

(19) DANMARK



(12) FREMLÆGGELSESSKRIFT

(11) 164363 B

Patentdirektoratet
TAASTRUP

(21) Patentansøgning nr.: 2689/90

(51) Int.Cl.5

C 07 D 285/10

(22) indleveringsdag: 09 nov 1990

(24) Løbedag: 01 sep 1980

(41) Alm. tilgængelig: 09 nov 1990

(44) Fremlagt: 15 jun 1992

(86) International ansøgning nr.: -

(62) Stamansøgning nr.: 3718/80

(30) Prioritet: 04 sep 1979 US 72517 31 jan 1980 US 117182 07 jun 1980 US 163831

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

(72) Opfinder: Ronnie Ray *Crenshaw; US, Aldo Antonio *Algieri; US

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

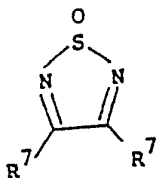
(64) 3,4-Disubstituerede 1,2,5-thiadiazol-1-oxider

(56) Frerdragne publikationer

(57) Sammendrag:

2689-90

3,4-disubstituerede 1,2,5-thiadiazol-1-oxider med formlen

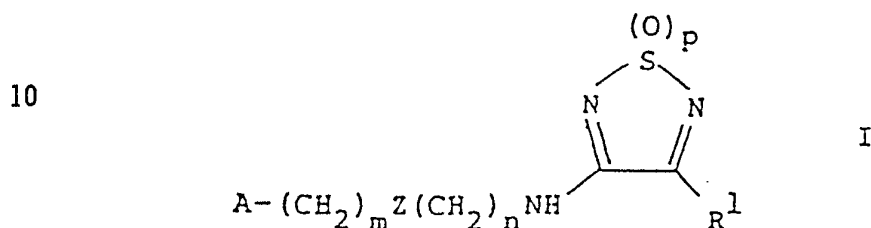


hvor i hvert R^7 betegner halogen, (lavere)alkoxy, (lavere)alkylthio phenoxy eller phenylthio, som kan indeholde 1 eller 2 substituentter udvalgt blandt halogen, (lavere)alkyl, (lavere)alkoxy og nitro, er hidtil ukendte nyttige mellemprodukter ved fremstillingen af de i dansk patentansøgning nr. 3718/80 omhandlede histamin H_2 -antagonister.

Den foreliggende opfindelse angår hidtil ukendte 3,4-disubstitue-
rede 1,2,5-thiadiazol-1-oxider, der er nyttige som udgangsforbindelser
ved fremstillingen af de i dansk patentansøgning nr. 3718/80 (svarende
til fremlæggeskrift nr. 160.611 B) omhandlede histamin H_2 -

5 antagonist.

Disse histamin H_2 -antagonister, som er nyttige til behandling af
sygdommen peptisk ulcer, har formen



hvor

- 15 p betegner 1 eller 2,
 R^1 betegner hydroxy eller NR^2R^3 ,
 R^2 og R^3 hver især uafhængigt af hinanden betegner hydrogen, (lavere)-
 alkyl, (lavere)alkenyl, (lavere)alkynyl, cyclo(lavere)alkyl, cyclo-
 (lavere)alkyl(lavere)alkyl, hydroxy(lavere)alkyl, (lavere)alkoxy-
 20 (lavere)alkyl, (lavere)alkylthio(lavere)alkyl, amino(lavere)alkyl,
 (lavere)alkylamino(lavere)alkyl, di(lavere)alkylamino(lavere)alkyl,
 pyrrolidino(lavere)alkyl, piperidino(lavere)alkyl, morpholino(lavere)-
 alkyl, piperazino(lavere)alkyl, pyridyl(lavere)alkyl, amino, (lavere)-
 alkylamino, di(lavere)alkylamino, 2,2,2-trifluorethyl, 2-fluorethyl,
 25 hydroxy, (lavere)alkoxy, 2,3-dihydroxypropyl, cyano, cyano(lavere)-
 alkyl, amidino, (lavere)alkylamidino, $A'-(CH_2)_m, Z'(CH_2)_n, -$, phenyl,
 phenyl(lavere)alkyl, substitueret phenyl eller substitueret phenyl-
 (lavere)alkyl, hvori phenylringen kan indeholde en eller to substi-
 tuenter uafhængigt valgt blandt (lavere)alkyl, hydroxy, (lavere)alkoxy
 30 og halogen eller en substituent valgt blandt methylenedioxy, trifluor-
 methyl og di(lavere)alkylamino, under den forudsætning at R^2 og R^3 ikke
 begge er cyclo(lavere)alkyl, phenyl, substitueret phenyl, amino,
 (lavere)alkylamino, di(lavere)alkylamino, hydroxy, (lavere)alkoxy,
 cyano, amidino, (lavere)alkylamidino eller $A'-(CH_2)_m, Z'(CH_2)_n, -$, eller
 35 R^2 og R^3 betegner tilsammen $-CH_2CH_2X(CH_2)_r-$,
 r er et helt tal fra 1 til 3, inklusive,
 X betegner methylen, svovl, oxygen eller $N-R^4$ under den forudsætning, at
 når r er 1, er X methylen,

