



NORGE

(19) [NO]

STYRET FOR DET
INDUSTRIELLE RETTSVERN

[B] (12) UTLEGNINGSSKRIFT (11) №. 159654

(51) Int. cl. C 07 D 417/04

(21) Patentsøknad nr. 813442

(22) Inngivelsesdag 13.10.81

(24) Løpedag 13.10.81

(62) Avdelt/utskilt fra søknad nr.

(71)(73) Søker/Patenthaver PFIZER INC.,
235 East 42nd Street,
New York, NY 10017, USA.

(86) Internasjonal søknad nr. -

(86) Internasjonal inngivelsesdag -

(85) Videreføringsdag -

(41) Alment tilgjengelig fra 15.04.82

(44) Utlegningsdag 17.10.88

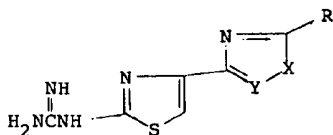
(72) Oppfinner JOHN LAWRENCE LAMATTINA,
Ladyard, New London, CT,
CHRISTOPHER ANDREW LIPINSKI,
Waterford, New London, CT,
USA.

(74) Fullmektig Cand.mag. Johan H. Gørbitz,
Bryn & Aarflot A/S, Oslo.

(30) Prioritet begjært 14.10.80, 20.08.81, US,
nr. 196231, 293574.

(54) Oppfinnelsens benevnelse ANALOGIFREMGANGSMÅTE FOR FREMSTILLING AV TERAPEUTISK
AKTIVE 2-GUANIDIN-4-HETEROARYLTIAZOLDERIVATER.

(57) Sammendrag Nye terapeutisk aktive 2-guanidin-4-heteroaryltiazol-
derivater med formel



eller et farmasøytisk akseptabelt syreaddisjonssalt derav,
der X er NH eller S; Y er CH, C.CH₃ eller N; R er hydrogen,
hydroksymetyl, alkyl med 1 til 6 karbonatomer, -(CH₂)_nAr,
-NH₂, -NHR₁ eller -NHCOR₁, der R₁ er alkyl med 1 til 6 karbon-
atomer eller -(CH₂)_mAr; n er et helt tall fra 2 til 4;
m er null eller et helt tall fra 1 til 4; og Ar er fenyl mono-
substituert med klor, brom, fluor, alkyl med 1 til 3 karbon-
atomer eller alkoksy med 1 til 3 karbonatomer.

De nye forbindelsene har virkning som antisekretoriske
midler og histamin H₂-antagonister, og er nyttige i behandling
av overproduksjon av mavesyre og peptisk ulcer.

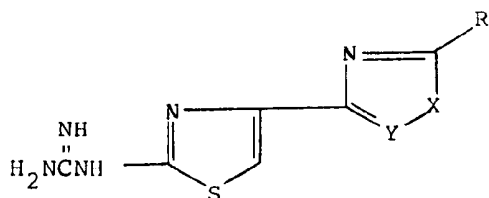
Fremstilling av forbindelsene er beskrevet.

(56) Anførte publikasjoner Europeisk (EP) patent nr. 3640.

Denne oppfinnelsen gjelder fremstilling av nye 2-guanidin-4-heteroaryltiazol-derivater som har virkning som antisekretoriske midler og histamin H_2 -antagonister, og som i samsvar med det er nyttige når det gjelder å forhindre og behandle for stor syreproduksjon i mavesekken og peptisk ulcer.

Kronisk sårdannelse i mavesekken og tolvfingertarmen, tilsammen kjent som peptisk ulcer, er en vanlig lidelse som kan behandles på en rekke forskjellige måter, heri inkludert diett, behandling med medisiner og operasjon, avhengig av tilstandens alvor. Særlig verdifulle terapeutiske midler som brukes til behandling av for stor syreproduksjon i mavesekken og peptisk ulcer, er histamin H_2 -reseptor-antagonistene, som blokkerer virkningen av den fysiologisk aktive forbindelse histamin ved H_2 -reseptorstedene i dyrelegemet, og derved hemmer utskillelse av magesyre.

Denne oppfinnelsen gjelder fremstilling av nye 2-guanidin-4-heteroaryltiazol-derivater som er nyttige histamin H_2 -antagonister og antisekretoriske midler og som derfor er nyttige i behandling av peptisk ulcer og andre tilstander forårsaket eller forverret av for stor surhet i mavesekken. Mer spesifikt har de nye forbindelsene fremstilt ifølge denne oppfinnelsen, formelen



I

eller et farmasøytisk akseptabelt syreaddisjonssalt av denne, der X er S, og Y er CH; eller X er NH og Y er N, CH eller C- CH_3 ; R er hydrogen, hydroksymetyl, alkyl med 1 til 6 karbonatomer, $-NH_2$, $-NHR_1$ eller $-NHCOR_1$, der R_1 er alkyl med 1 til 6 karbonatomer eller $-(CH_2)_m AR$; m er null eller et helt tall fra 1 til 4; og Ar er fenyl, med de forbehold at når X er S,

er R forskjellig fra hydroksymetyl, og når X er NH og Y er N, er m forskjellig fra null.

En gruppe forbindelser av særlig interesse, er de der Y er CH og X er S, det vil si 2-guanidin-4-tiazolyl-tiazol og derivater av denne. Foretrukne forbindelser inkluderer de der R er hydrogen, $-NH_2$, $NHCH_3$ og $NHCOCH_3$.

En videre gruppe forbindelser som omfattes med særlig interesse ved denne oppfinnelsen, er de der Y er CH og X er NH, det vil si 2-guanidin-4-imidazolyl-tiazol og derivater av denne. Foretrukne forbindelser inkluderer de der R er hydrogen, hydroksymetyl, metyl, $-NH_2$; $-NHCH_3$ eller $-NHCOCH_3$, særlig hydrogen, hydroksymetyl, metyl eller $-NH_2$.

En annen gruppe forbindelser fremstilt ifølge denne oppfinnelsen, er de der Y er $C-CH_3$ og X er NH, det vil si 2-guanidin-4-(4-metyl-5-imidazolyl)-tiazol og derivater av denne. Foretrukne forbindelser inkluderer de der R er hydrogen eller metyl.

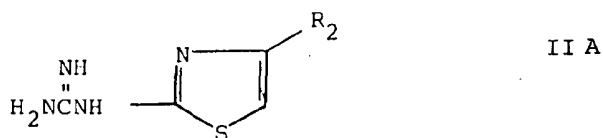
En annen gruppe forbindelser fremstilt ifølge denne oppfinnelsen, er de der Y er N og X er NH, det vil si 2-guanidin-4-triazolyl-tiazol og derivater av denne. Foretrukne forbindelser inkluderer de der R er $-NH_2$ eller metyl.

Man kan fremstille farmasøytiske preparater som inneholder en gastrisk antisekretorisk effektiv mengde av en forbindelse med formel I, eller et farmasøytisk akseptabelt syrcaddisjonssalt av denne, sammen med et farmasøytisk akseptabelt bærestoff eller fortynningsmiddel. Foretrukne farmasøytiske preparater er de som inneholder de foretrukne forbindelser med formel I som beskrevet ovenfor, inkludert de der Y er CH, X er S og R er $-NH_2$; Y er CH, X er NH og R er hydrogen, hydroksymetyl, metyl eller $-NH_2$; og der Y er N, X er NH og R er $-NH_2$ eller metyl.

Overproduksjon av syre i magesekken hos dyr som trenger behandling, kan behandles ved at det administreres en gastrisk, antisekretorisk effektiv mengde av en forbindelse med formel I eller et farmasøytisk akseptabelt

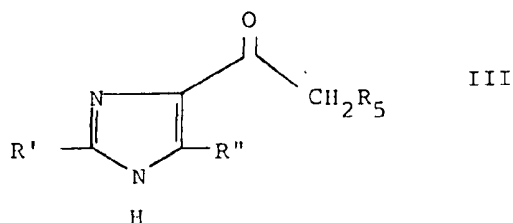
salt av denne til dyret. Foretrukne forbindelser til bruk i denne behandlingsmetode, er de foretrukne forbindelsene med formel I som beskrevet ovenfor.

Det er funnet frem til nye mellomprodukter som er nyttige ved fremstillingen av forbindelsene med formel I. Mere nøyaktig er dette forbindelser med formel



og syreaddisjonssalter av disse, hvor R_2 er $-\text{COCH}(R'')R_3$ eller $-\text{CONHNH}_2$, der R'' er hydrogen eller metyl, R_3 er halogen eller $-\text{NH}_2$.

Videre mellomprodukter som er nyttige ved fremstillingen av forbindelsene med formel I, er de med formel

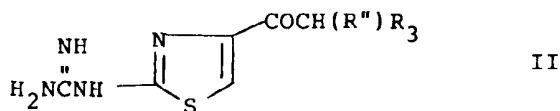


og syreaddisjonssaltene av disse, der R' er hydrogen, hydroksymetyl eller alkyl med 1 til 6 karbonatomer; R'' er hydrogen eller metyl; og R_5 er halogen, fortrinnsvis klor eller brom. Spesielt nevnte intermediater med formel III, er de der R' er hydrogen eller metyl og R_5 er klor eller brom.

Ytterligere mellomprodukter er nye 3-halogen-4-n-alkoksy-3-buten-2-on-forbindelser, der n-alkoksy-gruppen har fra 1 til 4 karbonatomer, fortrinnsvis metoksy eller etoksy, særlig forbindelsene der halogengruppen er klor eller brom, som er nyttige i fremstillingen av intermediatene med formel III.

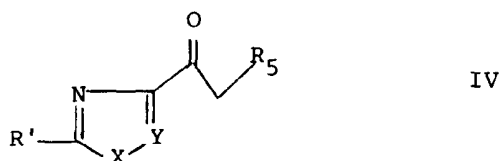
De nye forbindelser med formel I fremstilles ved at

a) når X er NH, Y er CH eller C-CH₃, og R er -NH₂, -NHR₁ eller -NHCOR₁, oppvarmes en forbindelse med formel



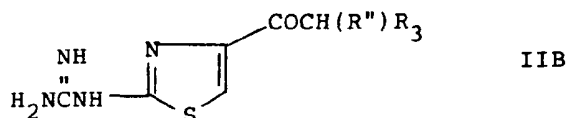
der R'' er hydrogen eller metyl og R₃ er -NH₂, i oppløsning med en forbindelse med formel RCN ved en pH i området 4 til 5; og, om ønsket omsettes en forbindelse med formel I, der R er -NH₂, med et alkyl- eller arylalkylhalogenid og danner den korresponderende forbindelse hvori R er -NHR₁, eller med et karboksylsyrehalogenid eller -anhydrid og danner den korresponderende forbindelse hvori R er -NHCOR₁; eller

b) for fremstilling av en forbindelse med formel I der X er NH; Y er CH eller C-CH₃; R er R' som er hydrogen, hydroksymetyl eller alkyl med fra 1 til 6 karbonatomer, omsettes en forbindelse med formel IV



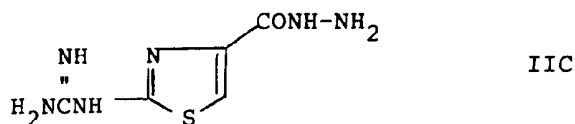
der R₅ er halogen, med N-amidintiourinstoff, eller

c) for fremstilling av en forbindelse med formel I der X er S; Y er CH eller C-CH₃; R er hydrogen, -NH₂, -NHR, eller -NHCOR₁, hvor R₁ er alkyl med fra 1 til 6 karbonatomer, omsettes en forbindelse med formel



der R'' er hydrogen eller metyl og R₃ er halogen, med en forbindelse med formel RC(S)NH₂; og om ønsket omsettes en forbindelse med formel I der R er -NH₂, med et alkyl- eller arylalkyl-halogenid for derved å danne den korresponderende forbindelse hvori R er -NHR₁, eller med et karboksylsyre-halogenid eller -anhydrid for å danne den korresponderende forbindelse der R er -NHCOR₁; eller

d) for fremstilling av en forbindelse med formel I der X er NH; Y er N; R er hydrogen, hydroksymetyl, alkyl med fra 1 til 6 karbonatomer eller -NH₂, omsettes en forbindelse med formel



med en forbindelse med formel RC(NH)OR₆ der R₆ er alkyl med fra 1 til 3 karbonatomer, i nærvær av en base og med oppvarming av det resulterende produkt, og om ønsket omsettes de dannede forbindelser fra a) - d) med farmasøytisk akseptable syrer og danner farmasøytisk akseptable salter.

