

MAGYAR  
NÉPKÖZTÁRSASÁG



ORSZÁGOS  
TALÁLMÁNYI  
HIVATAL

# SZABADALMI LEÍRÁS

# 179411

Bejelentés napja: 1979. V. 31. (BA-3786)

Német Szövetségi Köztársaság-beli elsőbbsége:  
1978. V. 31. (P 28 23 686.4)

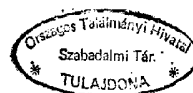
Közzététel napja: 1982. II. 27.

Megjelent: 1984. IV. 30.

Nemzetközi osztályozás:

NSZO<sub>3</sub>

C 07 D 513/04



Feltalálók:

dr. Horstmann Harald vegyész, dr. Meng Karl-August farmakológus, dr. Seuter Friedel farmakológus, dr. Möller Eike vegyész, Wuppertal, Német Szövetségi Köztársaság

Szabadalmaz:

BAYER Aktiengesellschaft,  
Leverkusen,  
Német Szövetségi Köztársaság

## Eljárás imidazo[2,1-b]-1,3,4-tiadiazol-származékok előállítására

1

2

A találmány tárgya eljárás új (I) általános képletű imidazo[2,1-b]-1,3,4-tiadiazol-származékok előállítására – az (I) általános képletben

R<sup>1</sup> jelentése adott esetben a következő szubsztituensekkel 1- vagy 2-szer, azonosan vagy különbözőképpen szubsztituált fenilcsoport, a szubsztituensek: halogénatom, 1–6 szénatomos alkil-, fenil-, 1–4 szénatomos alkoxi-, 1–4 szénatomos alkiltio- vagy morfolino-szulfonilcsoport,

R<sup>2</sup> jelentése hidrogénatom vagy 1–4 szénatomos alkilcsoport,

R<sup>3</sup> jelentése naftil-, furil-, tienil- vagy piridilcsoport, melyek mindegyike adott esetben 1–4 szénatomos alkilcsoporttal lehet szubsztituálva, vagy az (α) általános képletű csoport, az (α) általános képletben,

n<sup>3</sup> jelentése 0 vagy 1,

R<sup>4</sup> jelentése hidrogénatom vagy metilcsoport,

R<sup>5</sup> jelentése halogénatom, 1–6 szénatomos alkil-, trifluormetil-, hidroxil-, 1–4 szénatomos alkoxi-csoport, vagy nitro-, ciano-, karboxilcsoport, vagy egy 1–4 szénatomos alkanoiloxi- vagy alkoxi-karbonilcsoport,

vagy a (γ) általános képletű alkoxi-karbonil-alkilén-oxi-csoport, melyben

R<sup>8</sup> jelentése hidrogénatom vagy 1–4 szénatomos alkilcsoport és

R<sup>9</sup> jelentése 1–4 szénatomos egyenes vagy elágazó szénláncú alkilcsoport,

R<sup>6</sup> jelentése hidrogénatom, halogénatom, vagy 1–4 szénatomos alkilcsoport, vagy R<sup>5</sup>-tel együtt metiléndioxi-csoport – oly módon, hogy

5 a) valamilyen (II) általános képletű karbonilvegyületet – a (II) általános képletben R<sup>1</sup> és R<sup>2</sup> jelentése a tárgyi körben megadott és X jelentése valamilyen kilepő csoport – előnyösen halogénatom, hidroxil-, alkoxi-, aciloxi-, alkil- vagy aril-szulfoniloxi-, kvaterner ammónium-, tercier foszfónium- vagy szulfóniumcsoport – vagy e vegyület megfelelő enamín-, enolészter- vagy enoléter-származékát valamilyen (III) általános képletű 2-amino-1,3,4-tiadiazol-származékkal – a (III) általános képletben R<sup>3'</sup> jelentése naftil-, furil-, tienil- vagy piridilcsoport, melyek mindegyike adott esetben alkilcsoporttal lehet szubsztituálva, vagy az (α') általános képletű csoport, melyben n', R<sup>4</sup> és R<sup>6</sup> jelentése R<sup>3</sup>-nál a fent megadott és R<sup>7</sup> jelentése halogénatom, 1–6 szénatomos alkil-, trifluormetil-, hidroxil-, 1–4 szénatomos alkoxi-, nitro-, vagy cianocsoport – adott esetben valamilyen inert oldószer és bázikus segédanyag jelenlétében, 30–230 °C hőmérsékleten reagáltatunk, és a kapott vegyületeket kívánt esetben utólag az R<sup>5</sup> = hidroxilcsoportot tartalmazó vegyületet R<sup>5</sup> tárgyi körben megadott jelentésén belül ismert módon alkilezzük vagy acilezzük, vagy az R<sup>5</sup> = cianocsoportot tartalmazó vegyületet ismert módon elszappanosítjuk, és a kapott, karboxilcso-

portot tartalmazó vegyületet kívánt esetben észte-rezzük, és kívánt esetben az  $R^5$  = alkoxi-karbonil-csoportot tartalmazó vegyületet hidrolizáljuk, vagy b) valamilyen (IV) általános képletű 1-acilamino-2-merkaptó-imidazol-származékot – a (IV) általános képletben  $R^1$  és  $R^2$  jelentése a tárgyi körben megadott és  $R^{3'}$  jelentése az a) eljárásnál a (III) általános képletnél megadott – valamilyen vizet lehasító szerrel – előnyösen egy szerves savhalogén-niddel, célszerűen foszforoxikloriddal  $-30 - 200^\circ\text{C}$  hőmérsékleten, és adott esetben emelt nyomáson ciklizálunk.

A találmány szerinti új vegyületeknek antitrombotikus, trombolitikus és gyulladásgátló hatása van. Ismeretes, hogy néhány imidazol[2,1-b]-1,3,4-tiadiazol-származékknak kemoterápiás, elsősorban antimikrobás hatása van.

[Matsukawa és Ban, J. Pharm. Soc. Japan. 72. 159 (1952), Chem. Abstr. 47. 6409 (1953),

Matsukawa és munkatársai, J. Pharm. Soc. Japan, 73. 159 (1953), Chem. Abstr. 47. 11185 (1950),

Ban, J. Pharm. Soc. Japan, 74. 658 (1954), Chem. Abstr. 48. 10740 (1954),

Ban, J. Pharm. Soc. Japan, 74. 1044 (1954), Chem. Abstr. 49. 11630 (1955)].

Arra az esetre, ha kiindulási anyagként 2-amino-5-(2-klór-fenil)-1,3,4-tiadiazolt és  $\alpha$ -bróm-acetofenont alkalmazunk, az a) eljárást az a) reakcióvázat szemlélteti.

Arra az esetre, ha kiindulási anyagként 1-(2-klór-benzoil-amino)-2-merkaptó-4-fenil-imidazolt használunk, a b) eljárást a b) reakcióvázat írja le.

Az a) eljárás értelmében valamilyen (II) általános képletű karbonil-vegyületet – a (II) általános képletben  $R^1$ ,  $R^2$  és X jelentése a megadott – valamilyen (III) általános képletű 2-amino-1,3,4-tiadiazol-származékkal – a (II) általános képletben  $R^{3'}$  jelentése a megadott – reagáltatunk a leírás elején ismertetett reakciókörülmények között, majd adott esetben az  $R^5$  szubsztituenszt további átalakításnak vetjük alá.

A (II) és (III) általános képletű vegyületek reakciójakor először egy (VI) általános képletű közbenső vegyület – az (VI) általános képletben  $R^1$ ,  $R^2$  és  $R^{3'}$  jelentése a megadott – keletkezik, illetve ha a kiindulási (II) általános képletű vegyületben X jelentése valamilyen erős savsamaradéka, úgy a megfelelő (V) általános képletű ammóniumsó képződik – az (V) általános képletben  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^{3'}$  és X jelentése a fenti –. A kapott közbenső vegyületeket adott esetben izolálhatjuk és egy második lépésben a szokásos módon az új (I) általános képletű vegyületekké ciklizálhatjuk.

Célszerűen úgy járunk el, hogy a (II) és (III) általános képletű vegyületek reakciója 1 lépésben menjen végbe, azaz a ciklizálás közvetlenül a közbenső vegyületek izolálása nélkül bekövetkezzék, és ezért a reakciót előnyösen magas forráspontú oldószerekben végezzük.

A (II) általános képletű karbonil-vegyületben a kilepő X csoport előnyös jelentése halogénatom, hidroxil-, alkoxi-, aciloxi-, alkil- vagy aril-szulfoniloxi-, kvaterner ammónium-, tercier foszfónium- vagy szulfónium-csoport.

A (II) és (III) általános képletű vegyületek reakciójához bázikus segédanyagként előnyösen valamilyen alkálifém- vagy alkáliföldfém-hidroxidot – például nátrium-hidroxidot, kálium-hidroxidot vagy kalcium-hidroxidot –, vagy valamilyen alkálifém- vagy alkáliföldfém-karbonátot – például nátrium-hidrogén-karbonátot, kálium-karbonátot és kalcium-karbonátot –, vagy valamilyen szerves bázist – például trietil-amint vagy piridint – használunk.

Mint említettük, a kapott reakciótermékek  $R^5$  csoportját utólag átalakíthatjuk  $R^5$  fent megadott jelentésén belül, alkilezési és acilezési reakciók, illetve hidrolízis és ezt követő észterezés segítségével.