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

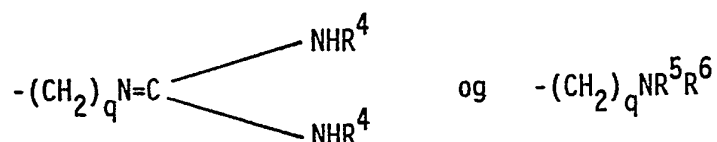
m og m' er hver især uafhængigt af hinanden et helt tal fra 0 til 2, inklusive,

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

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

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

15



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

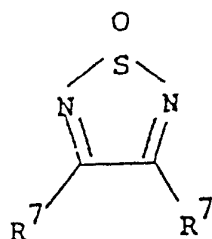
q er et helt tal fra 0 til 6, inklusive, begge R^4 er uafhængigt af hinanden som ovenfor defineret, eller de to R^4 -grupper kan tilsammen betegne ethylen, og

25 R^5 og R^6 betegner hver især uafhængigt af hinanden hydrogen, (lavere)alkyl, (lavere)alkenyl, (lavere)alkynyl, cyclo(lavere)alkyl eller phenyl, under den forudsætning at R^5 og R^6 ikke begge kan være cyclo(lavere)alkyl eller phenyl, eller R^5 og R^6 kan sammen med det nitrogenatom, hvortil de er knyttet, betegne pyrrolidino, morpholino, piperidino, methylnpiperidino, N-methylnpiperazino eller homopiperidino, eller
30 et ikke-toxisk, farmaceutisk acceptabelt salt, hydrat, solvat eller N-oxid deraf.

De 3,4-disubstituerede 1,2,5-thiadiazol-1-oxider ifølge opfindelsen har den almene formel (II)

35

5



II

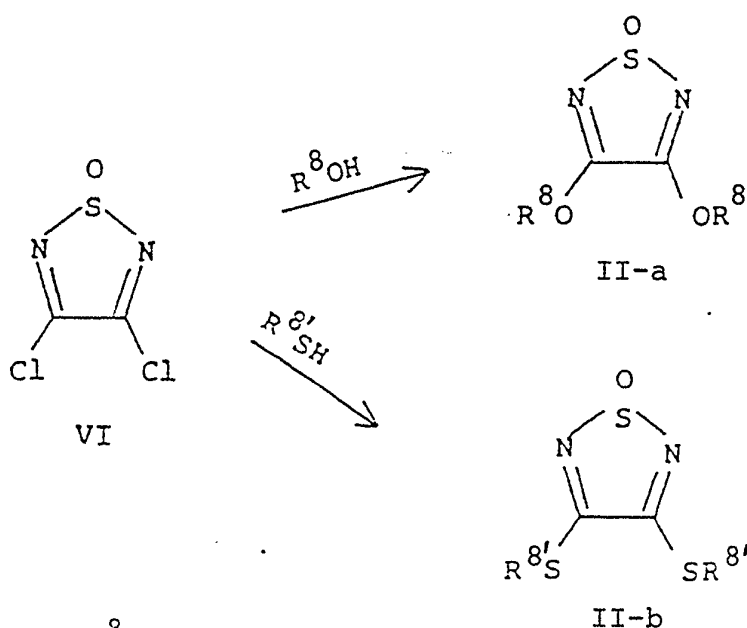
hvor R^7 betegner halogen, lavere(alkoxy), lavere(alkylthio), phenoxy eller phenylthio, som kan indeholde 1 eller 2 substituenten udvalgt blandt halogen, lavere(alkyl), lavere(alkoxy) og nitro. Forbindelsen 3,4-dimethoxy-1,2,5-thiadiazol-1-oxider er den mest foretrukne forbindelse ifølge opfindelsen.

