CH 648 839 A5

(19) SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

(11) CH 648 839 A5

(51) Int. Cl.[4]: C 07 D 307/52
C 07 D 333/20
A 61 K 31/34
A 61 K 31/38

Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein
Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978

(12) PATENTSCHRIFT A5

(21) Gesuchsnummer: 9012/80

(22) Anmeldungsdatum: 05.12.1980

(30) Priorität(en): 07.12.1979 JP 54-159510

(24) Patent erteilt: 15.04.1985

(45) Patentschrift veröffentlicht: 15.04.1985

(73) Inhaber:
Shionogi & Co., Ltd., Higashi-ku/Osaka (JP)

(72) Erfinder:
Hirai, Kantaro, Kyoto-shi/Kyoto Pref. (JP)
Matsutani, Shigeru, Sakai-shi/Osaka Pref. (JP)
Ishiba, Teruyuki, Takatsuki-shi/Osaka Pref. (JP)
Makino, Itsuo, Kobe-shi/Hyogo Pref. (JP)
Doteuchi, Masami, Hirakata-shi/Osaka Pref. (JP)
Otani, Koichi, Kawachinagano-shi/Osaka Pref. (JP)

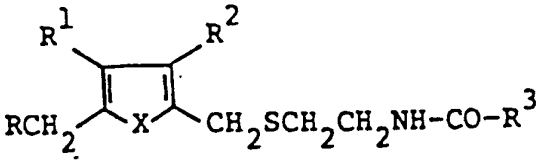
(74) Vertreter:
Bovard AG, Bern 25

(54) Thioäthylamid-Derivate, Verfahren zu deren Herstellung und diese Derivate enthaltende pharmazeutische Zubereitungen.

(57) Die im Patentanspruch 1 definierten Thioäthylamid-Derivate werden durch Acylierung hergestellt. Diese Verbindungen gemäss Patentanspruch 1 zeigen hohe Wirksamkeit als Histamin-H_2-Blocker. In Kombination mit pharmazeutisch annehmbaren Zusätzen können sie zu beliebigen Formen von pharmazeutischen Zubereitungen verarbeitet werden. Derartige Zubereitungen können oral oder parenteral verabreicht werden und eignen sich insbesondere für die Behandlung von Geschwüren des Verdauungstraktes.

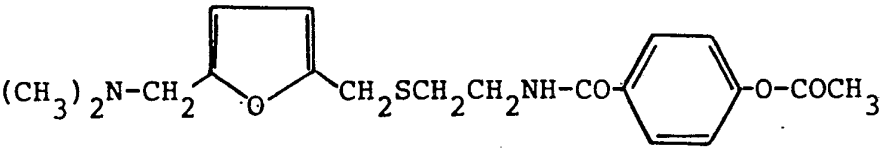
PATENTANSPRÜCHE

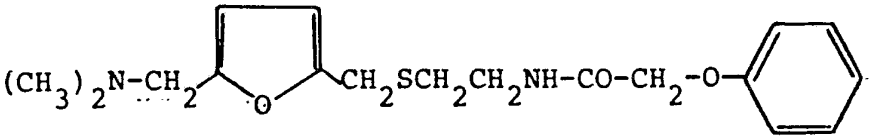
1. Verbindungen der Formel

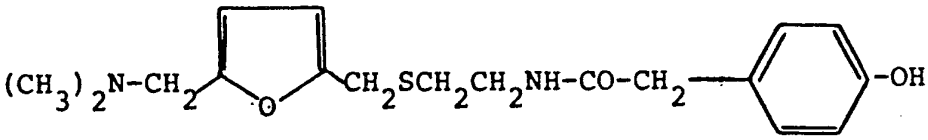


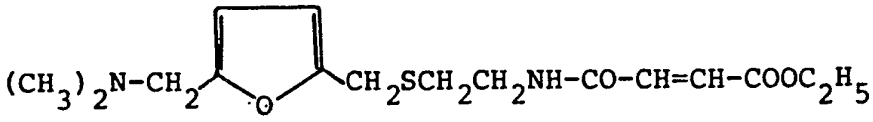
(I)

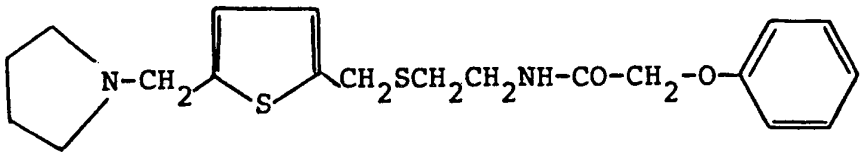
worin R Dimethylamino oder 1-Pyrrolidinyl, R^1 und R^2 je Wasserstoff oder Alkyl mit 1-3 C-Atomen, R^3 Wasserstoff, gegebenenfalls mit Cyano, Alkoxy mit 1-3 C-Atomen, Phenyl, oder einer 5- oder 6gliedrigen heterocyclischen Gruppe substituiertes Alkyl mit 1-3 C-Atomen, Cycloalkyl mit 3-6 C-Atomen, gegebenenfalls mit Alkoxy mit 1-3 C-Atomen, Phenyl oder Phenoxy substituiertes Alkenyl mit 2-5 C-Atomen, gegebenenfalls mit Hydroxy, Halogen, Nitro, Sulfamoyl, Alkyl oder Alkoxy oder Alkanoyl mit 1-3 C-Atomen, Alkoxycarbonyl oder Dialkylamino mit 2-4 C-Atomen oder Alkansulfonyl mit 1-3 C-Atomen mono- oder disubstituiertes Aryl mit 6-10 C-Atomen, oder eine gegebenenfalls mit Oxo, Halogen, Alkyl oder Alkoxy mit 1-3 C-Atomen substituierte 5- oder 6gliedrige heterocyclische Gruppe, und X Sauerstoff oder Schwefel bedeuten, oder eine der nachstehend angeführten Verbindungen:

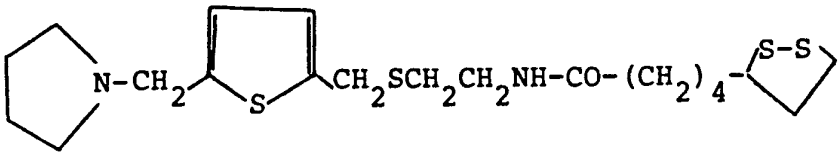


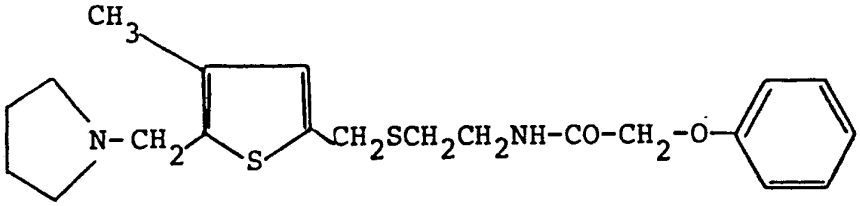










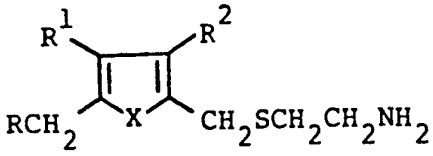


und deren pharmazeutisch annehmbare Säureadditionssalze.

2. Verbindungen nach Anspruch 1 der Formel I, worin R^1 und R^2 je Wasserstoff bedeuten.

3. Verbindungen nach Anspruch 2 der Formel I, worin R^3 Wasserstoff, Alkyl mit 1-3 C-Atomen, oder gegebenenfalls mit Hydroxy, Halogen, Sulfamoyl, Alkoxycarbonyl mit 2-4 C-Atomen, Nitro, Alkanoyl mit 1-3 C-Atomen oder Methansulfonyl substituiertes Phenyl bedeutet.

4. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der Formel



(II)

entsprechend acyliert und die erhaltene Verbindung gegebenenfalls in ein pharmazeutisch annehmbares Säureadditionssalz davon überführt.

5. Pharmazeutische Zubereitungen, enthaltend mindestens eine Verbindung nach Anspruch 1 und/oder mindestens ein pharmazeutisch annehmbares Säureadditionssalz davon, in Kombination mit pharmazeutisch annehmbaren Zusätzen.

Die vorliegende Erfindung bezieht sich auf Thioäthylamid-Derivate und deren pharmazeutisch annehmbaren Säureadditionssalze, die eine hervorragende Histamin-H_2-Blokkierungswirkung aufweisen, auf ein Verfahren zu deren Herstellung und auf diese Derivate und/oder deren pharmazeutisch annehmbare Säureadditionssalze in Kombination mit pharmazeutisch annehmbaren Zusätzen enthaltende pharmazeutische Zubereitungen.

Als Histamin-H_2-Blocker dieses Typs ist Cimetidin von G.J. Durant, C.R. Ganellin et al., in «J. Med. Chem.», Bd. 20, S. 901 (1977) und in den US-PS 3 876 647, 3 897 444 und 3 975 530 beschrieben.

Gegenstand der Erfindung sind die neuen Thioäthylamid-Derivate und deren pharmazeutisch annehmbaren Säureadditionssalze, die im Patentanspruch 1 definiert sind.

Besonders bevorzugt sind die Verbindungen der Formel I, worin R^1 und R^2 je Wasserstoff bedeuten.

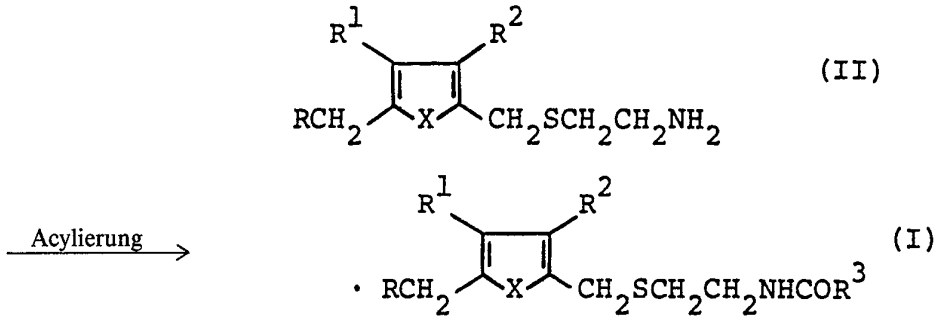
Die im Patentanspruch 1 angeführten Definitionen der Substituenten haben beispielsweise folgende Bedeutung:

Alkyl: Methyl, Äthyl, Propyl, Isopropyl;
Cycloalkyl: Cyclopropyl, -butyl, -pentyl, -hexyl, etc.;
Alkenyl: Vinyl, Allyl, Butenyl, Butadienyl, Pentadienyl, etc.;
Alkoxy: Methoxy, Äthoxy, Propoxy, Isopropoxy;
Alkoxycarbonyl: Methoxy-, Äthoxy-, Propoxycarbonyl;
Alkanoyl: Formyl, Acetyl, Propionyl;
Dialkylamino: Dimethyl-, Diäthyl-, Methyläthyl- und Methylpropylamino;
Alkansulfonyl: Methan-, Äthan-, Propan-, Isopropansulfonyl;
Halogen: Fluor, Chlor, Brom, Jod, etc.;
Aryl: Phenyl, Naphthyl, etc.;

5- oder 6gliedrige heterocyclische Gruppen: Furyl, Thienyl, Pyridyl, Morpholinyl, Pyrrolidinyl, etc.

Pharmazeutisch annehmbare Säureadditionssalze sind beispielsweise solche mit anorganischen Säuren, wie Chlorwasserstoff-, Bromwasserstoff-, Jodwasserstoff-, Schwefel-, Salpeter-, Phosphorsäure; und solche mit organischen Säuren, wie Essig-, Zitronen-, Oxal-, Milch-, Bernstein-, Weinstein- oder Wein-, Mandel-, Methansulfonsäure.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist das im Patentanspruch 4 definierte Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I und von deren Säureadditionssalzen, das nach dem nachstehenden Reaktionsschema verläuft:



(II)

Acylierung →

(I)

Diese Acylierung kann auf konventionelle Art ausgeführt werden, beispielsweise in Form eines Säureanhydrid-, Säurechlorid-, Säure/DCC- oder Säure/Triphenylphosphin-Verfahrens.

Bezeichnende Ausführungsformen geeigneter Acylierungsmethoden sind im nachstehenden beispielsweise angeführt.

a) Säureanhydrid-Verfahren

Das Amin der Formel II wird mit dem entsprechenden Säureanhydrid oder Anhydridgemisch, beispielsweise der Formel $(R^3CO)_2O$, $R^3COOCOC_2H_5$ zur Reaktion gebracht. Die Reaktion wird in einem zweckentsprechenden Lösungsmittel, wie Pyridin, bei Zimmertemperatur oder unter Erwärmung bis auf Rückflusstemperatur, ausgeführt.

b) Säurechlorid-Verfahren

Das Amin der Formel II wird mit dem entsprechenden Säurechlorid der Formel R^3COCl in Gegenwart eines Säureentfernungsmittels, wie Pyridin, Triäthylamin, HMPA, das auch als Lösungsmittel wirkt, zur Reaktion gebracht. Die Reaktion kann bei Zimmertemperatur oder unter Kühlung oder Erwärmung ausgeführt werden.

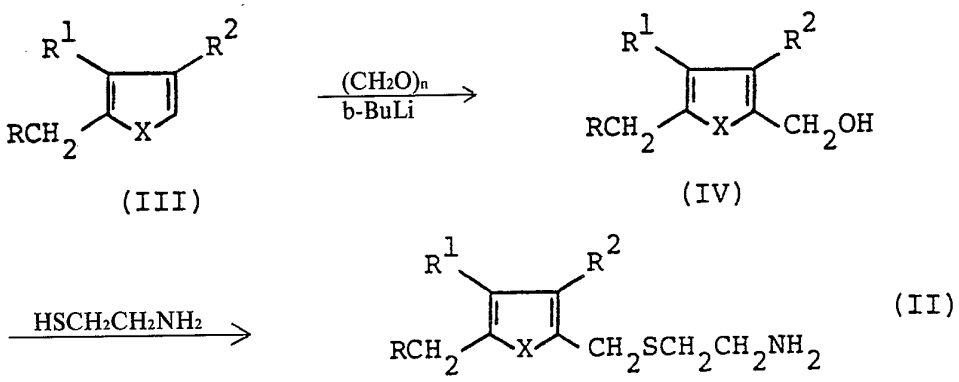
c) Säure/DCC-Verfahren

Das Amin der Formel II wird mit der entsprechenden freien Säure der Formel R^3COOH in Gegenwart von DCC (Dicyclohexylcarbodiimid) in einem zweckentsprechenden Lösungsmittel, wie Dichloräthan, Chloroform, Diäthyläther, Dimethylformamid, Dimethylsulfoxid, bei Zimmertemperatur oder unter Erwärmung zur Reaktion gebracht.

d) Säure/Triphenylphosphin/Disulfid-Verfahren

Das Amin der Formel II wird mit der entsprechenden freien Säure der Formel R^3COOH in Gegenwart von Triphenylphosphin und einem Disulfid, beispielsweise 2,2′-Bis-(N-methylformamidophenyl)-disulfid oder 2,2′-Dipyridyldisulfid, zur Reaktion gebracht. Die Reaktion kann in einem Lösungsmittel, wie Acetonitril, ausgeführt werden.