Az  $R^5$  = alkoxi-karbonil-alkilénoxi-csoportot tartalmazó vegyületeket úgy állíthatjuk elő, hogy a megfelelő,  $R^5$  = hidroxilcsoportot tartalmazó vegyületeket  $\alpha$ -halogén-karbonsavészterekkel ismert módon reagáltatjuk, adott esetben valamilyen bázikus kondenzálószer jelenlétében.

Az  $R^5$  = karboxilcsoportot tartalmazó vegyületeket oly módon állíthatjuk elő, hogy a megfelelő,  $R^5$  = cianocsoportot tartalmazó vegyületeket elszápanosítjuk vagy az  $R^5$  = alkoxi-karbonil-csoportot tartalmazó vegyületeket hidrolizáljuk.

Az  $R^5$  = alkoxi-karbonil-csoportot tartalmazó vegyületeket pedig oly módon állíthatjuk elő, hogy a megfelelő,  $R^5$  = karboxilcsoportot tartalmazó vegyületeket valamilyen alkohollal észterezzük.

A szubsztituens-definícióban szereplő csoportok előnyösen a következő jelentésűek:

halogénatom alatt – hacsak külön nem jelöljük – fluor-, klór- vagy brómatomot értünk, az alkilcsoport előnyösen 1–6 szénatomos, egyenes vagy elágazó alkilcsoport, furil-, tienil-, piridil-, és naftilcsoportok alatt előnyösen az  $\alpha$ - illetve  $\beta$ -helyzetben kapcsolódó csoportokat értjük.

Az (I) és (II) általános képletű vegyületekben

$R^1$  előnyös jelentése adott esetben a következő szubsztituensekkel 1- vagy 2-szer, azonosan vagy különbözőképpen szubsztituált fenilcsoport, a szubsztituensek: halogénatom – például fluor-, klór- vagy brómatom –, 1–6 szénatomos alkilcsoport – például metil-, etil-, propil-, izopropil-, butilcsoport –, 1–4 szénatomos alkoxycsoport – például metoxi-, etoxi-, propoxycsoport –, 1–4 szénatomos alkiltiocsoport, – például metil-merkaptó-, etil-merkaptó-, propil-merkaptó-, izopropil-merkaptó-, fenilcsoport.

$R^2$  előnyös jelentése hidrogénatom, alkilcsoport – például metil-, etil-, propil-, izopropilcsoport –

X előnyös jelentése halogénatom – például klór-, bróm- vagy jódatom –, aciloxycsoport – például formiloxi-, acetoxi-, propioniloxi-, etoxi-karboniloxi-, benziloxi-csoport –, alkil- vagy aril-szulfoniloxi-csoport – például metil-szulfoniloxi- (meziloxi-) vagy toluol-szulfoniloxi-(toziloxi-) csoport –, kvaterner ammónium-csoport – például piridinium-csoport vagy trialkil-ammónium-csoport, mint trimetil-ammónium-csoport –.

Az (I) általános képletű vegyületekben

$R^3$  előnyös jelentése  $\alpha$ - vagy  $\beta$ -naftil-csoport, adott esetben alkilcsoporttal – például metil- vagy

etilcsoporttal – szubsztituált  $\alpha$ - vagy  $\beta$ -fúril-csoport, adott esetben alkilcsoporttal – például metil- vagy etilcsoporttal – szubsztituált  $\alpha$ - vagy  $\beta$ -tienil-csoport, adott esetben alkilcsoporttal – például metil- vagy etilcsoporttal – szubsztituált  $\alpha$ - vagy  $\beta$ -piridil-csoport,

vagy az ( $\alpha$ ) általános képletű csoport, az ( $\alpha$ ) általános képletben

$n^1$  jelentése 0 vagy 1,

$R^4$  jelentése hidrogénatom vagy metilcsoport,

$R^5$  előnyös jelentése halogénatom – például fluor-, klór- vagy brómatom –, alkilcsoport – például metil-, etil-, propil-, izopropil-, butil-, terc-butil-csoport –, trifluorometil-csoport, hidroxilcsoport, alkoxycsoport – például metoxi-, etoxi-, propoxi- vagy izopropoxi-csoport –, alkoxi-karbonil-alkilénoxi-csoport – például metoxi-karbonil-metilénoxi-, etoxi-karbonil-metilénoxi-, metoxi-karbonil- $\alpha$ -etilénoxi- vagy etoxi-karbonil- $\alpha$ -etilénoxi-csoport –, nitro-csoport, cianocsoport, alkoxi-karbonil-csoport – például metoxi-karbonil-, etoxi-karbonil- vagy propoxi-karbonil-csoport –,

$R^6$  előnyös jelentése hidrogénatom, halogénatom – például klór- vagy brómatom –, alkilcsoport – például metil-, etil-, propil- vagy butilcsoport –.

Igen előnyös azok a találmány szerinti vegyületek, melyekben

$R^1$  jelentése adott esetben fluor- vagy klóratommal, metil-, terc-butil-, fenil-, metoxi-, metil-merkaptó-, vagy morfolino-N-szulfonil-csoporttal szubsztituált fenilcsoport,

$R^2$  jelentése hidrogénatom, vagy metilcsoport,

$R^3$  jelentése  $\alpha$ - vagy  $\beta$ -naftil-,  $\alpha$ - vagy  $\beta$ -fúril- vagy tienil-, illetve  $\alpha$ - vagy  $\beta$ -piridilcsoport – ahol is a heterociklusos gyűrűk mindegyike szubsztituálva lehet metilcsoporttal –, vagy az ( $\alpha$ ) általános képletű csoport, az ( $\alpha$ ) általános képletben

$n^1$  jelentése 0 vagy 1,

$R^4$  jelentése hidrogénatom vagy metilcsoport,

$R^5$  jelentése metil-, etil-, propil-, izopropil-, trifluorometilcsoport, fluor-, klór- vagy brómatom, hidroxil-, metoxi-, etoxi- vagy propoxycsoport, metoxi-karbonil-metilénoxi-, etoxi-karbonil-metilénoxi-, metoxi-karbonil- $\alpha$ -etilénoxi-, etoxi-karbonil- $\alpha$ -etilénoxi-, nitro-, ciano-, karboxil-, metoxi-karbonil- vagy etoxi-karbonil-csoport,

$R^6$  jelentése hidrogénatom, metil- vagy etilcsoport, fluor- vagy klóratom, A (III) és (IV) általános képletű vegyületekben

$R^3$  előnyös jelentése  $\alpha$ - vagy  $\beta$ -helyzetű naftil-, furil-, tienil- vagy piridilcsoport, melyek mindegyike adott esetben metilcsoporttal lehet szubsztituálva, vagy az ( $\alpha'$ ) általános képletű csoportok szűkebb körét képviselő ( $\alpha''$ ) általános képletű csoport, melyben

$n^1$  jelentése 0 vagy 1,

$R^4$  jelentése hidrogénatom vagy metilcsoport,

$R^5$  jelentése 1–4 szénatomos alkilcsoport, trifluorometil-csoport, fluor-, klór- vagy brómatom, hidroxil-, 1–4 szénatomos alkoxi-, nitro- vagy cianocsoport,

$R^6$  jelentése hidrogénatom, 1–2 szénatomos alkilcsoport, fluor-, vagy klóratom, és a (IV) általános képletben  $R^1$  és  $R^2$  jelentése a fent megadott.

A kiindulási anyagokként alkalmazott (III) általános képletű tiadiazol-származékok ismertek vagy ismert eljárások segítségével előállíthatók [Freund, Meinecke, Ber., 29. 2511 (1896), Young, Eyre, J. Chem. Soc. 79. 54 (1901)]. A (III) általános képletű vegyületekre, példaként, a következőket soroljuk fel:

- 2-amino-5-(3-metil-fur-2-il)-1,3,4-tiadiazol,  
 2-amino-5-(4-metil-fur-2-il)-1,3,4-tiadiazol,  
 2-amino-5-(5-metil-fur-2-il)-1,3,4-tiadiazol,  
 2-amino-5-(2-metil-fur-3-il)-1,3,4-tiadiazol,  
 2-amino-5-(4-metil-fur-3-il)-1,3,4-tiadiazol,  
 2-amino-5-(5-metil-fur-3-il)-1,3,4-tiadiazol,  
 2-amino-5-(3-metil-tien-2-il)-1,3,4-tiadiazol,  
 2-amino-5-(4-metil-tien-2-il)-1,3,4-tiadiazol,  
 2-amino-5-(5-metil-tien-2-il)-1,3,4-tiadiazol,  
 2-amino-5-(2-metil-tien-3-il)-1,3,4-tiadiazol,  
 2-amino-5-(4-metil-tien-3-il)-1,3,4-tiadiazol,  
 2-amino-5-(5-metil-tien-3-il)-1,3,4-tiadiazol,  
 2-amino-5-(3-metil-pirid-2-il)-1,3,4-tiadiazol,  
 2-amino-5-(4-metil-pirid-2-il)-1,3,4-tiadiazol,  
 2-amino-5-(5-metil-pirid-2-il)-1,3,4-tiadiazol,  
 2-amino-5-(6-metil-pirid-2-il)-1,3,4-tiadiazol,  
 2-amino-5-(2-metil-pirid-3-il)-1,3,4-tiadiazol,  
 2-amino-5-(5-metil-pirid-3-il)-1,3,4-tiadiazol,  
 2-amino-5-(6-metil-pirid-3-il)-1,3,4-tiadiazol,  
 2-amino-5-(2-metil-fenil)-1,3,4-tiadiazol,  
 2-amino-5-(2-etil-fenil)-1,3,4-tiadiazol,  
 2-amino-5-(2-izopropil-fenil)-1,3,4-tiadiazol,  
 2-amino-5-(3-metil-fenil)-1,3,4-tiadiazol,  
 2-amino-5-(3-butil-fenil)-1,3,4-tiadiazol,  
 2-amino-5-(4-metil-fenil)-1,3,4-tiadiazol,  
 2-amino-5-(2,3-dimetil-fenil)-1,3,4-tiadiazol,  
 2-amino-5-(2,4-dimetil-fenil)-1,3,4-tiadiazol,  
 2-amino-5-(2,6-dimetil-fenil)-1,3,4-tiadiazol,  
 2-amino-5-(2-metil-5-etil-fenil)-1,3,4-tiadiazol,  
 2-amino-5-(2-klór-fenil)-1,3,4-tiadiazol,  
 2-amino-5-(2-fluor-fenil)-1,3,4-tiadiazol,  
 2-amino-5-(3-bróm-fenil)-1,3,4-tiadiazol,  
 2-amino-5-(4-klór-fenil)-1,3,4-tiadiazol,  
 2-amino-5-(4-fenil-fenil)-1,3,4-tiadiazol,  
 2-amino-5-(3-trifluorometil-fenil)-1,3,4-tiadiazol,  
 2-amino-5-(4-trifluorometil-fenil)-1,3,4-tiadiazol,  
 2-amino-5-(2-hidroxi-fenil)-1,3,4-tiadiazol,  
 2-amino-5-(3-hidroxi-fenil)-1,3,4-tiadiazol,  
 2-amino-5-(4-hidroxi-fenil)-1,3,4-tiadiazol,  
 2-amino-5-(2-metoxi-fenil)-1,3,4-tiadiazol,  
 2-amino-5-(3-metoxi-fenil)-1,3,4-tiadiazol,  
 2-amino-5-(4-metoxi-fenil)-1,3,4-tiadiazol,  
 2-amino-5-(2-etoxi-fenil)-1,3,4-tiadiazol,  
 2-amino-5-(3-izopropoxi-fenil)-1,3,4-tiadiazol,  
 2-amino-5-(4-butoxi-fenil)-1,3,4-tiadiazol,  
 2-amino-5-(2-nitro-fenil)-1,3,4-tiadiazol,  
 2-amino-5-(3-nitro-fenil)-1,3,4-tiadiazol,  
 2-amino-5-(2-ciano-fenil)-1,3,4-tiadiazol,  
 2-amino-5-(3-ciano-fenil)-1,3,4-tiadiazol,  
 2-amino-5-(4-ciano-fenil)-1,3,4-tiadiazol,  
 2-amino-5-(2-metil-4-klór-fenil)-1,3,4-tiadiazol,  
 2-amino-5-(2-metil-5-klór-fenil)-1,3,4-tiadiazol,  
 2-amino-5-(2-metil-4-fluor-fenil)-1,3,4-tiadiazol,

2-amino-5-(2,4-dimetil-fenil)-1,3,4-tiadiazol,  
 2-amino-5-(3,4-dimetil-fenil)-1,3,4-tiadiazol,  
 2-amino-5-(2,6-dimetil-fenil)-1,3,4-tiadiazol,  
 2-amino-5-(2-klór-6-metil-fenil)-1,3,4-tiadiazol,  
 2-amino-5-(2-fluor-4-metil-fenil)-1,3,4-tiadiazol,  
 2-amino-5-(2,6-diklór-fenil)-1,3,4-tiadiazol,  
 2-amino-5-(2,4-diklór-fenil)-1,3,4-tiadiazol,  
 2-amino-5-(3,5-diklór-fenil)-1,3,4-tiadiazol,  
 2-amino-5-(2-hidroxi-4-metil-fenil)-1,3,4-tiadiazol,  
 2-amino-5-(2-hidroxi-4-klór-fenil)-1,3,4-tiadiazol,  
 2-amino-5-(2-metoxi-4-klór-fenil)-1,3,4-tiadiazol,  
 2-amino-5-(2-metil-4-metoxi-fenil)-1,3,4-tiadiazol,  
 2-amino-5-(2-nitro-4-klór-fenil)-1,3,4-tiadiazol,  
 2-amino-5-(2-metil-4-nitro-fenil)-1,3,4-tiadiazol,  
 2-amino-5-(2-metil-benzil)-1,3,4-tiadiazol,  
 2-amino-5-(2-klór-benzil)-1,3,4-tiadiazol,  
 2-amino-5-( $\alpha$ -metil-2,6-diklór-benzil)-1,3,4-tiadiazol,  
 2-amino-5-(3,4-diklór-benzil)-1,3,4-tiadiazol,  
 2-amino-5-(4-klór-benzil)-1,3,4-tiadiazol,  
 2-amino-5-(2-metoxi-benzil)-1,3,4-tiadiazol,  
 2-amino-5-(2-nitro-benzil)-1,3,4-tiadiazol,  
 2-amino-5-(2-metil-4-klór-benzil)-1,3,4-tiadiazol,  
 2-amino-5-( $\alpha$ -metil-3,4-dimetil-benzil)-1,3,4-tiadiazol.

A kiindulási anyagként alkalmazott (II) általános képletű karbonil-vegyületek ismertek vagy ismert eljárások segítségével előállíthatók [Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, V.3. 615–622 (1962), illetve ugyanez a könyv, V.4. 171–189 (1960), Georg Thieme Verlag, Stuttgart]. A (II) általános képletű vegyületekre, példaként, a következőket soroljuk fel:

$\alpha$ -klór-acetofenon,  
 $\alpha$ -bróm-acetofenon,  
 $\alpha$ -bróm-2-klór-acetofenon,  
 $\alpha$ -bróm-3-klór-acetofenon,  
 $\alpha$ -bróm-4-klór-acetofenon,  
 $\alpha$ -bróm-3,4-diklór-acetofenon,  
 $\alpha$ -bróm-2-metil-acetofenon,  
 $\alpha$ -bróm-3-metil-acetofenon,  
 $\alpha$ -bróm-4-metil-acetofenon,  
 $\alpha$ -bróm-2-metil-4-klór-acetofenon,  
 $\alpha$ -bróm-4-metoxi-acetofenon,  
 $\alpha$ -bróm-4-(terc-butil)-acetofenon,  
 $\alpha$ -bróm-4-fenil-acetofenon,  
 $\alpha$ -bróm-4-bróm-acetofenon,  
 $\alpha$ -bróm-4-fluor-acetofenon,  
 $\alpha$ -bróm-2-fluor-acetofenon,  
 $\alpha$ -bróm-propiofenon,  
 $\alpha$ -bróm-4-metil-propiofenon,  
 $\alpha$ -bróm-3-klór-propiofenon,  
 $\alpha$ -bróm-3-metil-propiofenon.

A kiindulási anyagként alkalmazott (IV) általános képletű 1-acilamino-2-merkaptobenzimidazol-származékokat ismert eljárások segítségével állíthatjuk elő [T. Pyl és munkatársai, Liebigs Annalen der Chemie, 663. 113–119 (1963)]. A (IV) általános képletű vegyületekre, példaként, a következőket soroljuk fel:

1-(2-klór-benzoil-amino)-2-merkaptó-4-fenilimidazol,  
 1-(4-klór-benzoil-amino)-2-merkaptó-4-fenilimidazol,  
 1-(2-metil-benzoil-amino)-2-merkaptó-4-fenilimidazol,  
 1-(3-metil-benzoil-amino)-2-merkaptó-4-fenilimidazol,  
 1-(2-metoxi-benzoil-amino)-2-merkaptó-4-fenilimidazol,  
 1-(2-hidroxi-benzoil-amino)-2-merkaptó-4-fenilimidazol,  
 1-(3-nitro-benzoil-amino)-2-merkaptó-4-fenilimidazol,  
 1-(2-trifluorometil-benzoil-amino)-2-merkaptó-4-fenilimidazol,  
 1-( $\alpha$ -furoil-amino)-2-merkaptó-4-fenilimidazol,  
 1-( $\alpha$ -tenoil-amino)-2-merkaptó-4-fenilimidazol.

A találmány szerinti eljárások kivitelezéséhez hígítószereként alkalmazhatunk minden inerte szerves oldószert, előnyösen szénhidrogéneket – például benzolt, toluolt, xilolt –, halogénezett szénhidrogéneket – például metilén-kloridot, kloroformot, szén-tetrakloridot, klór-benzolt –, alkoholokat, – például metanol, etanol, propanolt, butanol, benzilalkoholt, glikol-monometilétert –, étereket – például tetrahidrofuránt, dioxánt, glikol-dimetilétert, amidokat – például dimetil-formamidot, dimetil-acetamidot, N-metil-pirrolidont, hexametil-foszfor-sav-triamidot –, szulfoxidokat – például dimetil-szulfoxidot –, szulfonokat – például szulfonilant –, valamint bázisokat – például piridint, pikolint, kollidint, lutidint és kinolint –.

Az eljárásoknak megfelelő reakció hőmérséklete széles tartományban változtatható. Általában 30–230 °C – előnyösen 50–180 °C – hőmérsékleten dolgozunk. A reakciók légköri nyomáson mennek végbe, de dolgozhatunk zárt edényben, magasabb nyomáson is.