Forbindelserne med formel II, hvori begge R^7 betegner alkoxy, alkylthio, phenoxy, phenylthio eller substitueret phenylthio kan fremstilles ved omsætning af dichlorforbindelsen med formel VI med den passende alkanol, alkylthiol, phenol, thiophenol eller substituerede thiophenol.

20

25

30



Note: R^8 = alkyl eller phenyl.

$R^{8'}$ = alkyl, phenyl eller substitueret phenyl.

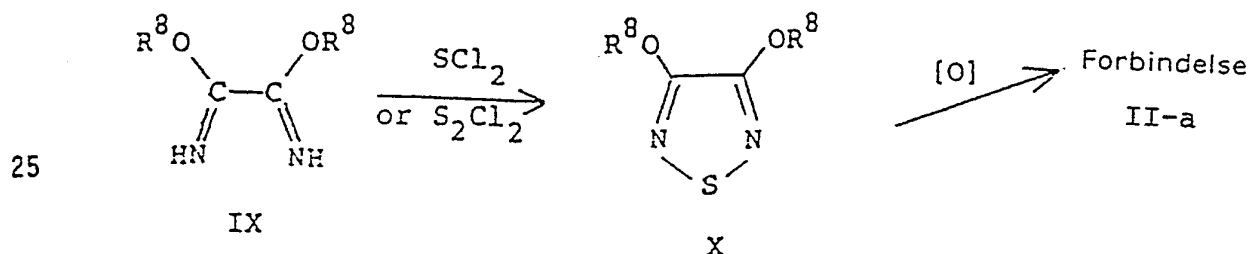
35

Omsætningen udføres i et inert organisk opløsningsmiddel, såsom ether, dimethylformamid, eller lignende. Når reaktanten R^8OH eller $R^{8'}SH$ er en væske, f.eks. methanol, ethanol, ethylmercaptan eller thiophenol, kan reaktionen udføres i et overskud af denne reaktant som et opløsningsmiddel.

Forbindelse VI kan fremstilles ud fra den kendte forbindelse 3,4-dihydroxy-1,2,5-thiadiazol-1-oxid [der selv fremstilles i henhold til fremgangsmåden beskrevet i Org. Prep. Proced., 1, 255 (1969)] ved den samme fremgangsmåde, der benyttes til fremstilling af det tilsvarende dioxid ud fra 3,4-dihydroxy-1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid [se J. Org. Chem., 40, 2743 (1975)].

Alternativt kan forbindelserne ifølge opfindelsen med formel II-a fremstilles ved omsætning af en passende substitueret oxaldiimidatester med formel IX med SCl_2 eller S_2Cl_2 i et inert opløsningsmiddel, såsom dimethylformamid, til dannelse af den tilsvarende 3,4-disubstituerede 1,2,5-thiadiazol med formel X, som derpå oxideres til det tilsvarende 1-oxid med formel II-a.