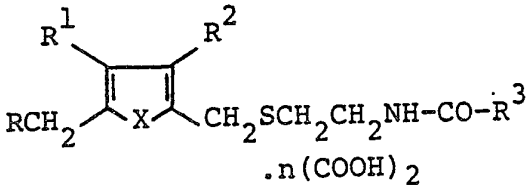
Die als Ausgangsmaterial verwendeten Amine der Formel II können nach dem nachstehenden Reaktionsschema hergestellt werden:



Die Herstellung der Verbindungen der Formel II kann somit erfolgen durch Reaktion der Verbindungen der Formel II mit Paraformaldehyd der Formel $(CH_2O)_n$ in Gegenwart von Butyllithium (n-BuLi) und Reaktion der erhaltenen Alkohole der Formel IV mit 2-Mercaptoäthylamin in Gegenwart von Salzsäure konz. als Kondensationsmittel.

Die erfindungsgemässen Verbindungen der Formel I und deren pharmazeutisch annehmbare Säureadditionssalze besetzen kompetitiv zu Histamin das aktive Zentrum des Histamin H_2-Rezeptors und zeigen damit eine Histamin-H_2-blockierende Wirkung.

In Tabelle 1 ist in der Kolonne «pA_2» der Hemmungsgrad der Oxalate der nachstehenden Formel Ia von Verbindungen der Formel I auf die Anzahl Herzschläge der ausgeschälten Herz-Vorkammer von Meerschweinchen angeführt.



Ia

Tabelle 1

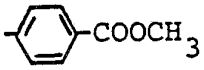
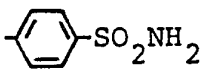
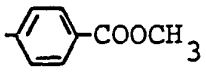
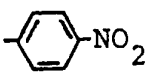
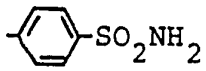
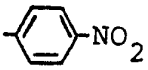
Test Nr.	R	R¹	R²	R³	X	n	pA_2
1	$(CH_3)_2N$-	H	H		O	1	6,19
2	$(CH_3)_2N$-	H	H		O	2,5	6,08
3	$(CH_3)_2N$-	H	H		O	1	6,17
4	$(CH_3)_2N$-	H	H		O	0	6,33
5	$(CH_3)_2N$-	H	H	-CH=CH-CH=CH-CH_3	O	1	5,72
6	$(CH_3)_2N$-	H	H	-H	O	1,5	5,73
7	$(CH_3)_2N$-	H	H		O	1	6,82
8		H	H		S	1	6,26
9		H	H		S	1	6,04

Tabelle 1 (Fortsetzung)

Test Nr.	R	R^1	R^2	R^3	X	n	pA_2
10		CH_3	H		S	0	5,66
11		H	$-CH(CH_3)_2$		S	1,5	6,30
12		CH_3	H		O	1	6,07
13	Cimetidin						6,63

Anmerkung:
Der pA_2-Wert ist ausgedrückt als negativer Logarithmus der um die Ansprechdosierung von Histamin um das 2fache gegen die Seite höherer Konzentration hin zu verschieben benötigten Konzentration der Verbindung der Formel I (E. J. Ariens in «Molecular Pharmacology», 1 (1964), Academic Press, New York and London.

Weiterhin zeigte N-(2-{[(5-Dimethylaminomethyl-2-furyl)-methyl]-thio}-äthyl)-4-sulfamoylbenzamid-oxalat einen ED_{50}-Wert von 2,54 mg/kg bei der an männlichen Donryu-Ratten getesteten Hemmwirkung auf Magensäuresekretion, wobei der Antagonismus zu Histamin durch Messung des pH-Wertes im Magen bestätigt wurde; akute Toxizität in Mäusen LD_{50} 150 mg/kg intravenös und oberhalb 1000 mg/kg per os. Andere derartige Verbindungen zeigten ähnliche Wirkungen.

Demzufolge sind die erfindungsgemässen Verbindungen der Formel I und deren pharmazeutisch annehmbaren Säureadditionssalze, die kräftige Histamin-H_2-Hemmwirkung aufweisen, nützlich als Heilmittel gegen Erkrankungen, die durch Hemmung der Histamin-H_2-Wirksamkeit verbessert werden können, wie beispielsweise Magengeschwüre.

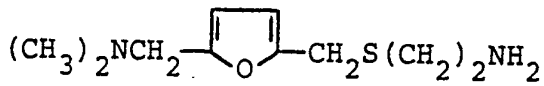
Die erfindungsgemässen Verbindungen der Formel I und deren pharmazeutisch annehmbaren Säureadditionssalze können oral oder parenteral verabreicht werden. Für Injektionen können die Verbindungen in Form von wässrigen Lösungen auf konventionelle Art, beispielsweise intravenös, intramuskulär oder subkutan, verabreicht werden. Die Verbindungen der Formel I und deren Säureadditionssalze können in Form einer Lösung in Ampullen verpackt werden. Vorzugsweise werden sie jedoch kristallin, in Form von feinen Kristallen oder Lyophilisaten in Ampullen oder Phiolen verschlossen aufbewahrt und unmittelbar vor dem Gebrauch in Wasser gelöst.

Die erfindungsgemässen Verbindungen der Formel I oder deren pharmazeutisch annehmbaren Säureadditionssalze werden in Kombination mit pharmazeutisch annehmbaren Zusätzen, wie Verdünnungsmitteln, zum Beispiel Stärke, Sucrose, Lactose, Calciumcarbonat, Kaolin; Füllmitteln, z.B. Lactose, Stärke, Calciumphosphat, Kaolin, Bentonit, Talk; Gleitmitteln, z.B. Stearinsäure, Benzoat; und dergleichen, zu Zubereitungen für äusserliche oder innerliche Anwendung verarbeitet. Derartige Zubereitungen umfassen beispielsweise Lösungen, Suspensionen, Pulver, Granulat, Kapseln, Tabletten, Injektionslösungen, Emulsionen, Suppositorien, die auf konventionelle Art der pharmazeutischen Praxis hergestellt werden können. Eine zweckmässige Dosierung der erfindungsgemässen Verbindungen der Formel I und deren pharmazeutisch annehmbaren Säureadditionssalze für die Behandlung von Geschwüren des Verdauungsapparates liegt gewöhnlich im Bereich von 2–40 mg/kg Körpergewicht, aufgeteilt in 2–3 Gaben pro Tag. Diese Dosierung kann jedoch in Abhängigkeit von Krankheitssymptomen, Krankengeschichte, Alter und Geschlecht des jeweiligen Patienten erhöht oder vermindert werden.

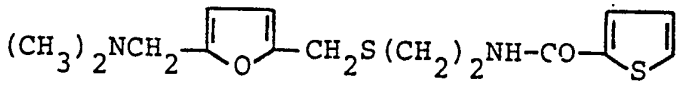
In den nachstehenden Beispielen sind bevorzugte und praxisbewährte Ausführungsformen der Erfindung beschrieben.

Beispiel 1

Herstellung von N-(2-{[(5-Dimethylaminomethyl-2-furyl)-methyl]-thio}-äthyl)-2-thiophencarbonamid:



1



2

Einer Lösung von 0,428 g der Verbindung der Formel 1 in 2 ml HMPA wird unter Eiskühlung 0,322 g 2-Thenoylchlorid zugesetzt und das erhaltene Gemisch während 2 h bei Zimmertemperatur gerührt und danach über Nacht stehen gelassen. Das Reaktionsgemisch wird mit wässrigem Natrium-hydrogencarbonat neutralisiert und mit Diäthyläther ausgeschüttelt. Die organische Schicht wird mit Wasser gewaschen, getrocknet und konzentriert. Der Rückstand wird durch Chromatographie mit Methanol auf einer Silicagelsäule gereinigt, wobei die Verbindung der Formel 2 in Form eines Öls anfällt.