Az a) eljárásnak megfelelő reakció kivitelezése során mind a (II), mind a (III) általános képletű vegyületekből célszerűen moláris mennyiséget alkalmazunk.

A találmány szerinti vegyületek gyógyászati készítményekként orálisan és parenterálisan is alkalmazhatók, a trombotikus megbetegedések megelőzésére és kezelésére, mivel nagy mértékben csökkentik a trombotikus leválást.

A találmány szerinti új hatóanyagokat ismert módon alakíthatjuk át a szokásos gyógyszer-készítményekké – például tablettákká, kapszulákká, dragszékká, emulziókká, szuszpenziókká és oldatokká –, nevezetesen úgy, hogy összekeverjük inerte nem-toxikus, gyógyászati szempontból alkalmas hordozóanyagokkal vagy oldószerekkel és egyéb, a gyógyszer-készítményeknél szokásos segédanyagokkal.

A gyógyszer-készítményekben a hatóanyag előnyös koncentrációja 0,5–90 súly%.

A gyógyszer-készítményeket például úgy állítjuk elő, hogy összekeverjük a hatóanyagokat oldószerekkel és/vagy hordozóanyagokkal és adott esetben emulgeálószerrel és/vagy diszpergálószerrel. Ha például hígítószerként (oldószerként) vizet alkalmazunk, úgy adott esetben segédoldószereket – például szerves oldószereket – is használunk.

Oldószerekként például a következőket alkalmazhatjuk: vizet, nem-toxikus szerves oldószereket, előnyösen paraffinokat – például ásványi olaj frakciókat –, növényi olajokat – például földi mogyoró- vagy szézámolajat –, alkoholokat – például etil-alkoholt, glicerint –, glikolokat – például propilén-glikolt, polietilén-glikolt –.

Szilárd hordozóanyagokként például a következőket alkalmazhatjuk: természetes kőzetliszteket – például kaolineket, agyagokat, talkumot, krétát –, szintetikus kőzetliszteket – például nagydiszperzitásfokú kovasavat, szilikátokat –, cukrokat – például cukornádból készült cukrot, tejcukrot, szőlőcukrot –.

Emulgeálószerként alkalmazhatjuk például a nemionos és anionos emulgeátorokat – például poli-etilén-zsír-savésztereket, polietilén-zsíralkoholétereket, alkil-szulfonátokat és aril-szulfonátokat –.

Diszpergálószerként alkalmazhatjuk például a lignint, metil-cellulózt, keményítőt és polivinil-pirrolidont.

Csúsztatószerként használhatunk például magnézium-sztearátot, talkumot, sztearinsavat és nátrium-lauril-szulfátot.

A gyógyszer-készítményeket a szokásos módon – előnyösen orálisan vagy parenterálisan – alkalmazzuk.

Orális alkalmazás esetében a tabletták természetesen tartalmazhatnak az eddigiekben említett hordozóanyagokon kívül egyéb adalékanyagokat – például nátrium-citrátot, kalcium-karbonátot, kalcium-foszfátot –, valamint további hozzátételeket – például keményítőket (előnyösen burgonya-keményítőt) és zselatint. A tablettázás megkönnyítése céljából még adagolhatunk csúsztatószerket – például magnézium-sztearátot, nátrium-lauril-szulfátot, talkumot –. Orális alkalmazás esetén a tabletták, vizes szuszpenziók és/vagy elixírek a fentiek közül még tartalmazhatnak különböző ízt-javító szereket vagy színezékeket.

Parenterális alkalmazás esetében a találmány szerinti hatóanyagokat gyógyászati szempontból alkalmas folyékony hordozóanyagokkal, azaz oldószerekkel keverjük össze. Igen előnyösnek bizonyultak azok a parenterálisan alkalmazható oldatok, amelyek a találmány szerinti hatóanyagon és az előbbieken említett oldószereken kívül a hatóanyaggal ekvivalens mennyiségű nem-toxikus szerves vagy szerves bázist tartalmaznak, azaz sót képeznek a hatóanyaggal. Ilyen alkalmas bázis, például a nátrium-hidroxid, kálium-hidroxid, etanol-amin, dietanol-amin, trietanol-amin, amino-trisz(hidroxi-metil)-metán, glükóz-amin, N-metil-glükóz-amin.

A fentiekben említett sók az orális alkalmazás esetében is fontos jelentőséggel bírhatnak, ugyanis

segítséggükkel kívánt mértékben gyorsíthatjuk vagy lassíthatjuk a hatóanyag reszorpcióját. Az előbbieken már említett sókon kívül még felsoroljuk a magnézium-sót, kalcium-sót, alumínium-sót és a vas-sókat.

Parenterális alkalmazás esetében előnyösen naponta 0,01–50 mg/testsúly kg – célszerűen 0,1–10 mg/testsúly kg – hatóanyag-mennyiséget adagolunk.

Orális alkalmazás esetében előnyösen naponta 0,1–500 mg/testsúly kg – célszerűen 0,5–100 mg/testsúly kg – hatóanyag-mennyiséget használunk.

Adott esetben azonban el kell térnünk a fenti említett mennyiségektől, még pedig a kísérleti állat súlyától, az alkalmazás módjától, a kísérleti állat fajtájától, egyedi türekeppességétől, a készítmény típusától, az adagolás időpontjától és időtartamától függően. Így egyes esetekben a fenti minimumnál kevesebb hatóanyag is elég lehet, míg más esetekben a felső hatóanyag-mennyiség-határt is túl kell lépniük. Ha nagyobb mennyiségeket kell adagolnunk, úgy ezt a nap folyamán több részletre osztjuk.

A fenti adagolási adatok nem csak az emberek gyógykezelésére érvényesek, hanem épp úgy alkalmazhatók az állatgyógyászatban is.

A találmány szerinti hatóanyagokat tartalmazó készítmények antitrombotikus hatását patkányokon kísérleti úton előidézett vénás trombózisokon vizsgáljuk. E kísérletek tanúsága szerint már 10 mg/testsúly kg hatóanyag perorális adagolása a trombusz-növekedést legalább 30%-kal gátolja. Azonos adag a patkányok artériás trombuszainak súlynövekedését legalább 60%-kal gátolja.

A találmány szerinti hatóanyagok – mint már említettük – az antitrombotikus hatáson kívül trombolitikus hatásúak is, azaz utólagos adagolás esetében csökkentik a már meglévő trombuszok nagyságát, illetve feloldják azokat. Ehhez hasonló hatást eddig csupán toxikus fibrinolitikumok – például streptokinázok és urokinázok – ismételt intravénás alkalmazásával lehetett elérni. Ez az igen előnyös trombolitikus hatás már akkor is fellép, ha a találmány szerinti hatóanyagot naponta egyszer orálisan adagoljuk.

A találmány szerinti hatóanyagok ily módon minőségileg is gazdagítják a gyógyszerválasztékot.

A következő előállítási példák csak a találmány szerinti eljárások illusztrálására szolgálnak és semmi esetre sem jelentenek korlátozást. [a] eljárás]

1. példa

2-( $\alpha$ -Furil)-6-fenil-imidazo[2,1-b]-1,3,4-tiadiazol

(1. képletű vegyület)

a) 16,7 g (0,1 mól) 2-amino-5-( $\alpha$ -furil)-1,3,4-tiadiazol (előállítható furfuroil-tioszemikarbazon oxidációjával) 20 g bróm-acetofenonnal és 100 ml dimetil-formamiddal 5 órán keresztül keverés közben 100 °C hőmérsékleten hevítünk. Ezután lehűtjük a

reakcióelegyet, leszívjuk a kivált terméket és az anyalúgot rotációs bepárló segítségével bepároljuk. Az olajos maradékot vízzel eldörzsöljük, majd dekantálás után etanolban felfőzzük. Az előző olajos maradék ilyenkor kristályosodik. A kristályokat leszívjuk és az előbbieken kivált termékkel egyesítjük.

Kitermelés: 21,2 g (79,5%) cím szerinti szintelen kristályok.

Op: 190–192 °C.

β) 8,4 g (0,05 mól) 2-amino-5-(α-furil)-1,3,4-tiadiazolt 10 g bróm-acetofenonnal 100 ml acetonban 2 órán keresztül visszafolytatás közben keverünk és forralunk. Ezután lehűtjük a reakcióelegyet, leszívjuk a szintelen kristályokat, és így 17 g hidrogénbromidsót kapunk. Op: 219 °C.

2 n nátrium-hidroxid-oldattal felszabadítjuk a (VI<sup>1</sup>) képletű 2-(α-furil)-4-(2-fenacil)-1,3,4-tiadiazol-5-on-imid-bázist és etanolból átkristályosítjuk.

Op: 166 °C.

β.1.) 3,7 g (0,01 mól) 219 °C olvadáspontú hidrobromidot 80 ml vízben 2 órán keresztül visszafolytatás közben keverünk és forralunk. A reakcióelegyet ezután lehűtjük és leszívjuk a kivált terméket. 2,2 g (82%) szintelen kristályok alakjában kapjuk a cím szerinti vegyületet.

Op: 190–192 °C.

β.2.) 5 g 219 °C olvadáspontú hidrobromidot 25 ml dimetil-formamidban 0,5 órán keresztül keverés közben 150 °C hőmérsékleten hevítünk. Az oldószert ezután rotációs bepárló segítségével lepároljuk, a kapott maradékot eldörzsöljük vízzel, dekantáljuk a vizet, a maradékot felfőzzük 50 ml etanollal, lehűtjük és leszívjuk. 3,5 g (96%) cím szerinti szintelen kristályokat kapunk.

