄N₆S₃O₄·H₂O:

C: 47,12, H: 6,47, N: 14,99, S: 17,15,

Fundet: C: 47,28, H: 6,48, N: 15,09, S: 17,39.

Beregnet for H₂O = 3,21%

Fundet = 3,32%.

Eksempel 123-{2-[(5-dimethylaminomethyl-2-furyl)methylthio]ethylamino}-4-ethylamino-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid

En opløsning af 2-[(5-dimethylaminomethyl-2-furyl)methylthio]-ethylamin (2,41 g, 11,2 mmol) i 20 ml tør methanol sættes på én gang til en godt omrørt kold (1⁰) suspension af 3,4-dimethoxy-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid (2,0 g, 11,2 mmol) i 200 ml methanol. Efter omrøring i 15 minutter ved 1-5⁰ tilsættes ethylamin (4,0 ml), og omrøring fortsættes ved ca. 5⁰ i 20 minutter. Reaktionsblandingen inddampedes under reduceret tryk, og remanensen anbragtes på 46 g silicagel og kromatograferedes under anvendelse af gradienteluering af methylenchlorid-methanol. De relevante fraktioner forenedes, inddampedes, og den gelatinagtige remanens tritureredes under ether og filtreredes til dannelse af produktet som et farveløst faststof (2,81 g). To omkrystallisationer fra methanol og tørring over P₂O₅ ved omgivelsernes temperatur i 17 timer gav titelforbindingen som udbytte, smp. 155-160⁰ med variabel sintring ved 94-96⁰. NMR-spektret (100 MHz) i d₆ dimethylsulfoxid viste tilstedeværelsen af ca. 0,8 mol methanol.

Analyse beregnet for C₁₄H₂₃N₅O₃S₂·0,8CH₃OH:

C: 44,54, H: 6,62, N: 17,55, S: 16,07,

Fundet:

C: 44,35, H: 6,58, N: 17,44, S: 16,18.

Eksempel 133-{2-[(5-dimethylaminomethyl-2-furyl)methylthio]ethylamino}-4-(2-propynyl)amino-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid

En opløsning af 2-[(5-dimethylaminomethyl-2-furyl)methylthio]-ethylamin (2,41 g, 11,2 mmol) i 20 ml tør methanol sættes dråbevis i løbet af en periode på 25 minutter til en godt omrørt kold (1⁰) suspension af 3,4-dimethoxy-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid (2,0 g, 11,2 mmol) i 200 ml methanol. Efter omrøring ved 1-2⁰ i 15 minutter tilsættes på én gang en opløsning af 2-propynylamin (4,0 ml) i 10 ml tør methanol, og omrøring fortsættes derpå ved omgivelsernes temperatur i 1 time. Reaktionsblandingen inddampedes under reduceret tryk, og remanensen anbragtes på 50 g silicagel og kromatograferedes under anvendelse af en gradienteluering af methylenchlorid-methanol. De relevante fraktioner forenedes, inddampedes og krystalli-

seredes fra methanol til dannelse af 4,0 g af produktet. Omkrystallisation fra methanol og derpå fra isopropylalkohol gav som udbytte titelforbindelsen (2,90 g), smp. 92-100°. NMR-spektret (100 MHz) i d_6 dimethylsulfoxid viste, at produktet var solvatiseret med 1 mol methanol.

Analyse beregnet for $C_{15}H_{21}N_5O_3S_2 \cdot CH_3OH$:

C: 46,25, H: 6,06, N: 16,85, S: 15,43,

Fundet: C: 46,36, H: 6,22, N: 16,95, S: 15,73.

Eksempel 14

3-methylamino-4-{2-[(5-{[N-methyl-N-(2-propynyl)amino]methyl}-2-furyl)methylthio]ethylamino}-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid

A. 5-{[N-methyl-N-(2-propynyl)amino]methyl}-2-furan-methanol

Til furfurylalkohol (2,49 g, 25,4 mmol), som var afkølet i et is-vandbad til 5°, sattes N-methylpropargylamin,hydrochlorid (4,0 g, 37,9 mmol) og 40% formalin (3,13 ml, 41,7 mmol), og blandingen omrørtes, medens temperaturen steg til omgivelsernes temperatur. Efter 1 times røring henstod opløsningen ved omgivelsernes temperatur i 4½ dag. Reaktionsblandingen hældtes i isvand, gjordes stærkt basisk med 40% vandig NaOH og ekstraheredes med fem portioner methylenchlorid. Den forenede organiske fase tørredes, filtreredes og inddampedes under reduceret tryk til dannelse af produktet som en olie (kvantitativt udbytte). Vakuumdestillation gav som udbytte titelforbindelsen, kp. 102-106°/0,3 mm Hg.

Analyse beregnet for $C_{10}H_{13}NO_2$: C: 67,02, H: 7,31, N: 7,82,

Fundet: C: 66,80, H: 7,44, N: 7,93.

B. 2-[(5-{[N-methyl-N-(2-propynyl)amino]methyl}-2-furyl)-methylthio]ethylamin

En opløsning af 5-{[N-methyl-N-(2-propynyl)amino]methyl}-2-furanmethanol (40,0 g, 223 mmol) (fremstillet ifølge trin A) i 100 ml iskold koncentreret HCl sattes til en kold (5°) omrørt opløsning af cysteamin,hydrochlorid (27,9 g, 24,6 mmol) i 125 ml koncentreret saltsyre. Opløsningen henstod ved 0° i 2½ dag og derpå ved omgivelsernes temperatur i 7 timer for at fuldende reaktionen. Reaktionsblandingen afkøledes i et is-vandbad, fortyndedes med 200 ml vand,

gjordes stærkt alkalisk med 40% vandig NaOH og ekstraheredes derpå med tre portioner methylenchlorid. Den forenede organiske fase tørredes, filtreredes og inddampedes under reduceret tryk til dannelsen af produktet som en tyk olie (46,4 g). En hurtig vakuumdestillation af olien gav som udbytte titelforbindelsen, kp. 136-140⁰/-0,2 mm Hg.

Analyse beregnet for C₁₂H₁₈N₂O₃S:

C: 60,47, H: 7,61, N: 11,76, S: 13,46,

Fundet: C: 59,82, H: 7,68, N: 11,61, S: 13,27.

C. 3-methylamino-4-{2-[(5-{[N-methyl-N-(2-propynyl)amino]-methyl}-2-furyl)methylthio]ethylamino}-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid

Til en omrørt kold (3⁰) suspension af 3,4-dimethoxy-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid (2,0 g, 11,2 mmol) i 200 ml tør methanol sættes en opløsning af 2-[(5-{[N-methyl-N-(2-propynyl)amino]methyl}-2-furyl)-methylthio]ethylamin (2,68 g, 11,2 mmol) (fremstillet i trin B). Efter omrøring ved 3-7⁰ i 15 minutter bobledes methylamin til opløsningen i 16 minutter. Reaktionsblandingen inddampedes under reduceret tryk, og den olieagtige remanens anbragtes på 100 g silicagel og kromatograferedes under anvendelse af en gradient af acetonitril-methanol. De relevante fraktioner forenedes og rekromatograferedes på 100 g silicagel under anvendelse af en gradient af methylenchlorid-methanol. De relevante fraktioner opløstes i methylenchlorid og ekstraheredes med 1% vandig NaOH. Den vandige fase bragtes til pH-værdi 9 med 5% vandig HCl, og den fraskilte olie ekstraheredes med tre portioner methylenchlorid. De forenede ekstrakter tørredes, filtreredes og inddampedes under reduceret tryk til dannelsen af produktet som et skum. Omkrystallisation fra isopropylalkohol gav som udbytte titelforbindelsen, smp. 50-51⁰, klar smelte 54-56⁰. NMR-spektret (100 MHz) i D₆ dimethylsulfoxid viste tilstedeværelsen af ca. 1/4 mol isopropylalkohol.

Analyse beregnet for C₁₅H₂₁N₅O₃S₂·1/4C₃H₈O:

C: 47,47, H: 5,82, N: 17,57, S: 16,09,

Fundet: C: 47,51, H: 6,21, N: 16,40, S: 15,97.

Eksempel 153-{2-[(5-dimethylaminomethyl-3-methyl-2-furyl)methylthio]ethyl-
amino}-4-methylamino-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxidA. 5-dimethylaminomethyl-3-methyl-2-furanmethanol

05 En blanding indeholdende 3-methyl-2-furfurylalkohol (11,2 g, 0,1 mol) (fremstillet i henhold til den i J. Am. Chem. Soc., 72, 2195 (1950) beskrevne fremgangsmåde), dimethylamin,hydrochlorid (12,23 g, 0,15 mol) og 37% vandig formaldehyd (12 ml, 0,15 mol) omrørtes i 2,5 timer ved ca. 5⁰, og derpå ved omgivelsernes temperatur nat-

10 ten over. Opløsningen opvarmedes i 10 minutter på et dampbad, fortyndedes med 12 ml vand og gjordes basisk med natriumcarbonat. Blandingen ekstraheredes med ethylacetat, og den organiske fase tørredes, filtreredes og inddampedes under reduceret tryk til dannelsen af titelforbindelsen som udbytte, kp. 88-96/0,05-0,08 mm H.

B. 2-[(5-dimethylaminomethyl-3-methyl-2-furyl)methylthio]-
ethylamin

Til en opløsning af 2-aminoethanthiol,hydrochlorid (2,27 g, 20,0 mmol) i 20 ml koncentreret HCl, der var afkølet i et is-saltbad til -10⁰, sattes dråbevis 5-dimethylaminomethyl-3-methyl-2-furanme-

20 thanol (3,38 g, 20,0 mmol) (fremstillet i trin A), og blandingen omrørtes i 15 minutter og henstod derpå i kulden (0⁰) natten over. Efter 17 timer gjordes den kolde opløsning stærkt basisk med vandig KOH-opløsning og derpå ekstraheredes med fem portioner methylenchlorid. Den forenede organiske fase tørredes, filtreredes og inddampedes under reduceret tryk til dannelsen af titelforbindelsen som udbytte (4,16 g), kp. 110-120⁰/0,1 mm Hg.

C. 3-{2-[(5-dimethylaminomethyl-3-methyl-2-furyl)methyl-
thio]ethylamino}-4-methylamino-1,2,5-thiadiazol-1,1-
dioxid

Når en methanolsuspension af 3,4-dimethoxy-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid omsattes med en ækvimolær mængde af 2-[(5-dimethylaminomethyl-3-methyl-2-furyl)methylthio]ethylamin (fremstillet i trin

35 B), og den resulterende 3-{2-[(5-dimethylaminomethyl-3-methyl-2-furyl)methylthio]ethylamino}-4-methoxy-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid behandledes med et overskud af methylamin, fremstilledes titelforbindelsen derved.

Eksempel 163-{2-[(5-dimethylaminomethyl-4-methyl-2-furyl)methylthio]ethyl-amino}-4-methylamino-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxidA. 2-dimethylaminomethyl-3-methylfuran

- 05 En omrørt opløsning af 3-methyl-2-furfurylalkohol (25,2 g, 22,5 mmol) og triethylamin (27,3 g, 27,0 mmol) i 200 ml methylenchlorid afkøledes til -15° i et is-saltbad, og en opløsning af thionylchlorid (18,0 ml, 24,8 mmol) i 30 ml methylenchlorid tilsattes dråbevis, idet temperaturen holdtes mellem -10 og -15° . Efter 15 minutter
- 10 hældtes blandingen i is-vand, og det organiske lag fraskiltes. Methylenchloridfasen indeholdende 3-methyl-2-chlormethylfuran sættes til en omrørt opløsning, ved 0° , af dimethylamin (137,0 g, 3,04 mol) i 400 ml absolut ethanol, og den resulterende opløsning omrørtes ved omgivelsernes temperatur i 17 timer. Reaktionsblandingen ind-
- 15 dampedes under reduceret tryk, og remanensen blandedes med 400 ml vand, gjordes stærkt basisk med 40% vandig NaOH og ekstraheredes med fem portioner methylenchlorid. De forenede ekstrakter tørredes, filtreredes og indampedes under reduceret tryk til dannelselse af 26,0 g af titelforbindelsen, kp. $64-70^{\circ}/20$ mm Hg. En TLC (silica(CHCl_3 : CH_3OH (85:15))) gav $R_f = 0,50$.
- 20

B. 2-chlormethyl-5-dimethylaminomethyl-3-methylfuran

- Til en opløsning af 2-dimethylaminomethyl-3-methylfuran (6,5 g, 37,0 mmol) (fremstillet i trin A) i 250 ml chloroform sættes para-
- 25 formaldehyd (1,67 g, 55,7 mmol) og zinkchlorid (312 mg), og en langsom strøm af HCl-gas bobledes igennem, medens der omrørtes ved omgivelsernes temperatur i 15 minutter. Omrøring fortsattes i 2 timer, derpå bobledes HCl gas igennem i 15 minutter, og blandingen omrørtes i 1 time. På dette tidspunkt sættes yderligere paraformalde-
- 30 hyd (1,67 g, 55,7 mmol) til reaktionsblandingen, og en langsom strøm af HCl-gas ledtes igennem i 15 minutter. Efter omrøring ved omgivelsernes temperatur i 18 timer filtreredes reaktionsblandingen gennem "Celite", og filtratet indampedes under reduceret tryk til dannelselse af titelforbindelsen (4,97 g), som krystalliserede ved hen-
- 35 stand, og som anvendtes uden yderligere rensning i trin C.

NMR-spektret (60 MHz) i CDCl_3 gav følgende resonanser δ : 6,33 (s, 1H), 4,55 (s, 2H), 4,30 (d, 2H), 2,83 (d, 6H), 2,13 (s, 3H).

C. 2-[(5-dimethylaminomethyl-4-methyl-2-furyl)-methylthio]-ethylamin

Til en opløsning af 2-chlormethyl-5-dimethylaminomethyl-3-methylfuran (773 mg, 3,45 mmol) (fremstillet i trin.B) i 20 ml koncentreret saltsyre, der var afkølet i et is-vandbad, sættes 2-aminoethan-
 05 thiol,hydrochlorid (392 mg, 3,45 mmol), og blandingen omrørtes i 30 minutter. Opløsningen henstod ved 0° i 3 dage, gjordes derpå stærkt basisk med 50% vandig KOH, fortyndedes med vand og ekstraheredes med fem portioner methylenchlorid. Den forenede ekstrakt tørredes,
 10 filtreredes og inddampedes under reduceret tryk til dannelse af titelforbindelsen som en olie.

Produktet opløstes i absolut ethanol, behandledes med vandfri hydrogenchlorid og inddampedes under reduceret tryk. Remanensen opløstes i varm isopropylalkohol, behandledes med trækul, filtreredes og koncentreredes til krystallisation af hydrochloridsaltet. Om-
 15 krystallisation fra isopropylalkohol gav titelforbindelsen som dihydrochloridsaltet, smp. 185-190° (dek.).

D. 3-{2-[(5-dimethylaminomethyl-4-methyl-2-furyl)methylthio]ethylamino}-4-methylamino-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid

Når en methanol-suspension af 3,4-dimethoxy-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid omsattes med en ækvimolær mængde af 2-[(5-dimethylaminomethyl-4-methyl-2-furyl)methylthio]ethylamin (fremstillet i trin
 25 C), og den resulterende 3-{2-[(5-dimethylaminomethyl-4-methyl-2-furyl)methylthio]ethylamino}-4-methoxy-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid behandledes med et overskud af methylamin, fremstilledes titelforbindelsen.

30 Eksempel 17

3-{2-[(5-dimethylaminomethyl-2-furyl)methylthio]ethylamino}-4-hydroxy-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid

A. 3-{2-[(5-dimethylaminomethyl-2-furyl)methylthio]ethylamino}-4-methoxy-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid

35 En opløsning af 2-[(5-dimethylaminomethyl-2-furyl)methylthio]-ethylamin (2,14 g, 10,0 mmol) i 25 ml tør methanol sættes dråbevis i løbet af 35 minutter til en godt omrørt suspension af 3,4-dimethoxy-

-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid (1,78 g, 10,0 mmol) i 180 ml tør methanol, som var blevet afkølet til 1⁰ i et is-vandbad. Efter 15 minutter ved 0⁰ fremkom en methanol-opløsning af titelforbindelsen. En TLC (silica(CH₂Cl₂:CH₃OH (9:1)) gav R_f = 0,48.

05 En 2,0 ml aliquot af opløsningen gjordes sur med 6,0N HCl og indampedes under reduceret tryk uden opvarmning til dannelse af titelforbindelsen som hydrochloridsaltet. NMR-spektret (100 MHz) i D₂O gav følgende resonanser δ: 6,45 (d, 1H), 6,19 (d, 1H), 4,14 (s, 2H), 4,0 (s, 3H), 3,64 (s, 2H), 3,37 (t, 2H), 2,65 (s, 6H),
10 2,61 (t, 2H).

B. 3-{2-[(5-dimethylaminomethyl-2-furyl)methylthio]ethyl-amino}-4-hydroxy-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid

Til den methanoliske opløsning af produktet ifølge trin A, afkølet til 0⁰ i et is-vandbad, sættes en opløsning af natriumhydroxid-pellets (2,10 g, 52,5 mmol) i 25 ml tør methanol. Efter omrøring ved 0⁰ i 2 timer og ved omgivelsernes temperatur i 68 timer neutraliseres reaktionsblandingen med 8,75 ml (52,5 mmol) vandig 6,0N HCl og indampedes under formindsket tryk efter 10 minutters omrøring.
20 Remanensen krystalliseredes under 95% EtOH til dannelse af det rå produkt, som opløstes i methanol, filtreredes til fjernelse af natriumchlorid, anbragtes på 60 g silicagel og kromatograferedes under anvendelse af en gradienteluering af methylenchlorid-methanol. De relevante fraktioner forenedes og indampedes under reduceret tryk
25 til dannelse af 3,19 g af produktet. Omkrystallisation fra vandig methanol gav titelforbindelsen, smp. 109-122⁰.

Analyse beregnet for C₁₂H₁₈N₄O₄S₂:

C: 41,61, H: 5,24, N: 16,17, S: 18,51,

Fundet (korrigeret for 1,15% H₂O):

30 C: 41,59, H: 5,32, N: 16,33, S: 18,81.

Eksempel 183-{2-[(5-dimethylaminomethyl-2-furyl)methylthio]ethylamino}-4-methylamino-1,2,5-thiadiazol-1-oxid

- 05 A. 3-{2-[(5-dimethylaminomethyl-2-furyl)methylthio]ethylamino}-4-methoxy-1,2,5-thiadiazol-1-oxid

En opløsning af 2-[(5-dimethylaminomethyl-2-furyl)methylthio]-ethylamin (3,30 g, 15,4 mmol) i 25 ml methanol sættes dråbevis i løbet af 14 minutter til en godt omrørt suspension af 3,4-dimethoxy-1,2,5-thiadiazol-1-oxid (2,50 g, 15,4 mmol) (fremstillet i henhold til den i eksempel 4, trin A, beskrevne fremgangsmåde), der var afkølet til 12-15⁰ i et is-vandbad. Opløsningen omrørtes ved omgivelsernes temperatur i 1,5 time til dannelse af en methanolisk opløsning af titelforbindelsen.

- 15 B. 3-{2-[(5-dimethylaminomethyl-2-furyl)methylthio]ethylamino}-4-methylamino-1,2,5-thiadiazol-1-oxid

Til den methanoliske opløsning af produktet ifølge trin A, der var afkølet til 5⁰ i et is-vand bad sættes vandfri methylamin i 8 minutter. Reaktionsblandingen omrørtes ved omgivelsernes temperatur i 17 timer, derefter inddampedes under reduceret tryk til dannelse af produktet som en gul olie, der anbragtes på 55 g silicagel og kromatograferedes under anvendelse af en gradienteluering af methylenchlorid-methanol. Den relevante fraktion inddampedes, opløstes i methanol og fortyndedes med diethylether til dannelse af titelforbindelsen (2,32 g) som et faststof, der tørredes i vakuum ved omgivelsernes temperatur over P₂O₅ i 3 timer, smp. 86-92⁰.

Analyse beregnet for C₁₃H₂₁N₅O₂S₂:

C: 45,46, H: 6,16, N: 20,39, S: 18,67,

Fundet: C: 45,24, H: 6,24, N: 20,41, S: 18,90.

Eksempel 193-allylamino-4-{2-[(5-dimethylaminomethyl-2-furyl)methylthio]ethylamino}-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid

35 Til en partiel suspension af 3,4-dimethoxy-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid (2,08 g, 11,7 mmol) i 200 ml methanol, der var blevet afkølet til 0⁰ i et is-vandbad, sættes dråbevis i løbet af en periode på 45 minutter en opløsning af 2-[(5-dimethylaminomethyl-2-furyl)me-

thylthio]ethylamin i 30 ml methanol. Da tilsætningen var tilendebragt, tilsattes 10,5 ml allylamin, og opløsningen omrørtes ved omgivelsernes temperatur i 18 timer. Reaktionsblandingen anbragtes på 120 g silicagel og kromatograferedes under anvendelse af en gradienteluering af methylenchlorid-methanol. De relevante fraktioner forenedes, inddampedes under reduceret tryk, og remanensen krystalliseredes med isopropylalkohol til dannelse af titelforbindelsen, smp. 83-86⁰. NMR-spektret (100 MHz) i d₆ dimethylsulfoxid viste tilstedeværelsen af ca. 0,9 mol isopropylalkohol.

10 Analyse beregnet for C₁₅H₂₃N₅O₃S₂·0,9C₃H₈O:

C: 48,36, H: 6,92, N: 15,93, S: 14,59,

Fundet: C: 48,46, H: 6,96, N: 16,13, S: 14,58.

Eksempel 20

15 3-methylamino-4-{2-[(5-methylaminomethyl-2-furyl)methylthio]ethylamino}-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid og 3,4-bis-{2-[(5-methylaminomethyl-2-furyl)methylthio]ethylamino}-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid

A. 3-methylamino-4-{2-[(5-methylaminomethyl-2-furyl)methylthio]ethylamino}-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid

20 Til en partiel suspension af 3,4-dimethoxy-1,2,5-thiadiazol (1,89 g, 10,5 mmol) i 210 ml methanol, der var afkølet til 8⁰, sattes på én gang en opløsning af 2-[(5-methylaminomethyl-2-furyl)methylthio]ethylamin (0,7 g, 3,51 mmol) (fremstillet i henhold til den i belgisk patentskrift nr. 857,388 beskrevne fremgangsmåde) i 21 ml methanol. Blandingen omrørtes i 15 minutter og afkøledes til 1⁰ i et is-vandbad, og derpå bobledes vandfri methylamin til opløsningen i 6 minutter. Efter omrøring i 15 minutter inddampedes reaktionsblandingen under reduceret tryk, og remanensen anbragtes på 110 g silicagel under anvendelse af en gradienteluering fra acetonitril til acetonitril-methanol-iseddikesyre (50:50:0,5). De relevante fraktioner indeholdende den første elueringskomponent med R_f = 0,50 (TLC-silica/CH₃CN:CH₃OH:CH₃COOH (50:50:1)) forenedes og inddampedes under reduceret tryk til dannelse af titelforbindelsen som et skum, smp. 50-56⁰.

35 NMR-spektret (100 MHz) i d₆ dimethylsulfoxid gav følgende resonanser δ: 6,20 (m, 2H), 3,80 (s, 2H), 3,62 (s, 2H), 3,50 (t, 2H), 2,90 (s, 3H), 2,70 (t, 2H), 2,28 (s, 3H); det viste også tilstedeværelsen af ca. 0,2 mol methanol.

Analyse beregnet for $C_{12}H_{19}N_5O_3S_2 \cdot 0,2 CH_3OH$:

C: 41,65, H: 5,65, N: 19,96, S: 18,28,

Fundet (korrigeret for 1,42% H_2O):

C: 41,98, H: 5,69, N: 19,54, S: 18,54.

05

B. 3,4-bis-{2-[(5-methylaminomethyl-2-furyl)methylthio]ethyl-
amino}-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid

De fraktioner, der indeholdt den langsommere elueringskomponent fra kromatografien ifølge trin A med $R_f = 0,07$ (TLC-silica/-
10 $CH_3CN:CH_3OH:CH_3COOH$ (50:50:1)) forenedes, inddampedes, og remanensen deltes mellem 2,5N NaOH og ethylacetat. Den vandige fase og det forenede organiske lag tørredes og inddampedes under reduceret tryk til dannelsen af titelforbindelsen som en olie.

NMR-spektret (100 MHz) i d_6 dimethylsulfoxid gav følgende resonanser δ : 6,22 (m, 4H), 3,82 (s, 4H), 3,65 (s, 4H), 3,50 (t, 4H),
15 2,72 (t, 4H), 2,30 (s, 6H).

Eksempel 21

20 3-{4-(5-dimethylaminomethyl-2-furyl)butylamino}-4-methylamino-
-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid

En opløsning af 4-(5-dimethylaminomethyl-2-furyl)butylamin (1,5 g, 7,64 mmol) (fremstillet i henhold til den i U.S.A. patentskrift nr. 4.128.658 beskrevne fremgangsmåde) i 40 ml tør methanol sættes
25 dråbevis i løbet af en periode på 45 minutter til en omrørt opløsning af 3,4-dimethoxy-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid (1,36, 7,64 mmol) i 200 ml tør methanol, der var blevet afkølet til 3° i et is-vandbad. Efter 15 minutter ved 3° bobledes vandfri methylamin til den afkølede opløsning i 10 minutter. Reaktionsblandingen inddampedes under reduceret tryk, og remanensen anbragtes på 60 g silicagel og kromato-
30 graferedes under anvendelse af en gradienteluering af acetonitril-methanol. De relevante fraktioner forenedes til dannelsen af 2,16 g af produktet. Omkrystallisation fra acetonitril gav titelforbindelsen, smp. $152-153^\circ$.

Analyse beregnet for $C_{14}H_{23}N_5O_3S$:

35 C: 49,25, H: 6,79, N: 20,51, S: 9,39,

Fundet: C: 49,41, H: 6,87, N: 20,61, S: 9,28.

Eksempel 22

3-{2-[(5-dimethylaminomethyl-2-furyl)methoxy]ethylamino}-4-methylamino-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid

05 Når en methanolisk suspension af 3,4-dimethoxy-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid omsættes med én ækvivalent 2-[(5-dimethylaminomethyl-2-furyl)methoxy]ethylamin [fremstillet i henhold til U.S.A. patentskrift 4.128.658] og derpå med overskydende methylamin, fremstilles titelforbindelsen derved.

10 Eksempel 23

3-{2-[(5-dimethylaminomethyl-2-furyl)methylthio]ethylamino}-4-ethylamino-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid

15 Omsætning af en methanolisk suspension af 3,4-dimethoxy-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid med én ækvivalent ethylamin og behandling af det resulterende 3-methoxy-4-ethylamino-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid med én ækvivalent 2-[(5-dimethylaminomethyl-2-furyl)methylthio]ethylamin giver som udbytte titelforbindelsen, som er identisk med produktet fremstillet i eksempel 12.

20 Eksempel 24

3-{2-[(5-dimethylaminomethyl-2-furyl)methylthio]ethylamino}-4-methylamino-1,2,5-thiadiazol-1-oxid

25 Omsætning af en methanolisk opløsning af 3,4-dimethoxy-1,2,5-thiadiazol-1-oxid [fremstillet i eksempel 4, trin A] med én ækvivalent methylamin og behandling af det resulterende 3-methoxy-4-methylamino-1,2,5-thiadiazol-1-oxid med én ækvivalent 2-[(5-dimethylaminomethyl-2-furyl)methylthio]ethylamin giver som udbytte titelforbindelsen, som er identisk med produktet fremstillet i eksempel 18.

30

Eksempel 25

3-{2-[(5-dimethylaminomethyl-2-furyl)methylthio]ethylamino}-4-methylamino-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid

35 A. 3-methylamino-4-(2-mercaptoethyl)-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid

En opløsning af 2-aminoethanthiol (fra hydrochloridet 1,91 g, 16,8 mmol) i 20 ml methanol sættes dråbevis i løbet af en periode på

15 minutter til en godt omrørt suspension af 3,4-dimethoxy-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid (3,0 g, 16,8 mmol) i 250 ml methanol, der var blevet afkølet til 1° i et is-vandbad. Efter 10 minutter ved 2-4° bobledes methylamin til den afkølede opløsning i 6 minutter, og omrøring fortsattes i yderligere 30 minutter ved omgivelsernes temperatur.

Reaktionsblandingen inddampedes under formindsket tryk, og remanensen anbragtes på 45 g silicagel og kromatograferedes under anvendelse af en gradienteluering af methylenchlorid-methanol. De relevante fraktioner forenedes og inddampedes, og produktet (2,43 g) krystalliseredes fra absolut ethanol. Omkrystallisation fra absolut ethanol gav titelforbindelsen, smp. 259-260° (dek.).

Analyse beregnet for C₅H₁₀N₄O₂S₂:

C: 27,03, H: 4,54, N: 25,20,

Fundet: C: 27,13, H: 4,55, N: 24,86.

B. 3-{2-[(5-dimethylaminomethyl-2-furyl)methylthio]ethylamino}-4-methylamino-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid

En blanding indeholdende 3-methylamino-4-(2-mercaptoethyl-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid (1,0 g, 4,5 mmol) (fremstillet i trin A) og 5-dimethylaminomethyl-2-furanmethanol (0,82 g, 4,5 mmol) (fremstillet i henhold til den i J. Chem. Soc., 4728 (1958) beskrevne fremgangsmåde) i 20 ml koncentreret saltsyre omrørtes i et is-vandbad i 2 timer og henstod derefter ved 0° i 64 timer. Reaktionsblandingen omrørtes ved omgivelsernes temperatur under reduceret tryk, og remanensen deltes mellem vand og methylenchlorid. Den vandige fase gjordes basisk med natriumbicarbonat og ekstraheredes med methylenchlorid. Den forenede organiske fase vaskedes med mættet saltvandsopløsning, tørredes og inddampedes under reduceret tryk. Remanensen anbragtes på 25 g silicagel og kromatograferedes under anvendelse af en gradienteluering af methylenchlorid-methanol. Den relevante fraktion inddampedes, og produktet krystalliseredes fra methanol. Omkrystallisation fra methanol gav titelforbindelsen, smp. 92-96°.

Eksempel 26

3-{2-[(5-dimethylaminomethyl-2-furyl)methylthio]ethylamino}-4-methylamino-1,2,5-thiadiazol-1-oxid

A. 3-methylamino-4-(2-mercaptoethyl)-1,2,5-thiadiazol-1-oxid

En opløsning af 2-aminoethanthiol (fra hydrochloridet, 2,04 g, 18,0 mmol) i 25 ml methanol sættes dråbevis i løbet af en periode på 30 minutter til en godt omrørt suspension af 3,4-dimethoxy-1,2,5-thiadiazol-1-dioxid (2,92 g, 18,0 mmol) (fremstillet ifølge eksempel 4, trin A) i 150 ml methanol, der var blevet afkølet til 3° i et is-vandbad. Efter 10 minutter bobledes vandfri methylamin til opløsningen i 6 minutter, og omrøring fortsattes ved omgivelsernes temperatur i yderligere 20 minutter. Reaktionsblandingen inddampedes under reduceret tryk, og remanensen anbragtes på 45 g silicagel og kromatograferedes under anvendelse af en gradienteluering af methylenchlorid-methanol. De relevante fraktioner forenedes og inddampedes til dannelse af 2,74 g af produktet. Omkrystallisation fra methanol og derpå 95% ethanol gav titelforbindelsen, smp. 191-193°.