Mellomprodukter med formel IIB hvor R₃ er halogen, fortrinnsvis klor eller brom, særlig brom, kan fremstilles av 1,4-dihalogen-2,3-butan-dion, helst 1,4-di-brom-2,3-butandion, ved reaksjon med et overskudd av trialkylortoformiat, helst trietylortoformiat, i nærvær av en katalytisk mengde sterk syre, såsom konsentrert svovelsyre, p-toluensulfonsyre og lignende, ved temperaturer fra rundt 0°C til rundt 55°C, fortrinnsvis fra rundt 15°C til rundt 25°C. 1,4-dihalogen-2,2-dialkoksy-3-butanon som produseres, omsettes deretter med N-amidintiourinstoff i et organisk oppløsningsmiddel, såsom tetrahydrofuran, dioksan, eter eller lignende ved en temperatur fra ca. 0°C til ca. 55°C, fortrinnsvis fra ca. 20°C til ca. 50°C, danner 2-guanidin-4-(2-halogen-1,1-dialkoksyetyl)thiazol.

Den sistnevnte forbindelsen varmes i en hydrogenhalogenid-oppløsning, fortrinnsvis hydrogenbromid, ved en temperatur fra ca. 0°C til ca. 50°C, fortrinnsvis fra 20°C til ca. 30°C, og det dannes det ønskede 2-halogen-1-(2-guanidin-4-tiazolyl)etanon, dvs. mellomproduktet med formel II, der R" er hydrogen. På samme måte kan forbindelsene med formel IIB, der R" er metyl, fremstilles ved reaksjon mellom et 1-halogen-2,3-pentandion og N-amidintiourinstoff som tidligere beskrevet, for å danne 1-(2-guanidin-4-tiazolyl)propanon, som deretter får reagere med et halogen i vandig hydrogenhalogenid-oppløsning, fortrinnsvis med brom i vandig hydrogenbromid-syreoppløsning, under dannelse av det ønskede mellomprodukt med formel IIB.

Forbindelsene med formel I, der Y er CH eller C-CH₃ og X er S, fremstilles direkte fra et passende 2-halogen-1-(2-guanidin-4-tiazolyl)alkanom-mellomprodukt med formel II, ved reaksjon med en passende forbindelse med formel RC(S)NH₂. For eksempel vil reaksjon mellom intermediet 2-halogen-1-(2-guanidin-4-tiazolyl)etanon og et tiourinstoff eller et N-R₁-substituert tiourinstoff gi forbindelser med formel I, der Y er CH, X er S og R er NHR₁, mens reaksjon med tioformamid gir forbindelsen med formel I, der Y er CH, X er S og R er hydrogen. Reaksjonen mellom 2-halogen-1-(2-guanidin-4-tiazolyl)alkanon og den passende forbindelse med formel RC(S)NH₂ foregår vanligvis ved en temperatur fra rundt 0°C til rundt 30°C, fortrinnsvis fra ca. 20°C til 30°C, i et inert oppløsningsmiddel såsom dimetylformamid eller et annet polart organisk oppløsningsmiddel.

Alternativt kan forbindelser med formel I, der Y er CH eller C-CH₃, X er S og R er -NHR₁, der R₁ er alkyl eller arylalkyl, fremstilles ved reaksjon mellom de korresponderende forbindelser med formel I, der R er -NH₂, og et alkyl- eller arylalkyl-halogenid i nærvær av en base. På samme måte kan forbindelsene med formel I, der Y er CH eller C-CH₃, X er S og R er -NHCOR₁, fremstilles ved reaksjon mellom den korresponderende forbindelse med formel I der R er -NH₂, og et passende karboksylsyre-halogenid eller anhydrid.

For fremstilling av forbindelser med formel I der Y er CH eller C-CH₃, X er NH og R er -NH₂ eller -NHR₁, reduseres først 2-azid-1-(2-guanidin-4-tiazolyl)etanon til den korresponderende 2-amino-forbindelsen, dvs. det nye mellomproduktet med formel II, der R₃ er -NH₂, for eksempel ved hydrogenering i nærvær av en edelmetall-katalysator, såsom palladium på karbon, eller platinaoksyd, i et vandig, lavere alkylalkohol-oppløsningsmiddel, fortrinnsvis vandig metanol eller etanol, i nærvær av en sterk syre, såsom konsentrert saltsyre, svovelsyre, p-toluen-sulfonsyre eller lignende, ved en temperatur fra rundt 15°C til rundt 50°C, fortrinnsvis fra rundt 20°C til rundt 35°C. 2-amino-1-(2-guanidin-4-tiazolyl)alkanon får deretter reagere med et passende cyanamid med formel H₂NCN eller R₁NHCN, etterfulgt av addisjon av en base såsom et alkalimetallhydroksyd eller -karbonat, fortrinnsvis natrium eller kaliumkarbonat, for å frembringe forbindelser med formel I der Y er CH eller C-CH, X er NH og R er -NH₂ eller -NHR₁, respektivt. De N-substituerte cyanamidene, R₁NHCN, som brukes i denne reaksjonen, kan lett fremstilles ved reaksjon mellom det korresponderende substituerte amin med et cyanhalogenid, såsom cyanbromid eller -klorid. Reaksjon mellom 2-amino-1-(2-guanidin-4-tiazolyl)alkanon og cyanamid eller det passende N-substituerte cyanamid med formel R₁NHCN, utføres vanligvis ved temperaturer fra rundt 15°C, i en vandig oppløsning med pH mellom 4 og 5, fortrinnsvis rundt 4,5.

Alternativt kan forbindelser med formel I, der Y er CH eller C-CH₃, X er NH og R er -NHR₁ der R₁ er alkyl eller arylalkyl, også fremstilles av de korresponderende forbindelser med formel I, der R er -NH₂, ved reaksjon med et alkyl- eller arylalkyl-halogenid i nærvær av en base. Videre kan forbindelsene med formel I, der Y er CH eller C-CH₃, X er NH og R er -NH₂, reagere med et passende karboksylsyre-halogenid eller -anhydrid og danne de tilsvarende forbindelser med formel I, der R er -NHCOR₁.

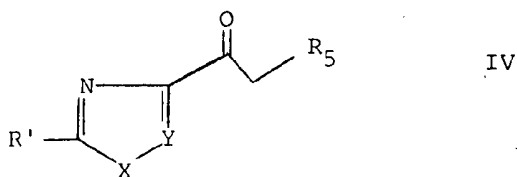
Forbindelsene med formel I, der Y er N og X er NH, kan fremstilles fra 2-guanidin-4-tiazolkarboksylsyrehydrazid, dvs. det nye mellomproduktet med formel IIC. Dette mellomproduktet fremstilles ved reaksjon mellom et alkyl-halogenpyruvat, fortrinnsvis etylbrompyruvat, og N-amidintiourinstoff i et organisk

oppløsningsmiddel, såsom en lavere alkylalkohol med fra 1 til 4 karbonatomer, fortrinnsvis metanol eller etanol, ved en temperatur fra rundt 0°C til rundt 100°C, fortrinnsvis ved tilbakeløpstemperaturen til alkoholen som er oppløsningsmiddel, og dannelse av 2-guanidin-4-tiazol-karboksylysyre-alkylester. Denne siste får deretter reagere med hydrazin oppløst i en lavere alkohol, fortrinnsvis absolutt etanol, ved en temperatur fra rundt 0°C til rundt 100°C, fortrinnsvis ved tilbakeløpstemperaturen til alkoholen som er oppløsningsmiddel, og det dannes det ønskede 2-guanidin-4-tiazol-karboksylysyrehydrazid.

Hydrazid-derivatet som er dannet som beskrevet ovenfor, får reagere med et alkylkarboksamidat med formel $RC(NH)OR_6$, der R_6 er alkyl med fra 1 til 3 karbonatomer, fortrinnsvis metyl eller etyl, eller et syreaddisjonssalt av dette, fortrinnsvis et hydrogenhalogenid såsom hydrogenklorid- eller hydrogenbromid-saltet, og det dannes det korresponderende 2-guanidin-4-tiazol-karboksylysyre-2-karboksaminohydrazid. Reaksjonen utføres i et inert organisk oppløsningsmiddel, fortrinnsvis en lavere alkylalkohol, såsom metanol eller etanol, i nærvær av en base, såsom et alkalimetall-alkoksyd, fortrinnsvis natrium- eller kalium-etoksyd, ved en temperatur fra rundt 10°C til rundt 100°C, fortrinnsvis fra rundt 20°C til 75°C. 2-guanidin-4-karboksylysyre-2-karboksaminohydrazidet blir deretter varmet ved en temperatur fra rundt 75°C til rundt 110°C, fortrinnsvis fra rundt 90°C til 100°C, konsentrert ammoniakk-oppløsning, og det dannes den ønskede forbindelse med formel I, der Y er N og X er NH.

Forbindelsene med formel I, der Y er N, X er NH og R er $-NH_2$, kan reagere med et passende alkyl- eller arylalkylhalogenid i nærvær av en base og danne de tilsvarende forbindelser med formel I, der R er $-NHR_1$ og R_1 er alkyl eller arylalkyl. På samme måte kan slike forbindelser der R er $-NH_2$ overføres til de tilsvarende forbindelser der R er $-NHCOR_1$ ved reaksjon med et passende karboksylysyrehalogenid eller -anhydrid.

En alternativ måte for fremstilling av forbindelsene med formel I, der X er NH, Y er CH eller C-CH₃ og R er hydrogen, C₁₋₆alkyl, er ved reaksjon mellom et mellomprodukt med formel



der R' er hydrogen, hydroksymetyl, eller C₁₋₆alkyl, og R₅ er halogen, og N-amidintiourinstoff i et organisk oppløsningsmiddel såsom tetrahydrofuran, eter, en lavere alkylalkohol såsom metanol eller etanol og lignende, ved en temperatur fra rundt 0°C til rundt 75°C. Denne fremstillingsmåten er av spesiell interesse for fremstilling av forbindelser med formel I, der X er NH og Y er CH eller C-CH₃. Mellomproduktet med formel IV, der X er NH og Y er CH eller C-CH₃, (dvs. forbindelsene med formel III som tidligere beskrevet) kan fremstilles ved halogenering av det korresponderende 2-R'-5-R"-4-acetyl-imidazol, der R" er hydrogen eller metyl, for eksempel ved reaksjon med et halogen i en vandig oppløsning av hydrogenhalogenid, fortrinnsvis med brom i vandig hydrogenbromid-syre.