Op: 190–192 °C.

2. példa

2-(α-Furil)-6-(4-klór-fenil)-imidazo[2,1-b]-1,3,4-tiadiazol

(2. képletű vegyület)

16,7 g (0,1 mól) 2-amino-5-(α-furil)-1,3,4-tiadiazolt 23,4 g 4-klór-α-bróm-acetofenonnal 100 ml dimetil-formamidban 5 órán keresztül keverés közben forralunk. A reakcióelegyet ezután lehűtjük, leszívjuk és a kivált terméket forró metanollal erélyesen keverjük és dörzsöljük (digeráljuk). Lehűlés után újból leszívjuk és metanollal mossuk. 22,2 g (75%) cím szerinti terméket kapunk szintelen kristályok alakjában.

Op: 204 °C.

3. példa

2-(α-Furil)-6-(4-metoxi-fenil)-imidazo[2,1-b]-1,3,4-tiadiazol

(3. képletű vegyület)

16,7 g (0,1 mól) 2-amino-5-(α-furil)-1,3,4-tiadiazolt 22,8 g 4-metoxi-α-bróm-acetofenonnal 200 ml

dimetil-formamidban 3 órán keresztül visszafolytatás közben keverünk és forralunk. A reakcióelegyet ezután lehűtjük, leszívjuk és a kivált terméket forró alkohollal digeráljuk. 66,5 g (66,5%) cím szerinti terméket kapunk szintelen kristályok alakjában.

Op: 197 °C

Analóg módon állíthatjuk elő az I. táblázatban összefoglalt (I) általános képletű vegyületeket. A szubsztituensek közül R<sup>1</sup> és R<sup>3</sup> jelentése az I. táblázatban megadott, R<sup>2</sup> jelentése hidrogénatom.

16. példa

2-(2-Klór-fenil)-6-fenil-imidazo[2,1-b]-1,3,4-tiadiazol

(16. képletű vegyület)

10,5 g (0,05 mól) 2-amino-5-(2-klór-fenil)-1,3,4-tiadiazolt (előállítható tioszemikarbazid és 2-klór-benzoil-klorid reagáltatásával) 10 g (0,05 mól) bróm-acetofenonnal 100 ml dimetil-formamidban 3 órán keresztül 120 °C hőmérsékleten hevítünk. Ezután lehűtjük a reakcióelegyet és rotációs bepárló segítségével bepároljuk. A kapott maradékot vízzel digeráljuk és leszívjuk, és a maradékot alkohollal átkristályosítjuk. Az alkoholos anyalúg bepárlásával egy második frakciót kapunk. Összkitermelés: 12,5 g (80%) cím szerinti termék, szintelen kristályok alakjában.

Op: 126 °C.

Analóg módon állíthatjuk elő a II. táblázatban összefoglalt (I) általános képletű vegyületeket. A szubsztituensek közül R<sup>1</sup> jelentése fenilcsoport és R<sup>2</sup> jelentése hidrogénatom, R<sup>3</sup> jelentése pedig a II. táblázatban megadott.

II. Táblázat

Példa száma	R <sup>3</sup>	Op: °C	Kitermelés %
17	3-klór-fenil-	191	70
18	4-klór-fenil-	260	72
19	2-nitro-fenil-	182	45
20	4-nitro-fenil-	268	63
21	3-tolil-	155	60
22	4-tolil-	219	77
23	2-trifluormetil-fenil-	156	58
24	2,3-dimetil-fenil-	180	69
25	2-etil-fenil-	100	51
26	2-izopropil-fenil-	132	47
27	3,4-dimetil-fenil-	183	67
28	2-hidroxi-fenil-	284	64
29	2-metoxi-fenil-	156	36
30	1-naftil-	192	55
31	2-ciano-fenil-	217	40

Analóg módon állíthatjuk még elő a III. táblázatban összefoglalt (I) általános képletű vegyületeket. A szubsztituensek közül R<sup>1</sup> és R<sup>3</sup> jelentése a III. táblázatban megadott, R<sup>2</sup> jelentése hidrogénatom.

I. Táblázat

Példaszám	R <sup>3</sup>	R <sup>1</sup>	Op: °C	Kitermelés
4	α-furil-	4-(morfolino-szulfonil)-fenil,	299	80
5	α-furil-	3-metoxi-fenil-	161	51
6	α-furil-	4-(terc-butil)-fenil-,	204	67
7	α-furil-	2-tolil-	130	35
8	α-furil-	3-tolil-	127	57
9	α-furil-	4-tolil-	202	55
10	α-furil-	4(4 <sup>3</sup> -bifenilil)-	260	66
11	α-furil-	3,4-diklór-fenil-	214	68
12	α-tienil-	fenil-	192	70
13	β-metil-α-tienil	fenil-	142	55
14	α-piridil-	fenil-	237	73
15	β-piridil-	fenil-	217	10

III. Táblázat

Példa száma	R <sup>3</sup>	R <sup>1</sup>	Op: °C	Kitermelés %
32	fenil-metil-	fenil	150	63
33	fenil-metil-	4-klór-fenil-	163	77
34	fenil-metil-	4-nitro-fenil-	225	57
35	3-klór-fenil-metil-	fenil-	117	67
36	4-klór-fenil-metil-	fenil-	205	57
37	2,6-diklór-fenil-metil	fenil-	170	80
38	3,4-metiléndioxi-fenil-metil	fenil-	169	51
39	2-tolil-metil-	fenil-	176	78
40	4-tolil-metil-	fenil-	201	76
41	3-tolil-metil-	fenil-	129	53
42	fenil-etil-	fenil-	125	63

43. példa:

2-(2-Tolil)-6-fenil-imidazo[2,1-b]-1,3,4-tiadiazol

(43. képletű vegyület)

[a] eljárás]

α) 19,1 g (0,1 mól) 2-amino-5-(2-metil-fenil)-1,3,4-tiadiazol (op: 193 °C) 20 g α-bróm-acetofenonnal 100 ml dimetil-formamidban 3 órán keresztül hevítünk 120 °C hőmérsékleten keverés közben. Ezután ledesztilláljuk az egész oldószerrel, a maradékot eldörzsöljük vízzel, leszívjuk a csapadékot és alkohorból átkristályosítjuk. 18,6 g (65%) cím szerinti terméket kapunk, színtelen kristályok alakjában.

Op: 160 °C.

β) 19,1 g (0,1 mól) 2-amino-5-(2-metil-fenil)-1,3,4-tiadiazol 20 g α-bróm-acetofenonnal 200 ml acetonban 7 órán keresztül visszafolytatás közben

45 forralunk. Hűtés közben leszívjuk a csapadékot, és a kristályos részt éjszakán át keverés közben forró vízben forraljuk. Ezután semlegesítjük, leszívjuk a kristályokat és alkohorból átkristályosítjuk. 21 g (72%) cím szerinti kristályokat kapunk.

50 Op: 160 °C

[b] eljárás]

4,4 g 1-(2-metil-benzoil-amino)-2-merkaptó-4-fenil-imidazol (előállítható 2-benzilmerkaptó-6-fenil-imidazo [2,1-b]-1,3,4-tiadiazol hidrazinolízisével, majd a kapott 1-amino-2-merkaptó-4-fenil-imidazol 2-metil-benzoil-kloridos acilezésével, op: 268–270 °C) 30 ml foszforoxi-kloridban 20 percen keresztül forralunk. Ezután lehűtjük a reakcióelegyet, jéggel elbontjuk, leszívjuk és alkohorból átkristályosítjuk. 2,6 g cím szerinti terméket kapunk, színtelen kristályok alakjában.

Op: 159–160 °C.

A 43. példa a) eljárást bemutató részével analóg módon állíthatjuk elő a IV. táblázatban összefoglalt (I) általános képletű vegyületeket. A szubsztituensek

közül R<sup>2</sup> jelentése hidrogénatom, R<sup>3</sup> jelentése 2-tolilcsoport és R<sup>1</sup> jelentése a IV. táblázatban megadott.

IV. Táblázat

Példa száma	R <sup>1</sup>	Op: °C	Kitermelés %
44	2-tolil-	115	27
45	3-tolil-	137	67
46	4-tolil-	203	60
47	4-(terc-butil)-fenil-	127	65
48	4-(4'-bifenilil)-	208	60
49	4-metoxi-fenil-	159	42
50	3-metoxi-fenil-	172	64
51	4-metilmerkaptó-fenil-	170	52
52	4-(morfolino-szulfonil)-fenil-	217	25
53	4-klór-fenil-	186	75
54	3,4-diklór-fenil-	160	64

A következő előállítási példák illusztrálják az utólagos reakciókat, amelyekkel az a) eljárással kapott termék R<sup>5</sup> szubsztituensét – ha jelentése hidroxilcsoport – alkilezzük vagy acilezzük, és – ha jelentése cianocsoport – hidrolizáljuk és a kapott, karboxilcsoportot tartalmazó vegyületet kívánt esetben észterezzük.