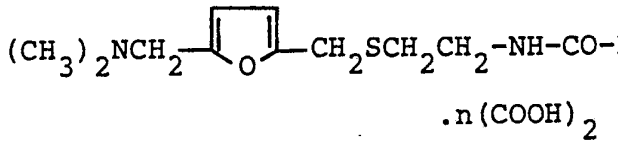
NMR, δCDCl$_3$: 2,27 (6H), 3,45 (2H), 3,80 (2H), 6,77 (1H, br), 6,18 (2H).

Das erhaltene Produkt wird mit einer Lösung von Oxalsäure in Äthanol und danach mit Diäthyläther behandelt, wobei 0,51 g des Oxalats der Verbindung der Formel 2 mit F. 117–118°C (Zers.) nach Umkristallisation aus Äthanol, mit den nachstehenden Analysendaten für $C_{15}H_{20}N_2O_2S_2 \cdot (COOH)_2$ erhalten wird:

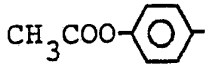
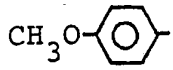
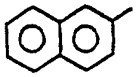
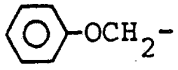
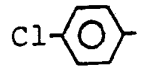
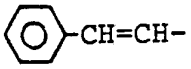
Ber.: C 49,26; H 5,35; N 6,76; S 15,47
Gef.: C 49,27; H 5,41; N 6,71; S 15,44.

Beispiele 2–12

Die Reaktion wird wie in Beispiel 1 beschrieben unter Verwendung der Ausgangsverbindung der Formel 1 ausgeführt, wobei die nachstehenden Endprodukte der Formel Ia erhalten werden:

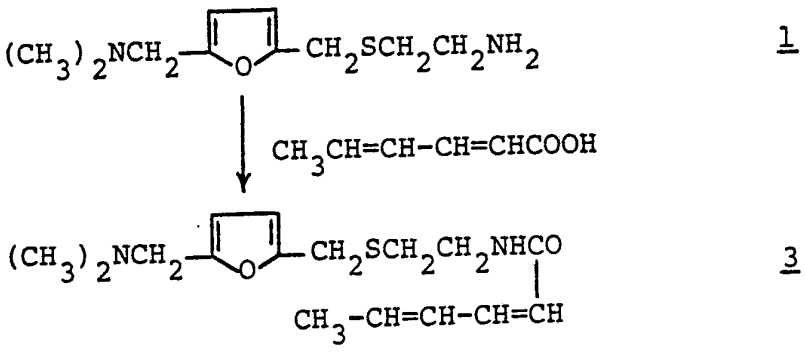


Ia

Beispiel Nr.	R^3	n	F, °C	Ausbeute, %
2		2,5	152–154 Z.	57,0
3		0	77–79	82,0
4	$CH_2=CH-$	0	Öl	-
5		1	104–114 Z.	70,8
6		1	134–135 Z.	67,0
7		1	112–114 Z.	40,3
8		1	103–106 Z.	73,7
9		1	122–125 Z.	24,6
10		1	75–78 Z.	24,5
11	CH_3-	0	Öl	-
12		1	131–133	67,4

Anmerkung: Z bedeutet Zersetzung

Beispiel 13



1

3

Einer Lösung von 0,428 g der Verbindung der Formel 1 und 0,225 g Sorbinsäure in 10 ml Chloroform wird 0,413 g DCC zugesetzt und das erhaltene Gemisch bei Zimmertemperatur während 90 min gerührt. Das Reaktionsgemisch wird über Nacht stehen gelassen und danach die Ausfällung abfiltriert. Das Filtrat wird konzentriert und der Rückstand mit Methanol auf einer Silicagelsäule chromatographiert, wobei die Verbindung der Formel 3 in Form eines Öls mit den nachstehenden Analysendaten erhalten wird:

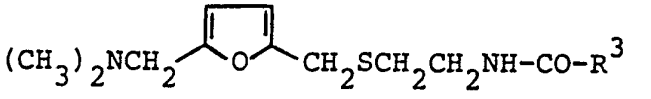
NMR $_{\delta}$CDCl$_3$: 1,83 (d., J = 5, 3H), 2,25 (6H), 3,43 (2H), 3,73 (2H), 6,15 (2H).

Das erhaltene Produkt wird mit einer Lösung von Oxalsäure in Äthanol und dann mit Diäthyläther gewaschen, wobei mit einer Ausbeute von 50% 0,4 g des Oxalats der Verbindung der Formel 3 mit F. 95–97°C (Zers.) nach Umkristallisation aus Äthanol erhalten wird, das die nachstehenden Analysenresultate für $C_{16}H_{24}N_2SO_2 \cdot (COOH)_2 \cdot \frac{1}{2} H_2O$ aufweist:

Ber.: C 53,65, H 6,63, N 6,95, S 7,96
Gef.: C 53,56, H 6,71, N 6,81, S 7,61.

Beispiele 14 und 15

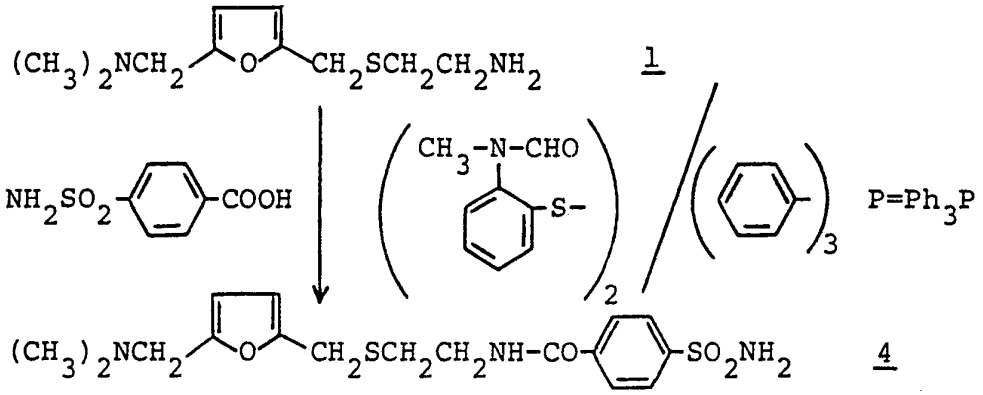
Die Reaktion wird wie in Beispiel 13 beschrieben unter Verwendung der Ausgangsverbindung der Formel 1 ausgeführt, wobei die nachstehenden Endprodukte der nachstehenden Formel erhalten werden:



$\cdot n(COOH)_2$

Beispiel Nr.	R^3	n	F, °C	Ausbeute, %
14	H	1,5	110–113 Z.	80,6
15	CN-CH_2–	1	140–142 Z.	62,8

Beispiel 16



Eine Suspension von 0,997 g 2,2′-Bis-(N-methylformamidophenyl)-disulfid, 0,715 g Triphenylphosphin und 0,604 g 4-Sulfamoylbenzoesäure in 15 ml Acetonitril wird während 70 min gerührt, dann mit 0,643 g der Verbindung der Formel 1 versetzt und bei Zimmertemperatur während weiteren 2 h gerührt. Das Reaktionsgemisch wird über Nacht stehen gelassen und dann die Ausfällung abfiltriert. Das Filtrat wird konzentriert und der Rückstand mit Methanol auf einer Silicagelsäule chromatographiert, wobei die Verbindung der Formel 4 in Form eines Öls der nachstehenden Analysendaten erhalten wird:

NMR, $_{\delta}$CDCl$_3$: 2,13 (6H), 3,32 (2H), 3,68 (2H), 4,08 (br., 2H), 6,08 (2H, 7,40 (br., 1H), 7,70 (4H).