B. 3-{2-[(5-dimethylaminomethyl-2-furyl)methylthio]ethylamino}-4-methylamino-1,2,5-thiadiazol-1-oxid

Når 3-methylamino-4-(2-mercaptoethyl)-1,2,5-thiadiazol-1-oxid (fremstillet i trin A) behandles med ca. 1 ækvivalent 5-dimethylaminomethyl-2-furanmethanol i koncentreret saltsyre i henhold til den i eksempel 25, trin B beskrevne fremgangsmåde fås titelforbindelsen; identisk med produktet ifølge eksempel 18.

25 Eksempel 27

3-{3-[(5-dimethylaminomethyl-2-furyl)methylthio]propylamino}-4-ethylamino-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid

Når 1-phthalimido-3-[(5-dimethylaminomethyl-2-furyl)methylthio]propan [fremstillet i henhold til den i belgisk patentskrift 857.388 beskrevne fremgangsmåde] behandles med hydrazin, og den resulterende substituerede propylamin omsættes i overensstemmelse med den almene fremgangsmåde ifølge eksempel 12, fremstilles titelproduktet derved.

35 Eksempel 28

3-{2-[(5-dimethylaminomethyl-2-furyl)methylthio]ethylamino}-4-dimethylamino-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid

Til en afkølet (6°) partiel suspension af 3,4-dimethoxy-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid (2,08 g, 11,7 mmol) i 200 ml methanol sættes dråbevis i løbet af en periode på 45 minutter en opløsning af 2-[(5-dimethylaminomethyl-2-furyl)methylthio]ethylamin (2,5 g, 11,7 mmol) i 50 ml methanol. Da tilsætningen var tilendebragt, bobledes vandfri dimethylamin til opløsningen i 10 minutter, medens temperaturen holdtes på 6°. Efter omrøring ved omgivelsernes temperatur i 18 timer inddampedes reaktionsblandingen under reduceret tryk, og remanensen anbragtes på 200 g silicagel og kromatograferedes under anvendelse af en gradienteluering af methylenchlorid-methanol. De relevante fraktioner forenedes og indampedes, og remanensen omkromatograferedes på 75 g aluminiumoxid under anvendelse af en gradienteluering af methylenchlorid-methanol. De relevante fraktioner forenedes og indampedes under reduceret tryk til dannelse af titelforbindelsen, smp. 139-142°.

Analyse beregnet for $C_{19}H_{24}N_5O_3S_2$:

C: 44,90, H: 6,46, N: 18,70, S: 17,12,

Fundet (korrigeret for 0,51% H_2O):

C: 44,77, H: 6,25, N: 18,89, S: 17,42.

Eksempel 29

Den almene fremgangsmåde ifølge eksempel 28 gentoges, bortset at den deri anvendte dimethylamin erstattes af henholdsvis thiomorpholin,

piperazin,

N-acetylpiperazin,

N-methylpiperazin,

hexamethylenimin, og

homopiperazin,

hvorved der fremstilledes henholdsvis

3-{2-[(5-dimethylaminomethyl-2-furyl)methylthio]ethylamino}-4-(4-thiomorpholinyl)-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid,

3-{2-[(5-dimethylaminomethyl-2-furyl)methylthio]ethylamino}-4-(1-piperazinyl)-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid,

3-{2-[(5-dimethylaminomethyl-2-furyl)methylthio]ethylamino}-4-(4-acetyl-1-piperazinyl)-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid,

3-{2-[(5-dimethylaminomethyl-2-furyl)methylthio]ethylamino}-4-(4-methyl-1-piperazinyl)-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid,

3-{2-[(5-dimethylaminomethyl-2-furyl)methylthio]ethylamino}-4-(1-hexamethylenimino)-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid, og

3-{2-[(5-dimethylaminomethyl-2-furyl)methylthio]ethylamino}-4-(1-homopiperaziny)-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid.

05

Eksempel 30

Den almene fremgangsmåde ifølge eksempel 13 gentoges, bortset fra at den deri anvendte 2-propynylamin erstattedes af en ækvimolær mængde af henholdsvis

10

cyclobutylamin,

aminomethylcyclobutan,

ethanolamin,

2-methylthioethylamin,

2,2,2-trifluorethylamin,

15

2-fluorethylamin,

ethylendiamin,

2-methylaminoethylamin,

2-dimethylaminoethylamin,

1,1-dimethylhydrazin,

20

cyanamid,

3-aminopropionitril,

guanidin og

methylguanidin,

hvorved der fremstilledes

25

3-(cyclobutylamino)-4-{2-[(5-dimethylaminomethyl-2-furyl)methylthio]ethylamino}-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid,

3-[(cyclobutyl)methylamino]-4-{2-[(5-dimethylaminomethyl-2-furyl)methylthio]ethylamino}-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid,

30

3-{2-[(5-dimethylaminomethyl-2-furyl)methylthio]ethylamino}-4-(2-hydroxyethylamino)-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid,

3-{2-[(5-dimethylaminomethyl-2-furyl)methylthio]ethylamino}-4-(2-methylthioethylamino)-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid,

3-{2-[(5-dimethylaminomethyl-2-furyl)methylthio]ethylamino}-4-(2,2,2-trifluorethylamino)-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid,

35

3-{2-[(5-dimethylaminomethyl-2-furyl)methylthio]ethylamino}-4-(2-fluorethylamino)-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid,

3-(2-aminoethylamino)-4-{2-[(5-dimethylaminomethyl-2-furyl)methylthio]ethylamino}-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid,

- 3-{2-[(5-dimethylaminomethyl-2-furyl)methylthio]ethylamino}-4-(2-methylaminoethylamino)-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid,
 3-{2-[(5-dimethylaminomethyl-2-furyl)methylthio]ethylamino}-4-(2-dimethylaminoethylamino)-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid,
 05 3-{2-[(5-dimethylaminomethyl-2-furyl)methylthio]ethylamino}-4-(2,2-dimethylhydrazino)-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid,
 3-cyanoamino-4-{2-[(5-dimethylaminomethyl-2-furyl)methylthio]ethylamino}-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid,
 3-(3-cyanopropylamino-4-{2-[(5-dimethylaminomethyl-2-furyl)methylthio]ethylamino}-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid,
 10 3-{2-[(5-dimethylaminomethyl-2-furyl)methylthio]ethylamino}-4-guanidino-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid,
 3-{2-[(5-dimethylaminomethyl-2-furyl)methylthio]ethylamino}-4-(N'-methyl)guanidino-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid.

15

Eksempel 313-{2-[(2-guanidinothiazol-4-yl)methylthio]ethylamino}-4-methylamino-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid

- En opløsning af 2-[(2-guanidinothiazol-4-yl)methylthio]ethylamin
 20 (fra dihydrochloridet, 4,27 g, 14,0 mmol) i 30 ml methanol sættes til en godt omrørt suspension af 3,4-dimethoxy-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid (2,50 g, 14,0 mmol) i 250 ml methanol ved 10⁰. Efter 15 minutter ved 10⁰ afkøledes opløsningen til 1⁰ i et kølebad, og vandfri methylamin bobledes til opløsningen i 10 minutter. Reaktionsblandingen
 25 indampedes under reduceret tryk, og remanensen anbragtes på 60 g silicagel og kromatograferedes under anvendelse af en gradienteluering af methylenchlorid-methanol. Den relevante fraktion indeholdende 4,53 g af produktet anbragtes på 80 g aluminiumoxid og omkromatograferedes under anvendelse af en gradienteluering af ethylacetat-methanol. De relevante fraktioner forenedes og indampedes til dannelsen af et skum, som krystalliserede fra methanol til dannelsen (2,38 g) af titelforbindelsen, smp. 196-198⁰ (dek.).

30

Analyse beregnet for C₁₀H₁₆N₈O₂S₃:

C: 31,90, H: 4,28, N: 29,77, S: 25,55

35

Fundet:

C: 31,85, H: 4,24, N: 29,79, S: 25,45.

Eksempel 323-{2-[(2-guanidinothiazol-4-yl)methylthio]ethylamino}-4-(2-propynyl)-amino-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid

En opløsning af 2-[(2-guanidinothiazol-4-yl)methylthio]ethylamin
 05 (fra dihydrochloridet, 3,42 g, 11,2 mmol) i 25 ml methanol sættes til
 en godt omrørt kold (8⁰) suspension af 3,4-dimethoxy-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid (2,0 g, 11,2 mmol) i 200 ml methanol. Efter 15 minutter ved 8-10⁰ afkøledes opløsningen til 1⁰ i et isbad, og en opløsning af 6,0 ml 2-propynylamin i 15 ml methanol tilsættes. Isbadet
 10 fjernes, og omrøring fortsættes i 15 minutter. Reaktionsblandingen indampes under reduceret tryk, og remanensen anbragtes på 50 g silicagel og kromatograferedes under anvendelse af en gradienteluering af methylenchlorid-methanol. To af fraktionerne gav krystal-linsk produkt (1,74 g) fra methanol. Produktet opløstes i varm methanol, filtreredes gennem "Celite", afkøledes og filtreredes til dan-
 15 nelse af titelforbindelsen, smp. 176-178⁰.

Analyse beregnet for C₁₂H₁₆N₈O₂S₃:

C: 35,99, H: 4,03, N: 27,98, S: 24,02,

Fundet: C: 35,82, H: 4,12, N: 28,41, S: 24,28.

20

Eksempel 333-{2-[(2-dimethylaminomethyl-4-thiazolyl)methylthio]ethylamino}-4-methylamino-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxidA. N-carbophenoxy-N-methylaminoacetonitril

25 Til en suspension af methylaminoacetonitril,hydrochlorid (100 g, 0,94 mol) i 1 liter methylenchlorid (afkølet i et is-vandbad) sættes triethylamin (260 ml, 1,88 mol) og en opløsning af phenylchlorformiat (155,0 g, 0,99 mol) i 500 ml methylenchlorid. Reaktionsblandingen opvarmedes ved tilbagesvalingstemperatur i 18 timer, indampes derpå under reduceret tryk til dannelse af et semi-faststof,
 30 som tritureredes med 1 liter diethylether og filtreredes. Filtratet indampes under reduceret tryk, og den tilbageblevne olie vakuumdestilleredes til dannelse af titelforbindelsen (123 g) kp. 111-113⁰/0,25 mm Hg; NMR-spektret (60 MHz) i CDCl₃ gav følgende
 35 resonanser δ: 7,23 (m, 5H), 4,30 (s, 2H), 3,13 (s, 3H).

B. (N-carbophenoxy-N-methylamino)thioacetamid

En opløsning af N-carbophenoxy-N-methylaminoacetonitril (131,0 g, 0,69 mol) (fremstillet i trin A) og thioacetamid (57,1 g, 0,71 mol) i 917 ml tør DMF behandles med HCl-gas, indtil en exo-
 05 term reaktion fandt sted, hvorefter der opvarmedes på et dampbad i 20 minutter. Reaktionsblandingen inddampedes partielt under reduceret tryk til fjernelse af noget af opløsningsmidlet, hvorefter den gjordes basisk med mættet vandig NaHCO₃-opløsning og deltes mellem ether og vand. Den vandige fase ekstraheredes med ether, og
 10 den forenede etherfase vaskedes med vand, mættet vandig NaCl-opløsning og tørredes. Filtrering og inddampning af opløsningsmidlet gav en olie, som tritureredes med methylcyclohexan til dannelse af produktet som et faststof. Omkrystallisation fra isopropylalkohol gav titelforbindelsen, smp. 101-103°.

15 Analyse beregnet for C₁₀H₁₂N₂O₂S:

C: 53,55, H: 5,40, N: 12,49, S: 14,30,

Fundet: C: 53,65, H: 5,51, N: 12,69, S: 14,41.

20 C. 4-chlormethyl-2-(N-carbophenoxy-N-methylamino)methylthiazol

Til en afkølet opløsning af (N-carbophenoxy-N-methylamino)thioacetamid (1,0 g, 4,46 mmol) og tør pyridin (0,36 ml, 4,46 mmol) i 6 ml absolut ethanol sættes en opløsning af 1,3-dichlorpropanon (0,57 g, 4,49 mmol) i 3 ml absolut ethanol. Blandingen opvarmedes ved
 25 tilbagesvalingstemperatur i 1,5 timer, inddampedes derpå under reduceret tryk, og olieremanensen deltes mellem ether og vand. Det vandige lag ekstraheredes med ether, og den forenede etherfase vaskedes med vand, mættet vandig natriumchloridopløsning og tørredes. Filtrering og inddampning gav 1,02 g af titelforbindelsen som
 30 en viskos olie: TLC (silica/CH₂Cl₂:CH₃CN (85:15)) gav R_f = 0,82. NMR-spektret (60 MHz) i CDCl₃ gav følgende resonanser δ: 7,16 (m, 6H), 4,77 (bred s, 2H), 4,60 (s, 2H), 3,07 (bred s, 3H).

35 D. 2-{[2-(N-carbophenoxy-N-methylamino)methyl-4-thiazolyl]methylthio}ethylamin

Til en opløsning af natriummethoxid (26,1 g, 0,48 mol) i 290 ml absolut ethanol ved 0° under nitrogenatmosfære sættes cysteamin,hy-

drochlorid (27,6 g, 0,24 mol) og yderligere 218 ml absolut ethanol. Efter omrøring ved 0° i 1 time tilsættes en opløsning af 4-chlormethyl-2-(N-carbophenoxy-N-methylamino)methylthiazol (72,5 g, 0,24 mol) i 218 ml absolut ethanol i løbet af en periode på 15 minutter.

05 Reaktionsblandingen omrørtes ved omgivelsernes temperatur i 18 timer, filtreredes og inddampedes under reduceret tryk til dannelse af en olie, som deltes mellem methylenchlorid og vand. Den vandige fase ekstraheredes med methylenchlorid, og den forenede organiske fase vaskedes med vand, tørredes, filtreredes og inddampedes under
10 reduceret tryk til dannelse af produktet (68,5 g) som en olie, som behandledes med fumarsyre (23,6 g) i n-propanol til dannelse af saltet (47,0 g). Omkrystallisation fra absolut ethanol gav titelforbindelsen som fumaratsaltet, smp. 145-146°.

Analyse beregnet for $C_{15}H_{19}N_3O_2S_2 \cdot C_4H_4O_4$:

15 C: 50,31, H: 5,11, N: 9,27, S: 14,14,

Fundet: C: 50,02, H: 5,16, N: 9,47, S: 14,22.

E. 2-[(2-dimethylaminomethyl-4-thiazolyl)methylthio]ethylamin

Til en opløsning af 2-{[2-(N-carbophenoxy-N-methylamino)methyl-4-thiazolyl]methylthio}ethylamin (0,50 g, 1,48 mmol) (fremstillet i trin D) i 10 ml tør tetrahydrofuran under nitrogenatmosfære sættes
20 lithialuminiumhydrid (0,17 g, 4,48 mmol), og blandingen opvarmedes ved tilbagesvalingstemperatur i 0,5 timer. Yderligere 10 ml tetrahydrofuran tilsættes, og opvarmning fortsættes i 3 timer. Reaktions-
25 blandingen behandledes med 0,17 ml H₂O, 0,17 ml 15% vandig NaOH og 0,51 ml H₂O og filtreredes gennem "Celite" og tørredes. Filtratet filtreredes og inddampedes under reduceret tryk til dannelse af en olie, som opløstes i absolut ethanol, fortyndedes med diethylether og gjordes sur med tør HCl. Det hydrokscopiske hydrochloridsalt af
30 titelforbindelsen opsamledes og deltes mellem vandig 2,51N NaOH og methylenchlorid. Den organiske fase vaskedes med vand, tørredes og filtreredes. Filtratet inddampedes under reduceret tryk til dannelse af den frie base af titelforbindelsen som en olie (0,22 g, 0,95 mmol), som forenedes med vandfri oxalsyre (0,24 g, 1,90 mmol) i 30
35 ml varm acetonitril. Blandingens inddampedes fra varm absolut ethanol til dannelse af titelforbindelsen, bis-oxalatet, smp. 168-171°.

Analyse beregnet for $C_9H_{17}N_3O_4S_2 \cdot 2C_2H_2O_4$:

C: 37,95, H: 5,15, N: 10,21, S: 15,59,

Fundet: C: 37,95, H: 5,04, N: 9,81, S: 15,27.

- 05 F. 3-{2-[(2-dimethylaminomethyl-4-thiazolyl)methylthio]ethylamino}-4-methylamino-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid

Til en afkølet (6°) suspension af 3,4-dimethoxy-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid (0,74 g, 4,17 mmol) i 80 ml methanol sættes dråbevis i løbet af en periode på 45 minutter en opløsning af 2-[(2-dimethylaminomethyl-4-thiazolyl)methylthio]ethylamin (0,96 g, 4,17 mmol) (fremstillet i trin E) til dannelse af 3-{2-[(2-dimethylaminomethyl-4-thiazolyl)methylthio]ethylamino}-4-methoxy-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid, $R_f = 0,64$ (silica/ CH_2Cl_2 : CH_3OH (9:1)). Temperaturen holdtes på 6° , og vandfri methylamin bobledes til opløsningen i 8 minutter. Reaktionsblandingen inddampedes under reduceret tryk, og remanensen anbragtes på 80 g silicagel og kromatograferedes under anvendelse af en gradienteluering af methylenchlorid-methanol. De relevante fraktioner forenedes, og remanensen omkromatograferedes på 25 g aluminiumoxid under anvendelse af en gradienteluering af methylenchlorid-methanol til dannelse af 0,52 g af produktet. Omkrystallisation fra isopropylalkohol/ether gav titelforbindelsen, smp. $144-148^{\circ}$ (skummende).

Analyse beregnet for $C_{12}H_{20}N_6O_2S_3$:

C: 38,28, H: 5,35, N: 22,32, S: 25,55,

25 Fundet: C: 37,89, H: 5,43, N: 22,19, S: 25,40.

Eksempel 34

3-{2-[(2-dimethylaminomethyl-4-thiazolyl)methylthio]ethylamino}-4-methylamino-1,2,5-thiadiazol-1-oxid

- 30 A. N-carbethoxy-N-methylaminoacetonitril

Triethylamin (5,2 ml, 37,6 mmol) sættes til en suspension af methylaminoacetonitril,hydrochlorid (2,0 g, 18,8 mmol) i 20 ml methylenchlorid. Den resulterende suspension afkøledes i et isbad, og en opløsning af ethylchlorformiat (2,14 g, 19,8 mmol) i 10 ml methylenchlorid tilsættes i løbet af en periode på 0,5 timer, og blandingen opvarmedes derpå ved tilbagesvalingstemperatur i 18 timer. Reaktionsblandingen inddampedes under reduceret tryk til dannelse af en

halvfast remanens, som tritureredes med diethylether og filtreredes, og filtratet inddampedes under reduceret tryk til dannelse af titelforbindelsen som en olie (2,2 g), kp. 96-98⁰/5,2 mm Hg.

05 B. (N-carbethoxy-N-methylamino)thioacetamid

En opløsning af N-carbethoxy-N-methylaminoacetonitril (9,8 g, 6,9 mmol) (fremstillet i trin A) og thioacetamid (10,35 g, 13,8 mmol) i 175 ml tør DMF behandledes med hydrogenchloridgas, indtil en kraftig exoterm reaktion fandt sted, hvorefter der opvarmedes på et dampbad i 15 minutter. Reaktionsblandingen gjordes basisk med mættet NaHCO₃-opløsning, ekstraheredes derpå med ether, vaskedes med vand og tørredes. Den etheriske fase inddampedes under reduceret tryk til dannelse af en fast remanens, som opløstes i methylenchlorid og vaskedes med vand. Den organiske fase tørredes, filtreredes og inddampedes under reduceret tryk til dannelse af produktet (2,5 g). Omkrystallisation fra ethylacetat-hexan gav titelforbindelsen, smp. 91-93⁰.

Analyse beregnet for C₆H₁₂N₂O₂S:

C: 40,89, H: 6,87, N: 15,96, S: 18,92,

20 Fundet: C: 40,73, H: 6,85, N: 16,13, S: 18,86.

C. 2-(N-carbethoxy-N-methylamino)methyl-4-carbethoxythiazol

Til en opløsning af (N-carbethoxy-N-methylamino)thioacetamid (30,7 g, 0,17 mol) (fremstillet i trin B) i 180 ml absolut ethanol sættes en opløsning af ethylbrompyruvat (25,0 ml, 0,20 mol) i 130 ml absolut ethanol. Reaktionsblandingen opvarmedes ved tilbagesvalings-temperatur i 17 timer og inddampedes dernæst under reduceret tryk, og remanensen deltes mellem ether og vand. Det organiske lag vaskedes med vand og mættet natriumchloridopløsning, tørredes, filtreredes og inddampedes under reduceret tryk til dannelse af en olie, som anbragtes på silicagel og kromatograferedes under anvendelse af diethylether som elueringsopløsningsmidlet. De relevante fraktioner gav titelforbindelsen som en olie; TLC (silica/CH₂Cl₂:CH₃CN (85:15)) gav R_f = 0,50. NMR-spektret (60 MHz) i d₆ dimethylsulf-oxid gav følgende resonanser δ: 8,49 (s, 1H), 4,79 (s, 2H), 4,23 (m, 4H), 3,00 (s, 3H), 1,30 (q, 6H).

D. 2-dimethylaminomethyl-4-hydroxymethylthiazol

Til en afkølet suspension af lithiualuminiumhydrid (8,4 g, 0,22 mol) i 80 ml tør tetrahydrofuran sættes en opløsning af 2-(N-carbethoxy-N-methylamino)methyl-4-carbethoxythiazol (20,0 g, 0,07 mol) (fremstillet i trin C) i 160 ml tør tetrahydrofuran i løbet af en periode på 1 time. Reaktionsblandingen opvarmedes ved tilbagesvalingstemperatur i 8 timer, afkøledes derpå og sønderdeltes med Na₂SO₄ og 40% vandig kaliumhydroxid. Blandingen filtreredes, tørredes og indampedes under reduceret tryk til dannelse af 4,2 g af titelforbindelsen som en olie; TLC (aluminiumoxid/CH₃CN) gav R_f = 0,45. NMR-spektret (60 MHz) i CDCl₃ gav følgende resonanser δ: 7,17 (s, 1H), 4,73 (d, 2H), 3,43 (s, 2H), 3,35 (s, 6H).

E. 2-[(2-dimethylaminomethyl-4-thiazolyl)methylthio]ethylamin

Når 2-dimethylaminomethyl-4-hydroxymethylthiazol (fremstillet i trin D) omsættes med thionylchlorid, og den resulterende 2-dimethylaminomethyl-4-chlormethylthiazol omsættes med en ækvimolær mængde cysteamin,hydrochlorid og to ækvivalenter base i henhold til den almene fremgangsmåde beskrevet i eksempel 33, trin D, fremstilledes titelforbindelsen derved.

F. 3-{2-[(2-dimethylaminomethyl-4-thiazolyl)methylthio]ethylamino}-4-methylamino-1,2,5-thiadiazol-1-oxid

Når en methanolsuspension af 3,4-dimethoxy-1,2,5-thiadiazol-1-oxid (fremstillet ifølge eksempel 4, trin A) omsættes med en ækvimolær mængde 2-[(2-dimethylaminomethyl-4-thiazolyl)methylthio]ethylamin (fremstillet ifølge eksempel 33, trin E), og den resulterende 3-{2-[(2-dimethylaminomethyl-4-thiazolyl)methylthio]ethylamino}-4-methoxy-1,2,5-thiadiazol-1-oxid behandlede med methylamin, fremstilledes titelforbindelsen derved.

Eksempel 353-amino-4-{2-[(2-guanidinothiazol-4-yl)methylthio]ethylamino}-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid

En opløsning af 2-[(2-guanidinothiazol-4-yl)methylthio]ethylamin (2,75 g, 11,9 mmol) (opnået ved neutralisation af 2-[(2-guanidinothiazol-4-yl)methylthio]ethylamin,dihydrochlorid (4,0 g, 13,0 mmol)

med 2,5N vandig natriumhydroxid og ekstraktion med ethylacetat) i 30 ml methanol sættes i løbet af en periode på 1 time til en godt omrørt, kold (0°) suspension af 3,4-dimethoxy-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid (2,12 g, 11,9 mmol) i 220 ml methanol. Medens temperaturen holdtes på 0° , bobledes vandfri ammoniak til opløsningen i 6 minutter, og omrøring fortsattes ved omgivelsernes temperatur i 0,5 timer. Reaktionsblandingen inddampedes under reduceret tryk, og remanensen anbragtes på 120 g silicagel og kromatograferedes under anvendelse af en gradienteluering af methylenchlorid-methanol. De relevante fraktioner forenedes og inddampedes, og remanensen omkromatograferedes på 40 g silicagel under anvendelse af en gradienteluering af methylenchlorid-methanol. De relevante fraktioner forenedes, koncentreredes under vakuum, filtreredes og tørredes under højvakuum til dannelse af titelforbindelsen, smp. $134-149^{\circ}$ (skummende); NMR-spektret (100 MHz) i d_6 dimethylsulfoxid/ D_2O /DCI gav følgende resonanser δ : 7,16 (s, 1H), 3,84 (s, 2H), 3,52 (t, 2H), 2,75 (t, 2H, samt viste tilstedeværelsen af ca. 1,2 mol methanol.

Analyse beregnet for $C_9H_{14}N_8O_2S_3 \cdot 1,2CH_3OH$:

C: 30,56, H: 4,72, N: 27,95, S: 23,99,

Fundet: C: 30,19, H: 4,32, N: 27,91, S: 24,71.

Eksempel 36

3-{2-[(2-guanidinothiazol-4-yl)methylthio]ethylamino}-4-(2-hydroxyethylamino)-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid

Til en godt omrørt suspension af 3,4-dimethoxy-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid (2,05 g, 11,5 mmol) i 200 ml tør methanol ved 3° sættes dråbevis i løbet af 30 minutter en opløsning af 2-[(2-guanidinothiazol-4-yl)methylthio]ethylamin (fra dihydrochloridet, 3,5 g, 11,5 mmol) i 40 ml tør methanol. Efter 15 minutter ved 3° tilsættes en opløsning af ethanolamin (1,03 ml, 17,3 mmol) i 10 ml methanol hurtigt dråbevis, og der omrøres i 15 minutter. Reaktionsblandingen inddampedes under reduceret tryk til dannelse af produktet som et letsmuldrende skum, der krystalliserede fra methanol. To omkrystallisation fra methanol gav titelforbindelsen, smp. = langsom harpiksdannelse startende ved 115° , sønderdeling startende ved 175° .

Analyse beregnet for $C_{11}H_{18}N_8O_3S_3$:

C: 32,50, H: 4,46, N: 27,57, S: 23,66,

Fundet (korrigeret for 3,85% H_2O):

C: 32,77, H: 4,21, N: 27,90, S: 24,39.

05

Eksempel 37

3-(2,3-dihydroxypropylamino)-4-{2-[(2-guanidinothiazol-4-yl)-methylthio]ethylamino}-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid

10

Når en methanolisk opløsning af 2-[(2-guanidinothiazol-4-yl)-methylthio]ethylamin omsættes med 3,4-dimethoxy-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid ved fremgangsmåden ifølge eksempel 31, og det resulterende 3-methoxy-4-{2-[(2-guanidinothiazol-4-yl)methylthio]ethylamino}-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid behandles med 3-amino-1,2-propandiol, fremstilles titelforbindelsen derved.

15

Eksempel 38

3-methylamino-4-{2-[(thiazol-2-yl)methylthio]ethylamino}-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid

20

Når en methanolisk opløsning af 2-[(thiazol-2-yl)methylthio]ethylamin [fremstillet i henhold til den i U.S.A. patentskrift nr. 3.950.333 beskrevne fremgangsmåde] omsættes med 3,4-dimethoxy-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid, og det resulterende 3-methoxy-4-{2-[(thiazol-2-yl)methylthio]ethylamino}-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid behandles med methylamin i henhold til den almene fremgangsmåde beskrevet i eksempel 31, fremstilles titelforbindelsen derved.

25

Eksempel 39

30

Når 2-chlormethyl-4-methylthiazol [fremstillet ved omsætning af thionylchlorid og 2-hydroxymethyl-4-methylthiazol, som selv er blevet fremstillet i henhold til fremgangsmåden beskrevet i J. Chem. Soc., (Suppl. Issue No. 1), p. 106-111 (1966) eller Acta Chem. Scand., 20, 2649 (1966)] omsættes med cystamin,hydrochlorid og ca. to ækvivalenter af en stærk base, såsom natriummethoxid, og den resulterende amin behandles med 3,4-dimethoxy-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid, fremstilles 3-methoxy-4-{2-[(4-methylthiazol-2-yl)-methylthio]ethylamino}-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid. Når sidstnævnte forbindelse omsættes med methylamin i henhold til den almene fremgangsmåde i eksempel 31, fremstilles 3-methylamino-4-{2-[(4-methylthiazol-2-yl)methylthio]ethylamino}-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid.

35

Når ovenstående fremgangsmåde gentages, bortset fra at den deri anvendte 2-chlormethyl-4-methylthiazol erstattes af en ækvimolær mængde af chlormethylthiazolerne, som er fremstillet ved omsætning af thionylchlorid med henholdsvis

- 05 2-amino-4-hydroxymethylthiazol¹,
 2-hydroxymethyl-4,5-dimethylthiazol²,
 4-hydroxymethyl-2-methylthiazol³,
 4-hydroxymethyl-2-chlorthiazol⁴,
 5-hydroxymethyl-2-methylthiazol⁵,
 10 5-hydroxymethyl-4-methylthiazol⁶,
 4-hydroxymethylthiazol⁷, og
 4-dimethylaminomethyl-2-hydroxymethylthiazol⁸,
 fremstilles derved henholdsvis
 3-{2-[(2-aminothiazol-4-yl)methylthio]ethylamino}-4-methylamino-
 15 -1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid,
 3-{2-[(4,5-dimethylthiazol-2-yl)methylthio]ethylamino}-4-methylamino-
 -1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid,
 3-{2-[(2-methylthiazol-4-yl)methylthio]ethylamino}-4-methylamino-
 -1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid,
 20 3-{2-[(2-chlorthiazol-4-yl)methylthio]ethylamino}-4-methylamino-
 -1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid,
 3-{2-[(2-methylthiazol-5-yl)methylthio]ethylamino}-4-methylamino-
 -1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid,
 25 3-{2-[(4-methylthiazol-5-yl)methylthio]ethylamino}-4-methylamino-
 -1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid,
 3-{2-[(thiazol-4-yl)methylthio]ethylamino}-4-methylamino-1,2,5-thia-
 diazol-1,1-dioxid, og
 3-{2-[(4-dimethylaminomethylthiazol-2-yl)methylthio]ethylamino}-4-
 -methylamino-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid.

30 De ovenfor anførte udgangsmaterialer fremstilledes i henhold til de i følgende publikationer beskrevne fremgangsmåder:

- (1) J. Am. Chem. Soc., 68, 2155 (1946),
 (2) Helv. Chim. Acta, 31, 652 (1948),
 (3) og (5) Zh. Obshch. Khim., 32, 570 (1962) [C. A., 58, 2525b
 35 (1963)],
 (4) Rev. Roumaine Chim., 10, 897 (1965) [C. A., 64, 8164b
 (1966)],

- (6) J. Am. Chem. Soc., 67, 400 (1945),
 (7) Zh. Obshch. Khim., 27, 726 (1957) [C. A., 51, 16436h (1957)],
 (8) En ethanol-opløsning af dimethylamin omsættes med 2-brom-4-
 -chlormethylthiazol fremstillet i henhold til reference (4) oven-
 05 for, og den resulterende 2-brom-4-dimethylaminomethylthiazol
 behandles med en stærk base og formaldehyd i henhold til den
 i Acta Chem. Scand., 20, 2649 (1966) beskrevne fremgangs-
 måde til dannelse af den ønskede 4-dimethylaminomethyl-2-hy-
 droxymethylthiazol.