2-R'-5-R"-4-acetyl-imidazolet som brukes i denne reaksjonen, kan fremstilles ved bestråling av 1-acetyl-2-R'-5-R"-imidazol med ultrafiolett lys. Alternativt kan 2-R'-4-acetyl-imidazoler fremstilles ved reaksjon mellom et 3-halogen-4-n-alkoksy-3-buten-2-on, særlig 3-klor- eller 3-brom-forbindelsene, med et passende R'-substituert amidin med formel R'C(NH₂)NH eller et salt av denne i nærvær av en base såsom trialkylamin, fortrinnsvis trietylamin, i et organisk oppløsningsmiddel som aceton, tetrahydrofuran, dioksan og lignende, ved temperatur fra rundt 0°C til rundt 100°C, fortrinnsvis ved reflukstempertur i tetrahydrofuran.

3-halogen-4-n-alkoksy-3-buten-2-on, som det startes med, kan fremstilles fra kjente 3-halogen-4-hydroksy-3-buten-2-on-forbindelser ved reaksjon med et dialkylsulfat eller diazoalkan i for eksempel vandig tetrahydrofuran eller dioksan, i nærvær av en svak base, såsom et alkalimetallbikarbonat ved en temperatur fra rundt 0°C til rundt 60°C, fortrinnsvis fra 15°C til 30°C. Alternativt kan 3-halogen-4-n-alkoksy-3-buten 2-on fremstilles ved oppvarming av et 3-halogen-4-hydroksy-3-buten-2-on under reflux med en passende n-alkanol, for eksempel i toluen-oppløsning.

Fremstilling av de farmasøytisk akseptable syreaddisjonssalter av de nye forbindelsene med formel I, omfattes også av denne oppfinnelsen. Saltene fremstilles lett ved å la den fri basen komme i kontakt med en passende mineralsyre eller organisk syre, enten i vandig oppløsning eller i et passende organisk oppløsningsmiddel. Det faste salt kan så fåes ved utfelling, eller ved å dampe bort oppløsningsmidlet. De farmasøytisk akseptable syreaddisjonssalter fremstilt ifølge denne oppfinnelsen, inkluderer, men er ikke begrenset til, hydroklorid, sulfatet, bisulfatet, mesylatet, nitratet, fosfatet, acetatet, laktatet, maleatet, fumaratet, citratet, tertratet, succinatet, gluconatet og lignende. Særskilt nevnes hydrokloridet og dihydrokloridet. Om ønsket, kan den fri base av forbindelsene med formel I, dannes ut fra disse syreaddisjonssalter ved å behandle dem med en passende base fulgt av ekstraksjon av den fri base med et egnet organisk oppløsningsmiddel.

Forbindelsene med formel I og de farmasøytisk akseptable syreaddisjonssaltene av disse, har virkning som antisekretoriske midler og stoffer som motvirker histamin H₂, og er ifølge dette av terapeutisk verdi i behandlingen av overproduksjon av mavesyre og peptisk ulcer. Når det gjelder uttrykket "behandling av overproduksjon av mavesyre" her ment å skulle inkludere behandling av peptisk ulcer og andre slike tilstander, forårsaket av eller forverret av utskilling av mavesyre. Forbindelsene kan administreres til en pasient som trenger behandling, på en rekke konvensjonelle administrasjonsmåter, inkludert oral og parenteral.

Virkningen som antisekretoriske midler og midler mot histamin- H_2 , av forbindelsene fremstilt ifølge denne oppfinnelsen, kan bestemmes ved standard farmakologiske tester, noe som inkluderer for eksempel (1) å måle deres evne til å motvirke virkningen av histamin som ikke er blokkert av et antihistamin såsom mepyramin, og (2) måle deres evne til å forhindre utskillelse av mavesyre i mavesekken til "Heidenhain pouch dags" som på forhånd var behandlet med pentagastrin for å stimulere utskillelsen av magesyre.

Denne oppfinnelsen illustreres ved de følgende eksempler. Imidlertid må det forstås at oppfinnelsen ikke er begrenset til de spesifikke detaljer i disse eksemplene. Alle temperaturer er i grader Celsius. Eksemplene 1-3, 8-10, 12, 14, 16, 18-19, 29-30, 33-36, 38-40, 42-44 og 47-49 angår fremstilling av utgangsforbindelser og mellomprodukter.

Eksempel 1 (mellomprodukt)

1,4-Dibrom-2,2-dietoksy-3-butanon

En blanding av 40 g (0,164 mol) 1,4-dibrom-2,3-butandion, 60 ml (0,36M) trietylortoformiat i 2 ml konsentrert svovelsyre ble rørt ved romtemperatur i 14 timer, deretter fortynnet med 600 ml kloroform, og vasket suksessivt med 100 ml porsjoner av vann, 0,5N saltsyre og mettet natriumklorid-oppløsning. Den organiske oppløsningen ble tørret over vannfritt natriumsulfat, filtrert og dampet inn, og det ble igjen en olje. Oljen ble tatt opp i 300 ml heksan og filtrert for å fjerne noe uoppløselig materiale. Heksanfiltratet ble avkjølt i et tørris/acetone-bad, og det resulterende bunnfallet ble samlet ved filtrering og tørret, og det ga 44 g (84%) av 1,4-dibrom-2,2-dietoksy-3-butanon som et hvitt krystallinsk fast stoff, smeltepkt. $40-41,5^{\circ}$; nmr ($CDCl_3$) (δ): 4,50 (2,2H); 3,6-3,2 (m,6H); 1,22 (t,6H).

Eksempel 2 (mellomprodukt)

2-Guanidin-4-(2-brom-1,1-dietoksyetyl) tiazol

En blanding av 25,5 g (80 mmol) 1,4-dibrom-2,2-dietoksy-3-butanon, 11,8 g (100 mmol) N-amidintiourea, og 150 ml tetrahydrofuran ble varmet under reflux i 3 timer. Blandingen ble filtrert for å fjerne noe uoppløselig fast

stoff, og filtratet ble konsentrert. Residuet ble gnidd med 200 ml mettet natriumbikarbonat, deretter ekstrahert fire ganger med totalt 500 ml etylacetat. De samlede etylacetat-ekstrakter ble tørret over natriumsulfat, filtrert og dampet inn, og det ga et fast stoff. Rekrystallisering fra 250 ml acetonitril, etter avfarging med tre-kull, ga 9,7 g (36%) av 2-guanidin-4-(2-brom-1,1-dietoksyetyl)tiazol som et hvitt fast stoff med smeltepkt. 157-158°; beregnet for $C_{10}H_{17}N_4O_2SBr$: C, 35,62; H, 5,08; N, 16,61; Br, 23,69; S, 9,51; funnet: C, 35,60; H, 4,97; N, 16,99; Br 23,75; S, 9,59.

Eksempel 3 (mellomprodukt)

2-Brom-1-(2-guanidin-4-tiazolyl)etanon-hydrobromid

En blanding av 9,5 g (28 mmol) av 2-guanidin-4-(2-brom-1,1-dietoksyetyl)tiazol i 50 ml 48% hydrogenbromid-syre ble rørt ved romtemperatur i 15 timer. Blandingen ble dempet inn til fullstendig tørrhet og ga 10,1 g (100%) av 2-brom-1-(2-guanidino-4-tiazolyl)etanon-hydrobromid med smeltepkt. 247° (dek). Dette materialet kunne overføres til den fri base ved triturering med mettet natriumbikarbonat, røring i 15 minutter, frafiltrering av det faste stoff som ble tørret under vacuum. På denne måten ble 3,0 g av hydrobromid-saltet overført til 1,7 g (88%) av den frie base med smeltepkt. 210° (dek); nmr (DMSO- d_6) (δ): 7,84 (s, 1H); 6,92 (s, 4H); 4,78 (s, 2H).

Eksempel 4

2-Guanidin-4-(2-amino-4-tiazolyl)tiazol-dihydrogenbromid

En oppløsning av 688 mg (2,0 mmol) 2-brom-1-(2-guanidin-4-tiazolyl)etanon-hydrogenbromid og 183 mg tiourå i 5 ml dimetylformamid ble rørt ved romtemperatur. Etter kort tid begynte et fast stoff å felles ut. Etter totalt fire timer, ble det faste stoff samlet opp ved filtrering, vasket med etylacetat og tørret, derved fremkom 595 mg

(74%) 2-guanidin-4-(2-amino-4-tiazolyl)tiazol-dihydrogenbromid som et hvitt pulver med smeltpkt. 320° (dek); massespektrum-opphav 240. Dette stoffet kunne overføres til sin fri base ved triturering med mettet natriumbikarbonat-oppløsning, røring i 15 minutter, frafiltrering av det faste stoff og tørring under vakuum. På denne måten fremkom 2-guanidin-4-(2-amino-4-tiazolyl)-tiazol som et krystallinsk fast stoff med smeltepkt. 274° .
 Beregnet for $C_7H_8N_6S_2$: C, 34,99; H, 3,36; N, 34,97;
 funnet : C, 34,94; H, 3,41; N, 34,80.

Eksempel 5

2-Guanidin-4-(4-tiazolyl)tiazol

En blanding av 1,8 g (5,2 mmol) 2-brom-1-(2-guanidin-2-tiazolyl)etanon-hydrogenbromid, 0,34 g (5,5 mmol) tioformamid og 10 ml dimetylformamid ble rørt ved romtemperatur i 2 timer. Blandingen ble konsentrert og residuet ble gnidd med acetonitril. Bunnfallet som fremkom, ble samlet opp ved filtrering, vasket med acetonitril og tørret, og det ga 1,74 g (85%) av 2-guanidin-4-(4-tiazolyl)tiazol-dihydrogenbromid. Dette ble løst opp i 10 ml vann, og 1 ml mettet natriumbikarbonat-oppløsning ble tilsatt. Det resulterende bunnfallet ble samlet ved filtrering, vasket godt med vann og deretter acetonitril, og så tørret in vacuo og det ga 1,17 g 2-guanidin-4-(4-tiazolyl)tiazol som et hvitt fast stoff med smeltepunkt $220-222^{\circ}$; nmr (DMCO- d_6) (δ): 8,96 (s,1H); 7,96 (s,1H); 7,81 (2,1H); 7,9 (b,4H);
 beregnet for $C_7H_7N_5S_2$: C, 37,32; H, 3,13; N, 31,09;
 funnet : C, 36,94; H, 3,52; N, 29,74.

Eksempel 6

2-Guanidin-4-(2-N-metylamino-4-tiazolyl)tiazol

En blanding av 1,77 g (5,14 mmol) 2-brom-1-(2-guanidin-4-tiazolyl)etanon-hydrobromid, 0,49 g (5,5 mmol)

159654

14

N-metyltiourea og 10 ml dimetylformamid ble rørt ved romtemperatur i 18 timer. Blandingen ble konsentrert og residuet ble gnidd med en liten mengde acetonitril. Det urene faste stoffet ble samlet ved filtrering, deretter løst opp i vann. Den vandige oppløsningen ble gjort basisk med mettet natriumbikarbonat-oppløsning og det resulterende bunnfall ble samlet ved filtrering og fikk tørke. RekrySTALLISERING fra etanol/vann ga 0,70 g (54%) 2-guanidin-4-(2-N-metylamino-4-tiazolyl)tiazol som et hvitt fast stoff med smeltepunkt 267^o; nmr (DMSO-d₆) (δ): 7,44 (q, 1H); 7,0-6,9 (s+s+b, 6H); 2,85 (t, 3H); beregnet for C₈H₁₀N₆S₂: C, 37,77; H, 3,96; N, 33,05; funnet : C, 38,01; H, 4,47; N, 32,84.