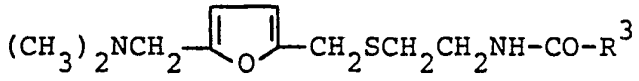
Das erhaltene Produkt wird mit einer Lösung von Oxalsäure in Äthanol und dann mit Diäthyläther behandelt, wobei mit einer Ausbeute von 63,7% 0,93 g des Oxalats der Verbindung der Formel 4 mit F. 126–128°C (Zers.) der nachstehenden Analysendaten für $C_{17}H_{23}N_3O_4S_2 \cdot (COOH)_2$ erhalten wird:

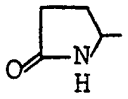
Ber. Gew.%: C 46,81, H 5,17, N 8,62, S 13,15
Gef. Gew.%: C 46,74, H 5,09, N 8,48, S 13,19.

Die gleiche Reaktion wird ausgeführt unter Verwendung von 2,2′-Dipyridyl-disulfid anstelle von 2,2′-Bis-(N-methylformamidophenyl)-disulfid. Die Ausbeute an Endprodukt beträgt 57,2%.

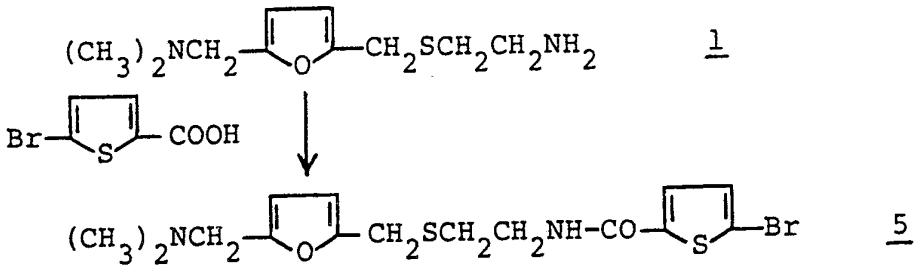
Beispiele 17 und 18

Die Reaktion wird wie in Beispiel 16 beschrieben unter Verwendung der Verbindung der Formel 1 ausgeführt, wobei Endprodukte der nachstehenden Formel und Eigenschaften erhalten werden:



Beispiel Nr.	R^3	Zustand	NMR δCDCl₃
17		Öl	2,23 (6H), 3,40 (2H), 3,70 (2H), 6,10 (2H)
18		Öl	2,25 (6H), 3,42 (2H), 3,75 (2H), 6,12 (2H).

Beispiel 19



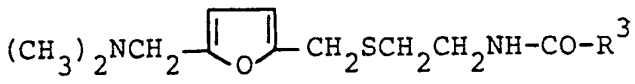
Einer Lösung von 0,977 g 5-Bromthiophen-2-carbonsäure in 5 ml HMPA und 0,5 ml Acetonitril wird nach Abkühlung auf −10°C 0,28 ml Thionylchlorid zugesetzt und das erhaltene Gemisch unter Einhaltung der gekühlten Temperatur während 20 min gerührt, dann mit 0,643 g der Verbindung der Formel 1 versetzt, während 3 h bei Zimmertemperatur gerührt und dann über Nacht stehen gelassen. Das Reaktionsgemisch wird mit wässrigem Natrium-hydrogencarbonat neutralisiert und mit Äthylacetat ausgeschüttelt. Die organische Schicht wird mit Wasser gewaschen, getrocknet und konzentriert. Der Rückstand wird mit Methanol auf einer Silicagelsäule chromatographiert und das Eluat konzentriert, wobei ein Öl erhalten wird. Das Öl wird mit einer Lösung von Oxalsäure in Äthanol und dann mit Diäthyläther behandelt, wobei mit einer Ausbeute von 55% 0,81 g des Oxalats der Verbindung der Formel 5 mit F 133–135°C (Zers.) und den nachstehenden Analysendaten für $C_{15}H_{19}N_2O_2S_2Br \cdot (COOH)_2$ erhalten wird:

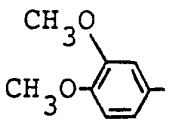
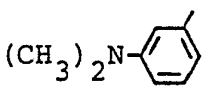
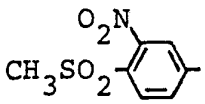
Ber. Gew.%: C 41,38, H 4,29, N 5,68, S 13,00, Br 16,19

Gef. Gew.%: C 41,30, H 4,20, N 5,70, S 12,78, Br 16,55.

Beispiele 20–22

Die Reaktion wird wie in Beispiel 19 beschrieben unter Verwendung der Verbindung der Formel 1 ausgeführt, wobei Endprodukte der nachstehenden Formel mit Schmelzpunkten und Ausbeute wie nachstehend angeführt erhalten werden:

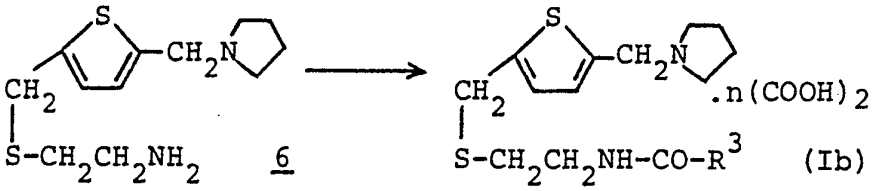


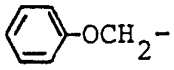
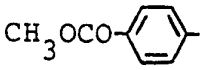
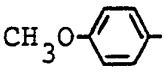
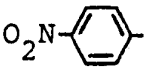
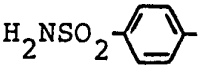
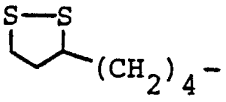
Beispiel Nr.	R^3	n	F, °C	Ausbeute, %
20		1	113–115 Z.	57,1
21		2	136–138 Z.	65,5
22		1	157–159 Z.	65,2

Betreffend die Herstellung der Ausgangsverbindung der Formel 1 wird auf die US-PS 4 165 377 verwiesen.

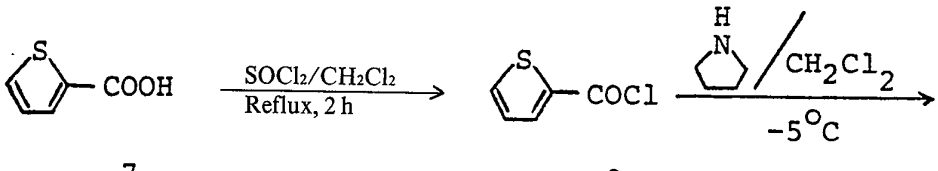
Beispiele 23-34

Nach dem nachstehenden Schema werden aus der Ausgangsverbindung der Formel 6 und den Angaben in der nachfolgenden Tabelle Verbindungen der Formel Ib hergestellt.