10

Eksempel 40

3-{3-[(2-dimethylaminomethyl-4-thiazolyl)methylthio]propylamino}-4-
-methylamino-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid

- Når 2-dimethylaminomethyl-4-hydroxymethylthiazol [fremstillet
 15 i eksempel 34, trin D] omsættes med 3-mercaptopropylamin,hydro-
 chlorid [fremstillet i henhold til den i J. Org. Chem., 27, 2846
 (1962) beskrevne fremgangsmåde] i vandig brombrintesyre (48%),
 og den resulterende amin behandles først med 3,4-dimethoxy-
 -1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid og så med overskydende methylamin
 20 som ifølge den almene fremgangsmåde i eksempel 31, fremstilles ti-
 telforbindelsen derved.

Eksempel 41

3-{2-[(2-guanidinothiazol-4-yl)methylthio]propylamino}-4-amino-
 25 -1,2,5-thiadiazol-1-oxid

- Når en methanolisk opløsning af 2-[(guanidinothiazol-4-yl)-
 methylthio]propylamin omsættes med 3,4-dimethoxy-1,2,5-thiadiazol-
 -1-oxid [fremstillet i eksempel 4, trin A], og det resulterende 3-{2-
 -[(2-guanidinothiazol-4-yl)methylthio]propylamino}-4-methoxy-1,2,5-
 30 -thiadiazol-1-oxid behandles med overskydende ammoniak ved frem-
 gangsmåden i eksempel 35, fremstilles titelforbindelsen derved.

Eksempel 42

3-{2-[(2-guanidinothiazol-4-yl)methylthio]ethylamino}-4-methylamino-
 35 -1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid

- Omsætning af en methanolisk suspension af 3,4-dimethoxy-
 -1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid med én ækvivalent methylamin og be-

handling af det resulterende 3-methoxy-4-methylamino-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid med én ækvivalent 2-[(2-guanidinothiazol-4-yl)-methylthio]ethylamin giver som udbytte titelforbindelsen, som er identisk med produktet opnået i eksempel 31.

Eksempel 43

3-{2-[(2-guanidinothiazol-4-yl)methylthio]ethylamino}-4-methylamino-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid

Når en opløsning af 3-methylamino-4-(2-mercaptoethyl)-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid [fremstillet i eksempel 25, trin A] omsættes med 4-chlormethyl-2-guanidinothiazol,hydrochlorid og en stærk base, fremstilles derved titelforbindelsen, som er identisk med produktet opnået i eksempel 31.

Eksempel 44

3-{2-[(2-guanidinothiazol-4-yl)methylthio]ethylamino}-4-hydroxy-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid

Når 3,4-dimethoxy-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid omsættes med én ækvivalent 2-[(2-guanidinothiazol-4-yl)methylthio]ethylamin, og det resulterende 3-{2-[(2-guanidinothiazol-4-yl)methylthio]ethylamino}-4-methoxy-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid omsættes med natriumhydroxid i henhold til den i eksempel 17, trin B beskrevne fremgangsmåde, fremstilles titelforbindelsen derved.

Eksempel 45

3-{2-[(2-dimethylaminomethyl-4-thiazolyl)methylthio]ethylamino}-4-methylamino-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid

Omsætning af en methanolisk suspension af 3,4-dimethoxy-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid med én ækvivalent methylamin og behandling af det resulterende 3-methoxy-4-methylamino-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid med én ækvivalent 2-[(2-dimethylaminomethyl-4-thiazolyl)methylthio]ethylamin [fremstillet i eksempel 33, trin E] tilvejebringer titelforbindelsen, som identisk med produktet fremstillet i eksempel 33.

Eksempel 46

3-{2-[(2-dimethylaminomethyl-4-thiazolyl)methylthio]ethylamino}-4-methylamino-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid

Omsætning af 3-methylamino-4-(2-mercaptoethyl)-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid [fremstillet i eksempel 25, trin A] med ca. én ækvi-
 05 valent 2-dimethylaminomethyl-4-hydroxymethylthiazol [fremstillet i
 eksempel 34, trin D] i koncentreret saltsyre og derpå gjort basisk
 og oparbejdet, tilvejebringer titelforbindelsen, som er identisk med
 produktet fremstillet i eksempel 33.

Eksempel 47

10 3-{2-[(2-dimethylaminomethyl-4-thiazolyl)methylthio]ethylamino}-4-
 -hydroxy-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid

Når en opløsning af 3-{2-[(2-dimethylaminomethyl-4-thiazolyl)-
 methylthio]ethylamino}-4-methoxy-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid [frem-
 stillet i henhold til den i eksempel 33, trin F beskrevne fremgangs-
 måde] omsættes med natriumhydroxid i henhold til fremgangsmåden
 15 beskrevet i eksempel 17, trin B, fremstilles titelforbindelsen.

Eksempel 48

20 3-amino-4-{2-[(2-dimethylaminomethyl-4-thiazolyl)methylthio]ethyl-
 amino}-1,2,5-thiadiazol-1-oxid

Når en methanolisk opløsning af 3-{2-[(2-dimethylaminomethyl-
 4-thiazolyl)methylthio]ethylamino}-4-methoxy-1,2,5-thiadiazol-1-
 -oxid [fremstillet ud fra 3,4-dimethoxy-1,2,5-thiadiazol-1-oxid ved
 den almene fremgangsmåde beskrevet i eksempel 34, trin F] omsæt-
 tes med vandfri ammoniak i henhold til den almene fremgangsmåde
 25 beskrevet i eksempel 35, fremstilles titelforbindelsen derved.

Eksempel 49

30 3-{2-[(2-dimethylaminomethyl-4-thiazolyl)methylthio]ethylamino}-4-
 -methylamino-1,2,5-thiadiazol-1-oxid

Omsætning af 3-methylamino-4-(2-mercaptoethyl)-1,2,5-thiadia-
 zol-1-oxid [fremstillet ved omsætning af 3,4-dimethoxy-1,2,5-thia-
 diazol-1-oxid med 2-aminoethanthiol og methylamin i henhold til den
 i eksempel 25, trin A beskrevne fremgangsmåde] med ca. én ækvi-
 valent 2-dimethylaminomethyl-4-hydroxymethylthiazol [fremstillet i
 35 eksempel 34, trin D] tilvejebringer titelforbindelsen.

Eksempel 503-amino-4-[4-(2-guanidinothiazol-4-yl)butylamino]-1,2,5-thiadiazol-1-oxid

05 Når en methanolisk opløsning af 3,4-dimethoxy-1,2,5-thiadiazol-1-oxid behandles først med 4-(2-guanidinothiazol-4-yl)butylamin [fremstillet i henhold til den i U.S.A. patentskrift nr. 4.165.377 beskrevne fremgangsmåde] og dernæst overskydende vandfri ammoniak i henhold til den almene fremgangsmåde beskrevet i eksempel 35, fremstilles titelforbindelsen derved.

10

Eksempel 513-{2-[(5-dimethylaminomethyl-2-furyl)methylthio]ethylamino}-4-hydrazino-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid

15 En opløsning af 2-[(5-dimethylaminomethyl-2-furyl)methylthio]-ethylamin (2,41 g, 112 mmol) i 30 ml tør methanol sættes dråbevis i løbet af en periode på 45 minutter til en godt omrørt kold (is-vandbad) suspension af 3,4-dimethoxy-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid (2,0 g, 11,2 mmol) i 250 ml methanol. Efter omrøring ved 0° i 15 minutter tilsættes en opløsning af vandfri hydrazin (1,8 g, 56,13 mmol) i 20 30 ml tør methanol på én gang, og omrøring fortsættes i 30 minutter. Reaktionsblandingen inddampedes under reduceret tryk, og den faste remanens behandledes med chloroform og filtreredes til dannelsen af 3,28 g af titelforbindelsen, smp. 170° (dek.).

25

Eksempel 523-methylamino-4-{2-[(2-pyridyl)methylthio]ethylamino}-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid

30 En opløsning af 2-[(2-pyridyl)methylthio]ethylamin (fra dihydrobromidet, 3,5 g, 10,6 mmol) (fremstillet i henhold til den i belgisk patentskrift nr. 779.775 beskrevne fremgangsmåde) i 25 ml tør methanol sættes dråbevis i løbet af 30 minutter til en godt omrørt suspension af 3,4-dimethoxy-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid i 200 ml tør methanol, der var blevet afkølet til 0-5° i et is-vandbad. Efter omrøring af den kolde opløsning i 15 minutter bobledes vandfri methylamin til opløsningen i 15 minutter. Reaktionsblandingen omrørtes ved 35 omgivelsernes temperatur i 45 minutter, inddampedes under reduceret tryk, og remanensen krystalliseredes med methanol. To omkrystallisationer fra methanol gav titelforbindelsen, smp. 168-171°.

Analyse beregnet for $C_{11}H_{15}N_5O_2S_2$:

C: 42,15, H: 4,82, N: 22,35, S: 20,46,
 Fundet: C: 42,07, H: 4,75, N: 22,28, S: 20,73.

Eksempel 53

05 3-{2-[(3-chlor-2-pyridyl)methylthio]ethylamino}-4-methylamino-1,2,5-
-thiadiazol-1,1-dioxid

Når en methanolisk opløsning af 3,4-dimethoxy-1,2,5-thiadiazol-
 -1,1-dioxid behandles først med 2-[(3-chlor-2-pyridyl)methylthio]-
 ethylamin [fremstillet i henhold til den i U.S.A. patentskrift nr.
 10 4.024.260 beskrevne fremgangsmåde] og dernæst med methylamin i
 henhold til den almene fremgangsmåde i eksempel 52, fremstilles
 titelforbindelsen derved.

Eksempel 54

15 3-{2-[(6-dimethylaminomethyl-2-pyridyl)methylthio]ethylamino}-4-
-methylamino-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid

Når en methanolisk opløsning af 3,4-dimethoxy-1,2,5-thiadiazol-
 -1,1-dioxid behandles først med en ækvimolær mængde af 2-[(6-di-
 methylaminomethyl-2-pyridyl)methylthio]ethylamin [fremstillet i eks-
 20 empel 136, trin C] og dernæst overskydende methylamin, fremstilles
 titelforbindelsen derved.

Eksempel 55

Den almene fremgangsmåde ifølge eksempel 52 gentoges, bort-
 25 set fra at den deri anvendte 2-[(2-pyridyl)methylthio]ethylamin er-
 stattes af en ækvimolær mængde af henholdsvis

2-[(3-brom-2-pyridyl)methylthio]ethylamin,
 2-[(3-cyano-2-pyridyl)methylthio]ethylamin,
 2-[(3-hydroxy-2-pyridyl)methylthio]ethylamin,
 30 2-[(3-methoxy-2-pyridyl)methylthio]ethylamin,
 2-[(3-ethoxy-2-pyridyl)methylthio]ethylamin,
 2-[(3-methyl-2-pyridyl)methylthio]ethylamin, og
 2-[(3-amino-2-pyridyl)methylthio]ethylamin,
 [fremstillet i henhold til de i belgiske patentskrifter nr. 779.775,
 35 804.144 og 844.504 beskrevne fremgangsmåder], hvorved der frem-
 stilledes henholdsvis
 3-{2-[(3-brom-2-pyridyl)methylthio]ethylamino}-4-methylamino-
 -1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid,

- 3-{2-[(3-cyano-2-pyridyl)methylthio]ethylamino}-4-methylamino-
-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid,
3-{2-[(3-hydroxy-2-pyridyl)methylthio]ethylamino}-4-methylamino-
-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid,
05 3-{2-[(3-methoxy-2-pyridyl)methylthio]ethylamino}-4-methylamino-
-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid,
3-{2-[(3-ethoxy-2-pyridyl)methylthio]ethylamino}-4-methylamino-
-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid,
3-{2-[(3-methyl-2-pyridyl)methylthio]ethylamino}-4-methylamino-
10 -1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid, og
3-{2-[(3-amino-2-pyridyl)methylthio]ethylamino}-4-methylamino-
-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid.

Eksempel 56

- 15 3-{2-[(3-chlor-2-pyridyl)methylthio]ethylamino}-4-{2-[(5-dimethyl-
aminomethyl-2-furyl)methylthio]ethylamino}-1,2,5-thiadiazol-1,1-di-
oxid

Når en methanolisk opløsning af 3,4-dimethoxy-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid behandles først med 2-[(5-dimethylaminomethyl-2-furyl)methylthio]ethylamin og dernæst med 2-[(3-chlor-2-pyridyl)methylthio]ethylamin, fremstilles titelforbindelsen derved.

20

Eksempel 57

- 25 3-{2-[(6-dimethylaminomethyl-2-pyridyl)methylthio]ethylamino}-4-
-methylamino-1,2,5-thiadiazol-1-oxid

Når en methanolisk opløsning af 3,4-dimethoxy-1,2,5-thiadiazol-1-oxid [opnået ifølge eksempel 4, trin A] behandles først med en ækvimolær mængde af 2-[(6-dimethylaminomethyl-2-pyridyl)methylthio]ethylamin [fremstillet i eksempel 136, trin C] og dernæst med en overskydende mængde methylamin, fremstilles titelforbindelsen derved.

30

Eksempel 58

- 35 3-{2-[(4-methyl-1,2,5-oxadiazol-3-yl)methylthio]ethylamino}-4-
-methylamino-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid

A. 3-hydroxymethyl-4-methylfurazan

Til en omrørt opløsning af 3-methyl-4-furazancarboxylsyre

(27,0 g, 0,21 mol) i 180 ml tetrahydrofuran (der var afkølet i et is-vandbad) under nitrogenatmosfære sættes dråbevis en 1,02M opløsning af boran i tetrahydrofuran (825 ml, 0,84 mol). Da tilsætningen var tilendebragt, omrørtes blandingen ved omgivelsernes temperatur natten over. Efter 20 timer tilsattes 6N HCl dråbevis, indtil udviklingen af hydrogen ophørte, og reaktionsblandingen inddampedes under reduceret tryk. Remanensen deltes mellem methylenchlorid og vand, gjordes basisk med kaliumcarbonat, og den forenede methylenchloridekstrakt tørredes og inddampedes under reduceret tryk til dannelse af 21,0 g af produktet. Vakuumdestillation gav titelforbindelsen, kp. 99⁰/1 mm Hg.

B. 2-[(4-methyl-1,2,5-oxadiazol-3-yl)methylthio]ethylamin

En opløsning af 3-hydroxymethyl-4-methylfuran (2,49 g, 21,8 mmol) (fremstillet i trin A) og 2-aminoethanthiol,hydrochlorid (2,48 g, 21,8 mmol) i 60 ml 48% vandig hydrobromidsyre omrørtes og opvarmedes ved tilbagesvalingstemperatur i 40 timer. Overskydende hydrobromidsyre fjernedes under reduceret tryk, og olieremanensen opløstes i isopropylalkohol, filtreredes gennem "Celite", og produktet krystalliseredes fra filtratet. Omkrystallisation fra isopropylalkohol gav titelforbindelsen som hydrobromidsaltet, smp. 142-143⁰.

C. 3-{2-[(4-methyl-1,2,5-oxadiazol-3-yl)methylthio]ethylamino}-4-methylamino-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid

Når en methanolisk suspension af 3,4-dimethoxy-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid successivt behandles med en ækvimolær mængde af 2-[(4-methyl-1,2,5-oxadiazol-3-yl)methylthio]ethylamin (fremstillet i trin B) og overskud af methylamin ifølge den almene fremgangsmåde beskrevet i eksempel 2, fremstilles titelforbindelsen herved.

Eksempel 59

3-{2-[(5-dimethylaminomethyl-2-furyl)methylthio]ethylamino}-4-{2-[(4-methyl-1,2,5-oxadiazol-3-yl)methylthio]ethylamino}-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid

Når en methanolisk opløsning af 3,4-dimethoxy-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid behandles med 2-[(4-methyl-1,2,5-oxadiazol-3-yl)methylthio]ethylamin [fremstillet i eksempel 58, trin B] og 2-[(5-dime-

thylaminomethyl-2-furyl)methylthio]ethylamin, fremstilles titelforbindelsen derved.

Eksempel 60

05 3-{2-[(5-methyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)methylthio]ethylamino}-4-methylamino-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid

A. 2-[(5-methyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)methylthio]ethylamin

Cysteamin,hydrochlorid (3,03 g, 26,7 mmol) sættes i adskillige portioner i løbet af en periode på 10 minutter til en omrørt opløsning af natriummethylat (2,89 g, 53,4 mmol) i 50 ml methanol ved 10 0°. Efter omrøring i 70 minutter ved 0° tilsættes en opløsning af 3-chlormethyl-5-methyl-1,2,4-oxadiazol (3,54 g, 26,7 mmol) i 15 ml methanol dråbevis i løbet af en periode på 15 minutter, og reaktionsblandingen henstod under omrøring ved omgivelsernes temperatur i 15 16 timer. Blandingen filtreredes, inddampedes og genopløstes i isopropylalkohol, hvorefter der filtreredes og inddampedes under reduceret tryk til dannelse af titelforbindelsen (5,64 g) som en gul olie. NMR-spektret (60 MHz) i CDCl₃ gav følgende resonanser δ: 3,77 (s, 2H), 2,77 (m, 4H), 2,63 (s, 3H).

20

B. 3-{2-[(5-methyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)methylthio]ethylamino}-4-methylamino-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid

Når en methanolisk suspension af 3,4-dimethoxy-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid successivt behandles med 2-[(5-methyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)methylthio]ethylamin (fremstillet i trin A) og methylamin i 25 henhold til den almene fremgangsmåde beskrevet i eksempel 2, fremstilles titelforbindelsen derved.

Eksempel 61

30 3-{2-[(2-methyl-1,3,4-oxadiazol-5-yl)methylthio]ethylamino}-4-methylamino-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid

A. 2-[(2-methyl-1,3,4-oxadiazol-5-yl)methylthio]ethylamin

Cysteamin,hydrochlorid (1,13 g, 0,01 mol) sættes til en omrørt opløsning af natriummethylat (1,08 g, 0,02 mol) i 20 ml methanol ved 35 0° under argonatmosfære. Blandingen omrørtes i 1 time ved 0°, og den resulterende suspension sættes dråbevis i løbet af en periode på 25 minutter til en omrørt opløsning af 2-methyl-5-chlormethyl-1,3,4-

-oxadiazol (1,32, 0,01 mol) (fremstillet ved den i Hel. Chim. Acta, 55, 1979 (1972) beskrevne fremgangsmåde) i 15 ml methanol ved 0°. Reaktionsblandingen omrørtes ved omgivelsernes temperatur i 45 minutter, koncentreredes til næsten tørhed, fortyndedes med methylenchlorid, filtreredes og inddampedes under reduceret tryk til dannelse af titelforbindelsen (1,92 g) som en gul olie. NMR-spektret (60 MHz) i CDCl₃ gav følgende resonanser δ: 3,87 (s, 2H), 2,8 (m, 4H), 2,53 (s, 3H).

10 B. 3-{2-[(2-methyl-1,3,4-oxadiazol-5-yl)methylthio]ethylamino}-4-methylamino-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid

Når en suspension af 3,4-dimethoxy-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid behandles med en ækvimolær mængde af 2-[(2-methyl-1,3,4-oxadiazol-5-yl)methylthio]ethylamin (fremstillet i trin A) og et overskud af methylamin i henhold til den almene fremgangsmåde beskrevet i eksempel 2, fremstilles titelforbindelsen derved.

Eksempel 62

20 3-{2-[(2-dimethylamino-1,3,4-oxadiazol-5-yl)methylthio]ethylamino}-4-methylamino-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid

Når 2-dimethylamino-5-ethoxycarbonyl-1,3,4-oxadiazol [fremstillet i henhold til den i Org. Magn. Resonance, 6, 144 (1974) beskrevne fremgangsmåde] hydrolyseres og reduceres med boran som beskrevet i eksempel 58, trin A og derpå omsættes med cystamin i henhold til fremgangsmåden beskrevet i eksempel 60, trin A, fremstilles 2-[(2-dimethylamino-1,3,4-oxadiazol-5-yl)methylthio]ethylamin.

Når den ovennævnte amin omsættes med en ækvimolær mængde 3,4-dimethoxy-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid, og den resulterende 3-{2-[(2-dimethylamino-1,3,4-oxadiazol-5-yl)methylthio]ethylamino}-4-methoxy-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid behandles med overskydende methylamin, fremstilles titelforbindelsen derved.

Eksempel 63

35 3-{2-[(3-{dimethylaminomethyl}phenyl)methylthio]ethylamino}-4-amino-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid

Når en methanolisk suspension af 3,4-dimethoxy-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid behandles først med en ækvimolær mængde 2-[(3-{di-

methylaminomethyl}phenyl)methylthio]ethylamin [fremstillet i henhold til den i belgisk patentskrift nr. 867.106 beskrevne fremgangsmåde] og dernæst med overskydende ammoniak ifølge den almene fremgangsmåde i eksempel 35, fremstilles titelforbindelsen derved.

05

Eksempel 64

3-{3-[3-(dimethylaminomethyl)phenoxy]propylamino}-4-amino-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid

10

Når en methanolisk suspension af 3,4-dimethoxy-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid behandles først med en ækvimolær mængde 3-[3-(dimethylaminomethyl)phenoxy]propylamin [fremstillet i henhold til den i belgisk patentskrift nr. 867.106 beskrevne fremgangsmåde] og dernæst med overskydende ammoniak i henhold til den almene fremgangsmåde beskrevet i eksempel 35, fremstilles derved titelforbindelsen.

15

Eksempel 65

3-{2-[(5-dimethylaminomethyl-2-thienyl)methylthio]ethylamino}-4-methylamino-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid

20

En opløsning af 2-[(5-dimethylaminomethyl-2-thienyl)methylthio]ethylamin (1,0 g, 4,34 mmol) (fremstillet i henhold til den i belgisk patentskrift nr. 867.105 beskrevne fremgangsmåde) i 25 ml tør methanol sættes dråbevis i løbet af en periode på 35 minutter til en omrørt opløsning af 3,4-dimethoxy-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid (0,77 g, 4,34 mmol) i 150 ml tør methanol, der var blevet afkølet til 0-3° i et is-vandbad. Efter at tilsætningen var tilendebragt, bobledes vandfri methylamin til opløsningen i 10 minutter, og omrøring fortsattes i 15 minutter. Reaktionsblandingen inddampedes under reduceret tryk, og remanensen anbragtes på 50 g silicagel og kromatograferedes under anvendelse af en gradienteluering af acetonitril-methanol. De relevante fraktioner forenedes til dannelse af 1,0 g af produktet. Omkrystallisation fra methanol gav titelforbindelsen, smp. 60,5-66°.

25

30

35

Eksempel 66

3-{2-[(5-dimethylaminomethyl-2-thienyl)methylthio]ethylamino}-4-ethylamino-1,2,5-thiadiazol-1-oxid

Når en opløsning af 3,4-dimethoxy-1,2,5-thiadiazol-1-oxid [fremstillet i eksempel 4, trin A] omsættes først med en ækvimolær mængde 2-[(5-dimethylaminomethyl-2-thienyl)methylthio]ethylamin og dernæst med overskydende ethylamin i henhold til fremgangsmåden beskrevet i eksempel 18, fremstilles titelforbindelsen derved.

Eksempel 67

3-{2-[(5-dimethylaminomethyl-2-thienyl)methylthio]ethylamino}-4-{2-[(4-methyl-1,2,5-oxadiazol-3-yl)methylthio]ethylamino}-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid

Når en suspension af 3,4-dimethoxy-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid omsættes med en ækvimolær mængde 2-[(5-dimethylaminomethyl-2-thienyl)methylthio]ethylamin, og det resulterende 3-{2-[(5-dimethylaminomethyl-2-thienyl)methylthio]ethylamino}-4-methoxy-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid behandles med 2-[(4-methyl-1,2,5-oxadiazol-3-yl)methylthio]ethylamin [fremstillet i eksempel 58, trin B], fremstilles titelforbindelsen derved.

Eksempel 68

3-{4-[(2-guanidino-4-oxazolyl)butylamino]-4-methylamino}-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid

Når en suspension af 3,4-dimethoxy-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid omsættes med en ækvimolær mængde 4-[(2-guanidino-4-oxazolyl)butylamin [fremstillet i henhold til den i belgisk patentskrift nr. 866.155 beskrevne fremgangsmåde], og det resulterende 3-{4-[(2-guanidino-4-oxazolyl)butylamino]-4-methoxy-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid behandles med overskydende methylamin, fremstilles titelforbindelsen derved.

Eksempel 69

3-{2-[(2-(2-amino-5-oxazolyl)ethylthio)ethylamino]-4-methylamino}-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid

Omsætning af en ækvimolær mængde 3,4-dimethoxy-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid og 2-[2-(2-amino-5-oxazolyl)ethylthio]ethylamin [fremstillet i henhold til U.S.A. patentskrift nr. 3.950.353] og behandling af det resulterende 3-{2-[2-(2-amino-5-oxazolyl)ethylthio]ethylamino}-4-methoxy-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid med overskydende methylamin tilvejebringer titelforbindelsen.

Eksempel 703-{2-[3-isoxazolylmethylthio]ethylamino}-4-methylamino-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid

Omsætning af en methanolisk suspension af 3,4-dimethoxy-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid med én ækvivalent 2-[3-isoxazolylmethylthio]ethylamin [fremstillet i henhold til den i U.S.A. patentskrift nr. 3.950.353 beskrevne fremgangsmåde] og behandling af det resulterende 3-{2-[3-isoxazolylmethylthio]ethylamino}-4-methoxy-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid med overskydende methylamin tilvejebringer titelforbindelsen.

Eksempel 71

Den almene fremgangsmåde ifølge eksempel 70 gentoges, bortset fra at den deri anvendte 2-[3-isoxazolylmethylthio]ethylamin erstattes af en ækvimolær mængde af henholdsvis [hver fremstillet i henhold til den i U.S.A. patentskrift nr. 3.950.353 beskrevne almene fremgangsmåde]:

2-[(5-methyl-3-isoxazolyl)methylthio]ethylamin,

2-[(3,5-dimethyl-4-isoxazolyl)methylthio]ethylamin, og

2-[(2-(5-methyl-4-isoxazolyl)ethylthio)ethylamin,

hvorved der fremstilles henholdsvis

3-{2-[(5-methyl-3-isoxazolyl)methylthio]ethylamino}-4-methylamino-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid,

3-{2-[(3,5-dimethyl-4-isoxazolyl)methylthio]ethylamino}-4-methylamino-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid og

3-{2-[2-(5-methyl-4-isoxazolyl)ethylthio]ethylamino}-4-methylamino-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid.

Eksempel 723-{2-[(5-dimethylaminomethyl-2-furyl)methylthio]ethylamino}-4-{2-[3-isoxazolylmethylthio]ethylamino}-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid

Når en methanolisk suspension af 3,4-dimethoxy-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid omsættes med ét ækvivalent 2-[(5-dimethylaminomethyl-2-furyl)methylthio]ethylamin i henhold til fremgangsmåden beskrevet i eksempel 17, trin A, og det resulterende produkt behandles med ét ækvivalent 2-[(3-isoxazolylmethylthio)ethylamin, fremstilles titelforbindelsen derved.

Eksempel 733-{2-[3-isothiazolylmethylthio]ethylamino}-4-methylamino-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid

Omsætning af en methanol-suspension af 3,4-dimethoxy-1,2,5-
 05 -thiadiazol-1,1-dioxid med ét ækvivalent 2-[3-isothiazolylmethylthio]-
 ethylamin [fremstillet i henhold til den i U.S.A. patentskrift nr.
 3.950.353 beskrevne fremgangsmåde] og behandling af det resultere-
 rende 3-{2-[3-isothiazolylmethylthio]ethylamino}-4-methoxy-1,2,5-
 -thiadiazol-1,1-dioxid med overskydende methylamin tilvejebringer
 10 titelforbindelsen.

Eksempel 74

Den almene fremgangsmåde ifølge eksempel 73 gentoges, bort-
 set fra at den deri anvendte 2-[3-isothiazolylmethylthio]ethylamin
 15 erstattedes af en ækvimolær mængde af henholdsvis [fremstillet ved
 de almene fremgangsmåder beskrevet i U.S.A. patentskrift nr.
 3.450.353 og J. Chem. Soc., 2032 (1963)]:
 2-[(3-methyl-4-isothiazolyl)methylthio]ethylamin,
 2-[(4-bromo-3-methyl-5-isothiazolyl)methylthio]ethylamin, og
 20 2-[(3-methyl-5-isothiazolyl)methylthio]ethylamin,
 hvorved der fremstilledes henholdsvis
 3-{2-[(3-methyl-4-isothiazolyl)methylthio]ethylamino}-4-methylamino-
 -1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid,
 3-{2-[(4-bromo-3-methyl-5-isothiazolyl)methylthio]ethylamino}-4-
 25 -methylamino-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid, og
 3-{2-[(3-methyl-5-isothiazolyl)methylthio]ethylamino}-4-methylamino-
 -1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid.

Eksempel 75

30 3-{2-[(5-dimethylaminomethyl-2-furyl)methylthio]ethylamino}-4-{2-
 -[3-isothiazolylmethylthio]ethylamino}-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid

Når en methanol-suspension af 3,4-dimethoxy-1,2,5-thiadiazol-
 -1,1-dioxid omsættes med ét ækvivalent 2-[(5-dimethylaminomethyl-
 -2-furyl)methylthio]ethylamin i henhold til den i eksempel 17, trin
 35 A beskrevne fremgangsmåde, og det resulterende 3-{2-[(5-dimethyl-
 aminomethyl-2-furyl)methylthio]ethylamino}-4-methoxy-1,2,5-thiadia-
 zol-1,1-dioxid behandles med ét ækvivalent 2-[3-isothiazolylmethyl-
 thio]ethylamin, fremstilles titelforbindelsen derved.

Eksempel 76

3-{2-[(2-amino-1,3,4-thiadiazol-5-yl)methylthio]ethylamino}-4-methyl-
amino-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid

Omsætning af 3,4-dimethoxy-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid med ét
 05 ækvivalent 2-[(2-amino-1,3,4-thiadiazol-5-yl)methylthio]ethylamin
 [fremstillet i henhold til den i U.S.A. patentskrift nr. 3.950.353
 beskrevne fremgangsmåde] og behandling af det resulterende 3-{2-
 -[(2-amino-1,3,4-thiadiazol-5-yl)methylthio]ethylamino}-4-methoxy-
 -1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid med methylamin, tilvejebringer titel-
 10 forbindelsen.

Eksempel 77

Den almene fremgangsmåde ifølge eksempel 76 gentoges, bort-
 set fra at den deri anvendte 2-[(2-amino-1,3,4-thiadiazol-5-yl)me-
 15 thylthio]ethylamin erstattes af en ækvimolær mængde af henholds-
 vis

3-[1,2,4-thiadiazol-3-ylthio]propylamin,
 2-[(1,2,3-thiadiazol-4-yl)methylthio]ethylamin,
 2-[(3-hydroxy-1,2,5-thiadiazol-4-yl)methylthio]ethylamin, og
 20 2-[(3-amino-1,2,5-thiadiazol-4-yl)methylthio]ethylamin,
 [fremstillet i henhold til de i U.S.A. patentskrift nr. 3.950.353,
 J. Am. Chem. Soc., 86, 2861 (1964) og J. Org. Chem., 28, 1491
 (1963) beskrevne fremgangsmåder], hvorved der fremstilles hen-
 holdsvís
 25 3-{3-[1,2,4-thiadiazol-3-ylthio]propylamino}-4-methylamino-1,2,5-
 -thiadiazol-1,1-dioxid,
 3-{2-[(1,2,3-thiadiazol-4-yl)methylthio]ethylamino}-4-methylamino-
 -1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid,
 30 3-{2-[(3-hydroxy-1,2,5-thiadiazol-4-yl)methylthio]ethylamino}-4-
 -methylamino-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid, og
 3-{2-[(3-amino-1,2,5-thiadiazol-4-yl)methylthio]ethylamino}-4-methyl-
 amino-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid.