## 55. példa

2-(2-Karboxi-fenil)-6-fenil-imidazo[2,1-b]-1,3,4-tiadiazol

(55. képletű vegyület)

12 g 2-(2-ciano-fenil)-6-fenil-imidazo[2,1-b]-1,3,4-tiadiazolt (a 31. példa szerinti vegyületet) 40 g kristályos foszforsavval 5 órán keresztül 170–175 °C hőmérsékleten hevítünk, majd lehűtjük a reakcióelegyet, elkeverjük vízzel, leszívjuk, a csapadékot feloldjuk 2 n nátrium-hidroxid-oldatban, szénal derítjük és 2 n sósav-oldattal kicsapjuk. 9,2 g (72%) cím szerinti terméket kapunk, színtelen kristályok alakjában.

Op: 251 °C.  
IR-spektrum: karboxil-karbonil-csoport: 1703 cm<sup>-1</sup>, M<sup>+</sup> 321.

## 56. példa

2-(2-Etoxikarbonil-fenil)-6-fenil-imidazo[2,1-b]-1,3,4-tiadiazol

(56. képletű vegyület)

5 g 55. példa szerinti vegyületet 25 ml tionil-kloridban 2 órán keresztül visszafolyatás közben hevítünk. Ezután lepároljuk a tionil-kloridot, a maradékot abszolút éterrel mossuk, dekantáljuk az étert és

a maradékot feloldjuk etanolban. Az oldatot 1 órán keresztül állni hagyjuk, majd lepároljuk a felesleges alkoholt és az amorf maradékot 70%-os vizes alkoholból átkristályosítjuk. 2 g cím szerinti terméket kapunk, színtelen kristályok alakjában.

Op: 112–114 °C.

IR-spektrum: észter-karbonil-csoport: 1711 cm<sup>-1</sup>.

10

57. példa:

2-(2-Etoxikarbonil-metilénoksi-fenil)-6-fenil-imidazo[2,1-b]-1,3,4-tiadiazol

15

(57. képletű vegyület)

1,2 g nátriumot feloldunk 150 ml abszolút éterben. Ebben az oldatban feloldunk 14,6 g 2-(2-hidroxifeni)-6-fenil-imidazo [2,1-b]-1,3,4-tiadiazolt (28. példa szerinti vegyületet) és a reakcióelegyhez keverés közben 9 g bróm-ecetsav-etilésztert csepegtetünk és az így kapott reakcióelegyet 2 órán keresztül visszafolyatás közben hevítjük. Ezután lehűtjük, leszívjuk a csapadékot és a kristálypépet vízzel mossuk. 9,5 g cím szerinti terméket kapunk, színtelen, alkáli-hidroxid-oldatban oldhatatlan kristályok alakjában.

Op: 120 °C.

20

IR-spektrum: észter-karbonil-csoport: 1725 cm<sup>-1</sup>.

## 58. példa

35

2-[2-(Etoxikarbonil- $\alpha$ -etilénoksi)-fenil]-6-fenil-imidazo[2,1-b]-1,3,4-tiadiazol

(58. képletű vegyület)

40

Az 57. példával analóg módon járunk el, azzal a különbséggel, hogy 2-(2-hidroxifeni)-6-fenil-imidazo [2,1-b]-1,3,4-tiadiazolt  $\alpha$ -bróm-propionsav-etilészterrel reagáltatunk. A kapott cím szerinti vegyület optika: 141 °C.

45

IR-spektrum: észter-karbonil-csoport: 1709 cm<sup>-1</sup>.

## 59. példa

50

2-(2-Acetoxi-fenil)-6-fenil-imidazo[2,1-b]-1,3,4-tiadiazol

(59. képletű vegyület)

55

4,6 g 2-(2-hidroxifeni)-6-fenil-imidazo[2,1-b]-1,3,4-tiadiazolt (28. példa szerinti vegyület) 75 ml ecetsav-anhidridben fél órán keresztül 150 °C hőmérsékleten hevítünk, majd lepároljuk a felesleges mennyiségű ecetsav-anhidridet, a maradékot elkeverjük vízzel, és a leszívott csapadékot etanolból átkristályosítjuk. 3,8 g (72%) cím szerinti terméket kapunk, színtelen kristályok alakjában.

Op: 177 °C.

50

IR-spektrum: hidroxilcsoport nem mutatható ki, észter-karbonil-csoport: 1744 cm<sup>-1</sup>.

60. példa

2-Furil-5-metil-6-fenil-imidazo[2,1-b]-  
-1,3,4-tiadiazol

(60. képletű vegyület)

8,4 g 2-amino-5-furil-1,3,4-tiadiazolt 12 g 2-bróm-propiofenonnal 50 ml dimetil-formamidban 4 órán keresztül 120 °C hőmérsékleten hevítünk. Ezután lehűtjük a reakcióelegyet, vizet adunk hozzá, a csapadékot leszívjuk, izopropanolból átkristályosítjuk. 5 g cím szerinti terméket kapunk, szintelen kristályok alakjában.

Op: 168 °C.

61. példa

2-(2-Tolil)-5-metil-6-fenil-imidazo[2,1-b]-  
-1,3,4-tiadiazol

(61. képletű vegyület)

19,1 g 2-amino-5-(2-tolil)-1,3,4-tiadiazolt 23,5 g 2-bróm-propiofenonnal 200 ml dimetil-formamidban 4 órán keresztül hevítünk 120 °C hőmérsékleten. A reakcióelegyet ezután bepároljuk, vizet adunk hozzá, és a csapadékot etanolból átkristályosítjuk. 15 g cím szerinti terméket kapunk, szintelen kristályok alakjában.

Op: 144 °C.

*Szabadalmi igénypontok:*

1. Eljárás új (I) általános képletű imidazo[2,1-b]-1,3,4-tiadiazol-származékok előállítására – az (I) általános képletben

R<sup>1</sup> jelentése adott esetben a következő szubsztituensekkel 1- vagy 2-szer, azonosan vagy különbözőképpen szubsztituált fenilcsoport, a szubsztituensek: halogénatom, 1–6 szénatomos alkil-, fenil-, 1–4 szénatomos alkoxi-, 1–4 szénatomos alkiltio- vagy morfolino-szulfonilcsoport,

R<sup>2</sup> jelentése hidrogénatom, vagy 1–4 szénatomos alkilcsoport,

R<sup>3</sup> jelentése naftil-, furil-, tienil- vagy piridilcsoport, melyek mindegyike adott esetben 1–4 szénatomos alkilcsoporttal lehet szubsztituálva, vagy az (α) általános képletű csoport, az (α) általános képletben

n<sup>1</sup> jelentése 0 vagy 1,

R<sup>4</sup> jelentése hidrogénatom vagy metilcsoport,

R<sup>5</sup> jelentése halogénatom, 1–6 szénatomos alkil-, trifluormetil-, hidroxil-, 1–4 szénatomos alkoxi-csoport, nitro-, ciano-, karboxilcsoport, vagy egy 1–4 szénatomos alkanoiloxi- vagy alkoxi-karbonilcsoport, vagy a (γ) általános képletű alkoxi-karbonil-alkilénoxi-csoport, melyben

R<sup>8</sup> jelentése hidrogénatom vagy 1–4 szénatomos alkilcsoport és

R<sup>9</sup> jelentése 1–4 szénatomos egyenes vagy elágazó szénláncú alkilcsoport,

R<sup>6</sup> jelentése hidrogénatom, halogénatom, vagy 1–4 szénatomos alkilcsoport, vagy R<sup>5</sup>-tel együtt

5 metiléndioxi-csoport – azzal jellemezve, hogy

a) valamilyen (II) általános képletű karbonil-vegyületet – a (II) általános képletben R<sup>1</sup> és R<sup>2</sup> jelentése a tárgyi körben megadott és X jelentése valamilyen kilépő csoport – előnyösen halogénatom, hidroxil-, alkoxi-, aciloxi-, alkil- vagy aril-szulfoniloxi-, kvatermer ammónium-, tercier foszfónium- vagy szulfóniumcsoport – vagy e vegyület megfelelő enamin-, enolészter- vagy enoléter-származékát valamilyen (III) általános képletű 2-amino-1,3,4-tiadiazol-származékkal – a (III) általános képletben R<sup>3</sup>, jelentése naftil-, furil-, tienil- vagy piridilcsoport, melyek mindegyike adott esetben egy vagy két alkilcsoporttal lehet szubsztituálva, vagy az (α') általános képletű csoport, melyben n<sup>1</sup>, R<sup>4</sup> és R<sup>6</sup> jelentése R<sup>5</sup>-nél a tárgyi körben megadott és R<sup>7</sup> jelentése halogénatom, 1–6 szénatomos alkil-, trifluormetil-, hidroxil-, 1–4 szénatomos alkoxi-, nitro-, vagy ciano-csoport – adott esetben valamilyen inert oldószer és bázikus segédanyag jelenlétében, 30–230 °C hőmérsékleten reagáltatunk,

és kívánt esetben utólag egy R<sup>5</sup> helyén hidroxilcsoportot tartalmazó vegyületet alkilezünk vagy acilezünk, vagy

30 egy R<sup>5</sup> helyén cianocsoportot tartalmazó vegyületet elszappanosítunk, és a kapott karboxilcsoportot tartalmazó vegyületet kívánt esetben észterezzük, és kívánt esetben egy R<sup>5</sup> helyén 1–4 szénatomos alkoxi-karbonil-csoportot tartalmazó vegyületet hidrolizálunk, vagy

b) valamilyen (IV) általános képletű 1-acilamino-2-merkaptó-imidazol-származékot – a (IV) általános képletben R<sup>1</sup> és R<sup>2</sup> jelentése a tárgyi körben megadott és R<sup>3</sup> jelentése az a) eljárásnál a (III) általános képletnél megadott – valamilyen vizet lehasítószerrel – előnyösen egy szeretlen savhalogéniddel, célszerűen foszforoxikloriddal – 30–200 °C hőmérsékleten, és adott esetben emelt nyomáson ciklizálunk.