Eksempel 7

2-Guanidin-4-(2-N-acetylamino-4-tiazolyl)tiazol

En blanding av 1,77 g (5,14 mmol) av 2-brom-1-(2-guanidin-4-tiazolyl)etanon-hydrogenbromid, 0,65 g (5,5 mmol) N-acetyltiourinstoff og 10 ml dimetylformamid ble rørt ved romtemperatur i 18 timer. Blandingen ble konsentrert og residuet gnidd med acetonitril. Det faste stoff som fremkom ble samlet opp ved filtrering, deretter tilsatt til 50 ml mettet natriumbikarbonat-oppløsning og rørt i 1 time. Det faste stoff ble samlet ved filtrering og fikk tørke. Rekrystallisering fra etanol/vann ga 1,0 g (68%) 2-guanidin-4-(2-N-acetylamino-4-tiazolyl)tiazol som et hvitt fast stoff med smeltepunkt 288^o; nmr (DMSO-d₆) (δ): 7,40 (s, 1H); 7,0-6,9 (b, 5H); 3,2 (b, 1H); 2,22 (s, 3H); beregnet for C₉H₁₀N₆OS₂: C, 38,28; H, 3,57; N, 29,77; funnet : C, 38,12; H, 4,07; N, 29,41.

Eksempel 8 (mellomprodukt)

2-Guanidin-4-tiazolkarboksylsyreetyler

111,2 g (0,94 mol) 2-amidintiourinstoff ble løst

opp i 1 liter etanol under reflux. Til den tilbaketiløpende oppløsningen ble det i løpet av en 10 minutters periode, raskt tilsatt 200 g (1,02 mol) etylbrompyruvat. Etter 2 timers tilbaketiløp ble nok 20 g (0,1 mol) etylbrompyruvat tilsatt og tilbaketiløpet fortsatt i nok 2 timer. Reaksjonsblandingen ble avkjølt til 10° og konsentrert ammoniumhydroksyd ble tilsatt for å heve pH til 10. Et fast stoff ble dannet og ble samlet ved filtrering, vasket to ganger med eter og tørret in vacuo, og det ga 176,4 g (88%) 2-guanidin-4-tiazolkarboksylsyreetyleter med smeltepunkt 229-230° (dek).

Eksempel 9 (mellomprodukt)

2-Guanidin-4-tiazolkarboksylsyrehydrazid

16,7 g (0,0779 mol) 2-guanidin-4-tiazolkarboksylsyreetyleter ble blandet med 25 ml (0,514 mol) hydrazinhydrat i 200 ml absolutt etanol. Oppslemmingen ble varmet opp med tilbaketiløp. Etter 1,5 timers reflux begynte det å dannes et fast stoff i den klare oppløsningen. Etter 2 timers reflux ble reaksjonsopslemmingen avkjølt og det resulterende faste stoff ble samlet opp ved filtrering og vasket med isopropylalkohol og eter, og det ga 12,8 g (82%) 2-guanidin-4-tiazolkarboksylsyrehydrazid med smeltepunkt 247° (dek).

Eksempel 10 (mellomprodukt)

2-Guanidin-4-tiazolkarboksylsyre-2-amidinhydrazidhemsulfat

17,9 g (0,089 mol) 2-guanidin-4-tiazolkarboksylsyrehydrazid ble blandet med 24,9 g 2-metyl-2-tiopseudoureasulfat (0,089 mol) og varmet raskt opp med tilbaketiløp i 125 ml dimetylsulfoksyd. Reaktantene ble oppløst, og innen 5 minutters tilbaketiløp ble det dannet et tungt bunnfall. Refluksa fortsatte i totalt 30 minutter. Reaksjonen ble kjølt ned, og det resulterende tunge bunnfall ble isolert ved filtrering og vasket med en liten porsjon dimetylsulfoksyd

159654

16

etterfulgt av vasking med isopropylalkohol og eter.
Det faste stoff som fremkom ble tørret in vacuo og ga 34,6 g 2-guanidin-4-tiazolkarboksytsyre-2-amidinhydrazid som inneholdt noe innesluttet dimetylsulfoksyd.

Eksempel 11

2-Guanidin-4-(3-amino-5-1,2,4,-triazolyl)tiazol

29,1 g (0,1 mol) 2-guanidin-4-tiazolkarboksytsyre-2-amidinhydrazid-hemisulfat ble varmet opp til koking med 250 ml konsentrert ammoniumhydroksyd. Mer ammoniumhydroksyd ble tilsatt for å erstatte det tapete volum på grunn av tap av ammoniakk. Etter 8 timers oppvarming, ble kokingen fortsatt inntil pH var under 8,0, da fikk blandingen avkjøles. Det resulterende faste stoff ble samlet opp ved filtrering, vasket med en liten porsjon vann, avfarget med trekull, rekrystallisert fra vann, og tørret in vacuo, og det ga 10,8 g (48%) av 2-guanidin-4-(3-amino-5-1,2,4-triazolyl)-tiazol med smeltepkt. 173-5°. nmr (DMSO-D₆) (δ): 7,07 (s, 1H); 6,93 (bred s, 4H); 5,53 (bred s, 2H);
beregnet for C₆H₈N₈S: C, 32,14; H, 3,60; N, 49,97;
funnet : C, 32,13; H, 3,70; N, 50,15.

Eksempel 12 (mellomprodukt)

2-Guanidin-4-tiazol-karboksytsyre-2-acetiminohydrazid

37,1 g (0,3 mol) etylacetimidat-hydroklorid ble løst opp i 200 ml absolutt etanol. En oppløsning av natriumetoksyd (6,9 g (0,3 mol) natrium i 300 ml absolutt etanol) ble tilsatt. Bunnfallet av natriumklorid som ble dannet, ble fjernet ved filtrering, og det ble tilsatt 20,0 g (0,1 mol) 2-guanidin-4-tiazol-karboksytsyrehydrazid til det klare filtratet. Oppslemmingen ble rørt ved 25° i 60 timer, i løpet av den tiden ble stoffet fullstendig oppløst. Den klare, blekt orange oppløsningen ble konsentrert in vacuo til et mykt, fast stoff som ble gnidd med 10:1 etylacetat- etanol, og det ga 24,0 g (88%) urent 2-guanidin-4-tiazol-

karboksylsyre-2-acetiminohydrazid, med et bredt smeltepunkt, 150° til 178° (dek).

Eksempel 13

2-Guanidin-4-(3-metyl-5-1,2,4-triazolyl)tiazol-hemihydrat

23,0 g (0,095 mol) 2-guanidin-4-tiazol-karboksylsyre-2-acetiminohydrazid ble varmet opp til koking med 200 ml konsentrert ammoniumhydroksydoppløsning. Mere ammoniumhydroksyd ble tilsatt for å erstatte volumet som ble tapt på grunn av tap av ammoniakk. Etter 7 timers oppvarming ble kokingen fortsatt inntil pH var under 8,0, og blandingen fikk avkjøles. Det faste stoff som ble dannet, ble samlet opp ved filtrering, vasket med en liten porsjon vann og deretter tørret, (110°/0,1 mm Hg) i 24 timer, og det ga 8,6 g (39%) 2-guanidin-4-(3-metyl-5-1,2,4-triazolyl)tiazol-hemihydrat med smeltepkt. 185° (tap av H₂O), 260° (dek).
 nmr (DMSO-d₆) (δ): 7,22 (s,1H); 6,90 (bred s,4H); 3å50 (bred s, 1H-H₂O); 2,32 (s,3H);
 beregnet for C₇H₉N₇S.1/2 H₂O: C, 36,19; H, 4,34; N, 42,22;
 funnet : C, 36,43; H, 4,29; N, 42,17;

Eksempel 14 (mellomprodukt)

2-Guanidin-4-triazol-karboksylsyre-2-butyriminohydrazid

2,90 g (14,48 mmol) 2-guanidin-4-tiazol-karboksylsyrehydrazid i 50 ml tørr etanol ble slemmet opp med 29,1 mmol etylbutyrimidat (fremstilt av 4,41 g (29,1 mmol etylbutyrimidat-hydroklorid) i 5 dager ved 25°. Oppslemmingen ble filtrert og vasket med etanol og eter og tørret, og det ga 3,071 g (78%) 2-guanidin-4-tiazol-karboksylsyre-2-butyriminohydrazid.

Eksempel 15

2-Guanidin-4-(3-propyl-5-1,2,4-triazolyl)tiazol-hemihydrat

159654

18

2,547 g (9,5 mmol) 2-guanidin-4-tiazol-karboksylysyre-2-butyrinohydrazid ble varmet opp med tilbakeløp i 50 ml vann i 2 timer, Reaksjonsblandingen ble avkjølt, og det faste stoff som ble dannet, ble rekrystallisert fra 150 ml 4:1 vann: etanol-oppløsning, og det ga 1,119 g (47%) 2-guanidin-4-(3-propyl-5-1,2,4-triazolyl)tiazol-hemihydrat med smeltepkt. 268-270^o (dek). nmr (DMSO-d₆) (δ): 13,68 (bred s, 1H); 7,18 (s, 1H); 6,90 (bred s, 4H); 2,64 (t, 2H); 1,70 (m, 2H); 0,90 (t, 3H);
 beregnet for C₉H₁₃N₇S.1/2H₂O: C, 41,52; H, 5,42; N, 37,66;
 funnet : C, 41,81; H, 5,50; N, 38,10.

Eksempel 16 (mellomprodukt)

2-Guanidin-4-tiazol-karboksylysyre-2-propioniminohydrazid

2,90 g (14,48 mmol) 2-guanidin-4-tiazol-karboksylysyre-hydrazid i 50 ml tørr etanol ble slemmet opp med 29,1 mmol etylpropionimidat (fremstilt av 4,0 g (29,1 mmol) etylpropionimidat hydroklorid) i 5 dager ved 25^o. Oppslemmingen ble filtrert og det faste stoff som fremkom, ble tørret i 2 timer ved 60^o in vacuo, og det ga 2,802 g (75%) 2-guanidin-4-tiazol-karboksylysyre-2-propioniminohydrazid.

Eksempel 17

2-Guanidin-4-(3-etyl-5-1,2,4-triazolyl)tiazol

2,726 g (10,7 mmol) 2-guanidin-4-tiazol-karboksylysyre-2-propioniminohydrazid ble varmet opp med tilbakeløp i 50 ml vann i 2 timer. Ved avkjøling ble det felt ut et fast stoff. Dette ble behandlet med 200 ml kokende vann, en liten mengde uoppløselig materiale ble fjernet, og oppløsningen ble avkjølt og det ga et hvitt fast stoff, To nye rekrystalliseringer fra vann ga 1,048 g (41%) 2-guanidin-4-(3-etyl-5-1,2,4-triazolyl)tiazol med smeltepunkt 251-7^o (dek). nmr (DMSO-d₆) (δ): 13,80 (bred s, 1H); 7,27 (s, 1H); 6,95 (bred s, 4H); 2,70 (q, 2H); 1,25 (t, 3H);

beregnet for $C_8H_{11}N_7S$: C, 40,49; H, 4,67; N, 41,32;
funnet : C, 40,61; H, 4,60; N, 40,50.

Eksempel 18 (mellomprodukt)

2-Azido-1-(2-guanidin-4-tiazolyl)etanon

En blanding av 50 g (0,14 mmol) 2-brom-1-(2-guanidin-4-tiazolyl)etanon-hydrobromid, 23,6 g (0,36 mol) natriumazid og 250 ml dimetylformamid ble rørt ved romtemperatur i 1,5 timer. Blandingen ble helt opp i 1,5 liter vann og den vandige oppløsningen ble gjort basisk med fast natriumkarbonat. Bunnfallet som ble dannet, ble filtrert fra, vasket godt med vann og tørret, og derved fremkom 30,6 g (93%) 2-azido-1-(2-guanidin-4-tiazolyl)-etanon som et lys brunt krystallinsk stoff med smeltepkt. 177° (dek). Analytisk rent stoff kan fremstilles ved rekrystallisering fra absolutt etanol:

beregnet for $C_6H_7N_7OS$: C, 32,00; H, 3,13; N, 43,53; s, 14,24;
funnet : C, 32,22; H, 3,43; N, 41,93; s, 13,97.