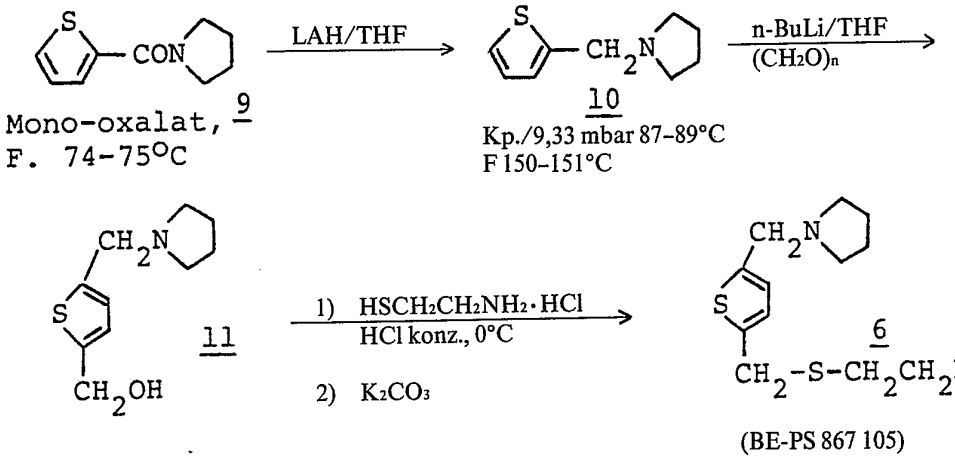


Beispiel Nr.	R^3	n	F, °C	Ausbeute, %	Verfahren
23	H-	1	145-146	93	c
24	CH_3-	1	Öl	91	a
25		1	130-131,5	85	b
26		1	Öl	91	b
27		1	156-157	92	b
28		1·½H_2O	135-137 Z.	99	b
29		1	138-139	42	b
30		1	146-147	58	b
31		1	133-135	94	d
32		1	Öl	64	d
33	CH_3-CH=CH-CH=CH-	1	Öl	99	d
34		1	Öl	80	d

Anmerkung: Die Ausgangsverbindung der Formel 6 ist nach dem nachstehenden Reaktionsschema erhältlich:



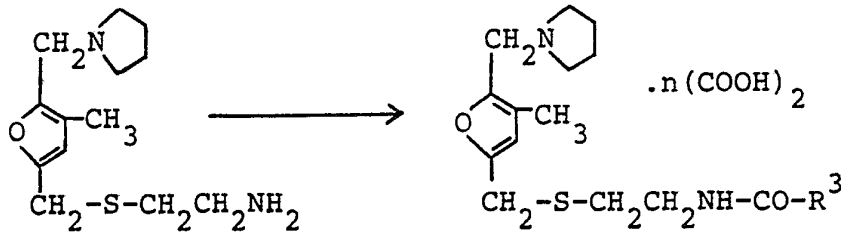
7 8



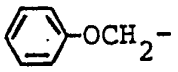
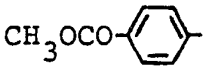
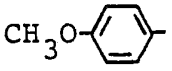
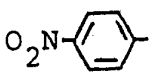
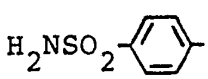
LAH = Lithium-aluminiumhydrid
THF = Tetrahydrofuran

Beispiele 35-45

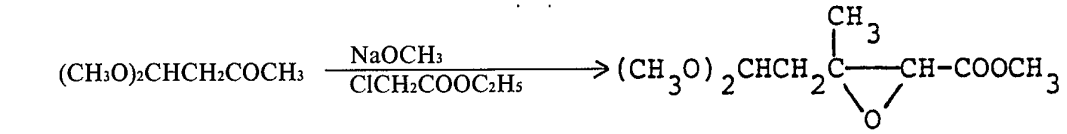
Nach dem nachstehenden Schema werden aus der Ausgangsverbindung der Formel 12 und den Angaben in der nachfolgenden Tabelle Verbindungen der Formel Ic hergestellt.



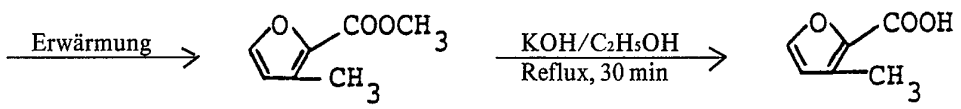
12 (Ic)

Beispiel Nr.	R^3	n	F, °C	Ausbeute, %	Verfahren
35	H	1	101-102	57	c
36	CH_3-	1	Öl	70	a
37		1	Öl	40	b
38		1	Öl	56	b
39		1	164-165	48	b
40		1	112-114	38	b
41		1	Öl	29	b
42		1	Öl	34	b
43		1	165-166 Z.	63	d
44		1	Öl	65	d
45	$CH_3CH=CH-CH=CH$	1	Öl	80	d

Die Ausgangsverbindung der Formel 12 ist nach dem nachstehenden Reaktionsschema erhältlich:



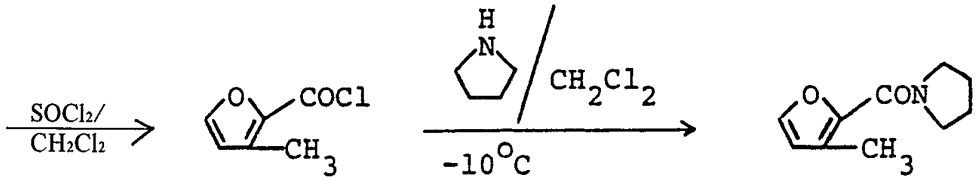
13 in Diäthyläther 14



15

Kp./ 4 mbar 83-88°C

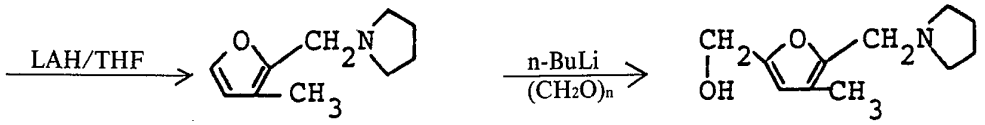
16



17

über Nacht bei Zimmertemperatur

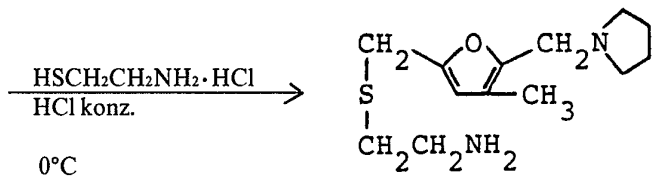
18



19

Kp./ 12 mbar 80-82°C

20

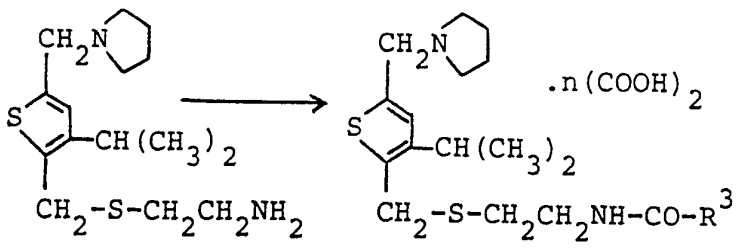


12

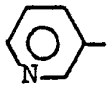
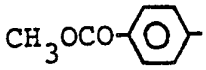
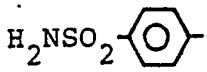
(«Org. Syn. Coll.», 4, S. 649; GB-PS 2 006 771)

Beispiele 46–49

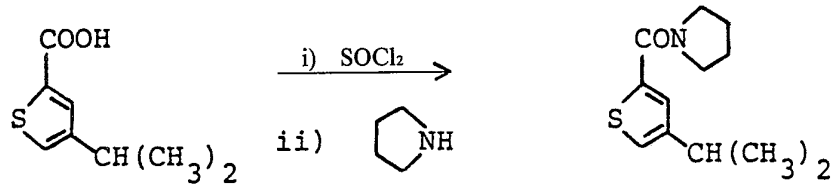
Nach dem nachstehenden Schema werden aus der Ausgangsverbindung der Formel 21 und den Angaben in der nachfolgenden Tabelle Verbindungen der Formel Id hergestellt.