20



30

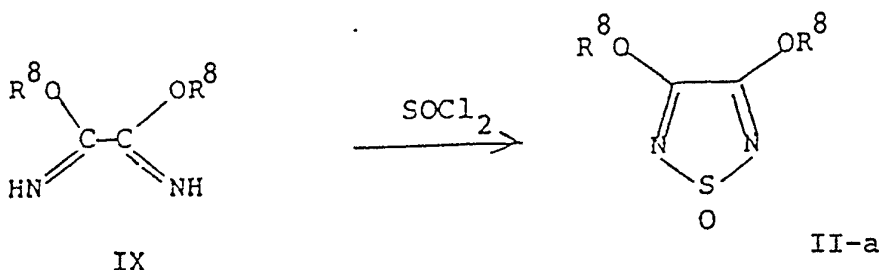
Oxaldiimidatesterne med formel IX, hvori R^8 betegner methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl og n-pentyl, er kendte, og fremstillingen deraf er beskrevet i Chem. Ber., 107, 3121 (1974). Tilsvarende forbindelser, hvori R^8 betegner phenyl, eventuelt substitueret med (lavere)alkyl, (lavere)alkoxy, halogen eller nitro, kan fremstilles ved en lignende fremgangsmåde. Forbindelser med formel X, hvori R^8 betegner methyl eller ethyl, er beskrevet i J. Org. Chem., 40, 2749 (1975).

I litteraturen er det beskrevet, at 1,2,5-thiadiazolkernen er følsom over for oxidation, at oxidation af thiadiazoler med persyrer sædvanligvis ledsages af ring-destruktion og dannelse af sulfation, og at forsøg på at fremstille 1,2,5-thiadiazol-1,1-dioxid ved pereddikesyreoxidation af basisringen resulterer i ring-spaltning. Det har nu
 5 overraskende vist sig, at 3,4-disubstituerede 1,2,5-thiadiazol-1-oxiderne med formlen VII let kan fremstilles i godt udbytte ved oxidation af den tilsvarende 3,4-disubstituerede 1,2,5-thiadiazol med formlen X med en persyre, såsom m-chlorperbenzoesyre, i et inert
 10 opløsningsmiddel, såsom chloroform.

Der er nu fundet en særlig elegant fremgangsmåde, hvorved en forbindelse med formlen II-a kan fremstilles i en én-trins-omsætning direkte ud fra en forbindelse med formlen IX ved omsætning af sidstnævnte med thionylchlorid.