Eksempel 19

2-Amino-1-(2-guanidin-4-tiazolyl)etanon-dihydrogenklorid

En blanding av 12,0 g (53 mmol) 2-azido-1-(2-guanidino-4-tiazolyl)etanon, 1,0 g 10% palladium på karbon, 100 ml etanol, 50 ml vann og 20 ml konsentrert saltsyre ble hydrogenert ved 3 atm. og romtemperatur i 1 time. På dette tidspunkt ble nok 50 ml vann og 300 ml 10% palladium på karbon tilsatt til blandingen og hydrogeneringen fortsatte ved 3 atm. i nok 0,75 time. Blandingen ble fortynnet med 200 ml vann, filtrert for å fjerne katalysatoren, og filtratet ble konsentrert, og det ga 13,1 g (92%) 2-amino-1-(2-guanidin-4-tiazolyl)etanon-dihydroklorid som et hvitt pulver med smeltepkt. 270° . nmr (DMSO- d_6) (δ): 8,58 (b,4H); 8,44 (s,1H); 4,58 (b,4H).

Eksempel 202-Guanidin-4-(2-amino-4-imidazolyl) tiazol

En blanding av 43 g (0,15 mol) 2-amino-1-(2-guanidin-4-tiazolyl)etanon-dihydroklorid, 12,6 g (0,30 mol) cyanamid og 400 ml vann ble tilsatt 20% natriumhydroksyd-oppløsning dråpevis inntil pH=4,5. Blandingen ble varmet opp ved 50-60° i 16 timer. Blandingen ble avkjølt, gjort basisk med vandig natriumkarbonat-oppløsning og bunnfallet som ble dannet, ble samlet opp ved filtrering, deretter vasket suksessivt med kaldt vann, aceton og eter. Det tørre, faste stoff ble renset ved oppløsning i et minimum av dietylformamid og deretter sakte tilsetning av etylacetat. Til å begynne med ble det felt ut et tjæreaktig materiale, som ble fjernet ved dekantering. Videre tilsetning av etylacetat ga 16 g av et brunlig fast stoff. Dette ble igjen renset ved dimetylformamid-etylacetat-prosedyrer beskrevet ovenfor, og det ga 12 g av et brunlig fast stoff. Rekrystallisering av dette materialet fra metanol/vann, ga analytisk ren tittel-forbindelse som brunlige nåler med smeltepkt. 267° (dek). Beregnet for $C_7H_9N_7S$: C, 37,66; H, 4,06; N, 43,91; S, 14,36; funnet : C, 37,81; H, 4,31; N, 43,76;

Eksempel 212-Guanidin-4-(2-N-metylamino-4-imidazolyl) tiazol-dihydrogenklorid

En blanding av 2,0 g (7,3 mmol) 2-amino-1-(2-guanidin-4-tiazolyl)etanon-dihydroklorid, 0,62 g (11 mmol) N-metylcyanamid og 10 ml vann ble tilsatt 20% natriumhydroksyd-oppløsning dråpevis inntil pH=4,5. Blandingen ble varmet ved 50° i 16 timer. Blandingen ble avkjølt, gjort basisk med vandig natriumkarbonat-oppløsning og bunnfallet som ble dannet ble smeltet opp ved filtrering, deretter vasket suksessivt med kaldt vann, aceton og acetonitril. Det grove faste stoffet ble overført til sitt dihydrogenklorid-salt ved å løse det opp i et minimum av mettet metanol-oppløsning av hydrogen-

klorid og deretter sakte å tilsette eter. Til å begynne med ble det utfelt tjære, og den ble fjernet ved dekantering. Videre tilsetning av eter forårsaket utfelling av et krystallinsk fast stoff som ble filtrert fra og tørret. Rekrystallisering fra metanol/eter ga 190 mg (10%) av den rene tittelforbindelsen med smeltepkt. 280^o; nmr (DMSO-d₆) (δ): (fri base) 6,86 (b,5H); 6,77 (s,1H); 6,45 (s,1H); 5,60 (b,1H); 2,68 (d,3H); beregnet for C₈H₁₁N₇S·2HCl·H₂O: C, 29,27; H, 4,61; N, 29,87; funnet : C, 30,01; N, 4,81; N, 29,78;

Eksempel 22

2-Guanidin-4-(2-N-etyl-amino-4-imidazolyl)tiazol dihydrogen- klorid

En blanding av 4,0 g (15 mmol) 2-amino-1-(2-guanidin-4-tiazolyl)etanon dihydrogenklorid, 1,54 g (22 mmol) N-etylcyanamid og 20 ml vann ble tilsatt 20% natriumhydroksyd-oppløsning dråpevis inntil pH=4,5. Blandingen ble varmet opp til 50^o i 16 timer. Blandingen ble avkjølt, gjort basisk med vandig natriumkarbonat-oppløsning og bunnfallet som fremkom ble samlet opp ved filtrering av vasket suksessivt med kaldt vann og aceton. Det grove faste stoffet ble overført til sitt dihydrogenklorid-salt ved å løse det opp i en minimumsmengde mettet etanol-oppløsning av hydrogenklorid, frafiltrering av uopløselige stoffer og sakte tilsette eter. Bunnfallet som ble dannet ble samlet opp ved filtrering, vasket med eter og tørret. Rekrystallisering fra etanol/eter ga 0,46 g (10%) av tittelforbindelsen med smeltepkt 235^o, nmr (DMSO-d₆) (δ): 8,42 (b,5H); 7,99 (t,1H); 7,87 (s,1H); 7,65 (s,1H); 3,43 (m,2H); 1,19 (t,3H); beregnet for C₉H₁₃N₇S·2HCl·H₂O: C,31,58; H,4,71; N,28,65; funnet : C,31,11; H,5,38; N,27,79,

Eksempel 23

2-Guanidin-4-(2-N-n-propylamino-4-imidazolyl)tiazol-dihydrogenklorid

En blanding av 2,0 g (7,3 mmol) 2-amino-1-(2-guanidin-4-tiazolyl)etanon dihydrogenklorid, 0,92 g (11 mmol) N-n-propylcyanamid og 20 ml vann ble tilsatt 20% natriumhydroksyd-oppløsning dråpevis inntil pH = 4,5. Blandingen ble varmet ved 50° i 16 timer, deretter avkjølt, gjort basisk med vandig natriumkarbonat-oppløsning og filtrert for å fjerne noe uoppløselig materiale. Filtratet ble konsentrert og residuet ble gnidd med 50 ml etanol og filtrert for å fjerne uoppløselig materiale. Konsentrering av filtratet ga et grovt fast stoff som ble overført til sitt dihydrogenklorid-salt ved å løse det opp i mettet etanol-oppløsning av hydrogenklorid, filtrere fra noe uoppløselig materiale og fortynne filtratet med eter. Bunnfallet som ble dannet ble filtrert fra, vasket med eter og tørret. Rekrystallisering fra etanol/eter ga 180 mg (7%) av den rene tittel-forbindelsen med smeltepkt. 227-229°; nmr (DMSO-d₆) (δ): 8,40 (b,6H); 7,86 (s,1H); 7,64 (s,1H); 3,40 (m,2H); 1,62 (m,2H); 0,09 (t,3H);
 beregnet for C₁₀H₁₅N₇S·2HCl·H₂O: C, 33,71; H, 5,38; N, 27,52;
 funnet : C, 33,75; H, 5,03; N, 26,41;

Eksempel 24

2-Guanidin-4-(2-N-i-propylamino-4-imidazolyl)tiazol dihydrogenklorid

En blanding av 2,0 g (7,3 mmol) av 2-amino-1-(2-guanidino-4-tiazolyl)etanon dihydrogenklorid, 0,92 g (11 mmol) N-i-propylcyanamid og 20 ml vann ble tilsatt 20% natriumhydroksydoppløsning dråpevis inntil -H = 4,5. Blandingen ble varmet ved 60° i 16 timer. Nok 0,30 g (3,7 mmol) N-i-propylcyanamid ble tilsatt og blandingen ble varmet ved 110° i 3 timer. Blandingen ble gjort basisk med vandig natriumkarbonat-oppløsning og filtrert for å fjerne noe uoppløselig materiale. Filtratet ble konsentrert og residuet ble gnidd med 50 ml etanol og filtrert for å fjerne noe uorganisk materiale. Konsentrering av filtratet ga et grovt fast stoff som ble overført til sitt dihydrogenklorid-salt ved å løse det opp i mettet etanol-oppløsning av hydrogenklorid,

fracfiltrering av uoppløselig materiale og fortynning av filtratet med eter. Bunnfallet som ble dannet ble filtrert fra, vasket med eter og tørret. Rekrystallisering fra etanol/eter ga 0,34 g (13%) av den rene tittelforbindelse med smeltepkt. 138° ; nmr (DMSO- d_6) (δ): 8,39 (b,6H); 7,82 (s,1H); 7,59 (s,1H); 3,10 (m,1H); 1,05 (d,6H): beregnet for $C_{10}H_{15}N_7S \cdot 2HCl \cdot H_2O$: C, 33,71; H, 5,38; N, 27,52; funnet : C, 33,71; H, 5,97; N, 26,15.

Eksempel 25

2-Guanidin-4-(2-N-n-butylamino-4-imidazolyl)tiazol dihydrogenklorid

En blanding av 2,0 g (7,3 mmol) 2-amino-1-(2-guanidin-4-tiazolyl)etanon-dihydrogenklorid, 1,08 g (11 mmol) N-n-butylcyanamid og 20 ml natriumhydroksyd-oppløsning. Blandingen ble varmet med tilbakesløp i 60 timer, deretter avkjølt, gjort basisk med vandig natriumkarbonat-oppløsning og deretter konsentrert. Det faste residuet ble gnidd med metanol, filtrert for å fjerne det uoppløselige, og filtratet ble konsentrert og det ble tilbake en olje. Oljen ble tatt opp i 20 ml etanolisk hydrogenklorid og igjen filtrert for å fjerne uoppløselig materiale, og filtratet ble fortynnet med eter. Bunnfallet som ble dannet ble samlet opp ved filtrering, vasket med eter og tørret in vacuo og det ga 0,25 g (10%) 2-guanidin-4-(2-N-n-butylamin-4-imidazolyl)tiazol-dihydrogenklorid med smeltepkt. $224-228^{\circ}$; nmr (DMSO- d_6) (δ): 8,40 (b,6H); 7,82 (s,1H); 7,60 (s,1H); 3,40 (m,2H); 1,8-1,3 (m,4H); 0,97 (t,3H).

