



(12) Wirtschaftspatent

Erteilt gemäß § 17 Absatz 1 Patentgesetz

PATENT SCHRIFT

(19) DD (11) 220 311 A1

4(51) C 07 D 285/16

AMT FÜR ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21) WP C 07 D / 258 846 0

(22) 29.12.83

(44) 27.03.85

(71) Ernst-Moritz-Arndt-Universität Greifswald, 2200 Greifswald, Domstraße 11, DD

(72) Pfeiffer, Wolf-Diethard, Dr. rer. nat. Dipl.-Chem.; Bulka, Ehrenfried, Prof. Dr. habil., DD

(54) Verfahren zur Synthese von 1-Phenyl-2-[N-methyl-N-(6H-1,3,4-thiadiazin-2-yl)-amino]-propan-1-ol

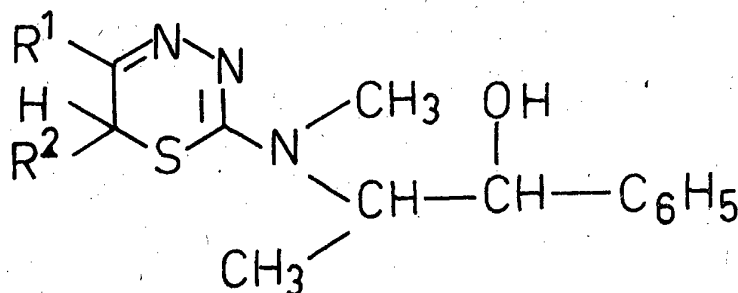
(57) Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Darstellung des bisher unbekannten biochemisch interessanten Verbindungstyps der 1-Phenyl-2-[N-methyl-N-(6H-1,3,4-thiadiazin-2-yl)-amino]-propan-1-ole. Die Titelverbindungen können als Pharmaka mit spasmolytischer Wirksamkeit und zur Synthese weiterer Heterocyclen verwendet werden. Sie lassen sich erfindungsgemäß durch Umsetzung von 4-Methyl-4-[(1RS:2SR)-1-hydroxy-1-phenyl-prop-2-yl]-thiosemicarbazid und α -Halogenketonen in Alkoholen bzw. DMF synthetisieren.

ISSN 0433-6461

3 Seiten

Erfindungsanspruch:

Verfahren zur Synthese von 1-Phenyl-2-[N-methyl-N-(6H-1,3,4-thiadiazin-2-yl)-amino]-propan-1-olen der allgemeinen Formel,



gekennzeichnet dadurch, daß man äquimolare Mengen von 4-Methyl-4-[(1RS:2SR)-1-hydroxy-1-phenyl-prop-2-yl]-thiosemicarbazid mit α -Halogen-ketonen in Alkoholen oder DMF auf 40–150°C erwärmt und dann aufarbeitet.

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von 1-Phenyl-2-[N-methyl-N-(6H-1,3,4-thiadiazin-2-yl)-amino]-propan-1-olen, die als Pharmaka mit spasmolytischer Wirkung und als organische Zwischenprodukte verwendet werden können.

Charakteristik der bekannten technischen Lösungen

Der biochemisch interessante Verbindungstyp der 1-Phenyl-2-[N-methyl-N-(6H-1,3,4-thiadiazin-2-yl)-amino]-propan-1-ole ist nicht bekannt. Angaben über die Synthese von 6H-1,3,4-Thiadiazinen liegen bereits in der Literatur vor:

R. C. Elderfield, Heterocyclic Compounds, Vol. 7, 826; J. Wiley and Sons, Inc. New York, London 1961; H. Beyer, Z. Chem. 9, 361 (1969); W. D. Pfeiffer, E. Dilk und E. Bulka, Wiss. Zeitschrift der Ernst-Moritz-Arndt-Universität Greifswald XXVII, 135 (1978).

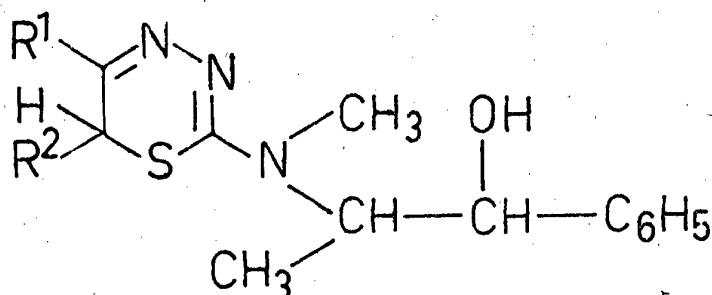
6H-1,3,4-Thiadiazine zeigten bei der Testung eine gute spasmolytische Wirkung. Durch Einführung des 6H-1,3,4-Thiadiazin-2-yl-restes in das bekannte Arzneimittel Ephedrin sollte die Wirksamkeit dieser Substanz verändert werden.