15

20

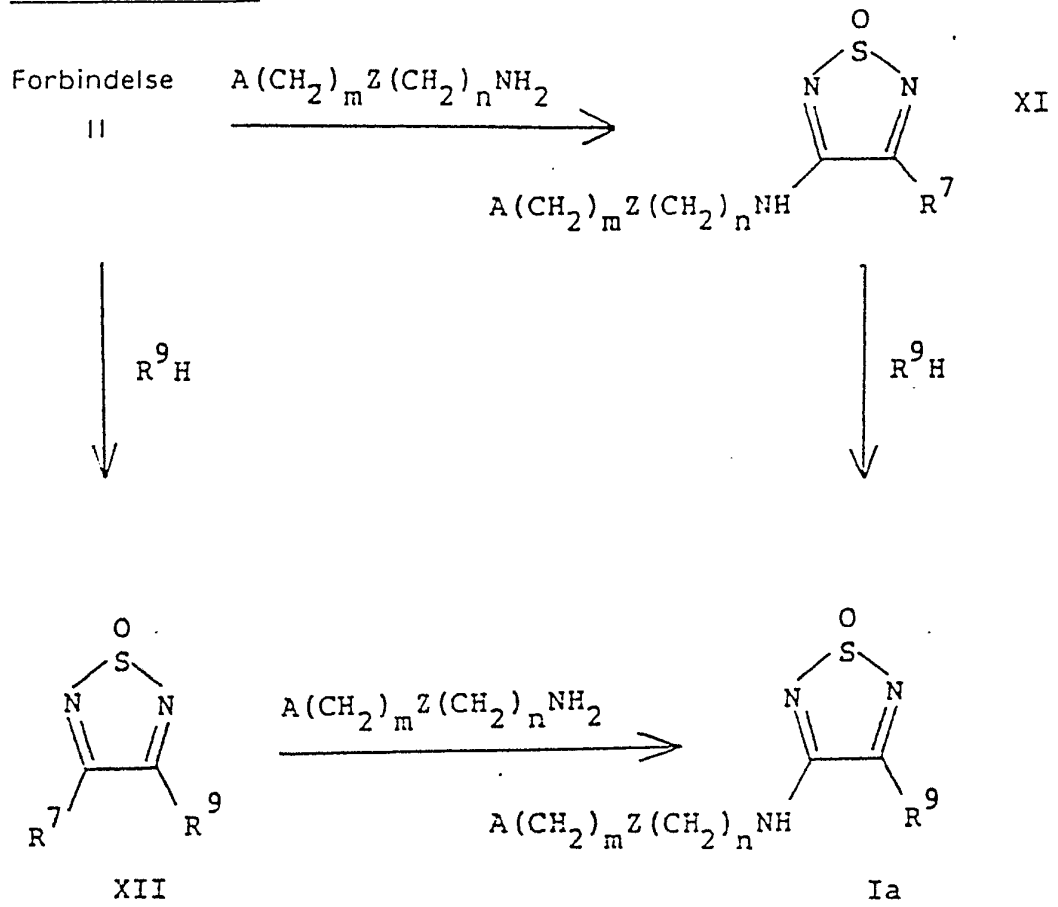


Denne omsætning udføres i et inert organisk opløsningsmiddel, såsom methylenchlorid, chloroform, eller lignende. Skønt reaktionen kan udføres uden tilsætning af en base som et syrebindende middel, foretrækkes det at tilsætte ca. to ækvivalenter af en base til fjernelse af det HCl, der dannes under omsætningen. Der opnås derved højere udbytter af forbindelse II-a. Egnede baser inkluderer uorganiske baser, såsom
 25 natriumcarbonat, kaliumcarbonat, natriumbicarbonat og kaliumbicarbonat, og organiske baser, såsom triethylamin, pyridin, og lignende. Denne fremgangsmåde eliminerer ikke blot et trin, men den er meget mere økonomisk, for såvidt som den undgår anvendelsen af dyre oxideringsmidler, såsom m-chlorperbenzoesyre. Reaktionen kan udføres ved en
 30 temperatur på fra ca. -20° til ca. 25° , og fortrinsvis ved ca. 0° til ca. 10° . Den nedenfor anførte procedure belyser fremstillingen, ved denne fremgangsmåde, af forbindelsen med formlen II-a, hvori R^8 betegner methyl.

Illustrativ procedure3,4-dimethoxy-1,2,5-thiadiazol-1-oxid

- En opløsning af dimethyloxaldiimidat (4,0 g, 34,5 mmol) og pyridin
5 (5,71 ml, 5,58 g, 70,6 mmol) i 8 ml CH_2Cl_2 sættes dråbevis til en kold
opløsning af thionylchlorid (2,61 ml, 4,25 g, 34,7 mmol) i 18 ml CH_2Cl_2
under en nitrogenstrøm med en sådan hastighed, at reaktionstemperaturen
forblev mellem 0 og 15° . Efter omrøring ved omgivelsestemperatur i 20
minutter vaskedes reaktionsblandingen med to 11 ml portioner vandig
10 0,055N HCl. Den vandige fase ekstraheredes med to 20 ml portioner
 CH_2Cl_2 , og den kombinerede organiske fase tørredes og inddampedes til
tørhed under reduceret tryk. Den faste remanens omkrystalliseredes fra
isopropylalkohol til dannelse af 3,0 g af titelforbindelsen, smp. 137 -
 139° .
- 15 Forbindelserne med formlen I kan fremstilles ud fra en forbindelse
med formlen II ved forskellige alternative reaktionsforløb via adskil-
lige typer af hidtil ukendte mellemprodukter.