Eksempel 78

35 3-{2-[(5-dimethylaminomethyl-2-furyl)methylthio]ethylamino}-4-{2-
-[(3-hydroxy-1,2,5-thiadiazol-4-yl)methylthio]ethylamino}-1,2,5-
-thiadiazol-1,1-dioxid

Når en methanol-suspension af 3,4-dimethoxy-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid omsættes med en ækvimolær mængde 2-[(5-dimethylamino-methyl-2-furyl)methylthio]ethylamin i henhold til fremgangsmåden beskrevet i eksempel 17, trin A og en ækvimolær mængde 2-[(3-hydroxy-1,2,5-thiadiazol-4-yl)methylthio]ethylamin, fremstilles titelforbindelsen derved.

Eksempel 79

3-{2-[(2-amino-1,2,4-triazol-4-yl)methylthio]ethylamino}-4-methyl-amino-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid

Omsætning af 3,4-dimethoxy-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid med ét ækvivalent 2-[(2-amino-1,2,4-triazol-5-yl)methylthio]ethylamin [fremstillet i henhold til de i U.S.A. patentskrift nr. 3.950.353 beskrevne almene fremgangsmåder] og overskydende methylamin ved den almene fremgangsmåde beskrevet i eksempel 2 tilvejebringer titelforbindelsen.

Eksempel 80

Den almene fremgangsmåde ifølge eksempel 79 gentages bortset fra at den deri anvendte 2-[(2-amino-1,2,4-triazol-5-yl)methylthio]ethylamin erstattes af en ækvimolær mængde af henholdsvis 2-[(4-methyl-1,2,4-triazol-3-yl)methylthio]ethylamin, 2-[(5-methyl-1,2,3-triazol-4-yl)methylthio]ethylamin, og 2-[(1,2,4-triazol-3-yl)-methylthio]ethylamin, [hver fremstillet i henhold til de i U.S.A. patentskrift 3.950.353 beskrevne almene fremgangsmåder], hvorved der fremstilles henholdsvis 3-{2-[(4-methyl-1,2,4-triazol-3-yl)methylthio]ethylamino}-4-methyl-amino-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid, 3-{2-[(5-methyl-1,2,3-triazol-4-yl)methylthio]ethylamino}-4-methyl-amino-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid, og 3-methylamino-4-{2-[1,2,4-triazol-3-yl)methylthio]ethylamino}-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid.

Eksempel 81

3-{2-[(5-dimethylaminomethyl-2-furyl)methylthio]ethylamino}-4-{2-[(5-methyl-1,2,3-triazol-4-yl)methylthio]ethylamino}-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid

Når en methanolisk suspension af 3,4-dimethoxy-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid omsættes med en ækvimolær mængde 2-[(5-dimethylaminomethyl-2-furyl)methylthio]ethylamin i henhold til den i eksempel 17, trin A beskrevne fremgangsmåde og en ækvimolær mængde 2-[(5-methyl-1,2,3-triazol-4-yl)methylthio]ethylamin, fremstilles titelforbindelsen.

Eksempel 82

3-{2-[(2-dimethylaminomethyl-4-thiazolyl)methylthio]ethylamino}-4-dimethylamino-1,2,5-thiadiazol-1-oxid

Når en opløsning af 3,4-dimethoxy-1,2,5-thiadiazol-1-oxid [fremstillet i eksempel 4, trin A] omsættes med ét ækvivalent 2-[(2-dimethylaminomethyl-4-thiazolyl)methylthio]ethylamin [fremstillet i eksempel 33, trin E], og det resulterende 3-{2-[(2-dimethylamino-methyl-4-thiazolyl)methylthio]ethylamino}-4-methoxy-1,2,5-thiadiazol-1-oxid behandles med overskydende dimethylamin i henhold til den i eksempel 28 beskrevne fremgangsmåde, fremstilles titelforbindelsen derved.

Eksempel 83

Den almene fremgangsmåde ifølge eksempel 82 gentages, bortset fra at den deri anvendte dimethylamin erstattes af henholdsvis pyrrolidin, piperidin, morpholin, thiomorpholin, piperazin, N-acetylpiperazin, N-methylpiperazin, hexamethylenimin, og homopiperazin, hvorved der fremstilles henholdsvis 3-{2-[(2-dimethylaminomethyl-4-thiazolyl)methylthio]ethylamino}-4-(1-pyrrolidinyl)-1,2,5-thiadiazol-1-oxid, 3-{2-[(2-dimethylaminomethyl-4-thiazolyl)methylthio]ethylamino}-4-(1-piperidinyl)-1,2,5-thiadiazol-1-oxid, 3-{2-[(2-dimethylaminomethyl-4-thiazolyl)methylthio]ethylamino}-4-(morpholinyl)-1,2,5-thiadiazol-1-oxid,

- 3-{2-[(2-dimethylaminomethyl-4-thiazolyl)methylthio]ethylamino}-4-
 -(4-thiomorpholinyl)-1,2,5-thiadiazol-1-oxid,
 3-{2-[(2-dimethylaminomethyl-4-thiazolyl)methylthio]ethylamino}-4-
 -(1-piperazinyl)-1,2,5-thiadiazol-1-oxid,
 05 3-{2-[(2-dimethylaminomethyl-4-thiazolyl)methylthio]ethylamino}-4-
 -(4-acetyl-1-piperazinyl)-1,2,5-thiadiazol-1-oxid,
 3-{2-[(2-dimethylaminomethyl-4-thiazolyl)methylthio]ethylamino}-4-
 -(4-methyl-1-piperazinyl)-1,2,5-thiadiazol-1-oxid,
 10 3-{2-[(2-dimethylaminomethyl-4-thiazolyl)methylthio]ethylamino}-4-
 -(1-hexamethylenimino)-1,2,5-thiadiazol-1-oxid, og
 3-{2-[(2-dimethylaminomethyl-4-thiazolyl)methylthio]ethylamino}-4-
 -(1-homopiperazinyl)-1,2,5-thiadiazol-1-oxid.

Eksempel 84

- 15 3-{2-[(5-dimethylaminomethyl-2-furyl)methylthio]ethylamino}-4-
 -ethylamino-1,2,5-thiadiazol-1-oxid

En opløsning af 2-[(5-dimethylaminomethyl-2-furyl)methylthio]-
 ethylamin (2,64 g, 12,3 mmol) i 25 ml tør methanol sættes dråbevis i
 løbet af en periode på 30 minutter til en godt omrørt opløsning af
 20 3,4-dimethoxy-1,2,5-thiadiazol-1-oxid (2,0 g, 12,3 mmol) i 75 ml tør
 methanol, der var blevet afkølet til 8° i et is-vandbad. Efter 15 mi-
 nutter tilsættes 4,0 ml ethylamin, og blandingen omrørtes ved omgi-
 velsesternes temperatur i 1 time. Reaktionsblandingen indampedes un-
 der reduceret tryk, og remanensen anbragtes på 55 g silicagel og
 25 kromatograferedes under anvendelse af en gradienteluering af me-
 thylenchlorid-methanol. De relevante fraktioner forenedes, inddam-
 pedes under reduceret tryk, og remanensen behandledes med ether
 og dekanteredes. Remanensen behandledes med frisk ether til dan-
 nelse af 1,5 g af titelforbindelsen, smp. 68-74°.

- 30 Analyse beregnet for $C_{14}H_{23}N_5O_2S_2$:
 C: 47,04, H: 6,48, N: 19,59, S: 17,94,
 Fundet: (korrigeret for 1,24% H_2O):
 C: 46,54, H: 6,33, N: 19,37, S: 17,96.

- 35 Eksempel 85

3-{2-[(5-dimethylaminomethyl-2-furyl)methylthio]ethylamino}-4-
 -propylamino-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid

En opløsning af 2-[(5-dimethylaminomethyl-2-furyl)methylthio]-ethylamin (2,41 g, 11,2 mmol) i 25 ml tør methanol sættes dråbevis i løbet af en periode på 30 minutter til en godt omrørt suspension af 3,4 dimethoxy-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid (2,0 g, 11,2 mmol) i 200 ml tør methanol, der var blevet afkølet til 2° i et is-vandbad. Efter 15 minutter tilsættes 4,0 ml n-propylamin på én gang, og blandingen omrørtes ved omgivelsernes temperatur i 30 minutter. Reaktionsblandingen indampedes under reduceret tryk, og remanensen anbragtes på 55 g silicagel og kromatograferedes under anvendelse af en gradienteluering af methylenchlorid-methanol. De relevante fraktioner forenedes, indampedes under reduceret tryk, og sirupen krystalliseredes med ether til dannelse af 3,7 g af titelforbindelsen, smp. 164-166°; NMR-spektret (100 MHz) i d₆ dimethylsulfoxid viste tilstedeværelsen af ca. 0,9 mol methanol.

Analyse beregnet for C₁₅H₂₅N₅O₃S₂·0,9CH₄O:
C: 45,86, H: 6,92, N: 16,82, S: 15,40,
Fundet: C: 45,60, H: 6,93, N: 17,03, S: 15,47.

Eksempel 86

20 3-amino-4-{2-[(5-dimethylaminomethyl-2-furyl)methylthio]ethyl-
amino}-1,2,5-thiadiazol-1-oxid

En opløsning af 2-[(5-dimethylaminomethyl-2-furyl)methylthio]-ethylamin (3,3 g, 15,4 mmol) i 25 ml methanol sættes dråbevis i løbet af en periode på 30 minutter til en godt omrørt opløsning af 3,4-dimethoxy-1,2,5-thiadiazol-1-oxid (2,5 g, 15,4 mmol) i 75 ml methanol, der var blevet afkølet til 8° i et is-vandbad. Efter 1,5 timer bobledes vandfri ammoniak til opløsningen i 8 minutter, og blandingen omrørtes ved omgivelsernes temperatur i 30 minutter. Reaktionsblandingen inddampedes under reduceret tryk, og remanensen anbragtes på 60 g silicagel og kromatograferedes under anvendelse af en gradienteluering af methylenchlorid-methanol. De relevante fraktioner forenedes og inddampedes, og produktet krystalliseredes fra acetonitril. Omkrystallisation fra isopropylalkohol gav 2,59 g af titel-forbindelsen, smp. 139-142°.

35 Analyse beregnet for $C_{12}H_{19}N_5O_2S_2$:
 C: 43,75, H: 5,81, N: 21,26, S: 19,46,
 Fundet: C: 43,71, H: 6,05, N: 21,32, S: 19,51.

Eksempel 873-amino-4-{2-[(5-dimethylaminomethyl-2-furyl)methylthio]ethyl-amino}-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid

En opløsning af 2-[(5-dimethylaminomethyl-2-furyl)methylthio]-ethylamin (2,5 g, 11,7 mmol) i 50 ml tør methanol sættes dråbevis i løbet af 45 minutter til en godt omrørt suspension af 3,4-dimethoxy-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid (2,08 g, 11,8 mmol) i 200 ml tør methanol, der var blevet afkølet til 5° i et is-vandbad. Efter 30 minutter bobledes vandfri ammoniak til opløsningen i 10 minutter, og blandingen omrørtes ved omgivelsernes temperatur i 8 timer. Reaktionsblandingen inddampedes under reduceret tryk, og remanensen anbragtes på 200 g silicagel og kromatograferedes under anvendelse af en gradienteluering af methylenchlorid-methanol. De relevante fraktioner forenedes og inddampedes til dannelse af 3,6 g af produktet. Omkrystallisation fra methanol-ether gav titelforbindelsen, smp. 156-158°.

Analyse beregnet for C₁₂H₁₉N₅O₃S₂:

C: 41,72, H: 5,54, N: 20,28, S: 18,56,

Fundet: C: 41,50, H: 5,52, N: 20,33, S: 18,74.

Eksempel 883-amino-4-{2-[(2-guanidinothiazol-4-yl)methylthio]ethylamino}-1,2,5-thiadiazol-1-oxid

En opløsning af 2-[(guanidinothiazol-4-yl)methylthio]ethylamin (fra dihydrochloridet, 6,08 g, 20,0 mmol) i 50 ml methanol sættes dråbevis i løbet af 45 minutter til en kold (5°) godt omrørt opløsning af 3,4-dimethoxy-1,2,5-thiadiazol-1-oxid (3,24 g, 20,0 mmol) i 150 ml methanol. Efter omrøring ved 5-10° i 1,5 timer bobledes vandfri ammoniak til opløsningen i 10 minutter, og omrøring fortsattes ved omgivelsernes temperatur i 18 timer. Reaktionsblandingen inddampedes under reduceret tryk, og remanensen anbragtes på 65 g silicagel og kromatograferedes under anvendelse af en gradienteluering af methylenchlorid-methanol. De relevante fraktioner forenedes og inddampedes til dannelse af 4,16 g af produktet fra methanol. Omkrystallisation fra methanol gav titelforbindelsen, smp. 167-170° (dek.).

Analyse beregnet for C₉H₁₄N₈OS₃:

C: 31,20, H: 4,07, N: 32,35, S: 27,76,

Fundet: (korrigeret for 0,48% H₂O):

C: 30,39, H: 3,97, N: 32,25, S: 27,91.

OmkrySTALLISATION af det rå produkt fra 95% ethanol gav titelforbindelsen som et monohydrat, smp. 136-138⁰ (dek.).

Analyse beregnet for C₉H₁₄N₈OS₃·H₂O:

C: 29,66, H: 4,42, N: 30,75, S: 26,39,

05 Fundet: C: 29,92, H: 4,42, N: 30,84, S: 26,58.

En prøve af produktet som den frie base suspenderedes i 95% ethanol, behandledes med 1 ækvivalent vandig 6,0N saltsyre, og filtreredes til dannelselse af hydrochloridsaltet, smp. 200-201⁰C (dek.).

10 Analyse beregnet for C₉H₁₅ClN₈OS₃:

C: 28,23, H: 3,95, N: 29,26, Cl: 9,26,

Fundet (korrigeret for 1,02% H₂O):

C: 28,26, H: 3,83, N: 29,41, Cl: 9,53.

15 Eksempel 89

3-benzylamino-4-{2-[(5-dimethylaminomethyl-2-furyl)methylthio]-ethylamino}-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid

En opløsning af 2-[(5-dimethylaminomethyl-2-furyl)methylthio]-ethylamin (2,4 g, 11,2 mmol) i 30 ml tør methanol sættes dråbevis i løbet af en periode på 35 minutter til en omrørt opløsning af 3,4-dimethoxy-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid (2,0 g, 11,2 mmol) i 200 ml tør methanol, der var blevet afkølet til 1-3⁰ i et is-vandbad. Efter 15 minutter ved 1-3⁰ tilsættes benzylamin (1,8 g, 1,83 ml, 16,8 mmol), og opløsningen omrørtes ved omgivelsernes temperatur i 1 time. Reaktionsblandingen indampedes under reduceret tryk, og reanensen anbragtes på 50 g silicagel og kromatograferedes under anvendelse af en gradienteluering af methylenchlorid-methanol. De relevante fraktioner forenedes til dannelselse af 4,1 g af produktet. OmkrySTALLISATION fra vandig methanol og derpå methanol gav titelforbindelsen, smp. 152⁰ (dek.); NMR-spektret (100 MHz) i d₆ dimethylsulfoxid viste tilstedeværelsen af ca. 1,0 mol methanol.

30 Analyse beregnet for C₁₉H₂₅N₅O₃S₂·CH₄O:

C: 51,37, H: 6,25, N: 14,98,

Fundet: C: 51,51, H: 6,05, N: 14,78.

Eksempel 903-{2-[(3-{dimethylaminomethyl}phenyl)methylthio]ethylamino}-4-methylamino-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid

En opløsning af 2-[(3-{dimethylaminomethyl}phenyl)methylthio]-ethylamin (2,51 g, 11,2 mmol) (fremstillet i henhold til den i belgisk patentskrift nr. 867.106 beskrevne fremgangsmåde) i 25 ml tør methanol sættes dråbevis i løbet af 30 minutter til en godt omrørt suspension af 3,4-dimethoxy-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid (2,0 g, 11,2 mmol) i 200 ml tør methanol, der var blevet afkølet til 2° i et is-

-vandbad. Efter 15 minutter ved 2-5° bobledes vandfri methylamin til opløsningen i 10 minutter, og opløsningen omrørtes derpå ved omgivelsernes temperatur i 30 minutter. Reaktionsblandingen ind-

dampedes under reduceret tryk, og remanensen anbragtes på 60 g silicagel og kromatograferedes under anvendelse af en gradienteluering af methylenchlorid-methanol. De relevante fraktioner forenedes

til dannelse af 2,96 g af produktet. Omkrystallisation fra acetonitril og derpå fra methanol gav titelforbindelsen, smp. 152-158°; NMR-spektret (100 MHz) i d₆ dimethylsulfoxid viste tilstedeværelsen af ca. 0,6 mol methanol.

Analyse beregnet for C₁₅H₂₃N₅O₂S₂·0,6CH₄O:

C: 48,20, H: 6,59, N: 18,02, S: 16,49,

Fundet: C: 47,99, H: 6,78, N: 17,81, S: 16,09.

Eksempel 913-amino-4-{2-[(3-{dimethylaminomethyl}phenyl)methylthio]ethylamino}-1,2,5-thiadiazol-1-oxid

En opløsning af 2-[(3-{dimethylaminomethyl}phenyl)methylthio]-ethylamin (2,77 g, 12,3 mmol) i 25 ml tør methanol sættes dråbevis i løbet af 45 minutter til en godt omrørt opløsning af 3,4-dimethoxy-1,2,5-thiadiazol-1-oxid (2,0 g, 12,3 mmol) i 100 ml tør methanol, der var blevet afkølet til 5° i et is-vandbad. Da tilsætningen var tilendebragt, omrørtes opløsningen ved omgivelsernes temperatur i 1,5 timer, hvorefter der afkøledes til 5°, og vandfri ammoniak bobledes til opløsningen i 8 minutter. Efter omrøring i 16 timer ved om-

givelsernes temperatur inddampedes reaktionsblandingen under reduceret tryk, og remanensen anbragtes på 55 g silicagel og kromatograferedes under anvendelse af en gradienteluering af methylenchlorid-methanol.

rid-ethanol. De relevante fraktioner forenedes til dannelse af 3,0 g af produktet fra acetonitril. Omkrystallisation fra acetone gav titelforbindelsen, smp. 122-125°.

Analyse beregnet for $C_{14}H_{21}N_5OS_2$:

05 C: 49,53, H: 6,23, N: 20,63, S: 18,89,

Fundet: C: 49,18, H: 6,08, N: 20,93, S: 19,25.

Eksempel 92

10 3-{2-[(5-dimethylaminomethyl-2-thienyl)methylthio]ethylamino}-4-methylamino-1,2,5-thiadiazol-1-oxid

En opløsning af 2-[(5-dimethylaminomethyl-2-thienyl)methylthio]-ethylamin (1,5 g, 6,5 mmol) i 25 ml tør methanol sættes dråbevis i løbet af en periode på 45 minutter til en omrørt opløsning af 3,4-dimethoxy-1,2,5-thiadiazol-1-oxid (1,06 g, 6,5 mmol) i 150 ml tør methanol, der var blevet afkølet til 3° i et is-vandbad. Efter 15 minutter ved 3° bobledes vandfri methylamin til opløsningen i 5 minutter, og opløsningen omrørtes i 15 minutter. Reaktionsblandingen inddampedes, efter henstand natten over ved omgivelsernes temperatur, under reduceret tryk, og remanensen anbragtes på 75 g silicagel og 20 kromatograferedes under anvendelse af en gradienteluering af acetonitril-methanol. De relevante fraktioner forenedes til dannelse af et krystallinsk produkt fra acetonitril. Omkrystallisation fra acetonitril gav titelforbindelsen, smp. 98,5-102°.

Analyse beregnet for $C_{13}H_{21}N_5OS_3$:

25 C: 43,42, H: 5,89, N: 19,48, S: 26,76,

Fundet: C: 43,70, H: 5,58, N: 19,71, S: 26,79.

Eksempel 93

30 3-amino-4-{4-(5-dimethylaminomethyl-2-furyl)butylamino}-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid

En opløsning af 4-(5-dimethylaminomethyl-2-furyl)butylamin (1,61 g, 8,2 mmol) i 25 ml tør methanol sættes dråbevis i løbet af en periode på 35 minutter til en godt omrørt suspension af 3,4-dimethoxy-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid (1,46 g, 8,2 mmol) i 150 ml tør methanol, der var blevet afkølet til 0-3° i et is-vandbad. Efter 15 minutter bobledes vandfri ammoniak til opløsningen i 5 minutter, og opløsningen omrørtes i 30 minutter. Reaktionsblandingen inddampe-

des under reduceret tryk, og remanensen anbragtes på 60 g silica-gel og kromatograferedes under anvendelse af en gradienteluering af acetonitril-methanol. De relevante fraktioner forenedes og inddampedes til dannelse af 1,68 g af produktet. Krystallisation fra acetonitril gav titelforbindelsen, smp. 154-156⁰ (dek.).

Analyse beregnet for C₁₃H₂₁N₅O₃S:

C: 47,69, H: 6,47, N: 21,39, S: 9,80,

Fundet: C: 47,73, H: 6,28, N: 21,43, S: 9,84.

10 Eksempel 94

3-amino-4-{2-[(2-dimethylaminomethyl-4-thiazolyl)methylthio]ethyl-amino}-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid

En opløsning af 2-[(2-dimethylaminomethyl-4-thiazolyl)methylthio]ethylamin (0,9 g, 3,89 mmol) 20 ml tør methanol sattes dråbevis i løbet af 40 minutter til en godt omrørt suspension af 3,4-dimethoxy-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid (0,69 g, 3,89 mmol) i 70 ml methanol, der var blevet afkølet til 8⁰, vandfri ammoniak bobledes til opløsningen i 8 minutter, og derpå henstod opløsningen under omrøring ved omgivelsernes temperatur i 18 timer. Reaktionsblandingen inddampedes under reduceret tryk, og remanensen anbragtes på 150 g silica-gel og kromatograferedes under anvendelse af en gradienteluering af acetonitril-methanol. De relevante fraktioner forenedes og inddampedes til dannelse af 0,66 g af produktet. Skummet opløstes i 2-propanol og inddampedes til tørhed til dannelse af titelforbindelsen, smp. 60-65⁰; NMR-spektret (100 MHz) i d₆ dimethylsulfoxid viste tilstedeværelsen af ca. 0,15 mol 2-propanol.

Analyse beregnet for C₁₁H₁₈N₆S₃O₂·0,15C₃H₈O:

C: 37,02, H: 5,21, N: 22,62, S: 25,89,

Fundet (korrigeret for 2,79% H₂O):

C: 36,75, H: 5,13, N: 21,75, S: 25,03.

Eksempel 95

3-{2-[2-guanidinothiazol-5-yl)methylthio]ethylamino}-4-methyl-amino-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid

35 A. Ethyl-2-guanidino-5-thiazolcarboxylat,hydrochlorid

En opløsning af amidinothiourinstof (117 g, 0,99 mol) og ethyl-chlor- α -formylacetat (150 g, 1,0 mol) i 3,5 liter absolut ethanol om-

rørtes ved omgivelsernes temperatur i 1 time. På dette tidspunkt tilsattes yderligere ethylchlor- α -formylacetat (20,0 g, 0,13 mol), og 1 time senere tilsattes yderligere 20,0 g ethylchlor- α -formylacetat. Efter 2 timers yderligere opvarmning ved tilbagesvalingstemperatur inddampedes reaktionsblandingen under reduceret tryk, og remanen-
 05 sen tritureredes med 1,5 liter acetone og filtreredes til dannelse af 103 g af produktet. Omkrystallisation fra 2-propanol gav titelforbindelsen, smp. 204-206^o.

Analyse beregnet for $C_7H_{11}ClN_4O_2S$:

10 C: 33,53, H: 4,43, N: 22,35, Cl: 14,14, S: 12,79,
 Fundet: C: 33,38, H: 4,40, N: 22,54, Cl: 13,97, S: 12,92.

B. 2-guanidino-5-hydroxymethylthiazol

Ethyl-2-guanidino-5-thiazolcarboxylat,hydrochlorid (1,0 g, 3,99 mmol) (fremstillet i trin A) sættes til en afkølet (is-vandbad) suspension af lithiumaluminiumhydrid (0,46 g, 12,1 mmol) i 25 ml tetrahydrofuran. Reaktionsblandingen opvarmedes derefter ved tilbagesvalingstemperatur i 2 timer, afkøledes, sønderdeltes med 0,46 ml H_2O , 0,46 ml 15% NaOH og 1,38 ml H_2O og filtreredes. Filtratet
 15 tørredes og inddampedes under reduceret tryk til dannelse af 0,61 g af produktet. Omkrystallisation fra acetonitril gav titelforbindelsen, smp. 168-170^o.

Analyse beregnet for $C_5H_8N_4OS$:

25 C: 34,87, H: 4,68, N: 32,54, S: 18,62,
 Fundet: C: 34,55, H: 4,52, N: 32,63, S: 18,54.

C. 2-[(2-guanidinothiazol-5-yl)methylthio]ethylamin

Cysteamin,hydrochlorid (10,6 g, 9,3 mmol) og 2-guanidino-5-hydroxymethylthiazol (16,0 g, 9,3 mmol) (fremstillet i trin B) opløstes i 80 ml koncentreret saltsyre, og opløsningen omrørtes ved omgivelsernes temperatur i 1 time og opvarmedes derpå ved tilbagesvalingstemperatur i 3 timer. Reaktionsblandingen afkøledes, gjordes basisk (pH-værdi 11) med 40% vandig NaOH og filtreredes til dannelsen af 15 g af produktet. Omkrystallisation fra acetonitril gav ti-
 30 telforbindelsen, smp. 150-153^o.

Analyse beregnet for $C_7H_{13}N_5S_2$:

C: 36,34, H: 5,66, N: 30,27, S: 27,72,
 Fundet: C: 36,29, H: 5,70, N: 30,40, S: 27,64.

D. 3-{2-[(2-guanidinothiazol-5-yl)methylthio]ethylamino}-
-4-methylamino-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid

En opløsning af 2-[(2-guanidinothiazol-5-yl)methylthio]ethylamin (2,0 g, 8,64 mmol) (fremstillet i trin C) i 60 ml methanol sættes dråbevis i løbet af 40 minutter til en godt omrørt suspension af 3,4-dimethoxy-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid (1,54 g, 8,64 mmol) i 160 ml methanol, der var blevet afkølet til 8° i et is-vandbad. Medens temperaturen holdtes på 8°, bobledes vandfri methylamin til opløsningen i 8 minutter. Efter omrøring ved omgivelsernes temperatur i 18 timer inddampedes reaktionsblandingen under reduceret tryk, og remanensen anbragtes på 175 g silicagel og kromatograferedes under anvendelse af en gradienteluering af acetonitril-methanol. De relevante fraktioner forenedes til dannelse af 1,3 g af produktet. Omkrystallisation fra methanol gav titelforbindelsen, smp. 225-226° (dek.).

15 Analyse beregnet for $C_{10}H_{16}N_8O_2S_3$:

C: 31,90, H: 4,28, N: 29,76, S: 25,55,

Fundet: C: 32,07, H: 4,14, N: 29,91, S: 25,60.

Eksempel 96

20 3-amino-4-{2-[(2-guanidinothiazol-5-yl)methylthio]ethylamino}-
-1,2,5-thiadiazol-1-oxid

En opløsning af 2-[(2-guanidinothiazol-5-yl)methylthio]ethylamin (3,0 g, 13,0 mmol) (fremstillet ifølge eksempel 95, trin C) i 70 ml methanol sættes dråbevis i løbet af 40 minutter til en godt omrørt opløsning af 3,4-dimethoxy-1,2,5-thiadiazol-1-oxid (2,1 g, 13,0 mmol) i 200 ml methanol, der var blevet afkølet til 8°, og vandfri ammoniak bobledes derpå til opløsningen i 8 minutter. Efter omrøring ved omgivelsernes temperatur i 18 timer inddampedes reaktionsblandingen under reduceret tryk, og remanensen anbragtes på 225 g silicagel og kromatograferedes under anvendelse af en gradienteluering af acetonitril-methanol. De relevante fraktioner forenedes til dannelse af 3,6 g af titelforbindelsen, smp. 85-132°; NMR-spektret (100 MHz) i d_6 dimethylsulfoxid viste tilstedeværelsen af ca. 0,3 mol acetonitril.

35 Analyse beregnet for $C_9H_{14}N_8OS_3 \cdot 0,3C_2H_3N$:

C: 32,24, H: 4,22, N: 32,41, S: 26,71,

Fundet (korrigeret for 1,84% H_2O):

C: 32,63, H: 4,33, N: 32,55, S: 26,62.

Eksempel 973-cyclopropylamino-4-{2-[(5-dimethylaminomethyl-2-furyl)methylthio]-ethylamino}-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid

Den almene fremgangsmåde i henhold til eksempel 13 gentoges, bortset fra at den deri anvendte 2-propynylamin erstattedes af en ækvimolær mængde cyclopropylamin, og produktet krystalliseredes fra methanol. Omkrystallisation fra isopropylalkohol gav 3,5 g af titelforbindelsen, smp. 194-195⁰ (dek.); NMR-spektret (100 MHz) i d₆ dimethylsulfoxid viste tilstedeværelsen af ca. 1,0 mol isopropylalkohol.

Analyse beregnet for C₁₅H₂₃N₅O₃S₂·C₃H₈O:

C: 48,52, H: 7,01, N: 15,72,

Fundet: C: 48,36, H: 6,95, N: 14,87.

15 Eksempel 983-cyclopropylmethylamino-4-{2-[(5-dimethylaminomethyl-2-furyl)-methylthio]ethylamino}-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid

Den almene fremgangsmåde i henhold til eksempel 13 gentoges, bortset fra at den deri anvendte 2-propynylamin erstattedes af en ækvimolær mængde cyclopropylmethylamin, og produktet krystalliseredes fra methanol. Omkrystallisation fra methanol gav 1,6 g af titelforbindelsen, smp. 86-89⁰ (dek.); NMR-spektret (100 MHz) i d₆ dimethylsulfoxid viste tilstedeværelsen af ca. 1,25 mol methanol.

Analyse beregnet for C₁₆H₂₅N₅O₃S₂·1,25CH₄O:

25 C: 47,13, H: 6,88, N: 15,93,

Fundet (korrigeret for 0,68% H₂O):

C: 47,40, H: 6,49, N: 15,77.

Eksempel 9930 3-{2-[(5-dimethylaminomethyl-2-furyl)methylthio]ethylamino}-4-morpholino-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid

Den almene fremgangsmåde i henhold til eksempel 28 gentoges, bortset fra at den deri anvendte dimethylamin erstattedes af en ækvimolær mængde morpholin. Efter søjlekromatografi krystalliseredes produktet fra isopropylalkohol. Blandingen fortyndedes med "Skellysolve B" og filtreredes til dannelse af titelforbindelsen, smp. 122-127⁰.

Analyse beregnet for $C_{16}H_{25}N_5O_4S_2$:

C: 46,24, H: 6,06, N: 16,86,

Fundet (korrigeret for 0,61% H_2O):

C: 45,82, H: 6,06, N: 16,62.