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás foganatosítási módja, olyan (I) általános képletű imidazo[2,1-b]-1,3,4-tiadiazol-származékok előállítására – ahol

50 R<sup>1</sup> jelentése adott esetben a következő szubsztituensekkel 1- vagy 2-szer, azonosan vagy különbözőképpen szubsztituált fenilcsoport, a szubsztituensek: halogénatom – előnyösen fluor-, klór- vagy brómatom –, 1–6 szénatomos alkilcsoport – előnyösen metil-, etil-, propil-, izopropil-, butilcsoport –, 1–4 szénatomos alkoxycsoport – előnyösen metoxi-, etoxi-, propoxycsoport –, 1–4 szénatomos alkiltiocsoport, előnyösen metil-merkaptó-, etil-merkaptó-, propil-merkaptó-, izopropil-merkaptó-csoport, fenil-csoport, vagy morfolino-szulfonilcsoport,

65 R<sup>2</sup> jelentése hidrogénatom, 1–4 szénatomos alkilcsoport – előnyösen metil-, etil-, propil-, izopropilcsoport –,

- $R^3$  jelentése  $\alpha$ - vagy  $\beta$ -naftil-csoport, adott esetben alkilcsoporttal – előnyösen metil- vagy etilcsoporttal – szubsztituált  $\alpha$ - vagy  $\beta$ -fúril-csoport, adott esetben alkilcsoporttal – előnyösen metil- vagy etilcsoporttal – szubsztituált  $\alpha$ - vagy  $\beta$ -tienil-csoport, adott esetben alkilcsoporttal – előnyösen metil- vagy etilcsoporttal – szubsztituált  $\alpha$ - vagy  $\beta$ -piridil-csoport, vagy az ( $\alpha$ ) általános képletű csoport, az ( $\alpha$ ) általános képletben jelentése 0 vagy 1,
- $n^7$  jelentése 0 vagy 1,
- $R^4$  jelentése hidrogénatom vagy metilcsoport,
- $R^5$  jelentése halogénatom – előnyösen fluor-, klór- vagy brómatom –, 1–6 szénatomos alkilcsoport – előnyösen metil-, etil-, propil-, izopropil-, butil-, terc-butil-csoport –, trifluormetil-csoport, hidroxilcsoport, alkoxycsoport – előnyösen metoxi-, etoxi-, propoxi- vagy izopropoxi-csoport –, alkoxi-karbonil-alkilénoxi-csoport – előnyösen metoxi-karbonil-metilén-oxi-, etoxi-karbonil-metilénoxi-, metoxi-karbonil- $\alpha$ -etilénoxi- vagy etoxi-karbonil- $\alpha$ -etilénoxi-csoport –, nitrocsoport, cianocsoport, alkoxi-karbonil-csoport – előnyösen metoxi-karbonil-, etoxi-karbonil-csoport, vagy propoxi-karbonil-csoport –
- $R^6$  jelentése hidrogénatom, halogénatom – előnyösen klór- vagy brómatom –, 1–4 szénatomos alkilcsoport – előnyösen metil-, etil-, propil- vagy butilcsoport –, azzal jellemezve, hogy

a) valamilyen (II) általános képletű karbonil-vegyületet a (II) általános képletben  $R^1$  és  $R^2$  jelentése a tárgyi körben megadott és X jelentése valamilyen kilépő csoport – előnyösen halogénatom, hidroxil-, alkoxi-, aciloxi-, alkil- vagy aril-szulfoniloxi-, kvaterner ammónium-, tercier foszfónium- vagy szulfóniumcsoport – vagy e vegyület megfelelő enamin-, enolészter- vagy enoléter-származékát valamilyen (III) általános képletű 2-amino-1,3,4-tiadiazol-származékkal – a (III) általános képletben  $R^3$  jelentése naftil-, furil-, tienil- vagy piridilcsoport, melyek mindegyike adott esetben alkilcsoporttal lehet szubsztituálva, vagy az ( $\alpha$ ) általános képletű csoport, melyben  $n^7$ ,  $R^4$  és  $R^6$  jelentése  $R^3$ -nál a tárgyi körben megadott és  $R^7$  jelentése halogénatom, 1–6 szénatomos alkil-, trifluormetil-, hidroxil-, 1–4 szénatomos alkoxi-, nitro- vagy cianocsoport – adott esetben valamilyen inert oldószer és bázikus segédanyag jelenlétében, 30–230 °C hőmérsékleten reagáltatunk,

és a kapott vegyületeket kívánt esetben utólag egy  $R^5$  helyén hidroxilcsoportot tartalmazó vegyületet alkilezünk vagy acilezünk, vagy egy  $R^5$  helyén cianocsoportot tartalmazó vegyületet elszappanosítunk, és a kapott, karboxilcsoportot tartalmazó vegyületet kívánt esetben észterezzük, és a kapott vegyületet kívánt esetben hidrolizáljuk, vagy

b) valamilyen (IV) általános képletű 1-acilamino-2-merkaptó-imidazol-származékot – a (IV) általános képletben  $R^1$  és  $R^2$  jelentése a tárgyi körben megadott és  $R^3$  jelentése az a) eljárásnál a (III) általános képletnél megadott – valamilyen vizet lehasító szerrel – előnyösen egy szervesetlen savhalogéniddel, célszerűen foszforoxikloriddal – 30–200 °C

hőmérsékleten, és adott esetben emelt nyomáson ciklizálunk.

3. Az 1. igénypont szerinti eljárás foganatosítási módja, olyan (I) általános képletű imidazo[2,1-b]-1,3,4-tiadiazol-származékok előállítására, – ahol

- $R^1$  jelentése adott esetben fluor- vagy klóratommal, metil-, terc-butil-, fenil-, metoxi-, metil-merkaptó-, vagy morfolino-szulfonil-csoporttal szubsztituált fenilcsoport,
- $R^2$  jelentése hidrogénatom, vagy metilcsoport,
- $R^3$  jelentése  $\alpha$ - vagy  $\beta$ -naftil-,  $\alpha$ - vagy  $\beta$ -fúril- vagy tienil-, illetve  $\alpha$ - vagy  $\beta$ -piridilcsoport – ahol is a heterociklusos gyűrűk mindegyike szubsztituálva lehet metilcsoporttal –, vagy az ( $\alpha$ ) általános képletű csoport, az ( $\alpha$ ) általános képletben jelentése 0 vagy 1,
- $R^4$  jelentése hidrogénatom vagy metilcsoport,
- $R^5$  jelentése metil-, etil-, propil-, izopropil-, trifluormetilcsoport, fluor-, klór- vagy brómatom, hidroxil-, metoxi-, etoxi- vagy propoxycsoport, metoxi-karbonil-metilénoxi-, etoxi-karbonil-metilénoxi-, metoxi-karbonil- $\alpha$ -etilénoxi-, etoxi-karbonil- $\alpha$ -etilénoxi-, nitro-, ciano-, karboxil-, metoxi-karbonil- vagy etoxi-karbonil-csoport,
- $R^6$  jelentése hidrogénatom, metil- vagy etilcsoport, fluor-, klór-atom, – azzal jellemezve, hogy

a) valamilyen (II) általános képletű karbonil-vegyületet – a (II) általános képletben  $R^1$  és  $R^2$  jelentése a tárgyi körben megadott és X jelentése valamilyen kilépő csoport – előnyösen halogénatom, hidroxil-, alkoxi-, aciloxi-, alkil- vagy aril-szulfoniloxi-, kvaterner ammónium-, tercier foszfónium- vagy szulfóniumcsoport – vagy e vegyület megfelelő enamin-, enolészter- vagy enoléter-származékát valamilyen (III) általános képletű 2-amino-1,3,4-tiadiazol-származékkal – a (III) általános képletben  $R^3$  jelentése naftil-, furil-, tienil- vagy piridilcsoport, melyek mindegyike adott esetben egy vagy két alkilcsoporttal lehet szubsztituálva, vagy az ( $\alpha$ ) általános képletű csoport, melyben  $n^7$ ,  $R^4$  és  $R^6$  jelentése  $R^3$ -nál a tárgyi körben megadott és  $R^7$  jelentése halogénatom, 1–6 szénatomos alkil-, trifluormetil-, hidroxil-, 1–4 szénatomos alkoxi-, nitro- vagy cianocsoport – adott esetben valamilyen inert oldószer és bázikus segédanyag jelenlétében, 30–230 °C hőmérsékleten reagáltatunk,

és a kapott vegyületeket kívánt esetben utólag egy  $R^5$  helyén hidroxilcsoportot tartalmazó vegyületet alkilezünk vagy acilezünk, vagy

egy  $R^5$  helyén cianocsoportot tartalmazó vegyületet elszappanosítunk, és a kapott, karboxilcsoportot tartalmazó vegyületet kívánt esetben észterezzük, és kívánt esetben az  $R^5$  helyén 1–4 szénatomos alkoxi-karbonil-csoportot tartalmazó vegyületet hidrolizáljuk, vagy

b) valamilyen (IV) általános képletű 1-acilamino-2-merkaptó-imidazol-származékot – a (IV) általános képletben  $R^1$  és  $R^2$  jelentése a tárgyi körben megadott és  $R^3$  jelentése az a) eljárásnál a (III) általános képletnél megadott – valamilyen vizet lehasító szerrel – előnyösen egy szervesetlen savhaloge-

niddel, célszerűen foszforoxikloriddal – 30–200 °C hőmérsékleten, és adott esetben emelt nyomáson ciklizálunk.