Reaktionsskema 1

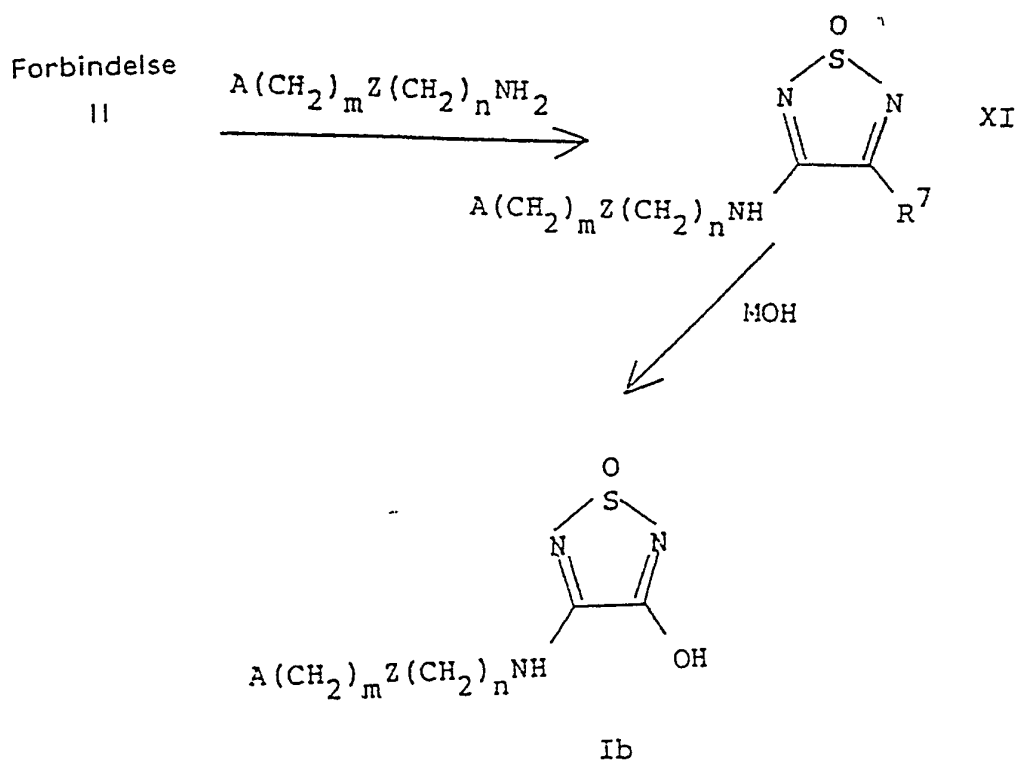


I reaktionsskema 1 kan R^9 betegne $-NR^2R^3$ eller $-NH(CH_2)_n, Z'(CH_2)_m, A'$. Når A' , Z' , m' og n' er det samme som A , Z , m og n , kan reaktionen naturligvis udføres i ét trin ved omsætning af forbindelsen med formelen II med to ækvivalenter af $A(CH_2)_m Z(CH_2)_n NH_2$.

- 5 Mellemprodukterne med formelen XI er alle hidtil ukendte. Mellemprodukterne med formelen XII er hidtil ukendte. Omsætningerne udføres i et inert organisk opløsningsmiddel. Det har vist sig, at methanol er et hensigtsmæssigt og let tilgængeligt opløsningsmiddel. Reaktionstemperaturen er ikke kritisk. De fleste udgangsmaterialer er temmelig reaktive,
- 10 og det foretrækkes at udføre omsætningen ved en temperatur under stuetemperatur, f.eks. $0-10^0$. Med nogle mindre reaktive forbindelser er det hensigtsmæssigt at udføre omsætningen ved stuetemperatur. Undertiden er det ønskeligt senere at hæve reaktionsblandingsens temperatur (f.eks. til $50-60^0$) for at fuldende omsætningen.