05

Eksempel 100

3-{2-[(5-dimethylaminomethyl-2-furyl)methylthio]ethylamino}-4-(2-methoxyethylamino)-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid

Den almene fremgangsmåde i henhold til eksempel 13 gentoges, bortset fra, at den deri anvendte 2-propynylamin erstattedes af en ækvimolær mængde 2-methoxyethylamin. Efter søjlekromatografi behandlede remanensen med isopropylalkohol, inddampedes til næsten tørhed og afkøledes til dannelse af 3,79 g af produktet. Omkrystallisation fra isopropylalkohol gav titelforbindelsen, smp. 56-58⁰; NMR-spektret (100 MHz) i d_6 dimethylsulfoxid viste tilstedeværelsen af ca. 0,6 mol isopropylalkohol.

15

Analyse beregnet for $C_{15}H_{25}N_5O_4S_2 \cdot 0,6C_3H_8O$:

C: 45,90, H: 6,83, N: 15,93,

Fundet (korrigeret for 0,74% H_2O):

20

C: 45,50, H: 6,72, N: 15,63.

Eksempel 101

3-{2-[(5-dimethylaminomethyl-2-furyl)methylthio]ethylamino}-4-pyrrolidino-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid

Den almene fremgangsmåde i henhold til eksempel 28 gentoges, bortset fra at den deri anvendte dimethylamin erstattedes af en ækvimolær mængde pyrrolidin. Den rå reaktionsblanding inddampedes under reduceret tryk, behandlede med isopropylalkohol og filtreredes til dannelse af 3,9 g af titelforbindelsen, smp. 151-152⁰.

30

Analyse beregnet for $C_{16}H_{25}N_5O_3S_2$:

C: 48,09, H: 6,31, N: 17,53,

Fundet:

C: 48,00, H: 6,10, N: 17,71.

Eksempel 102

3-{2-[(5-dimethylaminomethyl-2-furyl)methylthio]ethylamino}-4-piperidino-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid

35

Den almene fremgangsmåde i henhold til eksempel 28 gentoges, bortset fra at den deri anvendte dimethylamin erstattedes af en ækvimolær mængde piperidin. Kromatografi gav 3,8 g af produktet. Omkrystallisation fra varm vandig ethanol gav titelforbindelsen, smp. 106-108⁰.

Analyse beregnet for $C_{18}H_{27}N_5O_3S_2$:

C: 49,37, H: 6,58, N: 16,94,

Fundet (korrigeret for 0,2% H_2O):

C: 49,17, H: 6,52, N: 17,14.

Eksempel 103

3-butylamino-4-{2-[(5-dimethylaminomethyl-2-furyl)methylthio]-ethylamino}-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid

Den almene fremgangsmåde i henhold til eksempel 13 gentoges, bortset fra at den deri anvendte 2-propynylamin erstattedes af en ækvimolær mængde butylamin. Det rå produkt kromatograferedes tre gange og tørredes under opvarmning under højvakuum i 3,5 timer til dannelse af 1,81 g af titelforbindelsen som et noget gummiagtigt skum.

Analyse beregnet for $C_{16}H_{27}N_5O_3S_2$:

C: 47,86, H: 6,78, N: 17,44,

Fundet (korrigeret for 1,34% H_2O):

C: 47,60, H: 6,81, N: 17,81.

Eksempel 104

3-{2-[(5-dimethylaminomethyl-2-furyl)methylthio]ethylamino}-4-[(2-pyridyl)methylamino]-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid

Den almene fremgangsmåde ifølge eksempel 13 gentoges, bortset fra at den deri anvendte 2-propynylamin erstattedes af en ækvimolær mængde 2-aminomethylpyridin. De relevante fraktioner fra søjle-kromatografi forenedes til dannelse af 3,9 g af produktet. To omkrystallisationer fra isopropylalkohol gav titelforbindelsen, smp. 43-45⁰. En prøve omkrystalliseredes fra absolut ethanol, og faststoffet opvarmedes under vakuum ved 60⁰ i 6 timer til dannelse af en smelte. Smelten opløstes i varm isopropylalkohol, opsamledes ved filtrering ved omgivelsernes temperatur og tørredes under højvakuum til dannelse af titelforbindelsen, smp. 45-47⁰; NMR-spektret (100 MHz) i d_6 dimethylsulfoxid viste tilstedeværelsen af ca. 1,25 mol isopropylalkohol.

Analyse beregnet for $C_{18}H_{24}N_6O_3S_2 \cdot 1,25C_3H_8O$:

C: 51,05, H: 6,70, N: 16,42,

Fundet (korrigeret for 0,58% H_2O):

C: 51,08, H: 6,32, N: 16,03.

05

Eksempel 105

3-{2-[(5-dimethylaminomethyl-2-furyl)methylthio]ethylamino}-4-hydroxylamino-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid

Den almene fremgangsmåde ifølge eksempel 13 gentoges, bortset fra at den deri anvendte 2-propynylamin erstattedes af en ækvimolær mængde hydroxylamin. Den rå reaktionsblanding, som havde afsat produktet som en olie, opvarmedes til tilbagesvalingstemperatur, indtil alt produktet krystalliserede, hvorefter der opvarmedes og tørredes til dannelse af 2,59 g af titelforbindelsen, smp. 203-205°.

15 Analyse beregnet for $C_{12}H_{19}N_5O_4S_2$:

C: 39,87, H: 5,30, N 19,38, S: 17,74,

Fundet (korrigeret for 1,18% H_2O):

C: 39,53, H: 5,04, N: 19,61, S: 17,62.

20

Eksempel 106

3-{2-[(5-dimethylaminomethyl-2-furyl)methylthio]ethylamino}-4-dodecylamino-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid

En opløsning af 2-[(5-dimethylaminomethyl-2-furyl)methylthio]-ethylamin (2,41 g, 11,2 mmol) i 25 ml methanol sattes dråbevis til en godt omrørt kold suspension af 3,4-dimethoxy-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid (2,0 g, 11,2 mmol) i 200 ml methanol. Efter omrøring ved 2-5° i 15 minutter tilsattes en opløsning af dodecylamin (4,15 g, 22,4 mmol) i 25 ml methanol på én gang, og omrøring fortsattes ved omgivelsernes temperatur i 18 timer. Reaktionsblandingen filtreredes og inddampedes under reduceret tryk, og remanensen anbragtes på 60 g silicagel og kromatograferedes under anvendelse af en gradienteluering af methylenchlorid-methanol. De relevante fraktioner forenedes, inddampedes, og remanensen omkromatograferedes på 60 g silicagel under anvendelse af en gradienteluering af acetonitril-methanol. De relevante fraktioner fra den anden kromatografi forenedes, koncentreredes under reduceret tryk, og det krystalliserede produkt opsamledes ved filtrering og tørredes til dannelse af 2,13 g af titelforbindelsen, smp. 136-139°.

Analyse beregnet for $C_{24}H_{45}N_5O_3S_2$:

C: 55,89, H: 8,79, N: 13,58, S: 12,43,

Fundet: C: 56,16, H: 8,57, N: 13,38, S: 12,61.

05 Eksempel 107

3-{2-[(5-dimethylaminomethyl-2-furyl)methylthio]ethylamino}-4-methoxyamino-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid

Den almene fremgangsmåde ifølge eksempel 13 gentoges, bortset fra at den deri anvendte 2-propynylamin erstattedes af en ækvimolær mængde methoxyamin. Reaktionsblandingen omrørtes ved omgivelsernes temperatur natten over, hvorunder et krystallinsk bundfald dannedes. Opløsningen afkøledes og filtreredes, og det genvundne faststof tørredes til dannelse af 3,8 g af titelforbindelsen, smp. 224-226° (dek.).

15 Analyse beregnet for $C_{13}H_{21}N_5O_4S_2$:

C: 41,59, H: 5,64, N: 18,65, S: 17,08,

Fundet (korrigeret for 0,79% H_2O):

C: 41,25, H: 5,54, N: 18,50, S: 17,16.

20 Eksempel 108

3-{2-[(5-dimethylaminomethyl-2-thienyl)methylthio]ethylamino}-4-propylamino-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid

Den almene fremgangsmåde i henhold til eksempel 65 gentoges, bortset fra at den deri anvendte methylamin erstattedes af en ækvimolær mængde propylamin. Kromatografi gav 3,5 g krystallinsk produkt. Omkrystallisation fra acetonitril gav titelforbindelsen, smp. 194-196° (dek.).

Analyse beregnet for $C_{15}H_{25}N_5O_2S_3$:

C: 44,64, H: 6,24, N: 17,35, S: 23,84

30 Fundet: C: 44,66, H: 6,02, N: 17,88, S: 23,87.

Eksempel 109

3-amino-4-{2-[(5-dimethylaminomethyl-2-thienyl)methylthio]ethylamino}-1,2,5-thiadiazol-1-oxid

35 En opløsning af 2-[(5-dimethylaminomethyl-2-thienyl)methylthio]-ethylamin (2,84 g, 12,3 mmol) i 25 ml methanol sættes dråbevis i løbet af en periode på 35 minutter til en omrørt opløsning af 3,4-di-

methoxy-1,2,5-thiadiazol-1-oxid (2,0 g, 12,3 mmol) i 200 ml methanol, der var blevet afkølet til 3^o i et is-vandbad. Efter omrøring i 15 minutter bobledes vandfri ammoniak til opløsningen i 5 minutter. Reaktionsblandingen inddampedes under reduceret tryk, og remanensen anbragtes på 60 g silicagel og kromatograferedes under anvendelse af en gradienteluering af methylenchlorid-methanol. De relevante fraktioner forenedes til dannelse af 1,73 g af produktet. Omkrystallisation fra acetonitril gav titelforbindelsen, smp. 149-152^o (dek.).

10

Eksempel 1103-{2-[(5-dimethylaminomethyl-2-thienyl)methylthio]ethylamino}-4-[(3-pyridyl)methylamino]-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid

Den almene fremgangsmåde i henhold til eksempel 65 gentoges, bortset fra at den deri anvendte methylamin erstattedes af en ækvimolær mængde 3-aminomethylpyridin. De relevante fraktioner fra søjlekromatografi gav 3,10 g af titelforbindelsen som en olie. Produktet opløstes i overskydende 5% HCl, inddampedes og tritureredes derpå med isopropylalkohol til dannelse af et fast produkt. Omkrystallisation fra 95% vandig ethanol gav titelforbindelsen som dihydrochloridsalt, smp. 143-146,5^o.

20

Analyse beregnet for C₁₈H₂₆Cl₂N₆O₂S₃:

C: 41,13, H: 4,99, N: 15,99, S: 18,30,

Fundet (korrigeret for 2,04% H₂O):

25

C: 41,25, H: 4,90, N: 16,18, S: 18,52.

Eksempel 1113-amino-4-{2-[(5-dimethylaminomethyl-2-thienyl)methylthio]ethylamin}-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid

En opløsning af 2-[(5-dimethylaminomethyl-2-thienyl)methylthio]-ethylamin (2,0 g, 8,68 mmol) i 25 ml methanol sættes dråbevis i løbet af en periode på 35 minutter til en omrørt opløsning af 3,4-dimethoxy-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid (1,55 g, 8,68 mmol) i 200 ml methanol, der var blevet afkølet til 3^o i et is-vandbad. Efter omrøring i 15 minutter bobledes vandfri ammoniak gennem opløsningen i 10 minutter. Reaktionsblandingen inddampedes under reduceret tryk til dannelse af 3,3 g af titelforbindelsen.

35

NMR-spektret (100 MHz) i d_6 dimethylsulfoxid gav følgende resonanser δ : 6,88 (d, 1H), 6,78 (d, 1H), 4,03 (s, 2H), 3,61 (s, 2H), 3,54 (t, 2H), 2,74 (t, 2H), 2,22 (s, 6H); det viste ligeledes tilstedeværelsen af ca. 2/3 mol methanol.

05

Eksempel 112

3-benzylamino-4-{2-[(5-dimethylaminomethyl-2-thienyl)methylthio]-ethylamino}-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid

Den almene fremgangsmåde ifølge eksempel 65 gentoges, bortset fra at den deri anvendte methylamin erstattedes af en ækvimolær mængde benzylamin. Reaktionsblandingen inddampedes under reduceret tryk til dannelse af produktet. Omkrystallisation fra methanol med trækulbehandling gav 2,63 g af titelforbindelsen, smp. 203-205,5° (dek.).

15

Analyse beregnet for $C_{19}H_{25}N_5O_2S_3$:

C: 50,53, H: 5,58, N: 15,51, S: 21,30,

Fundet:

C: 50,79, H: 5,34, N: 15,78, S: 20,94.

Eksempel 113

3-[3-(3-dimethylaminomethylphenoxy)propylamino]-4-methylamino-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid

En opløsning af 3-[3-(dimethylaminomethyl)phenoxy]propylamin (2,73 g, 14,0 mmol) (fremstillet i henhold til den i belgisk patentskrift nr. 867.106 beskrevne fremgangsmåde) i 50 ml methanol sættes dråbevis i løbet af en periode på 60 minutter til en omrørt suspension af 3,4-dimethoxy-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid (2,5 g, 14,0 mmol) i 250 ml methanol, der var blevet afkølet til 4° i et is-vandbad. Efter omrøring i 20 minutter bobledes vandfri methylamin til opløsningen i 10 minutter. Reaktionsblandingen inddampedes under reduceret tryk, og remanensen anbragtes på 75 g silicagel og kromatograferedes under anvendelse af en gradienteluering af methylenchlorid-methanol. De relevante fraktioner forenedes og inddampedes og opløstes derpå i n-propanol og behandledes med én ækvivalent HCl til dannelse af produktet som et hydrochloridsalt. Omkrystallisation fra vandig ethanol gav titelforbindelsen som et hydrochloridsalt, smp. 140-145°.

35

Analyse beregnet for $C_{15}H_{24}ClN_5O_3S$:

C: 46,20, H: 6,20, N: 17,96, S: 8,22, Cl: 9,09,

Fundet (korrigeret for 3,79% H_2O):

C: 46,21, H: 6,06, N: 18,24, S: 8,38, Cl: 9,05.

05

Eksempel 114

3-{2-[(2-dimethylaminomethylthiazol-5-yl)methylthio]ethylamino}-4-methylamino-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid

10

A. 5-carbethoxy-2-(N-carbophenoxy-N-methylamino)methylthiazol

15

(N-carbophenoxy-N-methylamino)thioacetamid (46,7 g, 0,21 mol) forenedes med ethyl- α -formylchloracetat (30,0 g, 0,20 mol) i 270 ml 1,2-dichlorethan og opvarmedes til tilbagesvalingstemperatur i 2 timer. En yderligere mængde ethyl- α -formylchloracetat (3,0 g, 0,02 mol) tilsattes, og opvarmning fortsattes i 1,5 timer. Reaktionsblandingen ekstraheredes med to 300 ml portioner kold 5% vandig natriumcarbonat, vaskedes derpå med to 300 ml portioner vand og tørredes over Na_2SO_4 . Inddampning gav produktet som en olie, som langsomt krystalliserede. Omkrystallisation fra 2-propanol gav 26 g af titelforbindelsen, smp. 81-83°.

20

Analyse beregnet for $C_{15}H_{16}N_2O_4S$:

C: 56,24, H: 5,03, N: 8,74, S: 10,01,

Fundet: C: 56,48, H: 4,97, N: 8,54, S: 10,17.

25

B. 2-hydroxymethyl-5-dimethylaminomethylthiazol

30

5-carbethoxy-2-(N-carbophenoxy-N-methylamino)methylthiazol (19,8 g, 0,62 mol) (fremstillet i trin A) sattes til en kold (5°) omrørt suspension af lithiumaluminiumhydrid (6,12 g, 0,16 mol) i 544 ml tør tetrahydrofuran. Reaktionsblandingen opvarmedes til tilbagesvalingstemperatur i 0,5 timer og afkølede derpå til omgivelsernes temperatur og dekomponeredes, filtreredes gennem "Celite" og indampedes under reduceret tryk. Residualen opløstes i 80 ml 3N HCl og ekstraheredes med ether. Den vandige fase indstillede til pH-værdi 8 og ekstraheredes med methylenchlorid. Den organiske fase tørredes, filtreredes og inddampedes under vakuum til dannelsen af 6,0 g af titelforbindelsen som en olie. NMR-spektret (60 MHz) i $CDCl_3$ gav følgende resonanser δ : 7,50 (s, 1H), 4,85 (s, 2H), 4,15 (s, 1H), 3,75 (s, 2H), 2,35 (s, 6H).

35

C. 2-chlormethyl-5-dimethylaminomethylthiazol,hydrochlorid

Thionylchlorid (27,4 g, 0,16 mol) sættes dråbevis til en afkølet (is-vandbad) opløsning af 5-hydroxymethyl-2-dimethylaminomethylthiazol (8,9 g, 52,0 mmol) (fremstillet i trin B) i 300 ml methylenchlorid. Blandingen opvarmedes ved tilbagesvalingstemperatur i 2 timer og afkøledes derpå og inddampedes under reduceret tryk til dannelse af 12,3 g af produktet. Krystallisation fra acetonitril gav titelforbindelsen, smp. 143-144⁰.

Analyse beregnet for C₇H₁₂Cl₂N₂S:

C: 37,01, H: 5,32, N: 12,33, Cl: 31,63,

Fundet (korrigeret for 0,91% H₂O):

C: 36,88, H: 5,11, N: 12,14, Cl: 31,65.

D. 2-[(2-dimethylaminomethylthiazol-5-yl)methylthio]ethylamin

Cysteamin,hydrochlorid (0,2 g, 1,76 mmol) og 5-chlormethyl-2-dimethylaminomethylthiazol,hydrochlorid (0,4 g, 1,76 mmol) (fremstillet i trin C) opløstes i 2,5 ml koncentreret saltsyre, og opløsningen opvarmedes ved en oliebadstemperatur på 100⁰. Efter 2 timer indampedes blandingen under reduceret tryk, og reanensen gjordes basisk med 40% vandig natriumhydroxidopløsning. Den vandige fase ekstraheredes med methylacetat, og den organiske fase tørredes, filtreredes og indampedes til dannelse af 0,3 g af titelforbindelsen som en olie. NMR-spektret (60 MHz) i CDCl₃ gav følgende resonanser δ: 7,50 (s, 1H), 3,95 (s, 2H), 3,76 (s, 2H), 2,85 (m, 4H), 2,40 (s, 6H), 1,85 (s, 2H).

E. 3-{2-[(2-dimethylaminomethylthiazol-5-yl)methylthio]ethylamino}-4-methylamino-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid

En opløsning af 2-[(2-dimethylaminomethylthiazol-5-yl)methylthio]ethylamin (1,55 g, 6,7 mmol) (fremstillet trin D) i 60 ml methanol sættes dråbevis i løbet af 40 minutter til en partiel suspension af 3,4-dimethoxy-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid (1,19 g, 6,7 mmol) i 130 ml methanol, der var blevet afkølet til 8⁰. Da tilsætningen var tilendebragt, bobledes vandfri methylamin til opløsningen i 8 minutter, og derpå omrørtes der ved omgivelsernes temperatur natten over. Reaktionsblandingen indampedes under reduceret tryk, og

remanensen kromatograferedes på 150 g silicagel under anvendelse af en gradienteluering af acetonitril-methanol. De relevante fraktioner forenedes til dannelsen af 1,05 g af produktet. Omkrystallisation fra 2-propanol gav titelforbindelsen, smp. 170-172⁰.

05 Analyse beregnet for C₁₂H₂₀N₆O₂S₃:

C: 38,28, H: 5,36, N: 22,33, S: 25,56,

Fundet: C: 38,31, H: 5,32, N: 22,13, S: 25,96.

Eksempel 115

10 3-{2-[(2-guanidinothiazol-4-yl)methylthio]ethylamino}-4-methylamino-1,2,5-thiadiazol-1-oxid

Den almene fremgangsmåde i henhold til eksempel 31 gentoges, bortset fra at det deri anvendte 3,4-dimethoxy-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid erstattedes af en ækvimolær mængde af det tilsvarende 1-oxid.

15 De relevante fraktioner fra søjlekromatografi forenedes til dannelsen af 4,5 g af produktet, krystallisation fra absolut ethanol gav 3,05 g af titelforbindelsen, smp. 175-177⁰.

Analyse beregnet for C₁₀H₁₆N₈OS:

C: 33,32, H: 4,47, N: 31,09, S: 26,68

20 Fundet: C: 33,10, H: 4,42, N: 31,00, S: 26,51.

Eksempel 116

3-{2-[(2-guanidinothiazol-4-yl)methylthio]ethylamino}-4-hydroxy-1,2,5-thiadiazol-1-oxid

25 En opløsning af 2-[(2-guanidinothiazol-4-yl)methylthio]ethylamin (4,15 g, 17,9 mmol) i 50 ml methanol sættes dråbevis i løbet af en periode på 30 minutter til en opløsning af 3,4-dimethoxy-1,2,5-thiadiazol-1-oxid (2,91 g, 17,9 mmol) i 350 ml methanol, der var blevet afkølet i et is-vandbad. Reaktionsblandingen behandledes med en
30 opløsning af natriumhydroxid-pellets (3,58 g, 89,5 mmol) i methanol. Efter omrøring natten over ved omgivelsernes temperatur neutraliseres blandingen med 14,9 ml (89,5 mmol) vandig 6,0N HCl, og efter 10 minutter indampedes den under reduceret tryk. Den faste remanens tritureredes i 2 timer med 70 ml vand ved omgivelsernes tem-
35 peratur og filtreredes til dannelsen af produktet. Omkrystallisation fra vand gav titelforbindelsen, smp. 148-151⁰.

Analyse beregnet for $C_9H_{13}N_7O_2S_3$:

C: 31,11, H: 3,77, N: 28,22, S: 27,69,

Fundet (korrigeret for 5,52% H_2O):

C: 30,95, H: 3,76, N: 28,27, S: 28,11.

05

Eksempel 117

3-amino-4-{2-[(2-{2-methylguanidino}thiazol-4-yl)methylthio]ethyl-
amino}-1,2,5-thiadiazol-1-oxid

10

A. 2-{[2-(2-methylguanidino)thiazol-4-yl]methylthio}ethyl-
amin

15

Cysteamin,hydrochlorid (1,89 g, 16,6 mmol) og 2-(2-methylguanidino)-4-chlormethylthiazol,hydrochlorid (4,0 g, 16,6 mmol) (fremstillet ud fra (N-methylamidino)thiourinstof og 1,3-dichlor-2-propanon) forenedes i 20 ml koncentreret saltsyre, og opløsningen opvarmedes ved en oliebadstemperatur på 100° . Efter 2 timer inddampedes blandingen under reduceret tryk, og remanensen gjordes basisk med 40% vand NaOH-opløsning. Den vandige fase ekstraheredes adskillige gange med methylacetat, og den organiske fase tørredes, filtreredes og inddampedes til dannelse af 3,35 g af titelforbindelsen. NMR-spektret (60 MHz) i D_2O gav følgende karakteristiske resonanser δ : 6,52 (s, 1H), 3,60 (s, 2H), 2,70 (m, 7H).

20

B. 3-amino-4-{2-[(2-{2-methylguanidino}thiazol-4-yl)methylthio]ethylamino}-1,2,5-thiadiazol-1-oxid

25

En opløsning af 2-[(2-{2-methylguanidino}thiazol-4-yl)methylthio]ethylamin (2,1 g, 8,56 mmol) (fremstillet i trin A) i 50 ml methanol sattes dråbevis i løbet af 30 minutter til en opløsning af 3,4-dimethoxy-1,2,5-thiadiazol-1-oxid (1,39 g, 8,56 mmol) i 170 ml methanol, der var blevet afkølet til 7° . Vandfri ammoniak bobledes til opløsningen i 7 minutter, derefter omrørtes der ved omgivelsernes temperatur natten over. Reaktionsblandingen inddampedes under reduceret tryk, og remanensen kromatograferedes på 100 g silicagel (230-400 mesh) ved lynkromatografi under anvendelse af en gradient-eluering af acetonitril-methanol. De relevante fraktioner forenedes, inddampedes, og remanensen kromatograferedes på et præparativt HPLC-system under anvendelse af μ -porasil silicagel. De relevante fraktioner forenedes, koncentreredes til et lille volumen og filtrere-

35

des til dannelse af titelforbindelsen, smp. 86-91^o. NMR-spektret (100 MHz) i d₆ dimethylsulfoxid viste tilstedeværelsen af ca. 0,8 mol ethanol.

Analyse beregnet for C₁₀H₁₆N₈OS₃·0,8C₂H₆O:

05 C: 35,06, H: 5,28, N: 28,20, S: 24,21,

Fundet (korrigeret for 1,64% H₂O):

C: 35,66, H: 5,05, N: 28,33, S: 23,96.

Eksempel 118

10 3-amino-4-[3-(3-dimethylaminomethylphenoxy)propylamino]-1,2,5- -thiadiazol-1-oxid

En opløsning af 3-[3-(dimethylaminomethyl)phenoxy]propylamin (2,5 g, 12,9 mmol) i 35 ml methanol sattes dråbevis i løbet af en periode på 30 minutter til en omrørt opløsning af 3,4-dimethoxy-
15 -1,2,5-thiadiazol-1-oxid i 200 ml methanol, der var blevet afkølet til 2^o i et is-vandbad. Efter omrøring i 15 minutter bobledes vandfri ammoniak til opløsningen i 5 minutter. Reaktionsblandingen inddampedes under reduceret tryk til dannelse af et krystallinsk produkt. To omkrystallisationer fra methanol gav titelforbindelsen, smp.
20 165,5-166,5 (dek.).

Analyse beregnet for C₁₄H₂₁N₅O₂S:

C: 51,99, H: 6,55, N: 21,66, S: 9,92,

Fundet: C: 51,58, H: 6,49, N: 22,03, S: 10,19.

25 Eksempel 119

3-amino-4-{2-[(2-methylaminothiazol-4-yl)methylthio]ethylamino}- -1,2,5-thiadiazol-1-oxid

A. 2-[(2-methylaminothiazol-4-yl)methylthio]ethylamin

Cysteamin,hydrochlorid (2,8 g, 24,6 mmol) og 2-methylamino-4-
30 -chlormethylthiazol (4,0 g, 24,6 mmol) (fremstillet ud fra N-methylthiourinstof og 1,3-dichlor-2-propan) opløstes i 20 ml koncentreret saltsyre, og opløsningen opvarmedes ved en oliebadstemperatur på 100^o. Efter 30 timers opvarmning inddampedes reaktionsblandingen under reduceret tryk, og remanensen gjordes basisk med 40% vandig NaOH-opløsning. Den vandige fase ekstraheredes med methyl-
35 acetat, tørredes, filtreredes og inddampedes til dannelse af 1,75 g af titelforbindelsen som en olie, som brugtes uden yderligere rensning i trin B.

B. 3-amino-4-{2-[(2-methylaminothiazol-4-yl)methylthio]-ethylamino}-1,2,5-thiadiazol-1-oxid

Produktet fra trin A ovenfor omsattes i rækkefølge med 3,4-dimethoxy-1,2,5-thiadiazol-1-oxid og vandfri ammoniak i henhold til den almene fremgangsmåde beskrevet i eksempel 117, trin B, og kromatograferedes som beskrevet der. De relevante fraktioner fra lynkromatografi forenedes og inddampedes til dannelse af 0,5 g af produktet som et skum. Krystallisation fra acetone gav titelforbindelsen, smp. 180-183⁰ (dek.).

Analyse beregnet for C₉H₁₄N₆OS₃:

C: 33,94, H: 4,43, N: 26,39, S: 30,21,

Fundet (korrigeret for 1,41% H₂O):

C: 33,96, H: 4,11, N: 26,27, S: 30,44.

Eksempel 120

3-amino-4-{2-[(2-{2,3-dimethylguanidino}thiazol-4-yl)methylthio]-ethylamino}-1,2,5-thiadiazol-1-oxid

A. 2-[(2-{2,3-dimethylguanidino}thiazol-4-yl)methylthio]-ethylamin, dihydrochlorid

Cysteamin, hydrochlorid (2,25 g, 19,6 mmol) og 4-chlormethyl-2-(2,3-dimethylguanidino)thiazol (5 g, 19,6 mmol) (fremstillet ud fra 1,3-dichlor-2-propanon og (N,N'-dimethylamidino)thiourinstof, som selv er fremstillet ud fra dimethylcyanodithioiminocarbonat og methylamin) opløstes i 17,5 ml koncentreret saltsyre og opvarmedes ved en oliebadstemperatur på 100⁰. Efter 24 timer inddampedes reaktionsblandingen under reduceret tryk, og remanensen krystalliseredes fra absolut ethanol til dannelse af titelforbindelsen, smp. 243-245⁰.

B. 3-amino-4-{2-[(2-{2,3-dimethylguanidino}thiazol-4-yl)-methylthio]ethylamino}-1,2,5-thiadiazol-1-oxid

Produktet fra trin A ovenfor omsattes i rækkefølge med 3,4-dimethoxy-1,2,5-thiadiazol-1-oxid og vandfri ammoniak ved den almene fremgangsmåde i henhold til eksempel 117, trin B. Den rå reaktionsblanding inddampedes under reduceret tryk, og remanensen krystalliseredes fra methanol til dannelse af titelforbindelsen, smp. 201-203⁰ (dek.).

Analyse beregnet for $C_{11}H_{18}N_8OS_3$:

C: 35,28, H: 4,84, N: 29,92, S: 25,69,

Fundet (korrigeret for 0,88% H_2O):

C: 34,93, H: 4,56, N: 30,27, S: 25,92.

05

Eksempel 121

3,4-bis-{2-[(2-guanidinothiazol-4-yl)methylthio]ethylamino}-1,2,5-thiadiazol-1-oxid

10 Til en opløsning af natriummethoxid (2,16 g, 40,0 mmol) i 100 ml CH_3OH , der var afkølet til 0° i is-vandbad, sættes 2-[(2-guanidinothiazol-4-yl)methylthio]ethylamin, dihydrochlorid (6,09 g, 20,0 mmol), og efter 20 minutter omrøring behandledes opløsningen med 3,4-dimethoxy-1,2,5-thiadiazol-1-oxid (1,62 g, 10 mmol). Reaktionsblandingen omrørtes ved omgivelsestempertur i 65 timer og ind-

15 dampedes under reduceret tryk. Remanensen kromatograferedes på 100 g silicagel (230-400 mesh) ved lynkromatografi under anvendelse af en gradienteluering af acetonitril-methanol. De relevante fraktioner forenedes, inddampedes, og remanensen kromatograferedes på en præparativt HPLC-system under anvendelse af μ -porasil silicagel.

20 De relevante fraktioner forenedes og inddampedes under reduceret tryk til dannelse af titelforbindelsen som et amorft faststof; NMR-spektret (100 MHz) i d_6 dimethylsulfoxid viste tilstedeværelsen af ca. 0,11 mol ethanol.

Analyse beregnet for $C_{16}H_{24}N_{12}OS_{5.0,11}C_2H_6O$:

25 C: 34,42, H: 4,39, N: 29,71, S: 28,33,

Fundet (korrigeret for 1,86% H_2O):

C: 34,95, H: 4,41, N: 29,04, S: 27,71.

Eksempel 122

3-{2-[(2-aminothiazol-4-yl)methylthio]ethylamino}-4-methylamino-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid

A. 2-[(2-aminothiazol-4-yl)methylthio]ethylamin, dihydrochlorid

35 Cysteamin, hydrochlorid (5,65 g, 50,0 mmol) og 2-amino-4-chlor-methylthiazol, hydrochlorid (9,25 g, 50,0 mmol) opløstes i 70 ml koncentreret saltsyre og opvarmedes ved en oliebadstemperatur på 105° . Efter 64 timers opvarmning inddampedes blandingen under reduceret

tryk, og remanensen tritureredes med acetone. Det opsamlede produkt retritureredes med ethanol, filtreredes og tørredes til dannelse af titelforbindelsen, smp. 170-200°.