4. Eljárás antitrombotikus, trombolitikus és gyuladást gátló hatású gyógyszerkészítmények előállítására, azzal jellemezve, hogy valamely 1. igénypont

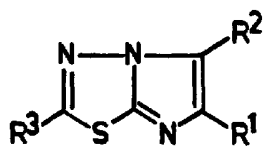
szerint előállított (I) általános képletű vegyületet, a képletben  $R^1$ ,  $R^2$  és  $R^3$  az 1. igénypontban megadott jelentésű, gyógyszerészeti célra alkalmas vivőanyaggal és/vagy gyógyszerészeti segédanyaggal keverünk össze és a keveréket előnyösen orális vagy parenterális adagolásra alkalmas készítménnyé alakítjuk.

---

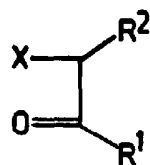
•  
•  
•  
•  
•  
•  
•  
•

---

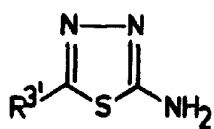
4/1



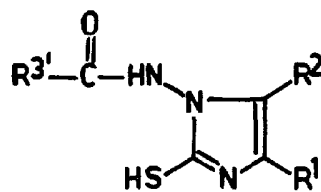
(I)



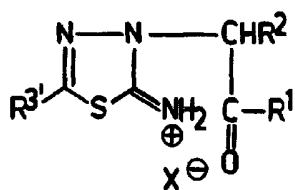
(II)



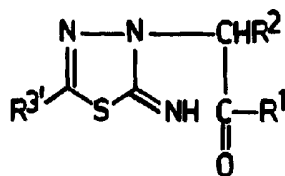
(III)



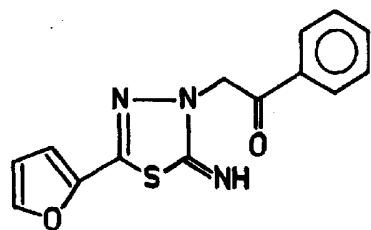
(IV)



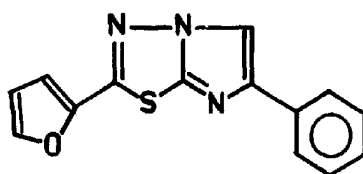
(V)



(VI)

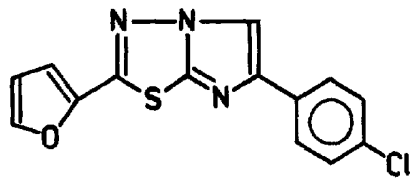


(VI')

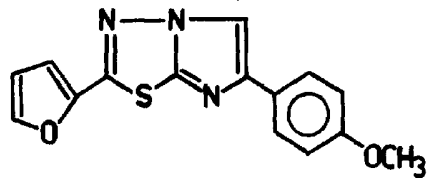


(1)

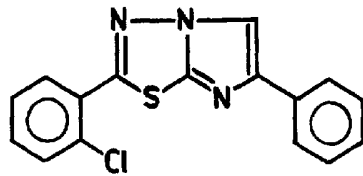
---



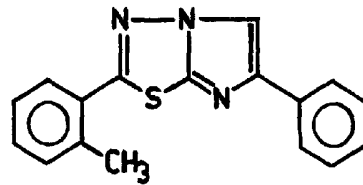
(2)



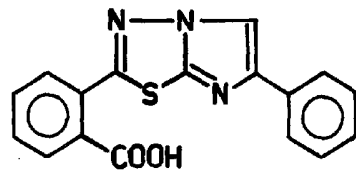
(3)



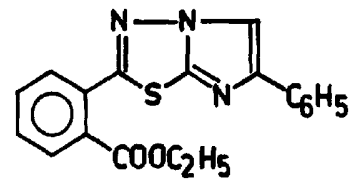
(16)



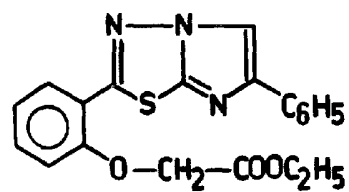
(43)



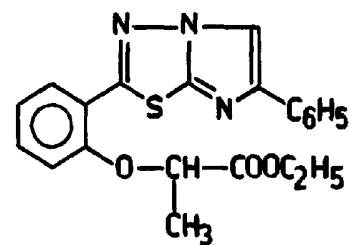
(55)



(56)

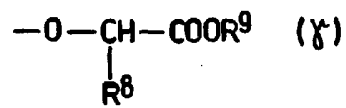
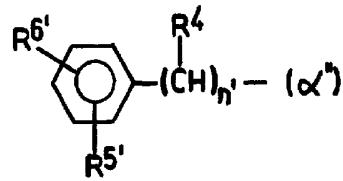
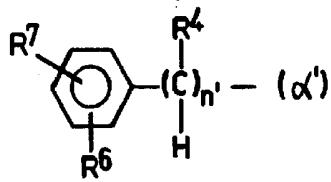
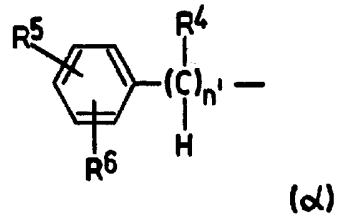
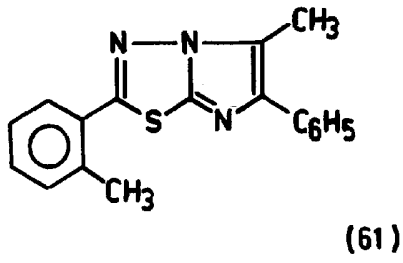
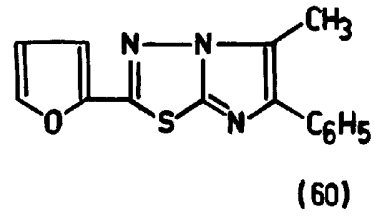
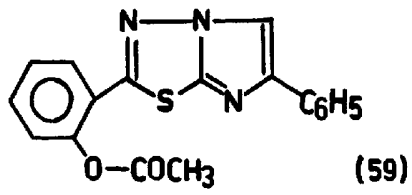


(57)



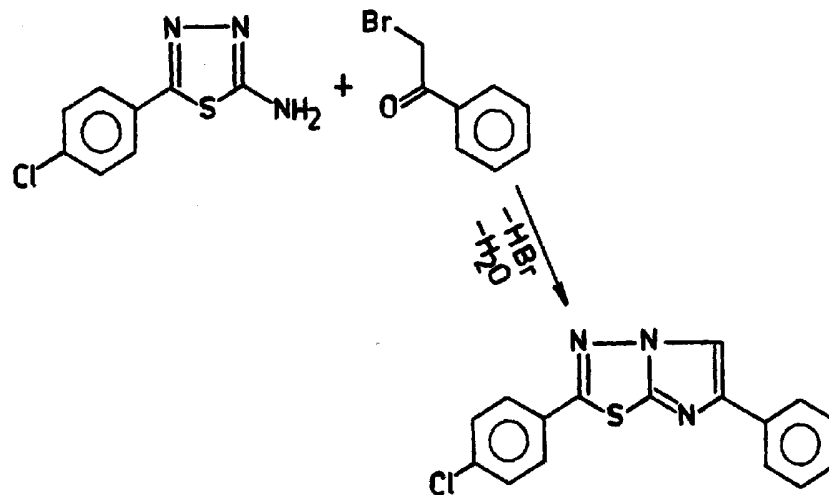
(58)



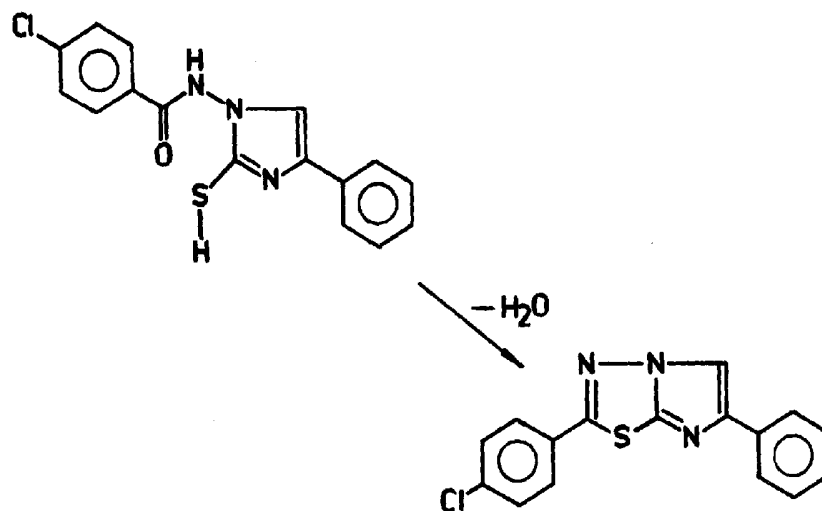


---

a.) reakció



b.) reakció



---