15

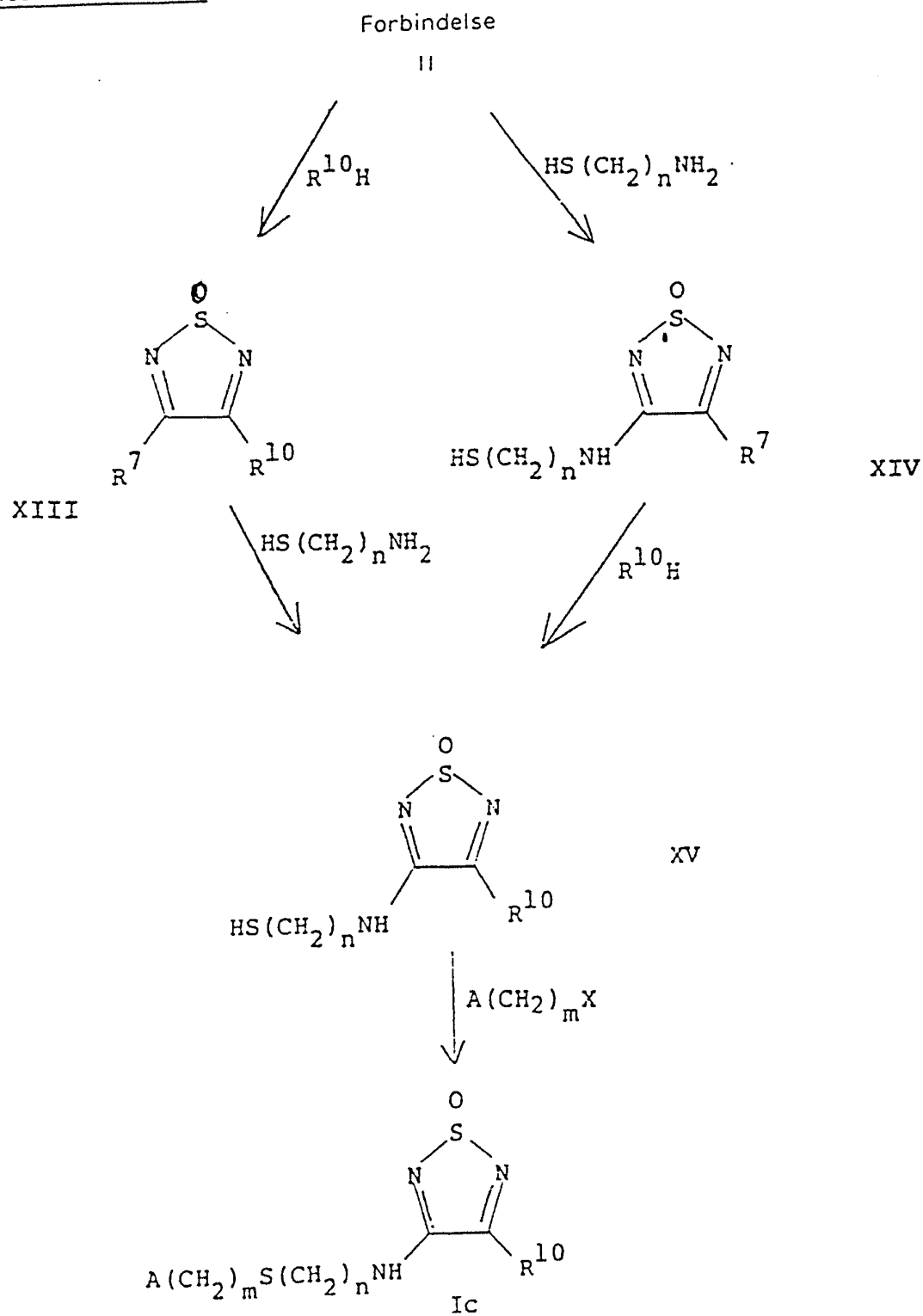
Reaktionsskema 2



I reaktionsskema 2 betegner M en metalkation, som fortrinsvis er K^+ , Li^+ eller Na^+ . Reaktionsbetingelserne og opløsningsmidlerne er som beskrevet for reaktionsskema 1. Alle mellemprodukter med formel XI er hidtil ukendte forbindelser.