21 (Id)

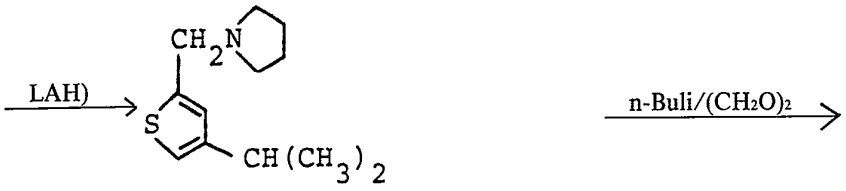
Beispiel Nr.	R^3	n	F, °C	Asubeute, %	Verfahren
46		1,5	149–152 Z.	80	b
47	H–	1	159–161 Z.	68,8	c
48		1	172–174 Z.	78,7	b
49		1	195–197 Z.	56,5	d

Die Ausgangsverbindung der Formel 21 ist nach dem nachstehenden Reaktionsschema erhältlich:

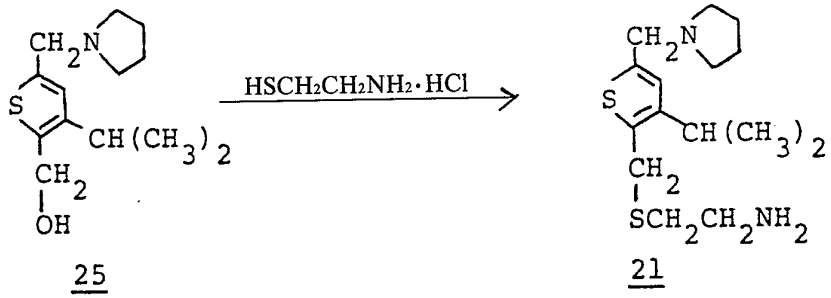


22 23

[«J. Am. Chem. Soc.», 77, S. 4066 (1955)]



24 Kp./5,33 mbar 109–112°C

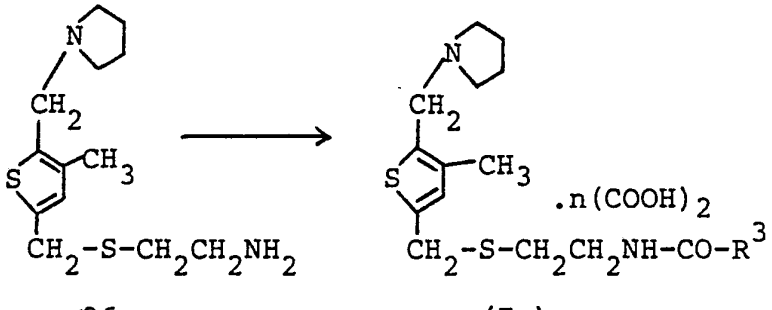


25 21

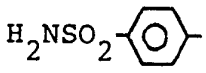
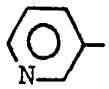
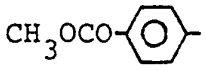
Kp./4 mbar 142–145°C Kp./0,8 mbar 165–172°C

Beispiele 50–53

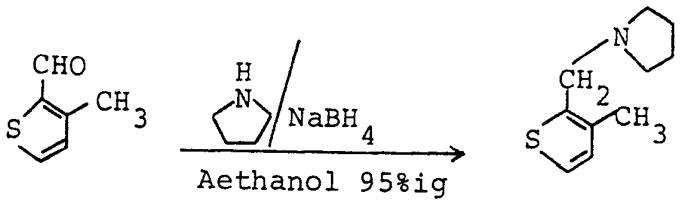
Nach dem nachstehenden Schema werden aus der Ausgangsverbindung der Formel 26 und den Angaben in der nachfolgenden Tabelle Verbindungen der Formel Ie hergestellt.



26 (Ie)

Beispiel Nr.	R^3	n	F, °C	Ausbeute, %	Verfahren
50	H	1,5	150–153 Z.	86,5	c
51		0	111–113	29,4	d
52		1,5	155–157 Z.	84,2	b
53		1	182–189 Z.	62,1	b

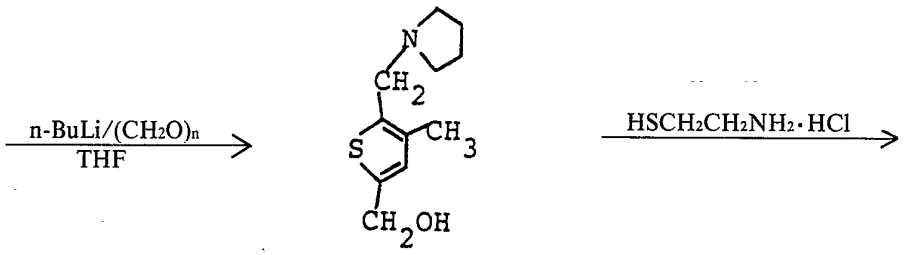
Die Ausgangsverbindungen der Formel 26 ist nach dem nachstehenden Reaktionsschema erhältlich:



27

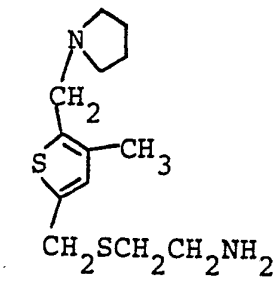
28

Kp./33,3 mbar 133–135°C



29

Kp./8 mbar 165–168°C

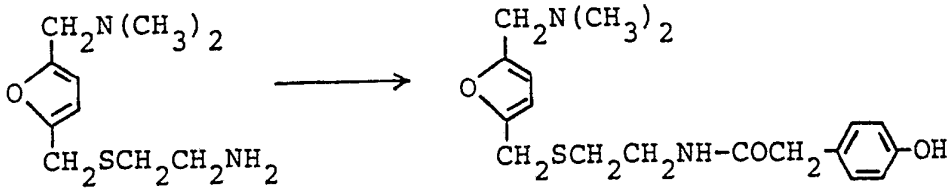


26

Kp./0,13 mbar 145–150°C

Beispiel 54

Herstellung von N-(2-{[(5-Dimethylaminomethyl-2-furyl)-methyl]thio}äthyl)-4-hydroxyphenylacetamid:



1 30

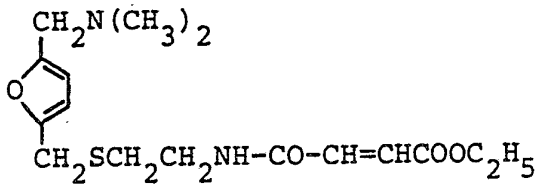
Eine Suspension von 0,536 g der Verbindung der Formel 1, 0,456 g p-Hydroxyphenylessigsäure und 0,619 g DCC in 15 ml Chloroform wird bei Zimmertemperatur während 48 h gerührt. Das Reaktionsgemisch wird mit Wasser gewaschen und die organische Schicht getrocknet und konzentriert. Der Rückstand wird durch Chromatographie mit Methanol auf einer Silicagelsäure gereinigt, wobei die Verbindung der Formel 30 in Form eines Öls anfällt. Das erhaltene Produkt wird mit einer Lösung von Oxalsäure in Äthanol und dann mit Diäthyläther zur Kristallisation behandelt, wobei mit einer Ausbeute von 41,2% 0,49 g des Oxalats der Verbindung der Formel 30 mit F. 101–103°C (Zers.) nach Umkristallisation aus Äthanol und den nachstehenden Analysendaten für $C_{18}H_{24}N_2O_3S \cdot (COOH)_2 \cdot \frac{1}{2}H_2O$ erhalten wird:

Ber. Gew.%: C 53,68, H 6,08, N 6,26, S 7,16
Gef. Gew.%: C 53,99, H 5,96, N 6,03, S 6,81.