Analyse beregnet for $C_6H_{13}Cl_2N_3S_2$:

05 C: 27,48, H: 4,90, N: 16,02, S: 24,46, Cl: 27,04,

Fundet: C: 27,29, H: 5,07, N: 15,91, S: 24,15, Cl: 27,24.

B. 3-{2-[(2-aminothiazol-4-yl)methylthio]ethylamino}-4-methylamino-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid

10 En opløsning af 2-[(2-aminothiazol-4-yl)methylthio]ethylamin (fra dihydrochloridet, 3,0 g, 11,4 mmol) (fremstillet i trin A) i 25 ml methanol sattes dråbevis i løbet af 1,5 timer til en kold (5°), omrørt, partiel suspension af 3,4-dimethoxy-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid (2,03 g, 11,4 mmol) i 55 ml methanol. Efter 1,5 timer bobledes vandfri methylamin til opløsningen i 30 minutter og omrørtes ved 5° i 19 timer. Reaktionsblandingen inddampedes under reduceret tryk, og remanensen anbragtes på 400 g silicagel og kromatograferedes under anvendelse af acetone-methylenchlorid (7:3). De relevante fraktioner forenedes og inddampedes til dannelse af produktet. Omkrystallisation fra 95% ethanol gav titelforbindelsen, smp. 200-201°.

20 Analyse beregnet for $C_9H_{14}N_6O_2S_3$:

C: 32,32, H: 4,32, N: 25,13, S: 28,76,

Fundet: C: 32,25, H: 4,20, N: 25,06, S: 29,14.

25 Eksempel 123

3-amino-4-{2-[(2-dimethylaminomethylthiazol-5-yl)methylthio]ethylamin}-1,2,5-thiadiazol-1-oxid

30 En opløsning af 2-[(2-dimethylaminomethylthiazol-5-yl)methylthio]ethylamin (2,05 g, 8,86 mmol) (fremstillet i henhold til eksempel 114, trin D) i 70 ml methanol sattes dråbevis til en kold (8°), omrørt opløsning af 3,4-dimethoxy-1,2,5-thiadiazol-1-oxid (1,44 g, 8,88 mmol) i 170 ml methanol. Vandfri ammoniak bobledes til opløsningen i 8 minutter, hvorefter der omrørtes ved omgivelsernes temperatur i 0,5 timer. Reaktionsblandingen inddampedes under reduceret tryk, og remanensen tritureredes med acetonitril til dannelse af 1,76 g af produktet. Produktet rensedes ved lynkromatografi på 100 g silicagel (230-400 mesh) under anvendelse af acetonitril-methanol.

De relevante fraktioner forenedes, inddampedes, og remanensen krystalliseredes fra acetone til dannelse af titelforbindelsen, smp. 131-133⁰.

Analyse beregnet for C₁₁H₁₇N₆OS₃:

05 C: 38,13, H: 5,24, N: 24,26, S: 27,76,

Fundet (korrigeret for 0,49% H₂O):

C: 37,86, H: 5,06, N: 24,34, S: 27,68.

Eksempel 124

10 3-amino-4-{2-[(2-aminothiazol-4-yl)methylthio]ethylamino}-1,2,5-
-thiadiazol-1-oxid

En opløsning af 2-[(2-aminothiazol-4-yl)methylthio]ethylamin (fra dihydrochloridet, 2,62 g, 10,0 mmol) (fremstillet i henhold til eksempel 122, trin A) i 20 ml methanol sættes dråbevis i løbet af 30
15 minutter til en kold (5⁰) opløsning af 3,4-dimethoxy-1,2,5-thiadiazol-1-oxid (1,62 g, 10,0 mmol) i 50 ml methanol. Efter omrøring i 1,5 timer bobledes vandfri ammoniak til opløsningen i 30 minutter, og opløsningen holdtes ved 5⁰ i 17 timer. Reaktionsblandingen indampedes under reduceret tryk, og remanensen kromatograferedes
20 på et præparativt HPLC-system under anvendelse af µ-porasil silica-gel. De relevante fraktioner forenedes og inddampedes under reduceret tryk til dannelse af titelforbindelsen som et amorft faststof; NMR-spektret (100MHz) i d₆ dimethylsulfoxid viste tilstedeværelsen af ca. 0,4 mol ethanol.

25 Analyse beregnet for C₈H₁₂N₆OS₃·0,4C₂H₆O:

C: 32,74, H: 4,50, N: 26,03, S: 29,80,

Fundet (korrigeret for 1,39% H₂O):

C: 32,39, H: 4,28, N: 28,39, S: 30,02.

30 Eksempel 125

3-methylamino-4-{2-[(2-{2,3-dimethylguanidino}thiazol-4-yl)-
methylthio]ethylamino}-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid

En opløsning af 2-[(2-{2,3-dimethylguanidino}thiazol-4-yl)methylthio]ethylamin (2,5 g, 9,64 mmol) (fremstillet i henhold til eksempel 120, trin A) i methanol sættes dråbevis i løbet af en periode
35 på 40 minutter til en kold (8⁰), omrørt suspension af 3,4-dimethoxy-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid (1,72 g, 9,64 mmol) i 270 ml methanol.

Vandfri methylamin bobledes til opløsningen i 7 minutter, og opløsningen inddampedes derpå under reduceret tryk. Remanensen kromatograferedes på 100 g silicagel (230-400 mesh) ved lynkromatografi, og de relevante fraktioner forenedes og inddampedes til dannelse af 2,5 g af produktet som et skum. Krystallisation fra vandig ethanol gav titelforbindelsen, smp. 132-137⁰.

Analyse beregnet for C₁₂H₂₀N₈O₂S₃:

C: 35,63, H: 4,98, N: 27,70, S: 23,78,

Fundet (korrigeret for 4,78% H₂O):

C: 35,74, H: 5,04, N: 27,87, S: 23,56.

Eksempel 126

3-{2-[(2-dimethylaminothiazol-4-yl)methylthio]ethylamino}-4-amino-1,2,5-thiadiazol-1-oxid

A. 2-[(2-dimethylaminothiazol-4-yl)methylthio]ethylamin
Cysteamin,hydrochlorid (5,24 g, 45,9 mmol) og 2-dimethylamino-4-chlormethylthiazol,hydrochlorid (9,8 g, 45,9 mmol) (fremstillet ud fra N,N-dimethylthiourinstof og 1,3-dichlor-2-propanon) opløstes i 45 ml koncentreret saltsyre og opvarmedes ved en oliebadstemperatur på 100⁰ i 96 timer. Blandingen inddampedes under reduceret tryk, og remanensen gjordes basisk med 40% vandig NaOH. Den vandige fase ekstraheredes med methylacetat, tørredes og inddampedes til dannelse af titelforbindelsen som en olie, der anvendtes uden yderligere rensning i trin B.

NMR-spektret (60 MHz) i D₂O gav følgende resonanser δ: 6,97 (s, 1H), 3,94 (s, 2H), 3,67 (s, 3H), 3,15 (s, 3H), 3,05 (m, 4H).

B. 3-{2-[(2-dimethylaminothiazol-4-yl)methylthio]ethylamin}-4-amino-1,2,5-thiadiazol-1-oxid

En opløsning af 2-[(2-dimethylaminothiazol-4-yl)methylthio]-ethylamin (3,5 g, 16,1 mmol) (fremstillet i trin A) i 70 ml methanol sættes dråbevis i løbet af en periode på 30 minutter til en kold (7⁰), omrørt opløsning af 3,4-dimethoxy-1,2,5-thiadiazol-1-oxid (2,61 g, 16,1 mmol) i 200 ml methanol. Vandfri ammoniak bobledes til opløsningen i 8 minutter, og efter omrøring i 30 minutter inddampedes blandingen under reduceret tryk. Remanensen tritureredes med isopropylalkohol, opløstes derpå i methanol, filtreredes og inddampedes

til dannelse af produktet. Produktet rensedes ved lynkromatografi på 100 g silicagel (230-400 mesh) under anvendelse af methylenchlorid-methanol. De relevante fraktioner forenedes og rekromatograferedes ved HPLC på en μ -porasil silicagelsøjle. De relevante fraktioner forenedes og inddampedes under reduceret tryk til dannelse af titelforbindelsen, smp. 116-122⁰. NMR-spektret (100 MHz) i d₆ dimethylsulfoxid viste tilstedeværelsen af ca. 1/3 mol ethanol.

Analyse beregnet for C₁₀H₁₆N₆OS₃·1/3C₂H₆O:

C: 36,83, H: 5,22, N: 24,16,

10 Fundet (korrigeret for 11,92% H₂O):

C: 36,61, H: 4,06, N: 24,22.

Eksempel 127

15 3-{2-[(2-dimethylaminothiazol-4-yl)methylthio]ethylamino}-4-methylamino-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid

En opløsning af 2-[(2-dimethylaminothiazol-4-yl)methylthio]ethylamin (2,5 g, 11,5 mmol) (fremstillet i henhold til eksempel 126, trin A) sættes dråbevis i løbet af en periode på 30 minutter til en kold (7⁰), omrørt suspension af 3,4-dimethoxy-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid (2,05 g, 11,5 mmol) i 200 ml methanol. Vandfri methylamin bobledes til opløsningen i 7 minutter, og efter omrøring i 30 minutter inddampedes blandingen under reduceret tryk. Remanensen krystalliseredes fra methanol til dannelse af 1,6 g af produktet. To omkrystallisationer fra 2-methoxyethanol gav titelforbindelsen, smp. 227-229⁰.

25

Eksempel 128

3-{2-[(2-{2-imidazolidinyl}iminothiazol-4-yl)methylthio]ethylamino}-4-methylamino-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid

30 A. 2-[(2-{2-imidazolidinyl}iminothiazol-4-yl)methylthio]ethylamin

Cysteamin,hydrochlorid (2,22 g, 19,5 mmol) og 2-[(2-imidazolidinyl)imino]-4-chlormethylthiazol,hydrochlorid (4,94 g, 19,51 mmol) (fremstillet ud fra 1,3-dichlor-2-propanon og N-(2-imidazolidin-2-yl)-thiourinstof, som selv er fremstillet ud fra 2-(cyanimino)imidazolidin) opløstes i 20 ml koncentreret saltsyre og opvarmedes ved en oliebadstemperatur på 100⁰ i 5,5 timer. Reaktionsblandingen inddampedes under reduceret tryk, og remanensen gjordes basisk med 40%

35

NaOH. Den vandige fase ekstraheredes med methylacetat, tørredes og indampedes til dannelse af 2,02 g af titelforbindelsen, som anvendtes i næste trin uden yderligere rensning.

05 B. 3-{2-[(2-{2-imidazolidinyl}iminothiazol-4-yl)methylthio]-ethylamino}-4-methylamino-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid

En opløsning af 2-[(2-{2-imidazolidinyl}iminothiazol-4-yl)methylthio]ethylamin (2,02 g, 7,85 mmol) (fremstillet i trin A) i 85 ml methanol sættes dråbevis i løbet af 40 minutter til en kold (8°), omrørt suspension af 3,4-dimethoxy-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid (1,4 g, 7,85 mmol) i 190 ml methanol. Vandfri methylamin bobledes til opløsningen i 7 minutter, og efter 30 minutter ved omgivelsernes temperatur indampedes blandingen under reduceret tryk til dannelse af 3,5 g af produktet. Produktet kromatograferedes på et præparativt HPLC-system under anvendelse af μ -porasil silicagel. De relevante fraktioner forenedes, indampedes, og remanensen krystalliseredes fra methanol til dannelse af titelforbindelsen, smp. 229-231°. Omkrystallisation fra vandig ethanol gav titelforbindelsen med smeltepunkt 136-140°, som størknede igen og smeltede igen ved smeltepunkt 219-224°.

20 Analyse beregnet for $C_{12}H_{18}N_8O_2S_3$:

C: 35,81, H: 4,51, N: 27,84, S: 23,90,

Fundet (korrigeret for 4,59% H_2O):

C: 35,51, H: 4,43, N: 27,98, S: 23,56.

25 Eksempel 129

3-{2-[(5-dimethylaminomethyl-2-thienyl)methylthio]ethylamino}-4-[(2-pyridyl)methylamino]-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid

Den almene fremgangsmåde i henhold til eksempel 65 gentoges, bortset fra at den deri anvendte methylamin erstattedes af en ækvimolær mængde 2-aminomethylpyridin. Søjlekromatografi af det rå faststof gav 3,08 g af produktet. Omkrystallisation fra isopropylalkohol gav titelforbindelsen, smp. 162-164° (dek.).

35 Analyse beregnet for $C_{18}H_{24}N_6O_2S_3$:

C: 47,76, H: 5,34, N: 18,57,

Fundet:

C: 47,80, H: 5,32, N: 18,75.

Eksempel 1303-{2-[(5-dimethylaminomethyl-2-thienyl)methylthio]ethylamino}-4-
-[(4-pyridyl)methylamino]-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid

Den almene fremgangsmåde ifølge eksempel 65 gentoges, bortset
 05 fra at den deri anvendte methylamin erstattedes af en ækvimolær
 mængde 4-aminomethylpyridin. Efter kromatografi opløstes det rå
 produkt i varm isopropylalkohol, dekanteredes fra uopløseligt mate-
 riale, og opløsningen behandledes med vandfri HCl til dannelse af
 titelforbindelsen som hydrochloridsaltet. Dette salt opløstes i vand
 10 og gjordes alkalisk med mættet vandig natriumbicarbonatopløsning til
 dannelse, efter filtrering, af titelforbindelsen som en fri base, smp.
 88-90°.

Analyse beregnet for $C_{18}H_{24}N_6O_2S_3$:

C: 47,76, H: 5,34, N: 18,57,

15 Fundet (korrigeret for 3,73% H_2O):

C: 47,54, H: 5,32, N: 19,09.

Eksempel 1313-{2-[(5-dimethylaminomethyl-2-thienyl)methylthio]ethylamino}-4-
-ethylamino-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid

Den almene fremgangsmåde i henhold til eksempel 65 gentoges,
 bortset fra at den deri anvendte methylamin erstattedes af en ækvi-
 molær mængde ethylamin. De relevante fraktioner fra søjlekromato-
 grafi opløstes i varm isopropylalkohol og mættedes med vandfri HCl.
 25 Det krystallinske faststof opsamledes ved filtrering, vaskedes med
 acetone og tørredes til dannelse af 2,9 g af titelforbindelsen som
 hydrochloridsaltet deraf, smp. 246-247° (dek.).

Analyse beregnet for $C_{14}H_{24}ClN_5O_2S_3$:

C: 39,47, H: 5,68, N: 16,44, Cl: 8,32,

30 Fundet:

C: 39,81, H: 5,74, N: 16,62, Cl: 8,20.

Eksempel 1323-methylamino-4-[3-(3-piperidinomethylphenoxy)propylamino]-1,2,5-
-thiadiazol-1,1-dioxid

35 En opløsning af 3-(3-piperidinomethylphenoxy)propylamin (2,35
 g, 9,45 mmol) (fremstillet i henhold til den i offentliggjort britisk
 patentansøgning nr. 2.023.133 beskrevne fremgangsmåde) i 30 ml

methanol sattes dråbevis i løbet af en periode på 40 minutter til en omrørt partiel suspension af 3,4-dimethoxy-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid (1,68 g, 9,45 mmol), der var blevet afkølet til 1° i et is-vandbad. Efter 15 minutter bobledes vandfri methylamin til opløsningen i 5 minutter, og opløsningen omrørtes ved omgivelsernes temperatur i 30 minutter. Reaktionsblandingen inddampedes under reduceret tryk, og remanensen kromatograferedes ved lynkromatografi på 100 g silicagel (230-400 mesh) under anvendelse af methanol-acetonitril. De relevante fraktioner forenedes og inddampedes til dannelse af 2,2 g af produktet. Omkrystallisation fra acetonitril med trækulbehandling gav titelforbindelsen, smp. 182-184°.

Analyse beregnet for $C_{18}H_{27}N_5O_3S$:

C: 54,94, H: 6,92, N: 17,80, S: 8,15,

Fundet: C: 54,90, H: 7,07, N: 18,14, S: 8,29.

Eksempel 133

3-amino-4-[3-(3-piperidinomethylphenoxy)propylamino]-1,2,5-thiadiazol-1-oxid

En opløsning af 3-(3-piperidinomethylphenoxy)propylamin (fra dihydrochloridet, 4,0 g, 12,4 mmol) i 40 ml methanol sattes dråbevis i løbet af en periode på 50 minutter til en opløsning af 3,4-dimethoxy-1,2,5-thiadiazol-1-oxid (2,01 g, 12,4 mmol) i 200 ml methanol, der var blevet afkølet til 0° i et is-vandbad. Efter 15 minutter bobledes vandfri ammoniak til opløsningen i 5 minutter, og opløsningen omrørtes derpå ved omgivelsernes temperatur i 17 timer. Reaktionsblandingen inddampedes under reduceret tryk, og remanensen kromatograferedes ved lynkromatografi på 100 g silicagel (230-400 mesh) under anvendelse af methanol-acetonitril. De relevante fraktioner forenedes og inddampedes til dannelse af 4,18 g af produktet. Omkrystallisation fra 95% vandig ethanol gav titelforbindelsen, smp. 155-157° (dek.).

Analyse beregnet for $C_{17}H_{25}N_5O_2S$:

C: 56,17, H: 6,93, N: 19,27, S: 8,82,

Fundet: C: 55,97, H: 7,04, N: 19,57, S: 8,63.

Eksempel 1343-amino-4-[3-(3-piperidinomethylphenoxy)propylamino]-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid

En opløsning af 3-(3-piperidinomethylphenoxy)propylamin (fra dihydrochloridet, 4,0 g, 12,4 mmol) i 35 ml methanol sættes dråbevis i løbet af en periode på 65 minutter til en omrørt partiel suspension af 3,4-dimethoxy-1,2,5-thiadiazol-1-oxid (2,22 g, 12,4 mmol) i 200 ml methanol, der var blevet afkølet til 2° i et is-vandbad. Efter 15 minutter bobledes vandfri ammoniak til opløsningen i 5 minutter, og opløsningen omrørtes derpå ved omgivelsernes temperatur i 30 minutter. Reaktionsblandingen inddampedes under reduceret tryk, og re-

manensen anbragtes på 100 g silicagel (230-400 mesh) og kromatograferedes ved lynkromatografi under anvendelse af methanol-acetonitril. De relevante fraktioner forenedes og inddampedes til dannelse af 3,2 g af produktet. NMR-spektret (100 MHz) i d₆ dimethylsulfoxid viste følgende resonanser δ: 7,2 (m, 1H), 6,9 (m, 3H), 4,1 (t, 2H), 3,5 (t, 2H), 3,4 (s, 2H), 2,3 (m, 4H), 2,0 (m, 2H), 1,4 (bred s, 6H).

Eksempel 1353-{2-[(5-dimethylaminomethyl-2-thienyl)methylthio]ethylamino}-4-(3,4-methylendioxybenzylamino)-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid

En opløsning af 2-[(5-dimethylaminomethyl-2-thienyl)methylthio]-ethylamin (2,02 g, 8,8 mmol) i 30 ml methanol sættes dråbevis i løbet af en periode på 40 minutter til en omrørt opløsning af 3,4-dimethoxy-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid (1,56 g, 8,8 mmol) i 200 ml methanol, der var blevet afkølet til 0° i et is-vandbad. Efter 20 minutter tilsættes piperonylamin (1,46 g, 9,6 mmol), og blandingen omrørtes ved omgivelsernes temperatur i 3 timer. Reaktionsblandingen inddampedes til næsten tørhed, ether tilsættes, og blandingen filtreres til dannelse af 3,47 g af produktet. Omkrystallisation fra methanol gav titelforbindelsen, smp. 180-182°.

Analyse beregnet for C₂₀H₂₅N₅O₄S₃:

C: 48,46, H: 5,08, N: 14,13,

Fundet (korrigeret for 0,38% H₂O):

C: 48,92, H: 4,88, N: 14,52.

Eksempel 1363-amino-4-{2-[(6-dimethylaminomethyl-2-pyridyl)methylthio]ethyl-
amino}-1,2,5-thiadiazol-1-oxidA. 6-(N,N-dimethylcarbamy)-2-carbomethoxypyridin

05 En opløsning af 6-carbomethoxy-2-picolinsyre (22,8 g, 0,13 mol)
i 80 ml thionylchlorid opvarmedes ved en oliebadstemperatur på 100°
i 3 timer. Opløsningen indampedes under reduceret tryk, og rema-
nensen opløstes i 200 ml dioxan, som derpå sattes dråbevis til en
opløsning af dimethylamin (70 g) i dioxan. Reaktionsblandingen om-
10 rørtes i 2 timer og henstod derefter ved 4° natten over, filtreredes
og indampedes under reduceret tryk. Remanensen opløstes i toluen,
fortyndedes med methylcyclohexan og filtreredes til dannelse af 20,7
g af titelforbindelsen, smp. 90-92°.

Analyse beregnet for C₁₀H₁₂N₂O₃:

15 C: 57,68, H: 5,81, N: 13,46,

Fundet: C: 57,64, H: 5,85, N: 13,77.

B. 6-dimethylaminomethyl-2-hydroxymethylpyridin

20 En opløsning af 6-(N,N-dimethylcarbamy)-2-carbomethoxypyridin
(20,3 g, 97,5 mmol) (fremstillet i trin A) i 200 ml tetrahydrofuran
sattes til en suspension af lithiumaluminiumhydrid (9,6 g, 0,25 mol)
i 500 ml tetrahydrofuran. Blandingen omrørtes og opvarmedes ved
tilbagesvalingstemperatur under nitrogenatmosfære i 3 timer, og hen-
stod derefter ved omgivelsernes temperatur natten over. Blandingen
25 sønderdeltes med en mættet vandig opløsning af Na₂SO₄, filtreredes,
tørredes og indampedes under reduceret tryk. Remanensen anbrag-
tes på 275 g aluminiumoxid og elueredes med methylenchlorid. De
relevante fraktioner forenedes og indampedes til dannelse af 5,2 g
af titelforbindelsen.

30 NMR-spektret (60 MHz) i CDCl₃ gav følgende resonanser δ:
7,38 (m, 3H), 4,75 (s, 2H), 3,58 (s, 2H), 2,27 (s, 6H).

C. 2-[(6-dimethylaminomethyl-2-pyridyl)methylthio]ethylamin

35 Cysteamin,hydrochlorid (3,58 g, 31,5 mmol) og 6-dimethylamino-
methyl-2-hydroxymethylpyridin (5,0 g, 30,1 mmol) (fremstillet i trin
B) opløstes i 50 ml 48% hydrobromidsyre, og opløsningen opvarmedes
ved tilbagesvalingstemperatur i 12 timer og henstod derefter ved

omgivelsernes temperatur i 8 timer. Reaktionsblandingen inddampes under reduceret tryk til halvt volumen, gjordes basisk med 40% vandig NaOH og ekstraheredes med adskillige portioner methylenchlorid. Den forenede organiske fase vaskedes med en lille smule vand og mættet saltvandsopløsning, tørredes derpå og inddampedes under reduceret tryk til dannelse af 3,14 g af titelforbindelsen.

NMR-spektret (60 MHz) i CDCl_3 gav følgende resonanser δ : 7,5 (m, 3H), 3,83 (s, 2H), 3,56 (s, 2H), 2,7 (m, 4H), 2,28 (s, 6H).

D. 3-amino-4-{2-[(6-dimethylaminomethyl-2-pyridyl)methylthio]ethylamino}-1,2,5-thiadiazol-1-oxid

Når en methanolisk opløsning af 3,4-dimethoxy-1,2,5-thiadiazol-1-oxid behandles først med en ækvimolær mængde 2-[(6-dimethylaminomethyl-2-pyridyl)methylthio]ethylamin [fremstillet i trin C] og dernæst med overskydende ammoniak, fremstilles titelforbindelsen derved.

Eksempel 137

3-amino-4-{2-[(6-dimethylaminomethyl-2-pyridyl)methylthio]ethylamino}-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid

Når en methanolisk opløsning af 3,4-dimethoxy-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid behandles først med en ækvimolær mængde 2-[(6-dimethylaminomethyl-2-pyridyl)methylthio]ethylamin [fremstillet i eksempel 136, trin C] og dernæst med overskydende ammoniak, fremstilles titelforbindelsen derved.

Eksempel 138

3-{2-[(5-guanidino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)methylthio]ethylamino}-4-methylamino-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid

Når en methanolisk opløsning af 3,4-dimethoxy-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid behandles først med en ækvimolær mængde 2-[(5-guanidino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)methylthio]ethylamin [fremstillet i henhold til den i publiceret europæisk patentansøgning 6679 beskrevne fremgangsmåde] og dernæst med overskydende methylamin, fremstilles titelforbindelsen derved.

Eksempel 139

3-amino-4-{2-[(5-guanidino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)methylthio]ethyl-
amino}-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid

05 Når en methanolisk opløsning af 3,4-dimethoxy-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid behandles først med en ækvimolær mængde 2-[(5-guanidino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)methylthio]ethylamin og dernæst med overskydende ammoniak, fremstilles titelforbindelsen derved.

Eksempel 140

10 3-amino-4-{2-[(5-guanidino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)methylthio]ethyl-
amino}-1,2,5-thiadiazol-1-oxid

15 Når en methanolisk opløsning af 3,4-dimethoxy-1,2,5-thiadiazol-1-oxid behandles først med en ækvimolær mængde 2-[(5-guanidino-1,2,4-thiadiazol-3-yl)methylthio]ethylamin og dernæst med overskydende ammoniak, fremstilles titelforbindelsen derved.

Eksempel 141

3-{2-[(5-guanidino-1,2,4-oxadiazol-3-yl)methylthio]ethylamino}-4-
-methylamino-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid

20 Når en methanolisk opløsning af 3,4-dimethoxy-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid behandles først med en ækvimolær mængde 2-[(5-guanidino-1,2,4-oxadiazol-3-yl)methylthio]ethylamin [fremstillet i henhold til den i publiceret europæisk patentansøgning 6286 beskrevne fremgangsmåde] og dernæst med overskydende methylamin, fremstilles titelforbindelsen derved.

25

Eksempel 142

3-amino-4-{2-[(5-guanidino-1,2,4-oxadiazol-3-yl)methylthio]ethyl-
amino}-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid

30 Når en methanolisk opløsning af 3,4-dimethoxy-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid behandles først med en ækvimolær mængde 2-[(5-guanidino-1,2,4-oxadiazol-3-yl)methylthio]ethylamin og dernæst med overskydende ammoniak, fremstilles titelforbindelsen derved.

35 Eksempel 143

3-amino-4-{2-[(5-guanidino-1,2,4-oxadiazol-3-yl)methylthio]ethyl-
amino}-1,2,5-thiadiazol-1-oxid

Når en methanolisk opløsning af 3,4-dimethoxy-1,2,5-thiadiazol-1-oxid behandles først med en ækvimolær mængde 2-[(5-guandino-1,2,4-oxadiazol-3-yl)methylthio]ethylamin og dernæst med overskydende ammoniak, fremstilles titelforbindelsen derved.

Eksempel 144

Den almene fremgangsmåde ifølge eksempel 132 gentages, bortset fra, at den deri anvendte 3-(3-piperidinomethylphenoxy)propylamin erstattes af en ækvimolær mængde af henholdsvis

- a) 3-(3-pyrrolidinomethylphenoxy)propylamin,
- b) 3-[3-(4-methylpiperidino)methylphenoxy]propylamin,
- c) 3-(3-homopiperidinomethylphenoxy)propylamin,
- d) 3-(3-morpholinomethylphenoxy)propylamin¹, og
- e) 3-[3-(N-methylpiperazino)methylphenoxy]propylamin²,
hvorved der fremstilles henholdsvis
- a) 3-methylamino-4-[3-(3-pyrrolidinomethylphenoxy)propylamino]-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid, smp. 156-157°C,
- b) 3-methylamino-4-{3-[3-(4-methylpiperidino)methylphenoxy]propylamino}-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid, smp. 186-189°C,
- c) 3-methylamino-4-[3-(3-homopiperidinomethylphenoxy)propylamino]-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid, smp. 174-176°C som hydrochlorid,
- d) 3-methylamino-4-[3-(3-morpholinomethylphenoxy)propylamino]-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid, smp. 162-163°C, og
- e) 3-methylamino-4-{3-[3-(N-methylpiperazino)methylphenoxy]propylamino}-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid.

De ovenfor nævnte udgangsmaterialer (1) og (2) fremstilles ved hydrogenering af en blanding af N-[3-(3-formylphenoxy)propyl]phthalimid og den tilsvarende morpholin eller N-methylpiperazin over 10% palladium-på-carbon katalysator og derpå fjernelse af den phthalimido-beskyttende gruppe med hydrazin. De øvrige udgangsmaterialer fremstilles i henhold til de i publiceret U.K. patentansøgning nr. 2.023.133 beskrevne fremgangsmåder.

Eksempel 145

Den almene fremgangsmåde ifølge eksempel 133 gentages, bortset fra at den deri anvendte 3-(3-piperidinomethylphenoxy)propylamin erstattes af en ækvimolær mængde af henholdsvis

- 05 a) 3-(3-pyrrolidinomethylphenoxy)propylamin,
 b) 3-[3-(4-methylpiperidino)methylphenoxy]propylamin,
 c) 3-(3-homopiperidinomethylphenoxy)propylamin,
 d) 3-[3-(heptamethyleniminomethyl)phenoxy]propylamin,
 e) 3-(3-morpholinomethylphenoxy)propylamin, og
 f) 3-[3-(N-methylpiperazino)methylphenoxy]propylamin,
 hvorved der fremstilles henholdsvis
- 10 a) 3-amino-4-[3-(3-pyrrolidinomethylphenoxy)propylamino]-1,2,5-
 thiadiazol-1-oxid, smp. 168-170°C (dek.),
 b) 3-amino-4-{3-[3-(4-methylpiperidino)methylphenoxy]propyl-
 amino}-1,2,5-thiadiazol-1-oxid, smp. 157-159°C,
 c) 3-amino-4-[3-(3-homopiperidinomethylphenoxy)propylamino]-
 1,2,5-thiadiazol-1-oxid, smp. 167-169°C,
 d) 3-amino-4-{3-[3-(heptamethyleniminomethyl)phenoxy]propyl-
 amino}-1,2,5-thiadiazol-1-oxid, smp. 154-157°C,
 e) 3-amino-4-[3-(3-morpholinomethylphenoxy)propylamino]-1,2,5-
 thiadiazol-1-oxid, og
 f) 3-amino-4-{3-[3-(N-methylpiperazino)methylphenoxy]propyl-
 amino}-1,2,5-thiadiazol-1-oxid.

20

Eksempel 146

Den almene fremgangsmåde ifølge eksempel 134 gentages, bortset fra at den deri anvendte 3-(3-piperidinomethylphenoxy)propylamin erstattes af en ækvimolær mængde af henholdsvis

- 25 a) 3-(3-pyrrolidinomethylphenoxy)propylamin,
 b) 3-[3-(4-methylpiperidino)methylphenoxy]propylamin,
 c) 3-(3-homopiperidinomethylphenoxy)propylamin,
 d) 3-(3-morpholinomethylphenoxy)propylamin, og
 e) 3-[3-(N-methylpiperazino)methylphenoxy]propylamin,
 30 hvorved der fremstilles henholdsvis
- a) 3-amino-4-[3-(3-pyrrolidinomethylphenoxy)propylamino]-1,2,5-
 thiadiazol-1,1-dioxid, smp. 160-163°C (dek.),
 b) 3-amino-4-{3-[3-(4-methylpiperidino)methylphenoxy]propyl-
 amino}-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid,
 35 c) 3-amino-4-[3-(3-homopiperidinomethylphenoxy)propylamino]-
 1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid,

- d) 3-amino-4-[3-(3-morpholinomethylphenoxy)propylamino]-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid, smp. 172-174°C (dek.), og
- e) 3-amino-4-{3-[3-(N-methylpiperazino)methylphenoxy]propylamino}-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid.