Ziel der Erfindung

Ziel der Erfindung ist die Bereitstellung neuer Verbindungen mit spasmolytischer Wirkung.

Darlegung des Wesens und der Merkmale der Erfindung

Erfindungsgemäß werden 1-Phenyl-2-[N-methyl-N-(6H-1,3,4-thiadiazin-2-yl)-amino]-propan-1-ole der allgemeinen Formel dargestellt,



wobei R¹ und R² eine Arylgruppe, einen niederen geradkettigen oder verzweigten Alkylrest bzw. ein H-Atom bedeuten, indem man äquimolare Mengen von 4-Methyl-4-[(1RS:2SR)-1-hydroxy-1-phenyl-prop-2-yl]-thiosemicarbazid und α -Halogen-ketone in Alkoholen bzw. DMF auf 40–150°C erhitzt. Nach dem Abkühlen bzw. beim Versetzen mit Ether fallen die Hydrohalogenide aus. Als Lösungsmittel für die Reaktionskomponenten dienen Alkohole, vorzugsweise mit Siedetemperaturen unter 150°C bzw. DMF. Die freien Basen erhält man aus den Hydrohalogeniden durch Lösen in Ethanol und Versetzen mit Ammoniak.

Ausführungsbeispiele

Beispiel 1:

(1RS:2SR)-1-Phenyl-2-[N-methyl-N-(5-phenyl-6H-1,3,4-thiadiazin-2-yl)-amino]-propan-1-ol

Hydrobromid: 2,39 g (10 mmol) 4-Methyl-4-[(1RS:2SR)-1-hydroxy-1-phenyl-prop-2-yl]-thiosemicarbazid und 1,99 g (10 mmol) ω -Brom-acetophenon werden in 60 ml Ethanol 30 Min. unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen fügt man 10 ml Ether hinzu, wobei ein farbloser Niederschlag ausfällt.

Ausb. 3,1 g (74%). Farblose Blättchen (aus Ethanol), F. 182–183°C.

Freie Base: Aus der ethanolischen Lösung des Hydrobromids durch Zugabe von Ammoniak. Gelbe Prismen (aus Ethanol), F. 125–126°C.

Beispiel 2:

(1RS:2SR)-1-Phenyl-2-[N-methyl-N-(5-p-chlor-phenyl-6H-1,3,4-thiadiazin-2-yl)-amino]-propan-1-ol

Hydrochlorid: 2,39 g (10 mmol) 4-Methyl-4-[(1RS:2SR)-1-hydroxy-1-phenyl-prop-2-yl]-thiosemicarbazid und 1,89 g (10 mmol) p- ω -Dichlor-acetophenon werden in 50 ml Isopropanol 15 Min. unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen scheidet sich ein Kristallbrei ab. Ausb. 3,0 g (73%). Farblose Stäbchen (aus Ethanol), F. 172–173°C.

Freie Base: Aus der ethanolischen Lösung des Hydrochlorids durch Zugabe von Ammoniak. Zur Reinigung löst man in warmem Trichlorethylen und läßt in Petrolether eintropfen. Gelbe Prismen, F. 66°C.

Beispiel 3:

(1RS:2SR)-1-Phenyl-2-[N-methyl-N-(5-p-brom-phenyl-6H-1,3,4-thiadiazin-2-yl)-amino]-propan-1-ol

Hydrobromid: 2,39 g (10 mmol) 4-Methyl-4-[(1RS:2SR)-1-hydroxy-1-phenyl-prop-2-yl]-thiosemicarbazid und 2,8 g (10 mmol) p- ω -Dibrom-acetophenon werden in 50 ml Dimethylformamid 15 Min. auf 90°C erwärmt. Bei Etherzugabe fällt ein Niederschlag aus. Ausb. 3,5 g (70%). Farblose Prismen (aus Ethanol), F. 181–182°C.

Hydrochlorid: Aus 2,39 g (10 mmol) 4-Methyl-4-[(1RS:2SR)-1-hydroxy-1-phenyl-prop-2-yl]-thiosemicarbazid und 2,45 g (10 mmol) p-Brom- ω -chlor-acetophenon wie beim Hydrobromid beschrieben. Ausb. 3,32 g (73%). Farblose Stäbchen (aus Ethanol), F. 177 bis 178°C.