Eksempel 26

2-Guanidin-4-(2-N-benzylamino-4-imidazolyl)tiazol-dihydrogenklorid

En blanding av 2,0 g (7,3 mmol) 2-amino-1-(2-guanidino-4-tiazolyl)etanon dihydrogenklorid, 1,45 g (11 mmol) N-benzylcyanamid og 20 ml vann ble tilsatt 20 % natriumhydroksyd-

oppløsning dråpevis inntil pH = 4,5. Blandingen ble varmet opp ved 60° i 16 timer. Nye 0,48 g (3,7 mmol) n-benzylcyanamid ble tilsatt og blandingen ble varmet ved 110° i 20 timer. Blandingen ble avkjølt til romtemperatur, deretter gjort basisk med vandig natriumkarbonat. Bunnfallet som ble dannet ble samlet ved filtrering, vasket med vann og fikk tørke. Det faste stoff ble rørt i 60 ml metanol, filtrert for å fjerne uoppløselige stoffer og filtratet ble konsentrert. Residuet ble tatt opp i 40 ml etanolisk hydrogenklorid, filtrert for å fjerne uoppløselige stoffer, og filtratet ble fortynnet med eter. Det resulterende bunnfall ga 1,5 g (51%) av den rene tittelforbindelsen, med smeltepkt. 174°; nmr (DMSO-d₆) (δ): 8,41 (b,6H); 7,94 (s,1H); 7,72 (s,1H); 7,6-7,1 (m,5H); 4,72 (d,2H); beregnet for C₁₄H₁₅N₇S·2HCl·H₂O: C, 41,58; H, 4,74; N, 24,25; funnet : C, 41,97; H, 5,43; N, 23,80;

Eksempel 27

2-Guanidin-4-(2-N-fenetylamino-4-imidazolyl) tiazol dihydrogenklorid

En blanding av 2,0 g (7,3 mmol) 2-amino-1-(2-guanidin-4-tiazolyl)etanon-dihydrogenklorid, 1,61 g (11 mmol) N-fentylcyanamid og 20 ml vann ble tilsatt 20% natriumhydroksydoppløsning dråpevis til pH = 4,5. Blandingen ble varmet opp ved 60° i 16 timer. Nok 0,54 g (3,7 mmol) N-fentylcyanamid ble tilsatt og blandingen ble varmet ved 110° i 20 timer. Blandingen ble avkjølt til romtemperatur, deretter gjort basisk med vandig natriumkarbonat. Bunnfallet som ble dannet, ble samlet ved filtrering, vasket med vann og fikk tørke. Det faste stoffet ble rørt i 60 ml metanol, filtrert for å fjerne noe uoppløselig, og filtratet ble konsentrert. Residuet ble tatt opp i 40 ml etanolisk hydrogenklorid, filtrert for å fjerne noe uoppløselig, og filtratet ble fortynnet med 200 ml eter. Bunnfallet som ble dannet var 0,62 g (20%) av den rene tittelforbindelsen, med smeltepkt. 187°; nmr (DMSO-d₆) (δ): 8,48 (b,6H); 7,94 (s,1H); 7,70 (s,1H); 7,38 (s,5H); 3,72 (m,2H); 2,96 (t,3H);

beregnet for $C_{15}H_{17}N_7S \cdot 2HCl \cdot H_2O$: C, 43,06; H, 5,06; N, 23,44;
 funnet : C, 42,36; H, 5,13; N, 23,30.

Eksempel 28

2-Guanidin-4-(2-N-acetamido-4-imidazolyl)tiazol

En blanding av 1,0 g (4,5 mmol) 2-guanidin-4-(2-amino-4-imidazolyl)tiazol, 0,35 g (4,5 mmol) acetylklorid og 10 ml pyridin ble rørt ved romtemperatur i 2,5 timer. Moderlutten ble dekantert fra et uoppløselig residu og helt i 20 ml vann. Denne vandige oppløsningen ble konsentrert, og det grove, faste residuet ble gnidd med 4 ml vann. Det faste stoff som ble dannet, ble filtrert fra og tørret, og det ga 0,18 g (16%) av tittelforbindelsen med smeltepkt. 151-155°: nmr (DMSO- d_6) (δ): 7,38 (s,1H); 7,2-6,8 (b,6H); 6,76 (s,1H); 1,97 (s,3H). Rekrystallisering fra etanol/eter ga analytisk rent produkt med smeltepkt. 159-160°; beregnet for $C_9H_{11}N_7OS \cdot H_2O$: C, 38,15; H, 4,62; N, 34,60; funnet : C, 38,09; H, 4,21; N, 34,88.

Eksempel 29 (mellomprodukt)

4-Acetylimidazol

En blanding av 6,0 g (54 mmol) 1-acetylimidazol i 60 ml tetrahydrofuran ble fotolysert i en Rayonet reaktor i et kvartskar i 16 timer ved 30°. Blandingen ble konsentrert, og residuet ble kromatografert over 100 g silikagel med 19:1 kloroform/metanol som eluent. Det minst polare produkt ved 2-acetylimidazol, med smeltepkt. 133-135° (0,32 g, 5%). Det mest polare produkt var 1,1 g (19%) 4-acetylimidazol med smeltepkt. 165-158°.

Eksempel 30 (mellomprodukt)

2-Brom-1-(4-imidazolyl)etanon-hydrogenbromid

En oppløsning av 0,50 g (4,5 mmol) 4-acetylimidazol

i 10 ml metanol ble rørt ved romtemperatur og 10 dråper 48% hydrogenbromid ble tilsatt. Etter røring ved romtemperatur i 15 minutter, ble 50 ml absolutt eter tilsatt, og bunnfallet som ble dannet ble filtrert fra og tørret, og det ga 0,54 g av hydrogenbromidsaltet med smeltepkt. 214° (dek). Dette ble løst opp i 10 ml 48% hydrogenbromid, varmet opp til 60° og 0,15 ml (3,0 mmol) brom ble tilsatt. Etter røring ved 60° i en time, ble blandingen konsentrert og residuet ble gnidd med en blanding av isopropanol/eter. Det hvite krystallinske bunnfallet ble filtrert fra, vasket med eter og tørret, og det ga 0,42 g (35%) 2-brom-1-(4-imidazolyl)etanonhydrogenbromid, med smeltepkt. 188° - 192° . nmr (DMSO- d_6) (δ): 9,02 (s,1H); 8,45 (s,1H); 4,84 (s,2H).

Eksempel 31

2-Guanidin-4-(4-imidazolyl)tiazol hydrogenbromid

En blanding av 0,38 g (1,4 mmol) 2-brom-1-(4-imidazolyl)-etanonhydrogenbromid i 10 ml aceton ble varmet inntil den var homogen, deretter ble 0,17 g (1,4 mmol) amidintiourinstoff tilsatt og blandingen ble varmet med tilbakeløp i 0,5 time. Blandingen ble avkjølt og det hvite bunnfallet ble samlet, vasket med eter og tørret, og det ga 0,24 g (60%) 2-guanidin-4-(4-imidazolyl)tiazol hydrogenbromid med smeltepkt, 225° (dek). nmr (DMSO- d_6) (δ): 8,20 (s,1H); 8,0 (b,4H); 7,77 (s,1H); 7,36 (s,1H); massespektrum med stor oppløsning:

beregnet for $C_7H_8N_6S$: 208,0531;

funnet : 208,0517;

beregnet for $C_7H_8N_6S \cdot HBr \cdot H_2O$: C, 27,37; H, 3,60; N, 27,36;

funnet : C, 27,23; H, 3,57; N, 27,64.

Eksempel 32

2-Guanidin-4-(4-imidazolyl)tiazol

En blanding av 42 ml konsentrert svovelsyre og 21 ml vann ble avkjølt til -10° og 1,56 g (22,7 mmol) natrium-

nitrat ble tilsatt. Etter røring ved -5° i ti minutter, ble 8,1 ml (78 mmol) kald 50% hypofosforsyre tilsatt, og røringen fortsatte i nok 10 minutter ved -5° . En oppløsning av 2,5 g (8,4 mmol) 2-guanidin-4-(2-amino-4-imidazolyl)tiazol-dihydrogenklorid i 100 ml vann, ble tilsatt dråpevis i løpet av 0,5 time. Reaksjonsblandingen ble rørt ved 50° i 2 timer, deretter ved romtemperatur i 16 timer. Reaksjonsblandingen ble fortynnet med 500 ml vann, gjort basisk med fast natriumkarbonat og ekstrahert tre ganger med 150 ml porsjoner etylacetat. De samlede etylacetat-ekstrakter ble tørret over natriumsulfat, filtrert, og dampet inn til det var igjen et fast stoff. Dette faste stoffet ble tatt opp i kokende metanol, avfarget med trekull og konsentrert til et lite volum. Det faste stoff som ble dannet ble samlet opp og tørret, og derved fremkom 90 ml (5%) 2-guanidin-4-(4-imidazolyl)tiazol, identisk med materialet i Eksmepele 31 ved tynnskikkekromatografi og massespektrometri med stor oppløsning.

Eksempel 33 (mellomprodukt)

3-Brom-4-metoksy-3-buten-2-on

5,0 g (30 mmol) 3-brom-4-hydroksy-3-buten-2-on ble løst opp i en oppløsning av 100 ml tetrahydrofuran og 10 ml vann. 8,7 ml (90 mmol) dimetylsulfat og 8,3 g (100 mmol) natriumbikarbonat ble tilsatt oppløsningen. Oppslemmingen ble rørt ved 25° i 75 minutter, og oppløsningsmidlet ble fjernet in vacuo. Oljen og det faste stoff som ble dannet, ble rørt over natten i en blanding av 20 ml dietyleter og 150 ml 0,1N natriumbikarbonatoppløsning. Vannfasen ble fraskilt og ekstrahert med 2x50 ml eter, og de samlede eter-ekstrakter ble vasket med mettete natriumklorid-oppløsning, tørret over vannfritt natriumsulfat og konsentrert in vacuo til en gul olje som snart stivnet og ga 3,21 g (59%) 3-brom-4-metoksy-3-buten-2-on med smeltepkt, $53-6^{\circ}$. nmr DMSO- d_6) (δ): 8,22 (s, 1H); 4,03 (s, 3H); 2,37 (s, 3H); beregnet for $C_5H_7BrO_2$: C, 33,55; H, 3,94; Br, 44,64; funnet : C, 33,27; H, 3,85; Br, 43,36.

Eksempel 34 (mellomprodukt)1-(2-metyl-4-imidazolyl)etanon

6,3 g (35 mmol) 3-brom-4-metoksy-3-buten-2-on, 16,7 g acetamidin-hydrogenklorid (175 mmol) og 29,2 ml trietylamin (210 mmol) ble forent i 300 ml tetrahydrofuran og varmet med tilbakeløp i 6 timer. Oppløsningsmidlet ble fjernet in vacuo og det ble igjen et grovt, orange, fast stoff. Dette grove, faste stoff ble løst opp i 200 ml etylacetat og konsentrert til 25 ml ved å koke av oppløsningsmidlet. Avkjøling i is resulterte i utkrystallisering av et gult fast stoff. Dette ble samlet ved filtrering, vasket, først med etylacetat deretter med eter og tørret ved 25° in vacuo, og det ga 9,995 g (23%) 1-(2-metyl-4-imidazolyl)etanon med smeltepkt. 124-7°. nmr (DMSO-d₆) (δ): 4,61 (s, 1H); 1,41 (s, 3H); 1,39 (s, 3H).

Eksempel 35 (mellomprodukt)1-(2-metyl-4-imidazolyl)etanon

5,75 g (46,3 mmol) 1-(2-metyl-1-imidazolyl)-etanon ble løst opp i 600 ml tetrahydrofuran og fotolysert i en kvartskolbe med en kortbølget ultrafiolett lyskilde (2537 nm) i 18 timer. Tetrahydrofuran-oppløsningen ble konsentrert in vacuo til en olje og kromatografert på silikagel med 5% metanol i klorform som eluent, og det ga 2,6 g (45%) 1-(2-metyl-4-imidazolyl)etanon med smeltepkt. 123-5°.