05

Eksempel 147

Den almene fremgangsmåde ifølge eksempel 132 gentages, bortset fra at den deri anvendte methylamin erstattes af en ækvimolær mængde af henholdsvis

10

ethylamin,

propylamin,

n-butylamin,

allylamin,

2-propynylamin,

15

cyclopropylamin,

aminomethylcyclopropan,

ethanolamin,

2-methoxyethylamin,

2,2,2-trifluorethylamin,

20

2-fluorethylamin,

hydroxyamin,

3-aminopropionitril,

benzylamin,

3-methoxybenzylamin,

25

4-methoxybenzylamin,

3,4-dimethoxybenzylamin,

piperonylamin,

4-chlorbenzylamin,

2-aminomethylpyridin,

30

3-aminomethylpyridin, og

4-aminomethylpyridin,

hvorved der fremstilles henholdsvis

3-ethylamino-4-[3-(3-piperidinomethylphenoxy)propylamino]-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid,

35

3-propylamino-4-[3-(3-piperidinomethylphenoxy)propylamino]-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid,

- 3-butylamino-4-[3-(3-piperidinomethylphenoxy)propylamino]-1,2,5-
-thiadiazol-1,1-dioxid,
- 3-allylamino-4-[3-(3-piperidinomethylphenoxy)propylamino]-1,2,5-
-thiadiazol-1,1-dioxid,
- 05 3-(2-propynyl)amino-4-[3-(3-piperidinomethylphenoxy)propylamino]-
-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid,
- 3-(cyclopropylamino)-4-[3-(3-piperidinomethylphenoxy)propylamino]-
-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid,
- 10 3-[(cyclopropyl)methylamino]-4-[3-(3-piperidinomethylphenoxy)pro-
pylamino]-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid,
- 3-(2-hydroxyethylamino)-4-[3-(3-piperidinomethylphenoxy)propyl-
amino]-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid,
- 3-(2-methoxyethylamino)-4-[3-(3-piperidinomethylphenoxy)propyl-
amino]-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid,
- 15 3-(2,2,2-trifluorethylamino)-4-[3-(3-piperidinomethylphenoxy)pro-
pylamino]-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid,
- 3-(2-fluorethylamino)-4-[3-(3-piperidinomethylphenoxy)propylamino]-
-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid,
- 3-hydroxyamino-4-[3-(3-piperidinomethylphenoxy)propylamino]-1,2,5-
-thiadiazol-1,1-dioxid,
- 20 3-(3-cyanopropylamino)-4-[3-(3-piperidinomethylphenoxy)propylami-
no]-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid,
- 3-benzylamino-4-[3-(3-piperidinomethylphenoxy)propylamino]-1,2,5-
-thiadiazol-1,1-dioxid,
- 25 3-(3-methoxybenzylamino)-4-[3-(3-piperidinomethylphenoxy)propyl-
amino]-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid,
- 3-(4-methoxybenzylamino)-4-[3-(3-piperidinomethylphenoxy)propyl-
amino]-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid,
- 30 3-(3,4-dimethoxybenzylamino)-4-[3-(3-piperidinomethylphenoxy)pro-
pylamino]-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid,
- 3-(3,4-methylenedioxybenzylamino)-4-[3-(3-piperidinomethylphenoxy)-
propylamino]-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid,
- 3-(4-chlorbenzylamino)-4-[3-(3-piperidinomethylphenoxy)propylami-
no]-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid,
- 35 3-[(2-pyridyl)methylamino]-4-[3-(3-piperidinomethylphenoxy)propyl-
amino]-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid,

3-[(3-pyridyl)methylamino]-4-[3-(3-piperidinomethylphenoxy)propylamino]-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid, og

3-[(4-pyridyl)methylamino]-4-[3-(3-piperidinomethylphenoxy)propylamino]-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid.

05

Eksempel 148

De almene fremgangsmåder ifølge eksempel 147 gentages, bortset fra at det deri anvendte 3,4-dimethoxy-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid erstattes af en ækvimolær mængde 3,4-dimethoxy-1,2,5-thiadiazol-1-oxid, hvorved der fremstilles henholdsvis

10

3-ethylamino-4-[3-(3-piperidinomethylphenoxy)propylamino]-1,2,5-thiadiazol-1-oxid,

3-propylamino-4-[3-(3-piperidinomethylphenoxy)propylamino]-1,2,5-thiadiazol-1-oxid,

15

3-butylamino-4-[3-(3-piperidinomethylphenoxy)propylamino]-1,2,5-thiadiazol-1-oxid,

3-allylamino-4-[3-(3-piperidinomethylphenoxy)propylamino]-1,2,5-thiadiazol-1-oxid,

20

3-(2-propynyl)amino-4-[3-(3-piperidinomethylphenoxy)propylamino]-1,2,5-thiadiazol-1-oxid,

3-(cyclopropylamino)-4-[3-(3-piperidinomethylphenoxy)propylamino]-1,2,5-thiadiazol-1-oxid,

3-[(cyclopropyl)methylamino]-4-[3-(3-piperidinomethylphenoxy)propylamino]-1,2,5-thiadiazol-1-oxid,

25

3-(2-hydroxyethylamino)-4-[3-(3-piperidinomethylphenoxy)propylamino]-1,2,5-thiadiazol-1-oxid,

3-(2-methoxyethylamino)-4-[3-(3-piperidinomethylphenoxy)propylamino]-1,2,5-thiadiazol-1-oxid,

30

3-(2,2,2-trifluorethylamino)-4-[3-(3-piperidinomethylphenoxy)propylamino]-1,2,5-thiadiazol-1-oxid,

3-(2-fluorethylamino)-4-[3-(3-piperidinomethylphenoxy)propylamino]-1,2,5-thiadiazol-1-oxid,

3-hydroxyamino-4-[3-(3-piperidinomethylphenoxy)propylamino]-1,2,5-thiadiazol-1-oxid,

35

3-(3-cyanopropylamino)-4-[3-(3-piperidinomethylphenoxy)propylamino]-1,2,5-thiadiazol-1-oxid,

3-benzylamino-4-[3-(3-piperidinomethylphenoxy)propylamino]-1,2,5-thiadiazol-1-oxid,

- 3-(3-methoxybenzylamino)-4-[3-(3-piperidinomethylphenoxy)propyl-
amino]-1,2,5-thiadiazol-1-oxid,
3-(4-methoxybenzylamino)-4-[3-(3-piperidinomethylphenoxy)propyl-
amino]-1,2,5-thiadiazol-1-oxid,
05 3-(3,4-dimethoxybenzylamino)-4-[3-(3-piperidinomethylphenoxy)pro-
pylamino]-1,2,5-thiadiazol-1-oxid,
3-(3,4-methylenedioxybenzylamino)-4-[3-(3-piperidinomethylphenoxy)-
propylamino]-1,2,5-thiadiazol-1-oxid,
3-(4-chlorbenzylamino)-4-[3-(3-piperidinomethylphenoxy)propyl-
10 amino]-1,2,5-thiadiazol-1-oxid,
3-[(2-pyridyl)methylamino]-4-[3-(3-piperidinomethylphenoxy)propyl-
amino]-1,2,5-thiadiazol-1-oxid,
3-[(3-pyridyl)methylamino]-4-[3-(3-piperidinomethylphenoxy)propyl-
amino]-1,2,5-thiadiazol-1-oxid, smp. 139,5-143°C, og
15 3-[(4-pyridyl)methylamino]-4-[3-(3-piperidinomethylphenoxy)propyl-
amino]-1,2,5-thiadiazol-1-oxid.

Eksempel 149

- 20 3-[(3-pyridyl)methylamino]-4-[3-(3-piperidinomethylphenoxy)propyl-
amino]-1,2,5-thiadiazol-1-oxid

En opløsning af 3-(3-piperidinomethylphenoxy)propylamin (fra dihydrochloridet, 3,21 g, 10,0 mmol) i 30 ml methanol sættes dråbevis i løbet af en periode på 60 minutter til en partiel opløsning af 3,4-dimethoxy-1,2,5-thiadiazol-1-oxid (1,62 g, 10,0 mmol), der var
25 blevet kølet til 5-7° i et is-vandbad. Efter tre timer ved omgivelsernes temperatur tilsættes en opløsning af 3-aminomethylpyridin (1,14 g, 10,5 mmol) i 10 ml methanol, og opløsningen omrørtes derpå i 18 timer. Reaktionsblandingen indampedes under reduceret tryk, og remanensen kromatograferedes ved lynkromatografi på 100 g silica-
30 gel (230-400 mesh) under anvendelse af methylenchlorid-methanol-ammoniak. De passende fraktioner forenedes, indampedes og tritureredes med acetonitril til dannelse af 4,05 g produkt. Omkrystallisation fra isopropylalkohol gav titelforbindelsen som udbytte, smp. 139,5-143°.

- 35 Analyse beregnet for $C_{23}H_{30}N_6O_2S$:

C: 60,77, H: 6,65, N: 18,49, S: 7,04,

Fundet: C: 60,66, H: 6,64, N: 18,22, S: 7,02.

Eksempel 1503-amino-4-[3-(3-guanidinophenoxy)propylamino]-1,2,5-thiadiazol-1-oxidA. N-[3-(3-nitrophenoxy)propyl]phthalimid

05 En partiel suspension af m-nitrophenol (6,0 g, 43,0 mmol),
N-(3-brompropyl)phthalimid (10,0 g, 37,0 mmol) og kaliumcarbonat
(0,8 g, 58,0 mmol) i 50 ml DMF omrørtes ved omgivelsernes tempe-
ratur i 70 timer. Reaktionsblandingen fortyndedes med 80 ml vand
og filtreredes til dannelse af et produkt. Omkrystallisation fra 2-
10 -methoxyethanol gav som udbytte 9,15 g af titelforbindelsen, smp.
149-152°.

Analyse beregnet for $C_{17}H_{14}N_2O_5$:

C: 62,57, H: 4,32, N: 8,59,

Fundet: C: 62,49, H: 4,30, N: 8,71.

B. N-[3-(3-aminophenoxy)propyl]phthalimid

En suspension af N-[3-(3-nitrophenoxy)propyl]phthalimid
(1,0 g, 3,1 mmol) [fremstillet i trin A] og 10% palladium-på-carbon
(0,2 g) i 100 ml 2-methoxyethanol hydrogeneredes i et Parr apparat
20 ved omgivelsernes temperatur i 45 minutter. Reaktionsblandingen fil-
treredes, og filtratet inddampedes til tørhed til dannelse af 0,91 g
råt produkt.

En analytisk prøve fremstilledes ved lynkromatografi på silica-
gel under anvendelse af methylenchlorid-methanol, og omkrystallisa-
25 tion fra absolut ethanol gav som udbytte titelforbindelsen, smp.
157-162°.

Analyse beregnet for $C_{17}H_{16}N_2O_3$:

C: 68,91, H: 5,44, N: 9,45,

Fundet: C: 69,00, H: 5,54, N: 9,52.

C. N-[3-(3-guanidinophenoxy)propyl]phthalimid

En blanding af rå N-[3-(3-aminophenoxy)propyl]phthalimid
(13,27 g, 45,0 mmol) [fremstillet i trin B], 50% vandig cyanamid
(7,9 ml) og 12N saltsyre (3,78 ml, 45,0 mmol) i 39,4 ml absolut
35 ethanol opvarmedes under tilbagesvaling i 2 1/4 time. Yderligere
7,9 ml 50% vandig cyanamid tilsattes, og opvarmning fortsattes i 15
timer. Reaktionsblandingen inddampedes under reduceret tryk, og

remanensen kromatograferedes ved lynkromatografi på 120 g silicagel (230-400 mesh) under anvendelse af methylenchlorid-methanol. De passende fraktioner forenedes, inddampedes og tritureredes med kold acetonitril til dannelse af 5,85 g produkt. Omkrystallisation fra absolut ethanol gav som udbytte titelforbindelsen som et hydrochloridsalt, smp. 185-187°.

Analyse beregnet for $C_{18}H_{18}N_4O_3 \cdot HCl$:

C: 57,68, H: 5,11, N: 14,95, Cl: 9,46,

Fundet: C: 57,65, H: 5,55, N: 15,08, Cl: 9,16.

D. 3-(3-guanidinophenoxy)propylamin

Til en delvis suspension af N-[3-(3-guanidinophenoxy)propyl]-phthalimid,hydrochlorid (1,0 g, 2,95 mmol) i 10 ml 95% vandig ethanol sættes 0,27 ml hydrazinhydrat. Blandingen omrørtes ved omgivelsernes temperatur i 17 timer og inddampedes under reduceret tryk til opnåelse af titelforbindelsen. Produktet anvendtes uden yderligere rensning i trin E.

E. 3-amino-4-[3-(3-guanidinophenoxy)propylamino]-1,2,5-thiadiazol-1-oxid

Til en opløsning af rå 3-(3-guanidinophenoxy)propylamin (fremstillet i trin D) i 10 ml methanol sættes 3-amino-4-methoxy-1,2,5-thiadiazol-1-oxid (0,59 g, 4,0 mmol) og blandingen omrørtes ved omgivelsernes temperatur i 17 timer og opvarmedes dernæst ved 50° i 2½ timer. Reaktionsblandingen filtreredes, inddampedes under reduceret tryk og remanensen kromatograferedes ved lynkromatografi på 75 g silicagel (230-400 mesh) under anvendelse af methanol-methylenchlorid. De passende fraktioner kombineredes og inddampedes under reduceret tryk til opnåelse af 0,25 g af titelforbindelsen som en olie, TLC (silicagel/ CH_2Cl_2 : CH_3OH (4:1)) gave $R_f=0,21$.

NMR-spektret (40 MHz) i d_6 dimethylsulfoxid gav følgende resonanser δ : 9,33 (s, 1H), 8,43 (s, 2H), 7,52 (m, 4H), 7,43 (m, 1H), 6,83 (m, 3H), 4,13 (bredt t, 2H), 3,51 (bredt t, 2H), 2,10 (bredt t, 2H).

Eksempel 1513-amino-4-{2-[(5-piperidinomethyl-2-furyl)methylthio]ethylamino}-
-1,2,5-thiadiazol-1-oxidA. 3-amino-4-methoxy-1,2,5-thiadiazol-1-oxid

05 En 2,75N opløsning af ammoniak (56,0 ml, 0,154 mmol) i meth-
anol sættes dråbevis i løbet af én time til en godt omrørt opløsning af
3,4-dimethoxy-1,2,5-thiadiazol-1-oxid (24,3 g, 0,15 mol) i 725 ml
methanol ved 20°. Den resulterende opløsning omrørtes ved omgi-
velsernes temperatur i 3 timer og koncentreredes derpå til ca. 125
10 ml ved reduceret tryk. Efter 16 timer ved 0° filtreredes blandingen
og tørredes til dannelse af 19,9 g produkt.

En analytisk prøve fremstilledes ved omkrystallisation fra meth-
anol til dannelse af titelforbindelsen, smp. 182-184° (dek.).

Analyse beregnet for $C_3H_5N_3O_2S$:

15 C: 24,49, H: 3,43, N: 28,56, S: 21,79,
Fundet: C: 24,22, H: 3,63, N: 28,60, S: 21,92.

B. 3-amino-4-{2-[(5-piperidinomethyl-2-furyl)methylthio]ethyl-
amino}-1,2,5-thiadiazol-1-oxid

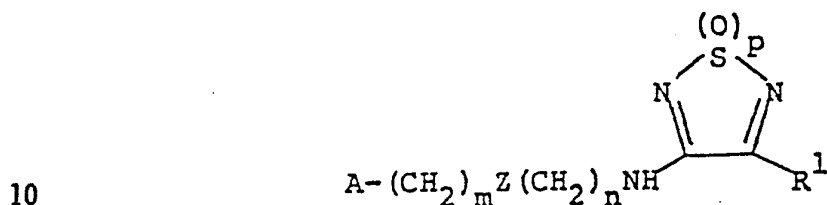
20 En opløsning af 2-[(5-piperidinomethyl-2-furyl)methylthio]-
ethylamin (4,0 g, 15,7 mmol) [fremstillet i henhold til den i belgisk
patentskrift nr. 857.388 (U.S.A. patentskrift nr. 4.128.658) be-
skrevne fremgangsmåde] i 25 ml methanol sættes på én gang til en
omrørt suspension af 3-amino-4-methoxy-1,2,5-thiadiazol-1-oxid
25 (2,31 g, 15,7 mmol) [fremstillet i trin A] i 25 ml methanol ved om-
givelsernes temperatur. Efter omrøring i 16 timer inddampedes op-
løsningen under reduceret tryk, og remanensen kromatograferedes
ved lynkromatografi på 100 g silicagel (230-400 mesh) under anven-
delse af methanol-acetonitril. De passende fraktioner forenedes og
30 inddampedes til dannelse af 3,71 g produkt. Omkrystallisation fra
95% vandig ethanol med trækul behandling gav som udbytte titel-
forbindelsen, smp. 161-163°.

Analyse beregnet for $C_{15}H_{23}N_5O_2S_2$:

35 C: 48,76, H: 6,27, N: 18,96, S: 17,36,
Fundet: C: 48,86, H: 6,16, N: 19,66, S: 17,63.

PATENTKRAV

1. Farmaceutisk præparat til behandling af peptisk ulcus, på enhedsdosisform, KENDETEGNET ved, at det omfatter en peptisk aktivitets-inhiberende mængde pepstatin og en effektiv anti-ulcerogen mængde af en
- 5 forbindelse med formelen



hvor

p betegner 1 eller 2,

R^1 betegner hydroxy eller NR^2R^3 ,

R^2 og R^3 hver især uafhængigt af hinanden betegner hydrogen, (lavere)-

- 15 alkyl, (lavere)alkenyl, (lavere)alkynyl, cyclo(lavere)alkyl(lavere)-alkyl, hydroxy(lavere)alkyl, (lavere)alkoxy(lavere)alkyl, (lavere)alkylthio(lavere)alkyl, 2-fluorethyl, 2,2,2-trifluorethyl eller cyano(lavere)alkyl, eller, når R^2 er hydrogen, R^3 også kan være cyclo(lavere)alkyl, amino(lavere)alkyl, (lavere)alkylamino(lavere)alkyl,
- 20 di(lavere)alkylamino(lavere)alkyl, pyrrolidino(lavere)alkyl, piperidino(lavere)alkyl, morpholino(lavere)alkyl, piperazino(lavere)alkyl, pyridyl(lavere)alkyl, substitueret pyridyl(lavere)alkyl, hvor pyridylringen kan indeholde en substituent udvalgt blandt (lavere)alkyl, (lavere)alkoxy, hydroxy, amino og halogen, amino, (lavere)alkylamino,
- 25 di(lavere)alkylamino, hydroxy, (lavere)alkoxy, 2,2-dihydroxypropyl, cyano, amidino, (lavere)alkylamidino, $A'-(CH_2)_m-Z'(CH_2)_n-$, phenyl, phenyl(lavere)alkyl, substitueret phenyl eller substitueret phenyl(lavere)alkyl, hvori phenylringen kan indeholde en eller to substituent, der uafhængigt af hinanden er udvalgt blandt (lavere)alkyl,
- 30 hydroxy, (lavere)alkoxy og halogen, eller en substituent udvalgt blandt methylenedioxy, trifluormethyl og di(lavere)alkylamino, eller R^2 og R^3 tilsammen kan være $-CH_2CH_2X(CH_2)_r-$,
 r er et helt tal fra 1 til 3, inklusive,
 X er methylen, svovl, oxygen eller $N-R^4$, under den forudsætning, at når
- 35 r er 1, er X methylen,
 R^4 er hydrogen, (lavere)alkyl, (lavere)alkenyl, (lavere)alkynyl, (lavere)alkanoyl eller benzoyl,
 m og m' hver især uafhængigt af hinanden er et helt tal fra 0 til 2,

inklusive,

n og n' hver især uafhængigt af hinanden er et helt tal fra 2 til 4,

inklusive,

Z og Z' hver især uafhængigt af hinanden er svovl, oxygen eller

5 methylen,

A og A' hver især uafhængigt af hinanden er phenyl, imidazoly,

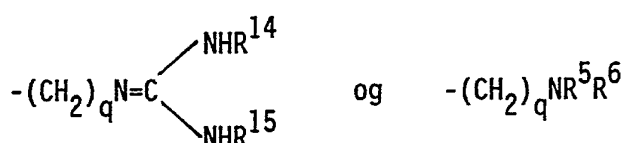
thiazoly, isothiazoly, oxazoly, isoxazoly, triazoly, thiadiazoly,

oxadiazoly, furyl, thienyl eller pyridyl, under den forudsætning at A

og A' uafhængigt af hinanden kan indeholde en eller to substituenten,

10 idet den første substituent er udvalgt blandt (lavere)alkyl, hydroxy,

trifluormethyl, halogen, amino, hydroxymethyl, (lavere)alkoxy,



15

og den anden er udvalgt blandt (lavere)alkyl, hydroxy, trifluormethyl, halogen, amino, hydroxymethyl og (lavere)alkoxy,

q er et helt tal fra 0 til 6, inklusive, R^{14} og R^{15} uafhængigt af

20 hinanden er hydrogen eller (lavere)alkyl, eller, hvis R^{14} er hydrogen, R^{15} også kan være (lavere)alkanoyl eller benzoyl, eller R^{14} og R^{15}

tilsammen kan være ethylen, og

R^5 og R^6 hver især uafhængigt af hinanden betegner hydrogen, (lavere)-alkyl, (lavere)alkenyl, (lavere)alkynyl, (lavere)alkoxy(lavere)alkyl,

25 cyclo(lavere)alkyl, phenyl eller phenyl(lavere)alkyl, under den forud-

sætning at R^5 og R^6 ikke begge kan være cyclo(lavere)alkyl eller phenyl, eller R^5 og R^6 sammen med det nitrogenatom, hvortil de er knyttet, kan

betegne pyrrolidino, methylpyrrolidino, dimethylpyrrolidino, morpholino, thiomorpholino, piperidino, methylpiperidino, dimethylpiperidino,

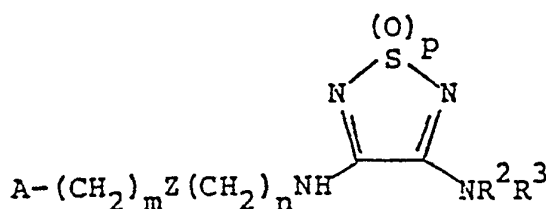
30 hydroxypiperidino, N-methylpiperazino, homopiperidino, heptamethylen-

imino eller octamethylenimino, eller et ikke-toxisk, farmaceutisk

acceptabelt salt, hydrat eller solvat deraf.

2. Præparat ifølge krav 1, KENDETEGNET ved, at forbindelsen med formel (I) har strukturen

35



hvor

p betegner 1 eller 2,

R^2 og R^3 hver især uafhængigt af hinanden betegner hydrogen, (lavere)-alkyl, (lavere)alkenyl, (lavere)alkynyl, cyclo(lavere)alkyl(lavere)-

5 alkyl, hydroxy(lavere)alkyl, (lavere)alkoxy(lavere)alkyl, (lavere)alkyl-thio(lavere)alkyl, 2-fluorethyl, 2,2,2-trifluorethyl eller cyano-

(lavere)alkyl, eller, når R^2 er hydrogen, R^3 også kan være cyclo-

(lavere)alkyl, amino(lavere)alkyl, (lavere)alkylamino(lavere)alkyl,

di(lavere)alkylamino(lavere)alkyl, pyrrolidino(lavere)alkyl, piperidino-

10 (lavere)alkyl, morpholino(lavere)alkyl, piperazino(lavere)alkyl,

pyridyl(lavere)alkyl, substitueret pyridyl(lavere)alkyl, hvori pyridyl-

ringen kan indeholde en substituent udvalgt blandt (lavere)alkyl,

(lavere)alkoxy, hydroxy, amino og halogen, amino, (lavere)alkylamino,

di(lavere)alkylamino, hydroxy, (lavere)alkoxy, 2,3-dihydroxypropyl,

15 cyano, amidino, (lavere)alkylamidino, $A'-(CH_2)_m, Z'(CH_2)_n, -$, phenyl,

phenyl(lavere)alkyl, substitueret phenyl eller substitueret phenyl-

(lavere)alkyl, hvori phenylringen kan indeholde en eller to substi-

tuenten, der uafhængigt af hinanden er udvalgt blandt (lavere)alkyl,

hydroxy, (lavere)alkoxy og halogen, eller en substituent udvalgt blandt

20 methyendioxy, trifluormethyl og di(lavere)alkylamino, eller R^2 og R^3

tilsammen kan være $-CH_2CH_2X(CH_2)_r-$,

r er et helt tal fra 1 til 3, inklusive,

X er methylen, svovl, oxygen eller $N-R^4$, under den forudsætning, at når

r er 1, er X methylen,

25 R^4 er hydrogen, (lavere)alkyl, (lavere)alkenyl, (lavere)alkynyl,

(lavere)alkanoyl eller benzoyl,

m og m' hver især uafhængigt af hinanden er et helt tal fra 0 til 2,

inklusive,

n og n' hver især uafhængigt af hinanden er et helt tal fra 2 til 4,

30 inklusive,

Z og Z' hver især uafhængigt af hinanden er svovl, oxygen eller

methylen,

A og A' hver især uafhængigt af hinanden er phenyl, imidazolyl,

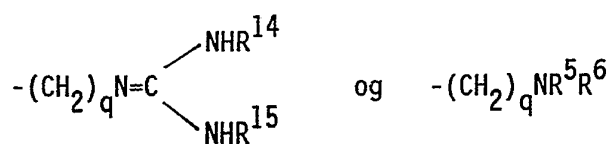
thiazolyl, isothiazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, triazolyl, thiadiazolyl,

35 oxadiazolyl, furyl, thienyl eller pyridyl, under den forudsætning at A

og A' uafhængigt af hinanden kan indeholde en eller to substituenten,

idet den første substituent er udvalgt blandt (lavere)alkyl, hydroxy,

trifluormethyl, halogen, amino, hydroxymethyl, (lavere)alkoxy,

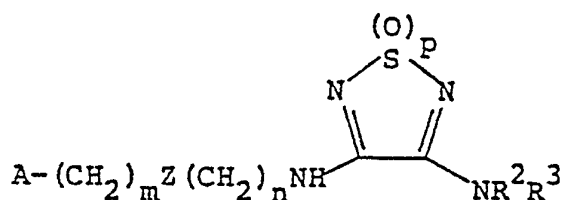


5

og den anden er udvalgt blandt (lavere)alkyl, hydroxy, trifluormethyl, halogen, amino, hydroxymethyl og (lavere)alkoxy, q er et helt tal fra 0 til 8, inklusive, R^{14} og R^{15} uafhængigt af hinanden er hydrogen eller (lavere)alkyl, eller, hvis R^{14} er hydrogen, R^{15} også kan være (lavere)alkanoyl eller benzoyl, eller R^{14} og R^{15} tilsammen kan være ethylen, og R^5 og R^6 hver især uafhængigt af hinanden betegner hydrogen, (lavere)-alkyl, (lavere)alkenyl, (lavere)alkynyl, (lavere)alkoxy(lavere)alkyl, cyclo(lavere)alkyl, phenyl eller phenyl(lavere)alkyl, under den forudsætning at R^5 og R^6 ikke begge kan være cyclo(lavere)alkyl eller phenyl, eller R^5 og R^6 sammen med det nitrogenatom, hvortil de er knyttet, kan betegne pyrrolidino, methylpyrrolidino, dimethylpyrrolidino, morpholino, thiomorpholino, piperidino, methylpiperidino, dimethylpiperidino, hydroxypiperidino, N-methylpiperazino, homopiperidino, heptamethylenimino eller octamethylenimino, eller et ikke-toxisk, farmaceutisk acceptabelt salt, hydrat eller solvat deraf.

20 3. Præparat ifølge krav 1, KENDETEGNET ved, at forbindelsen med formel (I) har strukturen

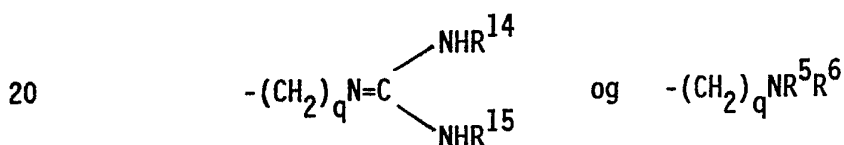
25



hvor

30 p betegner 1 eller 2, R^2 og R^3 hver især uafhængigt af hinanden betegner hydrogen, (lavere)-alkyl, (lavere)alkenyl, (lavere)alkynyl, cyclo(lavere)alkyl(lavere)-alkyl, hydroxy(lavere)alkyl, (lavere)alkoxy(lavere)alkyl, 2-fluorethyl eller 2,2,2-trifluorethyl eller, når R^2 er hydrogen, R^3 også kan være
35 pyrrolidino(lavere)alkyl, piperidino(lavere)alkyl, morpholino(lavere)-alkyl, piperazino(lavere)alkyl, pyridyl(lavere)alkyl, substitueret pyridyl(lavere)alkyl, hvori pyridylringen kan indeholde en substituent udvalgt blandt (lavere)alkyl, (lavere)alkoxy, hydroxy, amino og halogen,

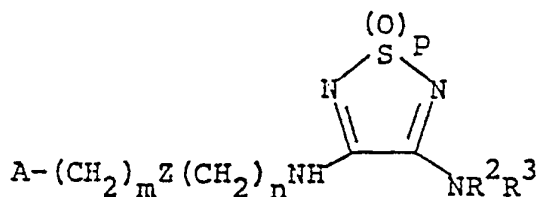
- hydroxy, $A'-(CH_2)_m, Z'(CH_2)_n, -,$ phenyl(lavere)alkyl eller substitueret phenyl(lavere)alkyl, hvori phenylringen kan indeholde en eller to substituent, der uafhængigt af hinanden er udvalgt blandt (lavere)alkyl, hydroxy, (lavere)alkoxy og halogen, eller en substituent udvalgt blandt
- 5 methylenedioxy, trifluormethyl og di(lavere)alkylamino, m og m' hver især uafhængigt af hinanden er et helt tal fra 0 til 2, inklusive, n og n' hver især uafhængigt af hinanden er et helt tal fra 2 til 4, inklusive,
- 10 Z og Z' hver især uafhængigt af hinanden er svovl, oxygen eller methylen, A og A' hver især uafhængigt af hinanden er phenyl, imidazolyl, thiazolyl, oxazolyl, thiadiazolyl, oxadiazolyl, furyl, thienyl eller pyridyl, under den forudsætning at A og A' uafhængigt af hinanden kan
- 15 indeholde en eller to substituent, idet den første substituent er udvalgt blandt (lavere)alkyl, hydroxy, trifluormethyl, halogen, amino, hydroxymethyl, (lavere)alkoxy,



- og den anden er udvalgt blandt (lavere)alkyl, hydroxy, trifluormethyl, halogen, amino, hydroxymethyl og (lavere)alkoxy,
- 25 q er et helt tal fra 0 til 6, inklusive, R^{14} og R^{15} uafhængigt af hinanden er hydrogen eller (lavere)alkyl, eller R^{14} og R^{15} tilsammen kan være ethylen, og R^5 og R^6 hver især uafhængigt af hinanden betegner hydrogen, (lavere)-alkyl, (lavere)alkenyl eller (lavere)alkynyl, eller R^5 og R^6 sammen med
- 30 det nitrogenatom, hvortil de er knyttet, kan betegne pyrrolidino, methylpyrrolidino, dimethylpyrrolidino, morpholino, thiomorpholino, piperidino, methylpiperidino, dimethylpiperidino, hydroxypiperidino, N-methylpiperazino, homopiperidino, heptamethylenimino eller octamethylenimino, eller et ikke-toxisk, farmaceutisk acceptabelt salt, hydrat eller
- 35 solvat deraf.