5

Reaktionsskema 3



I reaktionsskema 3 betegner R^{10} -NR²R³ eller -NH(CH₂)_n,Z'-
 (CH₂)_m,A', og X er en konventionel fraspaltelig gruppe. Egnede fra-
 spaltelige grupper omfatter f.eks. fluor, chlor, brom, iod, -O₃SR¹¹,
 hvori R¹¹ betegner (lavere)alkyl (f.eks. methansulfonat), aryl eller
 5 substitueret aryl (f.eks. benzensulfonat, p-brombensensulfonat eller p-
 toluensulfonat), O₃SF, acetoxy og 2,4-dinitrophenoxy. Af nemheds og
 økonomiske grunde foretrækkes det at anvende en forbindelse, hvori X
 betegner chlor. Reaktionsbetingelserne for fremstillingen af forbin-
 delserne med formlerne XIII, XIV og XV er som beskrevet for reaktions-
 10 skema 1. Omsætningen af forbindelsen med formlen XV med A(CH₂)_mX kan
 udføres i et hvilket som helst inert organisk opløsningsmiddel, såsom en
 alkanol, acetonitril, dimethylformamid, dimethylsulfoxid, acetone, og
 lignende. Det foretrækkes at udføre omsætningen i en alkanol, såsom
 methanol, ethanol eller isopropanol. Reaktionstemperaturen er ikke
 15 kritisk; omsætningen kan udføres ved temperaturer på fra ca. 0° til ca.
 200°C. Ved lave temperaturer er omsætningen langsom, medens høje tem-
 peraturer normalt fører til mindre rene produkter på grund af ned-
 brydning og dannelse af biprodukter. Det foretrækkes sædvanligvis at
 udføre omsætningen ved stuetemperatur. Omsætningen af forbindelsen med
 20 formlen XV med A(CH₂)_mX til dannelse af forbindelsen med formlen Ic
 udføres fortrinsvis i nærværelse af en base, som letter omsætningen ved
 at optræde som en syreacceptor. Egnede baser omfatter f.eks. NaOH, KOH,
 LiOH, triethylamin, dimethylanilin, natriumethoxid, og lignende. Hvor X
 betegner hydroxyl, kan omsætningen udføres i koncentreret mineralsyre,
 25 f.eks. HCl. Alle mellemprodukter med formlen XIII, XIV og XV er hidtil
 ukendte forbindelser.

Fremstillingen af thiadiazol ifølge opfindelsen er beskrevet i
 eksemplet nedenfor.

30 Eksempel

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

En opløsning af 3,4-dimethoxy-1,2,5-thiadiazol (35,2 g, 24,1 mmol)
 (fremstillet i henhold til den i J. Org. Chem., 40, 2749 (1975) beskrev-
 ne fremgangsmåde) i 100 ml chloroform sættes i løbet af en periode på 3
 35 minutter til en omrørt opløsning af m-chlorperbenzoesyre (50,7 g, 25,0
 mmol, 85% prøve) i 900 ml chloroform ved 20° under anvendelse af et
 kølebad for at forhindre den exotermiske reaktion i at stige over 32°.
 Efter omrøring i 3 timer ved omgivelsernes temperatur omsættes den

overskydende persyre med yderligere 2,0 g 3,4-dimethoxy-1,2,5-thiadiazol og omrørtes i 1 time. Den organiske opløsning ekstraheredes med to 300 ml portioner af en 1% opløsning af NaHCO_3 , vaskedes med 250 ml vand, tørredes og indampedes under reduceret tryk til dannelse af 47,0 g af produktet. Omkrystallisation fra isopropylalkohol gav titelforbindelsen (34,0 g). En yderligere omkrystallisation fra isopropylalkohol gav en analytisk prøve, smp. $135-137^\circ$.

Analyse for $\text{C}_4\text{H}_6\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$:

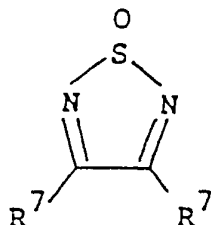
Beregnet: C: 29,63, H: 3,72, N: 17,27, S: 19,77,

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

Patentkrav

1. En forbindelse med den almene formel

5



10 hvori hvert R^7 betegner halogen, (lavere)alkoxy, (lavere)alkylthio
phenoxy eller phenylthio, som kan indeholde 1 eller 2 substituenten
udvalgt blandt halogen, (lavere)alkyl, (lavere)alkoxy og nitro.

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

15

20

25

30