Eksempel 36 (mellomprodukt)1-(2-Metyl-4-imidazolyl)2-brometanon hydrogenbromid

2,40 g (19,3 mmol) 1-(2-metyl-4-imidazolyl)etanon ble løst opp i 30 ml 48% hydrogenbromid. Oppløsningen ble rørt ved 25° og i løpet av en 5 minutters periode ble det tilsatt 3,36 g (21 mmol) brom oppløst i 5 ml 48% hydrogenbromid. Reaksjonsblandingen ble varmet til 70° i 2,5 timer, og

deretter konsentrert in vacuo til en mørk olje. En blanding av isopropylalkohol/eter ble tilsatt, og ved gniding ga oljen et fast stoff. Dette ble samlet ved filtrering og vasket med eter, og det ga 2,8 g (51%) av 1-(2-metyl-4-imidazolyl)-2-brometanon-hydrogenbromid med smeltepkt. 181° (dek); nmr (DMSO-d₆) (δ); 8,71 (s,1H); 4,77 (s,2H); 2,63 (s,3H).

Eksempel 37

2-Guanidin-4-(2-metyl-4-imidazolyl)tiazol

2,8 g (9,86 mmol) 1-(2-metyl-4-imidazolyl)-2-brometanon-hydrogenbromid ble løst opp i 10 ml vann. Mettet natriumbikarbonatoppløsning ble tilsatt til pH 10, og det faste stoff som ble dannet ble samlet ved filtrering og vasket med 15 ml vann. Den tørre fri base ble varmet opp med tilbakeløp i 50 ml aceton. Til den tilbakeløpende klare aceton-oppløsningen ble det tilsatt 1,2 g (9,86 mmol) amidintiourea. Dette løstes umiddelbart opp, og innen et minutt begynte det å dannes et fast stoff. Etter 1 times tilbakeløp, ble oppslemmingen avkjølt, og det faste stoff ble samlet ved filtrering og ble vasket med aceton fulgt av eter, og det ga 2,37 g (79%) av 2-guanidin-4-(2-metyl-4-imidazolyl)tiazol-hydrogenbromid med smeltepkt. 158° (dek); nmr (DMSO-d₆) (δ): 7,71 (s skulder på bred s,1H); 7,56 (bred s4H); 4,32 (s,1H); 2,51 (s,3H); beregnet for C₈H₁₀N₆S.HBr: C, 3169; H, 3,66; N, 27,72; funnet : C, 3146; H, 4,30; N, 27,28.

Eksempel 38 (mellomprodukt)

1-Acetyl-4-metylimidazol

En blanding av 50 g (609 mmol) 4-metylimidazol i 250 ml toluen ble rørt ved romtemperatur under nitrogen og 239 g (304 mmol) acetylklorid ble tilsatt. Blandingen ble rørt ved romtemperatur i 5 timer, filtrert for å fjerne det uoppløselige og filtratet ble konsentrert og ga 19 g (50%) av 1-acetyl-4-metyl-imidazol som en gul olje som

krystalliserer ved å stå. nmr (CDCl_3) (δ): 8,06 (s,1H); 7,17 (s,1H); 2,57 (s,3H); 2,23 (s,3H).

Eksempel 39 (mellomprodukt)

5-Acetyl-4-metylimidazol

En oppløsning av 5,0 g (40,3 mmol) 1-acetyl-4-metylimidazol i 700 ml tørr tetrahydrofuran ble fotolysert i en kvartskolbe med en kortbølget ultrafiolett lyskilde (254 nm) i 24 timer. Tetrahydrofuran-oppløsningen ble konsentrert in vacuo og ga en olje som ble kromatografert på silikagel med 5% metanol i kloroform som eluent, og det ga 1,91 g (38%) 5-acetyl-4-metylimidazol som et hvitt fast stoff med smeltepkt. $140-2^\circ$. nmr ($\text{CDCl}_3/\text{D}_6\text{DMSO}$) (δ): 7,45 (s,1H); 2,52 (s,3H); 2,48 (s,3H).

Eksempel 40 (mellomprodukt)

1-(4-Metyl-5-imidazolyl)-2-brometanon

En oppløsning av 1,57 g (12,6 mmol) 5-acetyl-4-metylimidazol i 15 ml konsentrert hydrogenbromidsyre ble varmet opp til 50° og en oppløsning av 2,01 g (12,6 mmol) brom i 15 ml konsentrert hydrogenbromidsyre ble tilsatt i løpet av 0,75 timer. Blandingen ble rørt ved 50° i 1,25 timer, deretter konsentrert. Residuet ble gnidd med isopropylalkohol, og det hvite faste stoff ble samlet ved filtrering. Dette ga 2,78 g (78%) 1-(4-metyl-5-imidazolyl)2-brometanonhydrogenbromid: nmr (D_6DMSO) (δ): 9,40 (s,1H); 4,87 (s,2H); 2,65 (s,3H);. Dette stoffet ble overført til sin fri base ved røring i 15 minutter i 50 ml mettet natriumbikarbonat-oppløsning, og det ga, etter oppsamling ved filtrering og tørring, 1-(4-metyl-5-imidazolyl)-2-brometanon som et hvitt pulver.

Eksempel 41

2-Guanidin-4-(4-metyl-5-imidazolyl)tiazol hydrogenbormid

En blanding av 1,65 g (8,13 mmol) 1-(4-metyl-5-imidazolyl)-2-brometanon i 165 ml aceton ble varmet opp inntil den ble homogen. 0,96 g (8,13 mmol) amidinotiourinstoff ble tilsatt, og blandingen ble varmet opp med tilbakeløp i 1 time. Blandingen fikk kjøles av til romtemperatur, og bunnfallet som ble dannet ble samlet ved filtrering. Dette faste stoffet utgjorde 0,98 g (40%) av 2-guanidin-4-(4-metyl-5-imidazolyl)tiazol-hydrogenbromid med smeltet pkt. 245^o (dek); nmr (D₆DMSO) (δ): 8,52 (s,1H); 7,67 (b,4H); 7,20 (s,1H); 2,49 (s,3H), Anal beregnet for C₈H₁₀N₆S.HBr: C, 31,69; H, 3,66; N, 27,72; funnet : C, 31,80; H, 3,90; N, 26,90;

Eksempel 42 (mellomprodukt)

1-Acetyl-2,4-dimetylimidazol

En oppløsning av 9,6 g (0,10 M) 2,4-dimetylimidazol i 50 ml kloroform og 50 ml toluen ble rørt ved romtemperatur, og 3,6 ml (0,05M) acetylklorid ble tilsatt via en sprøyte i løpet av 1 minutt. Blandingen ble rørt ved romtemperatur i 2 timer, deretter ble oppløsningen filtrert for å fjerne uoppløselige stoffer, og filtratet ble konsentrert til det var igjen 6,9 g (100 %) av 1-acetyl-2,4-dimetylimidazol som et hvitt krystallinsk fast stoff: nmr (SCS1₃) (δ): 7,00 (s,1H); 2,68 (s,3H); 2,57 (s,3H); 2,21 (s,3H).

Eksempel 43 (mellomprodukt)

5-Axetyl-2,4-dimetylimidazol

En oppløsning av 6,9 g (0,05 M) 1-acetyl-2,4-dimetylimidazol i 700 ml tørr tetrahydrofuran ble fotolysert i en kvartskolbe med en kortbølget ultrafiolett lyskilde (254 nm) i 40 timer. Tetrahydrofuran-oppløsningen ble konsentrert in vacuo og ga en olje som ble kromatografert på silikagel med 5 % metanol i kloroform som eluent, og det ga 2,8 g (41%) 5-acetyl-2,4-dimetylimidazol som et hvitt fast stoff med smeltepkt. 83-87^o. Rekrystallisering fra isopropyl-

159654

32

eter ga analytisk rent stoff med smeltepkt. 87-88°. nmr (CDCl₃) (δ): 2,53 (s,6H); 2,40 (s,3H).

Anal. beregnet for C₇H₁₀N₂O: C, 60,85; H, 7,30; N, 20,27; funnet : C, 60,66; H, 7,26; N, 20,09.

Eksempel 44 (mellomprodukt)

1-(2,4-Dimetyl-5-imidazolyl)-2-brometanon

En oppløsning av 1,0 g (7,24 mmol) 5-acetyl-2,4-dimetyl-imidazol i 15 ml konsentrert hydrogenbromidsyre ble varmet opp til 50° og 1,16 g (7,25 mmol) brom ble tilsatt dråpevis i løpet av 1 minutt. Blandingen ble så varmet ved 50-60° i 1 time. Blandingen ble konsentrert og det faste residuet ble gnidd med 30 ml mettett natriumbikarbonat-oppløsning. Det uoppløselige materialet ble samlet ved filtrering, vasket med vann, og tørret in vacuo og ga 1,12 g (71%) 1-(2,4-dimetyl-5-imidazolyl)-2-brometanon som et hvitt fast stoff med smeltepkt. 128-132°. nmr (D₆DMSO) (δ): 4,40 (s,2H); 2,27 (s,3H); 2,13 (s,3H).

Eksempel 45

2-Guanidin-4-(2,4-dimetyl-5-imidazolyl)tiazol-hydrogenbromidhemihydrat

En oppløsning av 1,0 g (4,6 mmol) 1-(2,4-dimetyl-5-imidazolyl)-2-brometanon i 50 ml aceton ble varmet og 0,55 g (4,6 mmol) amidinotiourinstoff ble tilsatt. Blandingen ble varmet med tilbakeløp i 1 time, og i løpet av den tiden ble det felt ut et hvitt fast stoff. Bunnfallet ble samlet, vasket med aceton og tørret, og det ga 1,12 g (77%) av 2-guanidin-4-(2,4-dimetyl-5-imidazolyl)tiazol-hydrogenbromid-hemihydrat som et hvitt fast stoff med smeltepkt. 273° (dek). nmr (D₆DMSO) (δ): 8,4-7,2 (b,7H); 7,00 (s,1H); 2,50 (s,3H); 2,38 (s,3H).

Anal. beregnet for C₇H₁₂N₆S·Hbr·1/2H₂O: C, 33,14; H, 4,33; N, 25,76; S, 9,83.
funnet : C, 33,47; H, 4,19; N, 25,93; S, 9,91;

Eksempel 462-Guanidin-4-(2-N-fenylamino-4-imidazolyl)tiazol

En blanding av 2,3 g (8,5 mmol) 2-amino-1-(2-guanidin-4-tiazolyl)etanon-dihydrogenklorid, 2,0 g (17 mmol) N-fenylcyanamid og 40 ml vann ble varmet opp til 50° i 19 timer. Den mørke oppløsningen ble filtrert for å fjerne uoppløselige stoffer, og filtratet ble vasket med kloroform. Den vandige filtratet ble gjort basisk med mettet natriumbikarbonat-oppløsning, og bunnfallet som ble dannet ble samlet med filtrering, vasket med vann, eter og deretter acetonitril, og det ga et brunt fast stoff. Dette ble løst opp i etanolisk hydrogenklorid, og eter ble tilsatt og det førte til utfelling av et fast stoff. RekrySTALLISERING fra n-propanol/ acetonitril ga 479 mg 2-guanidin-4-(2-N-fenylamino-4-imidazolyl)tiazol-dihydrogenklorid med smeltepkt. 245-247° (dek). nmr (D₆DMSO) (δ): 8,2-8,0 (b,4H); 7,76 (s,1H); 7,4-7,0 (s+b,5H). Massespektrum med stor oppløsning, beregnet for C₁₃H₁₃N₇S: 299,0953; funnet : 299,0964.