4. Præparat ifølge krav 1, KENDETEGNET ved, at forbindelsen med formel (I) har strukturen

5



hvor

p betegner 1 eller 2,

R^2 og R^3 hver især uafhængigt af hinanden betegner hydrogen, (lavere)-alkyl, (lavere)alkenyl, (lavere)alkynyl, eller cyclo(lavere)alkyl-
 10 (lavere)alkyl eller, når R^2 er hydrogen, R^3 også kan være pyridyl-
 (lavere)alkyl, substitueret pyridyl(lavere)alkyl, hvori pyridylringen
 kan indeholde en substituent udvalgt blandt (lavere)alkyl, (lavere)-
 alkoxy, hydroxy, amino og halogen, $\text{A}'-(\text{CH}_2)_m\text{Z}'(\text{CH}_2)_n$ -, phenyl(lavere)-
 alkyl eller 3,4-methylenedioxybenzyl,

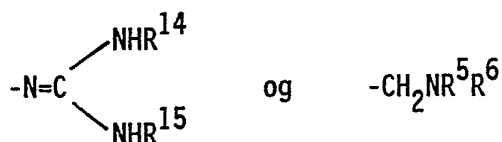
15 m og m' hver især uafhængigt af hinanden er 0 eller 1,

n og n' hver især uafhængigt af hinanden er 2 eller 3,

Z og Z' hver især uafhængigt af hinanden er svovl, oxygen eller
 methylen,

A og A' hver især uafhængigt af hinanden er phenyl, imidazolyl, thia-
 20 zolyl, furyl, thienyl eller pyridyl, under den forudsætning at A og A'
 uafhængigt af hinanden kan indeholde en eller to substituent, idet den
 første substituent er udvalgt blandt (lavere)alkyl,

25



og den anden er udvalgt blandt (lavere)alkyl,

R^{14} og R^{15} uafhængigt af hinanden er hydrogen eller (lavere)alkyl, eller
 30 R^{14} og R^{15} tilsammen kan være ethylen, og

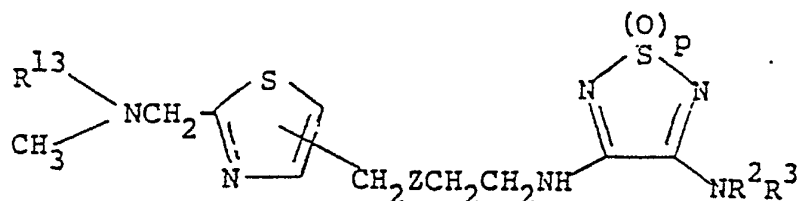
R^5 og R^6 hver især uafhængigt af hinanden betegner hydrogen eller
 (lavere)alkyl, eller R^5 og R^6 sammen med det nitrogenatom, hvortil de er
 knyttet, kan betegne pyrrolidino, methylpyrrolidino, dimethylpyrroli-
 dino, morpholino, thiomorpholino, piperidino, methylpiperidino,
 35 dimethylpiperidino, hydroxypiperidino, N-methylpiperazino, homopipe-
 ridino, heptamethylenimino eller octamethylenimino, eller et ikke-
 toxisk, farmaceutisk acceptabelt salt, hydrat eller solvat deraf.

5. Præparat ifølge krav 1, KENDETEGNET ved, at forbindelsen med

eller et ikke-toxisk, farmaceutisk acceptabelt salt, hydrat eller solvat deraf.

7. Præparat ifølge krav 1, KENDETEGNET ved, at forbindelsen med formel (I) har strukturen

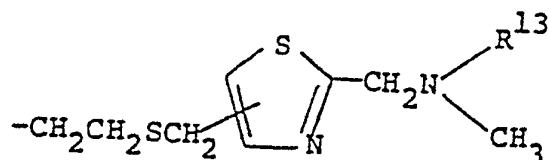
5



10

hvor p er 1 eller 2, Z er svovl eller methylen, R^2 og R^3 hver især uafhængigt af hinanden er hydrogen eller (lavere)alkyl, eller, når R^2 er hydrogen, R^3 også kan være (lavere)alkenyl, (lavere)alkynyl eller

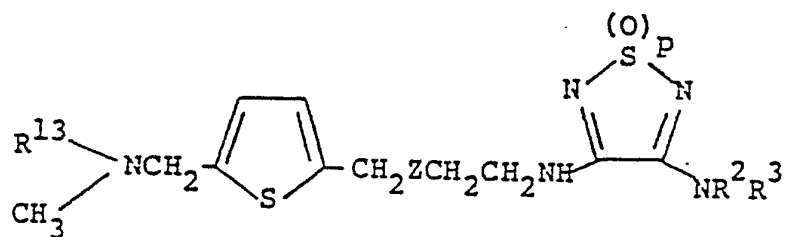
15



20 og R^{13} er hydrogen eller methyl, eller et ikke-toxisk, farmaceutisk acceptabelt salt, hydrat eller solvat deraf.

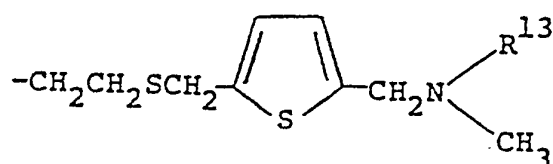
8. Præparat ifølge krav 1, KENDETEGNET ved, at forbindelsen med formel (I) har strukturen

25



30 hvor p er 1 eller 2, Z er svovl eller methylen, R^2 og R^3 hver især uafhængigt af hinanden er hydrogen eller (lavere)alkyl, eller, når R^2 er hydrogen, R^3 også kan være (lavere)alkenyl, (lavere)alkynyl, phenyl- (lavere)alkyl, pyridylmethyl, 3,4-methylenedioxybenzyl eller

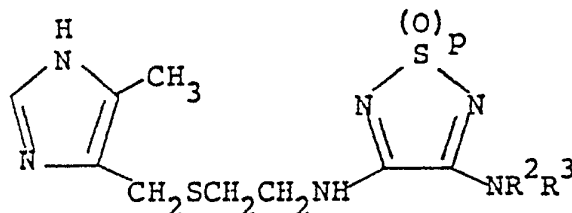
35



og R^{13} er hydrogen eller methyl, eller et ikke-toxisk, farmaceutisk acceptabelt salt, hydrat eller solvat deraf.

9. Præparat ifølge krav 1, KENDETEGNET ved, at forbindelsen med formel (I) har strukturen

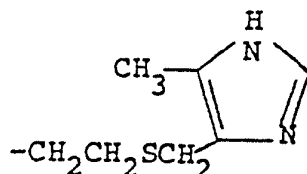
5



10

hvor p er 1 eller 2, og R^2 og R^3 hver især uafhængigt af hinanden er hydrogen eller (lavere)alkyl, eller, når R^2 er hydrogen, R^3 også kan være (lavere)alkenyl, (lavere)alkynyl eller

15

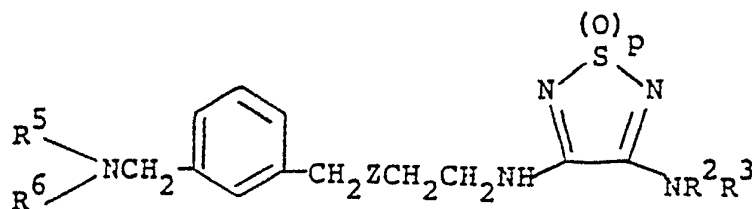


eller et ikke-toxisk, farmaceutisk acceptabelt salt, hydrat eller solvat deraf.

20

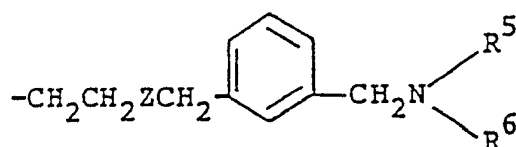
10. Præparat ifølge krav 1, KENDETEGNET ved, at forbindelsen med formel (I) har strukturen

25



hvor p er 1 eller 2, Z er svovl eller methylen, R^2 og R^3 hver især uafhængigt af hinanden er hydrogen eller (lavere)alkyl, eller, når R^2 er hydrogen, R^3 også kan være (lavere)alkenyl, (lavere)alkynyl eller

30

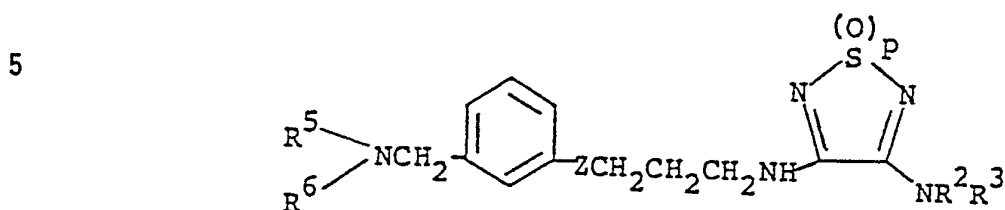


35

og R^5 og R^6 hver især uafhængigt af hinanden er hydrogen eller (lavere)alkyl, eller R^5 og R^6 sammen med det nitrogenatom, hvortil de er knyttet, kan være piperidino, eller et ikke-toxisk, farmaceutisk

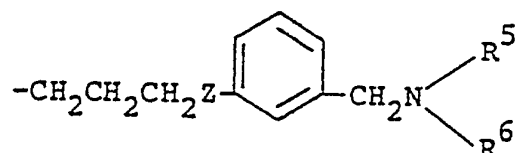
acceptabelt salt, hydrat eller solvat deraf.

11. Præparat ifølge krav 1, KENDETEGNET ved, at forbindelsen med formel (I) har strukturen



10 hvor p er 1 eller 2, Z er oxygen eller svovl, R^2 og R^3 hver især uafhængigt af hinanden er hydrogen eller (lavere)alkyl, eller, når R^2 er hydrogen, R^3 også kan være (lavere)alkenyl, (lavere)alkynyl, pyridyl-methyl eller

15



20

og R^5 og R^6 hver især uafhængigt af hinanden er hydrogen eller (lavere)-alkyl eller, når R^5 er hydrogen, R^6 også kan være (lavere)alkenyl eller (lavere)alkynyl, eller R^5 og R^6 sammen med det nitrogenatom, hvortil de er knyttet, kan være pyrrolidino, methylpyrrolidino, morpholino, thio-

25 morpholino, piperidino, methylpiperidino, dimethylpiperidino, homopiperidino eller heptamethylenimino, eller et ikke-toxisk, farmaceutisk acceptabelt salt, hydrat eller solvat deraf.

12. Præparat ifølge krav 1-11, KENDETEGNET ved, at dosis af pepstatin er fra ca. 100 til ca. 175 mg, og at dosis af forbindelsen

30 med formel (I) er fra ca. 2 til ca. 100 mg.

13. Præparat ifølge krav 12, KENDETEGNET ved, at dosis af forbindelse (I) er fra ca. 4 til ca. 50 mg.

14. Præparat ifølge krav 12 eller 13, KENDETEGNET ved, at pepstatinet er i form af flydende pepstatin-minikapsler.

35 15. Farmaceutisk præparat til behandling af peptisk ulcus, på enhedsdosisform, KENDETEGNET ved, at det omfatter fra ca. 100 til ca. 175 mg pepstatin og fra ca. 2 til ca. 15 mg 3-amino-4-{2-[(5-dimethylaminomethyl-2-furyl)methylthio]ethylamino}-1,2,5-thiadiazol-1-oxid eller

et non-toxisk, farmaceutisk acceptabelt syreadditionssalt, hydrat eller solvat deraf.

16. Farmaceutisk præparat til behandling af peptisk ulcus på enhedsdosisform, KENDETEGNET ved, at det omfatter fra ca. 100 til ca. 5 175 mg pepstatin og fra ca. 2 til ca. 15 mg 3-amino-4-{2-[(2-guanidino-thiazol-4-yl)methylthio]ethylamino}-1,2,5-thiadiazol-1-oxid eller et non-toxisk, farmaceutisk acceptabelt syreadditionssalt, hydrat eller solvat deraf.

17. Præparat ifølge krav 15 eller 16, KENDETEGNET ved, at pep- 10 statinet er i form af flydende pepstatin-minikapsler.

15

20

FIG. 1

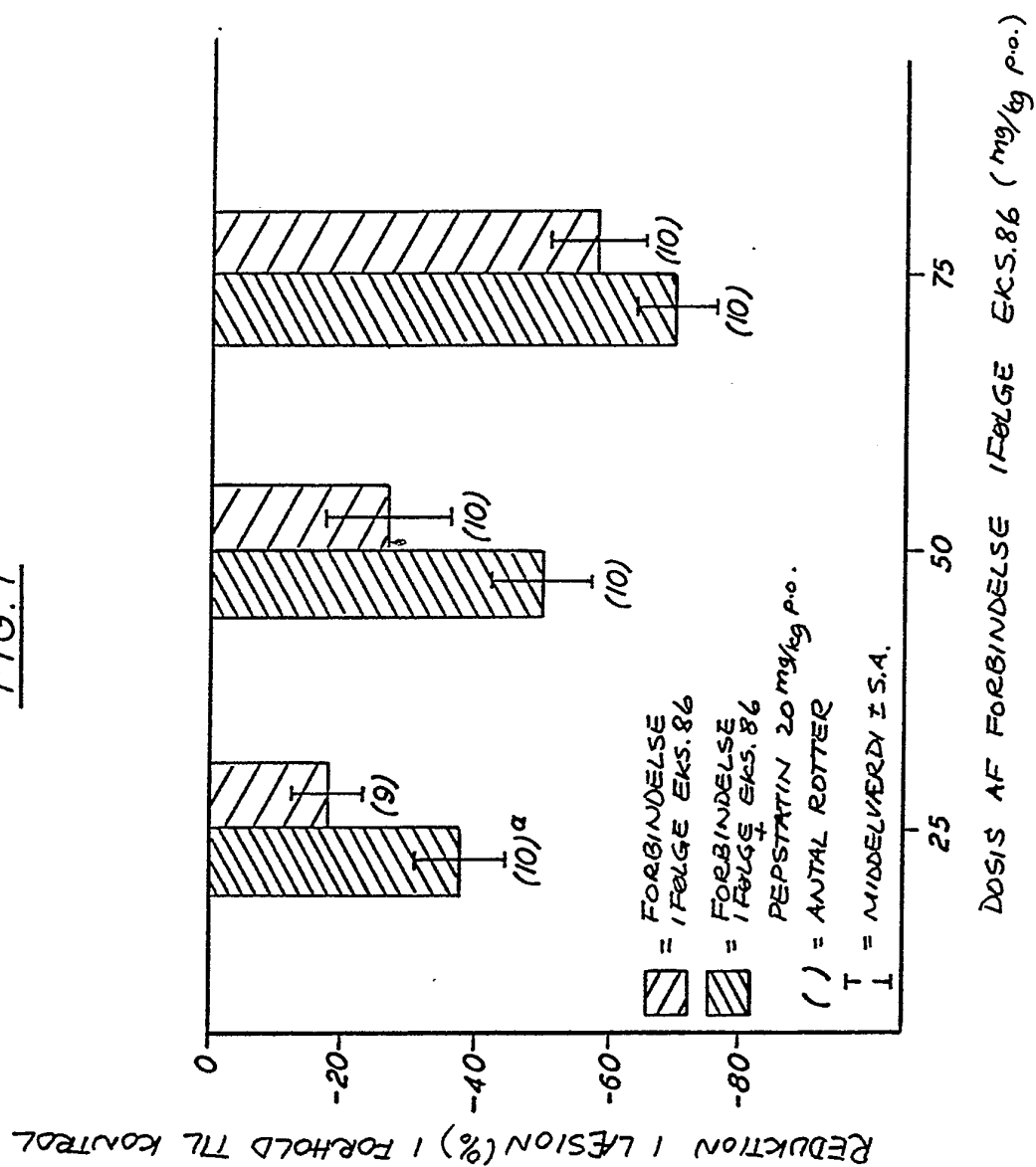


FIG. 2

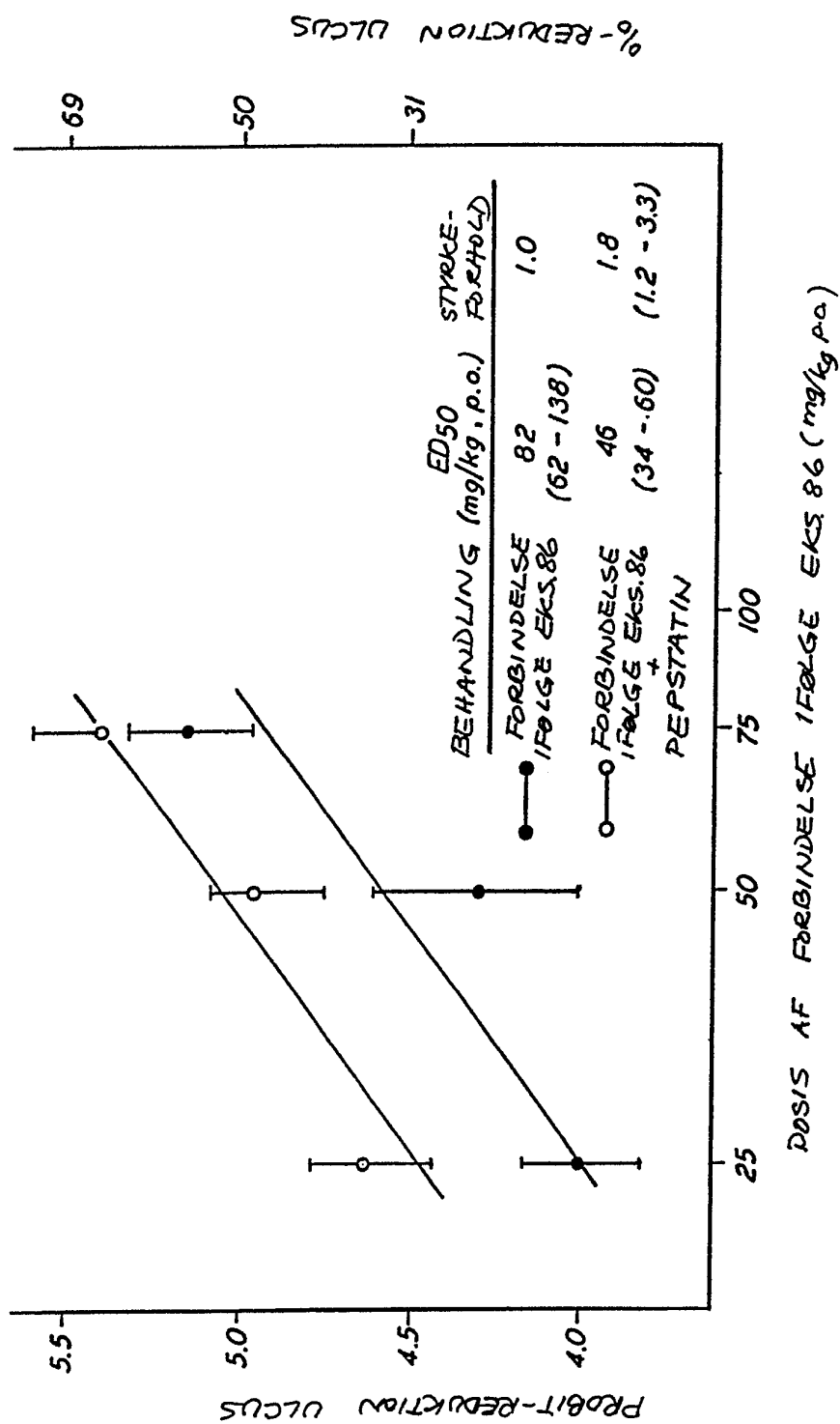


FIG. 3

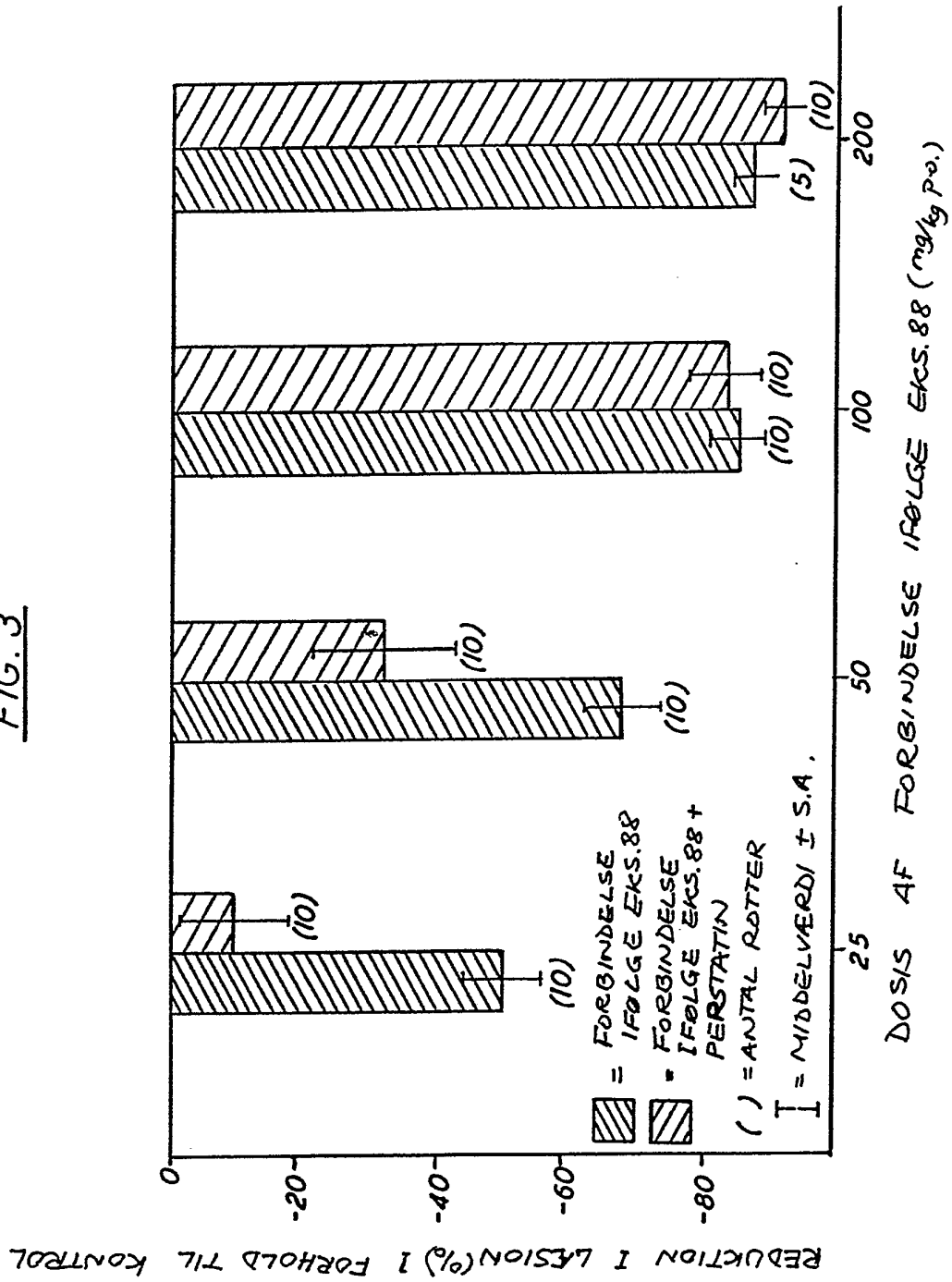


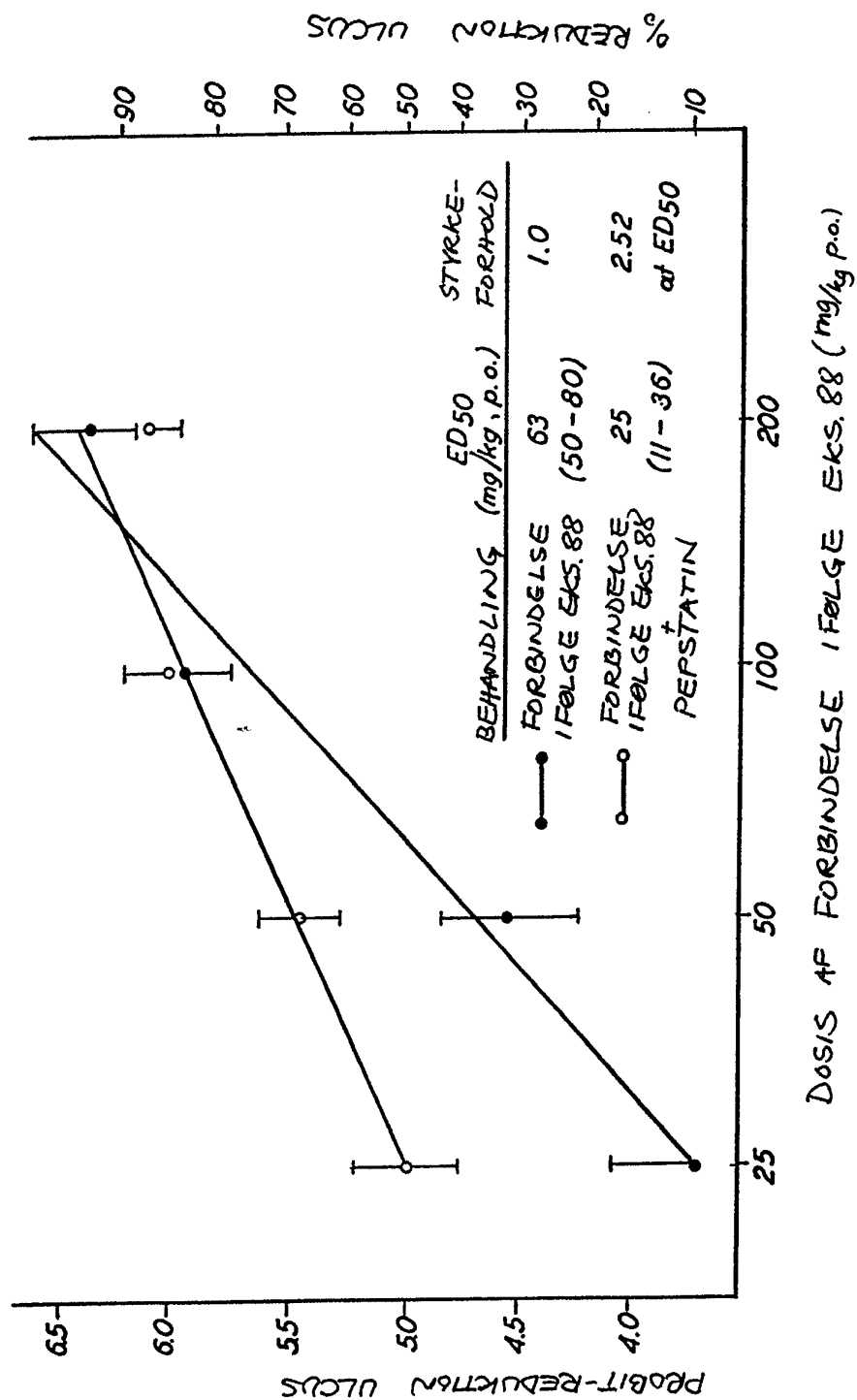
FIG. 4

FIG. 5

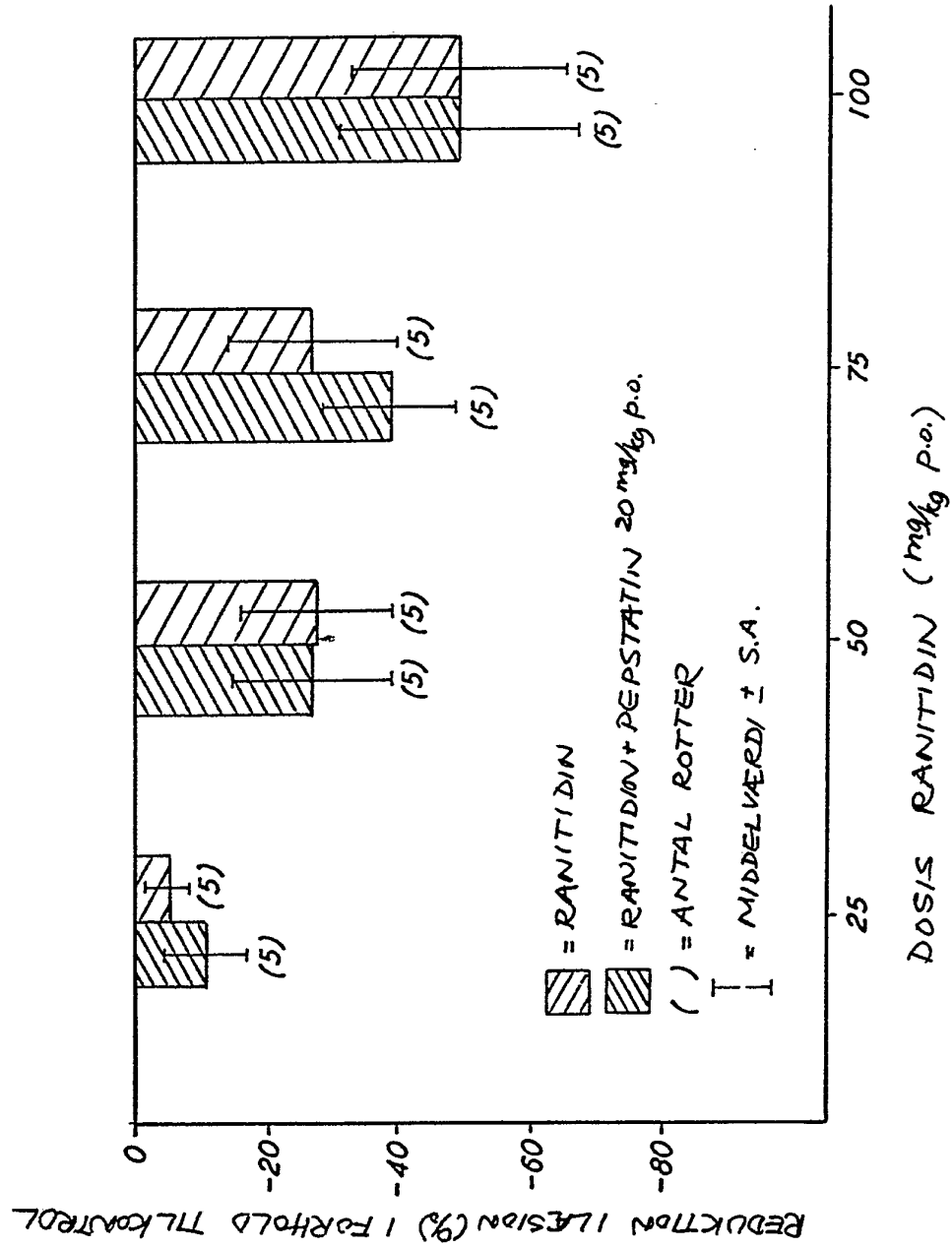


FIG. 6