Freie Base: Aus der ethanolischen Lösung der Hydrohalogenide durch Zugabe von Ammoniak. Gelbe Prismen (aus-Ethanol), F. 82°C.

Beispiel 4:

(1RS:2SR)-1-Phenyl-2-[N-methyl-N-(5-tolyl-6H-1,3,4-thiadiazin-2-yl)-amino]-propan-1-ol

Hydrochlorid: Aus 2,39 g (10 mmol) 4-Methyl-4-[(1RS:2SR)-1-hydroxy-1-phenyl-prop-2-yl]-thiosemicarbazid und 1,69 g (10 mmol) p-Methyl- ω -chlor-acetophenon analog Beispiel 1. Ausb. 2,9 g (75%). Farblose Prismen (aus Ethanol), F. 161 bis 162°C.

Freie Base: Aus der ethanolischen Lösung des Hydrochlorids durch Zugabe von Ammoniak. Gelbe Prismen (aus Ethanol), F. 76°C.

Beispiel 5:

(1RS:2SR)-1-Phenyl-2-[N-methyl-N-(5-p-methoxy-phenyl-6H-1,3,4-thiadiazin-2-yl)-amino]-propan-1-ol

Hydrochlorid: Aus 2,39 g (10 mmol) 4-Methyl-4-[(1RS:2SR)-1-hydroxy-1-phenyl-prop-2-yl]-thiosemicarbazid und 1,85 g (10 mmol) p-Methoxy- ω -chlor-acetophenon analog Beispiel 1. Ausb. 2,94 g (72%). Farblose Prismen (aus Ethanol/Ether), F. 138 bis 139°C.

Freie Base: Aus der ethanolischen Lösung des Hydrochlorids durch Zugabe von Ammoniak. Gelbe Prismen (aus Ethanol), F. 69,5°C.

Beispiel 6:

(1RS:2SR)-1-Phenyl-2-[N-methyl-N-(5-p-nitro-phenyl-6H-1,3,4-thiadiazin-2-yl)-amino]-propan-1-ol

Hydrobromid: 2,39 g (10 mmol) 4-Methyl-4-[(1RS:2SR)-1-hydroxy-1-phenyl-prop-2-yl]-thiosemicarbazid und 2,44 g (10 mmol) p-Nitro- ω -brom-acetophenon werden in 60 ml tert. Butanol zunächst 1 Std. bei Raumtemperatur gerührt und anschließend 20 Min. unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen versetzt man mit 30 ml Ether, wobei ein gelblicher Niederschlag ausfällt. Ausb. 3,24 g (70%). Gelbliche Prismen (aus Ethanol), F. 177 bis 178°C.

Freie Base: Aus der ethanolischen Lösung des Hydrobromids durch Zugabe von Ammoniak. Gelbe Prismen (aus Ethanol), F. 65,5°C.

Beispiel 7:

(1RS:2SR)-1-Phenyl-2-[N-methyl-N-(5,6-diphenyl-6H-1,3,4-thiadiazin-2-yl)-amino]-propan-1-ol

Hydrobromid: 2,39 g (10 mmol) 4-Methyl-4-[(1RS:2SR)-1-hydroxy-1-phenyl-prop-2-yl]-thiosemicarbazid und 2,75 g (10 mmol) Desylbromid werden in 20 ml Ethanol 1,5 Std. unter Kühlung mit Eis gerührt und anschließend 5 Min. auf 50°C erhitzt. Die Reaktionslösung gibt man tropfenweise in Ether, wobei ein Niederschlag ausfällt. Ausb. 3,52 g (71%). Farblose Prismen (aus Ethanol/Ether), F. 136°C.

Beispiel 8:

(1RS:2SR)-1-Phenyl-2-[N-methyl-N-(5-phenyl-6-methyl-6H-1,3,4-thiadiazin-2-yl)-amino]-propan-1-ol

Hydrobromid: 2,39 g (10 mmol) 4-Methyl-4-[(1RS:2SR)-1-hydroxy-1-phenyl-prop-2-yl]-thiosemicarbazid und 2,13 g (10 mmol) α -Brom-propiofenon werden in 30 ml Ethanol 30 Min. unter Rückfluß erhitzt. Anschließend tropft man die Reaktionslösung in Ether, wobei ein farbloser Niederschlag ausfällt. Ausb. 4,12 g (95%). Farblose Prismen (aus Ethanol/Ether), F. 114°C.