Eksempel 47 (mellomprodukt)3-Brom-4-etoksy-3-buten-2-on

En blanding av 400 ml absolutt etanol og 60 ml toluen ble varmet opp til tilbakesløp og 200 ml acetrop ble fjernet via en "Dean Stark"-felle. Til etanol-toluen-oppløsningen ble det tilsatt 33,0 g (0,2 mol) 3-brom-4-hydroksey-3-buten-2-on, og oppvarming med tilbakesløp fortsatte i 2 timer, og i løpet av den tiden ble tre alikvoter på 20 ml etanol-toluen tatt ut via fellen. Oppløsningen ble konsentrert in vacuo og ga 38,6 g (100% 3-brom-4-etoksey-3-buten-2-on som en lettflytende olje. nmr (DMSO-d₆) (δ): 8,21 (s,1H); 4,23 (q,2H); 2,33 (s,3H); 1,31 (s,3H);

Eksempel 48 (mellomprodukt)2-Hydroksymetyl-4-acetylimidazol

9,7 g (0,05 mol) 3-brom-4-etoksy-3-buten-2-on ble sammen med 5,53 g (0,05 mol) hydroksyacetamidin-hydroklorid slemmet opp i 100 ml aceton. Til denne oppslemmingen ved 25^o, ble det tilsatt 11,5 g (0,1 mol) 1,1,3,3,-tetrametyl-guanidin i løpet av et tidsrom på 5 minutter. Etter røring i 48 timer, ble oppslemmingen filtrert og miderluten ble konsentrert in vacuo til en olje som ble kromatografert på silikagel 60 (E.Merck) med kloroform som eluent, og dette ga 1,48 g (21%) 2-hydroksymetyl-4-acetylimidazol med smeltepkr. 147-148^o. nmr (DMSO-d₆) (δ): 7,73 (s,1H); 5,46 (meget bred s,1H); 4,5 (bred s,2H); 2,4 (s,3H).

Eksempel 49 (mellomprodukt)2-Hydroksymetyl-4-bromacetylimidazol-hydrogenbromid

1,826 g (0,013 mol) 2-hydroksymetyl-4-acetylimidazol ble løst opp i 400 ml 48% hydrogenbromid-syre, og 2,1 g (0,013 mol) brom ble tilsatt. Reaksjonsblandingen ble varmet opp til 80^o i 2 timer, og deretter konsentrert in vacuo til et fast stoff. Dette materialet ble gnidd med isopropyleter og det faste stoff som var dannet ble samlet ved filtrering, ble vasket med eter og tørret, og ga 2,2 g (56%) 2-hydroksymetyl-4-bromacetylimidazol-hydrogenbromid med smeltepkt. 183 og dekomponering. nmr (DMSO-d₆) (δ): 8,8 (s,1H); 4,8 (s'2x2H).

Eksempel 502-Guanidin-4-(2-hydroksymetyl-4-imidazolyl)tiazol hydrogenbromid

1,78 g (0,0059 mol) 2-hydroksymetyl-4-bromacetylimidazol-hydrogenbromid ble løst opp i vann og mett med natriumbi-karbonat-oppløsning ble tilsatt for å bunnfelle den fri base. Dette materiale ble samlet ved filtrering og tørret, blandet med 956 mg (0,0081 mol) amidintiourinstoff i 60 ml aceton og varmet til 70^o. Etter 15 minutters oppvarming

ble det dannet et fast stoff. Reaksjonsblandingen ble avkjølt og stoffet som ble dannet ble samlet ved filtrering og det ga 1,65 g (87%) 2-guanidin-4-(2-hydroksymetyl-4-imidazolyl)-tiazol-hydrogenbromid med smeltepkt. $>310^{\circ}$. En prøve ble overført til den fri base ved å løse det opp i varmt vann og tilsette fast natriumbikarbonat til pH = 10 for å felle ut 2-guanidin-4-(2-hydroksymetyl-4-imidazolyl)-tiazol fri base. Dette stoffet ble tørret over toluen i høyt vakuum og ga et lys brunt, fast stoff med smeltepkt. $208-209^{\circ}$ og dekomponering. nmr (DMSO- d_6) (δ): 7,16 (s,1H); 6,83 (bred s,4H); 6,78 (s,1H); 4,45 (s,2H); 3,46 (meget bred s, 1H). Massespekter med stor oppløsning, beregnet for $C_8H_{10}N_6OS$: 238,0638; funnet : 238,0654.

FORSØK

Den antisekretoriske virkning på magesyren til forbindelsene fremstilt ifølge denne oppfinnelsen, ble bestemt på bevisste "Heidenhaien pouch dogs" som hadde fastet over natten. Pentagastrin (Pentavlon-Ayerst) ble brukt for å stimulere syreutskillelsen ved kontinuerlig infusjon i en overfladisk leggvene, i doser som tidligere var bestemt til å stimulere nær maksimal syreutskillelse fra magesekken. Magesaft ble samlet i 30 minutters intervaller etter starten av pentagastrin-infusjonen og målt til nærmeste 0,1 ml. Ti oppsamlinger ble tatt for hver hund i løpet av et eksperiment. Syrekonsentrasjonen ble bestemt ved titrering av 1,0 ml magsaft til pH 7,4 med 0,1N natriumhydroksyd, med bruk av en Autoburette og en pH-meter med glass-elektrode (Radiometer).

Medikament eller hjelpestoff ble gitt intravenøst 90 minutter etter start av pentagastrin-infusjonen, i en dose av 1 mg/kg. Den antisekretoriske effekt på magesyren ble beregnet ved å sammenligne den laveste syreutskillelsen etter administrering av medikament med den midlere syreutskillelse umiddelbart før medikamentet ble gitt.

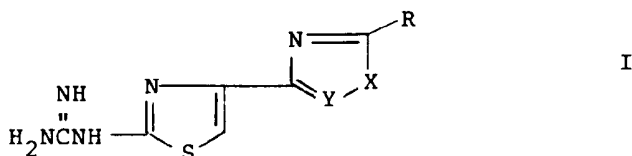
De oppnådde resultater viste at forbindelsene i Eksempelene 4,5,6,7,11,13,15,17,20,21,22,23,24,25,26,27,28, 31,37,41,45 og 50, alle hemmet utskillelsen av magesyre minst 15% ved en dose på 1 mg/kg.

Den histamin- H_2 -antagonistiske aktivitet av forbindelser fremstilt ifølge denne oppfinnelsen ble bestemt på følgende måte:

Marsvin drepes raskt med et slag i hodet, hjertet fjernes og de høyre forkamre dissekeres frie. Forkamrene suspenderes isometrisk i et temperaturkontroller ($32^{0+}-2^0$) vev-bad (10 ml) inneholdende oksygenert (95% O_2 ; 5% CO_2) Krebs-Henseleit-buffer (pH 7,4) og får stabilisere seg i ca. en time, i løpet av den tiden blir vev-badet gjennom skylt flere ganger. individuelle sammentrekninger i forkamrene følges med en kreft-forskyvningstrasduser forbundet med et kardiotakometer og Grass polygrafregistreringsapparat. Etter at en dose-virknings-kurve er oppnådd for histamin, gjennomskylles hvert bad med forkammer mange ganger med ny buffer og forkamrene får igjen oppnå likevekt til grunnverdien. Etter at grunnverdien er oppnådd, tilsettes testforbindelsene i utvalgte, endelige konsentrasjoner og dose-virknings-kurven bestemmes igjen for histamin i nærvær av et motmiddel. Resultatene uttrykkes i dose-forhold, forholdet mellom histaminkonsentrasjonene som skal til for å frembringe halvparten av maksimal stimulans i nærvær og fravær av motmiddel, og den tilsynelatende dissosiasjonskonstant for H_2 -reseptor-antagonistan, pA_2 bestemmes. Resultatene som ble oppnådd, viste at forbindelsene i Eksempel 4,5,6,7, 11,13,15,17,20,21,23,24,25,26,27,28,31,37,45,46 og 50 har pA_2 -verdier høyere enn 5,7.

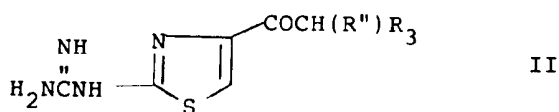
P A T E N T K R A V

Analogifremgangsmåte for fremstilling av terapeutisk aktive forbindelser med formel



eller et farmasøytisk akseptabelt syreaddisjonssalt av denne, der X er S, og Y er CH; eller X er NH og Y er N, CH eller C-CH₃; R er hydrogen, hydroksymetyl, alkyl med 1 til 6 karbonatomer, -NH₂, -NHR₁ eller -NHCOR₁, der R₁ er alkyl med 1 til 6 karbonatomer eller -(CH₂)_mAr; m er null eller et helt tall fra 1 til 4; og Ar er fenyl, med de forbehold at når X er S, er R forskjellig fra hydroksymetyl, og når X er NH og Y er N, er m forskjellig fra null, k a r a k t e r i s e r t v e d a t

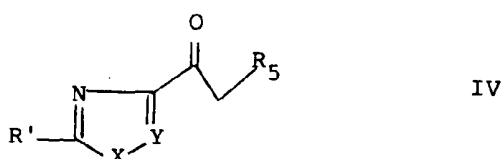
a) når X er NH, Y er CH eller C-CH₃, og R er -NH₂, -NHR₁ eller -NHCOR₁, oppvarmes en forbindelse med formel



der R'' er hydrogen eller metyl og R₃ er -NH₂, i oppløsning med en forbindelse med formel RCN ved en pH i området 4 til 5; og, om ønsket omsettes en forbindelse med formel I, der R er -NH₂, med et alkyl- eller arylalkylhalogenid og danner den korresponderende forbindelse hvori R er -NHR₁, eller

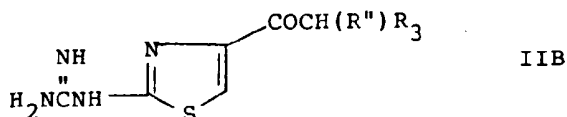
med et karboksylsyrehalogenid eller -anhydrid og danner den korresponderende forbindelse hvori R er -NHCOR_1 ; eller

b) for fremstilling av en forbindelse med formel I der X er NH; Y er CH eller C- CH_3 ; R er R' som er hydrogen, hydroksymetyl eller alkyl med fra 1 til 6 karbonatomer, omsettes en forbindelse med formel IV



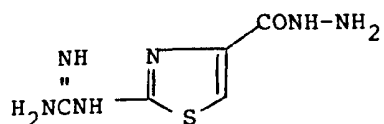
der R_5 er halogen, med N-amidintiourinstoff, eller

c) for fremstilling av en forbindelse med formel I der X er S; Y er CH eller C- CH_3 ; R er hydrogen, -NH_2 , -NHR , eller -NHCOR_1 , hvor R_1 er alkyl med fra 1 til 6 karbonatomer, omsettes en forbindelse med formel



der R'' er hydrogen eller metyl og R_3 er halogen, med en forbindelse med formel RC(S)NH_2 ; og om ønsket omsettes en forbindelse med formel I der R er -NH_2 , med et alkyl- eller arylalkyl-halogenid for derved å danne den korresponderende forbindelse hvori R er -NHR_1 , eller med et karboksylsyrehalogenid eller -anhydrid for å danne den korresponderende forbindelse der R er -NHCOR_1 ; eller

d) for fremstilling av en forbindelse med formel I der X er NH; Y er N; R er hydrogen, hydroksymetyl, alkyl med fra 1 til 6 karbonatomer eller -NH_2 , omsettes en forbindelse med formel



IIC

med en forbindelse med formel $RC(NH)OR_6$ der R_6 er alkyl med fra 1 til 3 karbonatomer, i nærvær av en base og med oppvarming av det resulterende produkt, og om ønsket omsettes de dannede forbindelser fra a) - d) med farmasøytisk akseptable syrer og danner farmasøytisk akseptable salter.