

(19) HU

MAGYAR
NÉPKÖZTÁRSASÁG



ORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATAL

SZABADALMI LEÍRÁS

B

(11) 190 969

Nemzetközi
osztályjelzet:
(51) NSZO,

C 07 D 513/04
A 61 K 31/415

A bejelentés napja: (22) 84. 08. 16.

(21) 3114/84

A bejelentés elsőbbsége:

(33)

DE:

(32)

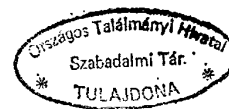
83. 08. 17.

(31)

(P 33 29 621.9)

A közzététel napja: (41) (42) 1985. 08. 28.

Megjelent: (45) 1989. II. 28.



Feltaláló(k): (72)

INGENDOJ Axel, vegyész, Velbert, MEYER Horst, vegyész, Wuppertal, GARTHOFF Bernward, állatorvos, Hilden, DE

Szabadalmaz: (73)

BAYER AG., Leverkusen, DE

(54) ELJÁRÁS AMINOALKIL-IMIDAZO-TIADIAZOL-ALKÉN-KARBONSAV-AMIDOK ÉS EZEKET HATÓANYAGKÉNT TARTALMAZÓ GYÓGYSZERKÉSZÍTMÉNYEK ELŐÁLLÍTÁSÁRA

(57) KIVONAT

A találmány tárgya eljárás az (I) általános képletű aminoalkil-imidazo-tiadiazol-alkén-karbonsav-amidok, sóik és ezeket hatóanyagként tartalmazó gyógyszerkészítmények előállítására. Az (I) általános képletben

R¹ jelentése rövidszénláncú alkilcsoport,

R² jelentése rövidszénláncú alkilcsoport vagy fenilcsoport, vagy

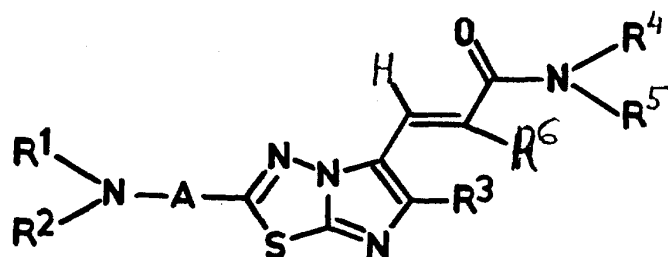
R¹ és R² a nitrogénatommal együtt morfolino- vagy adott esetben rövidszénláncú alkilcsoporttal szubsztituált piperidino-gyűrűt képeznek,

R³ jelentése fenilcsoport,

R⁴ és R⁵ jelentése egymástól függetlenül rövidszénláncú alkilcsoport, vagy a nitrogénatommal együtt morfolino- vagy adott esetben rövidszénláncú alkilcsoporttal vagy alkilrészeiben rövidszénláncú dialkil-amino-alkilcsoporttal szubsztituált piperidino-gyűrűt képeznek,

R⁶ jelentése hidrogénatom vagy cianocsoport.

A jelentése rövidszénláncú alkilénlánc.



(I)

A találmány tárgya eljárás aminoalkil-imidazo-tiadiazol-alkén-karbonsav-amidok, és ezeket hatóanyagként tartalmazó gyógyszerkészítmények, előnyösen antihipertenzívumok, diuretikumok és urikoszurikumok előállítására.

Hasonló hatásspektrumú vegyületeket ismertett a 4 444 770 sz. USA-beli szabadalmi leírás. Ezek hatékonysága azonban nem minden területen kielégítő.

Azt találtuk, hogy az (I) általános képletű amino-alkil-imidazo-tiadiazol-alkén-karbonsav-amidok, a képletben

R^1 jelentése rövidszénláncú alkilcsoport,

R^2 jelentése rövidszénláncú alkilcsoport vagy fenilcsoport, vagy

R^1 és R^2 a nitrogénatommal együtt morfolino- vagy adott esetben rövidszénláncú alkilcsoporttal szubsztituált piperidino-gyűrűt képeznek,

R^3 jelentése fenilcsoport,

R^4 és R^5 jelentése egymástól függetlenül rövidszénláncú alkilcsoport, vagy nitrogénatommal együtt morfolino- vagy adott esetben rövidszénláncú alkilcsoporttal vagy alkilrészeiben rövidszénláncú dialkil-amino-alkilcsoporttal szubsztituált piperidino-gyűrűt képeznek,

R^6 jelentése hidrogénatom vagy cianocsoport,

A jelentése rövidszénláncú alkilénlánc, valamint a különböző enantiomerek sztereoizomer formái, a diasztereomerek, az E/Z-izomerek és ezek gyógyászati alkalmas savaddíciós sói előnyös gyógyászati hatással rendelkeznek.

A fenti szubsztituens-definíciókban a rövidszénláncú alkilcsoport kifejezés 1-4 szénatomos egyenes vagy elágazó szénláncú telített alkilcsoportot, az alkilénlánc kifejezés 1-4 szénatomos alkilénláncot jelent.