Freie Base: NMR, δCDCl$_3$: 2,30 (6H), 3,45 (2H), 3,48 (2H), 6,10 (2H).

Beispiel 55

Die Verbindung der Formel 31 wird durch Reaktion der Verbindung der Formel 1 mit Monoäthyl-maleat und Thionylchlorid in HMPA und Acetonitril hergestellt.



31

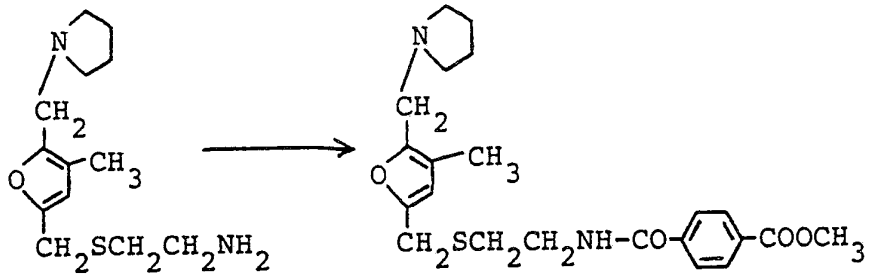
NMR, δCDCl$_3$: 1,30 (6., J = 7, 3H), 2,27 (6H), 3,40 (2H), 3,70 (2H), 4,29 (q., J = 7 Hz, 2H), 6,12 (2H), 6,83 (br., 2H).

Das Oxalat der Verbindung der Formel 31 ergibt die nachstehenden Analysenresultate für $C_{16}H_{24}N_2O_4S \cdot (COOH)_2$:

Ber. Gew.%: C 50,22, H 6,09, N 6,51, S 7,43
Gef. Gew.%: C 50,04, H 6,13, N 6,40, S 7,33.

Beispiel 56

Herstellung von N-[2-({[4-Methyl-5-(1-pyrrolidinylmethyl)-2-furyl]-methyl}-thio)-äthyl]-4-methoxycarbonylbenzamid:



32 33

Einer Lösung von 400 mg der Verbindung der Formel 32 (GB-PS 2 006 771) in 4 ml Pyridin werden bei −5°C 357 mg Methyl-4-(chloroformyl)-benzoat zugesetzt und das erhaltene Gemisch wird über Nacht bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Das Reaktionsgemisch wird im Vakuum konzentriert und der Rückstand auf eine 5 gew.%ige wässrige Lösung von Natrium-hydrogencarbonat und Chloroform verteilt. Die organische Schicht wird mit Wasser gewaschen, getrocknet und konzentriert. Der Rückstand wird mit Methanol auf einer Silicagelsäule chromatographiert, wobei mit einer Ausbeute von 48% 317 mg Verbindung der Formel 33 mit den nachstehenden Analysendaten erhalten werden:

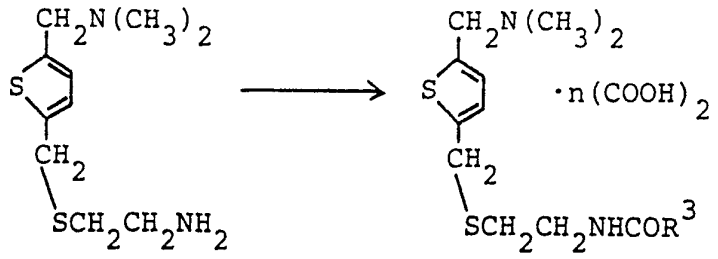
NMR, δCDCl$_3$: 1,95 (3H), 3,62 (2H), 3,70 (2H), 3,90 (3H), 6,02 (1H).

Das Mono-oxalat der erhaltenen Verbindung zeigte F. 164–165°C und die nachstehenden Analysendaten für $C_{24}H_{30}N_2O_8S$:

Ber. Gew.%: C 56,90, H 5,97, N 5,53, S 6,33
Gef. Gew.%: C 56,62, H 6,07, N 5,56, S 6,39.

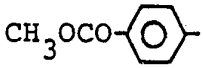
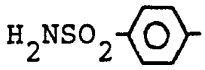
Beispiele 57–61

Verbindungen der Formel If werden aus der Verbindung der Formel 34 nach dem Säurechlorid/Pyridin-Verfahren gemäss dem nachstehenden Reaktionsschema hergestellt, wobei Endprodukte mit der Ausbeute und Schmelzpunkten wie nachfolgend angegeben erhalten werden:



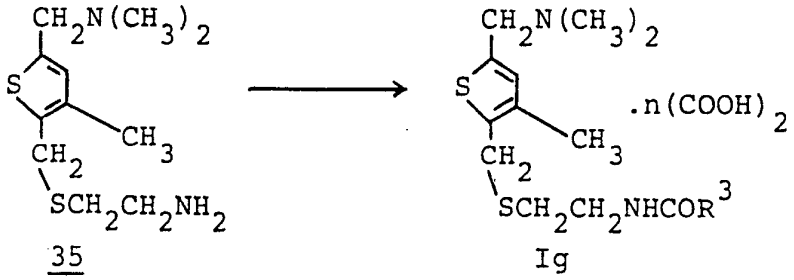
34 Ih

Kp./1,06 mbar 148–150°C
(BE-PS 867 105)

Beispiel Nr.	R^3	n	F, °C	Asubeute, %
57		1	178–179 Z.	80
58		2,5	150–152	82
59	H	1	114–116	80
60		1	102–105 Z.	98
61		1	142–144	62

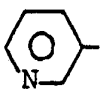
Beispiele 62–67

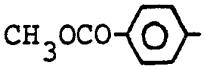
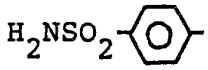
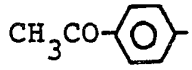
Verbindungen der Formel Ig werden aus Verbindungen der Formel 35 nach dem nachstehenden Reaktionsschema hergestellt, wobei Endprodukte mit der Ausbeute und Schmelzpunkten wie nachfolgend angegeben erhalten werden:



35 Ig

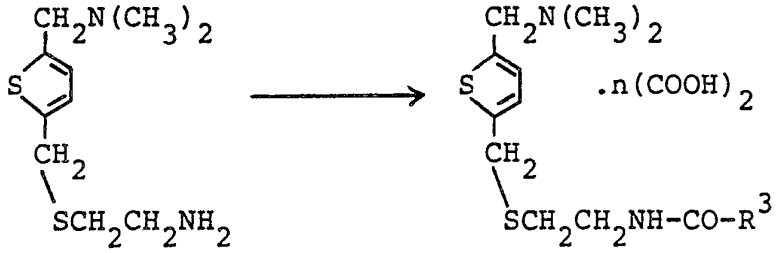
Kp./0,66 mbar 147–148°C

Beispiel Nr.	R^3	n	F, °C	Ausbeute, %	Verfahren
62	H	1,5	135–138 Z.	63,8	c
63		2,5	150–152 Z.	95,4	b
64		1	88–91 Z.	27,2	b

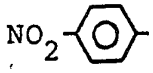
Beispiel Nr.	R^3	n	F, °C	Ausbeute, %	Verfahren
65		1	145–148 Z.	64,5	b
66		1	150–155 Z.	49	d
67		1	154–156 Z.	52	d

Beispiele 68–70

Verbindungen der Formel Ih werden aus der Verbindung der Formel 34 nach dem 2,2'-Dipyridyl-disulfid/Triphenylphosphin/Methylenchlorid-Verfahren gemäss dem nachstehenden Reaktionsschema hergestellt, wobei Endprodukte mit der Ausbeute und Schmelzpunkten wie nachstehend angegeben erhalten werden:



34 Ih

Beispiel Nr.	R^3	n	F, °C	Ausbeute, %
68		1	10–102	43
69		1	100–102	55
70		1	129–130	67