A találmány tárgya tehát eljárás az (I) általános képletű aminoalkil-imidazo-tiadiazol-alkén-karbonsav-amidok előállítására, oly módon, hogy

a) egy (II) általános képletű karbonilvegyületet, a képletben A és R^1 - R^3 jelentése a fenti,

egy (III) általános képletű foszfonátvegyülettel reagáltatunk, a képletben,

R^4 - R^6 jelentése a fenti,

R^{14} és R^{15} jelentése adott esetben szubsztituált alkil- vagy aralkilcsoport, erős bázis jelenlétében és inert szerves oldószer jelenlétében, -20°C és $+110^\circ\text{C}$ hőmérséklet között; vagy

b) egy (II) általános képletű karbonilvegyületet egy (V) általános képletű acetamid-származékkal reagáltatunk, a képletben

R^4 - R^6 jelentése a fenti,

savas vagy bázikus katalizátor jelenlétében és adott esetben inert szerves oldószer jelenlétében, 20 - 200°C közötti hőmérsékleten; vagy

c) egy (VI) általános képletű alkén-karbonsavat, a képletben

A, R^6 és R^1 - R^3 jelentése a fenti,

egy (VII) általános képletű aminnal amidálunk, a képletben

R^4 és R^5 jelentése a fenti,

adott esetben a karboxilcsoport aktiválásával megfelelő savkloridon (például tionilkloriddal) keresztül, inert szerves oldószer jelenlétében 20 - 150°C közötti hőmérsékleten; vagy

d) egy (VIII) általános képletű imidazo-tiadiazol-alkén-karbonsav-amidot, a képletben

A és R^3 - R^5 jelentése a fenti,

Hal jelentése klór-, bróm- vagy jódatom,

egy R^1R^2NH általános képletű aminnal reagáltatunk, a képletben

R^1 és R^2 jelentése a fenti,

oldószer jelenlétében, adott esetben szerves vagy szervesen segédbázis jelenlétében, 0 - 150°C közötti hőmérsékleten.

A kiindulási anyagtól függően az (I) általános képletű vegyületek különböző sztereoizomer formákban fordulhatnak elő, amelyek vagy tükörképei egymásnak (enantiomerek) vagy nem tükörképei egymásnak (diasztereomerek). A találmány oltalmi köre kiterjed mind az antipódokra, mind a racémátokra, mind a disztereomer keverékekre. A racémátok és a diasztereomerek a szokásos módon a tiszta sztereoizomerekre szétválaszthatók (E. L. Eliel: Stereochemistry of Carbon Compounds, McGraw Hill 1962).

Az (I) általános képletű vegyületek oldalláncában lévő kettős kötés miatt E/Z-izomeria is fellép. Az egyes izomerek a szokásos módon állíthatók elő, illetve alakíthatók át egymásba. Ismert eljárás-ként említhető például az UV-sugarakkal végzett besugárzás.

A kiindulási anyagként használt (II) általános képletű karbonil-vegyületek újak, de ismert eljárásokkal analóg módon (IX) általános képletű imidazo-tiadiazolokból, a képletben

A és R^1 - R^3 jelentése a fenti,

előállíthatók, ha azokat dimetilformammal reagáltatjuk foszforoxiklorid jelenlétében, 20 - 170°C közötti hőmérsékleten [L. Pentimalli et al.: Boll. Sci. Fac. Chim. Ind. Bologna 23, 181 (1965), CA 63, 17 848e (1965), D. Bower et al.: J. Chem. Soc. 2834 (1955), A. Hetzheim et al.: Chem. Ber. 103, 3333 (1970), H. Beyer et al.: Z. Chem. 2, 152 (1962) és S. Kano: Yagukagu Zasshi 92, 935 (1972)].

A kiindulási anyagként használt (VI) általános képletű alkén-karbonsavak ugyancsak újak. Ezek a vegyületek ismert módszerekkel előállíthatók, melynek során

a) egy (II) általános képletű karbonilvegyületet egy (X) általános képletű foszfonátvegyülettel, a képletben

R^6 , R^{14} és R^{15} jelentése a fenti,

R^{16} jelentése hidrogénatom, trialkil- vagy triaril-szililcsoport vagy azonos az R^{14} jelentésével, erős bázis jelenlétében és inert szerves oldószer jelenlétében alkén-karbonsav-származékká alakítunk, és ezt savval vagy lúggal a szabad savvá szappanosítjuk [W. S. Wadsworth et al.: JACS 83, 1733 (1961)]; vagy

b) egy (II) általános képletű karbonilvegyületet, amelynek képletében

R^1 - R^3 jelentése a fenti, és

egy R^6 - $\text{CH}(\text{COOH})_2$ képletű malonsavval, ahol R^6 jelentése a fenti,

vagy Meldrum-savval reagáltatunk inert szerves oldószer jelenlétében és adott esetben kondenzálószer jelenlétében (G. Jones: Org. Reactions 15, 204 ff).

A kiindulási vegyületként használt (VIII) általános

nos képletű imidazo-tiadiazol-alkén-karbonsav-amidok a megfelelő (XI) általános képletű hidroxil-alkil-imidazo-tiadiazol-alkén-karbonsav-amidból állíthatók elő, megfelelő halogénező szerrel (például 3- vagy 5-értékű foszfor-halogenidekkel, kéntartalmú savak savkloridjaival vagy alifás karbonsavak, előnyösen oxálsav savkloridjaival), dimetilformamid vagy más karbonsav-amid jelenlétében és alkalmas szerves oldószer jelenlétében, -20°C és $+120^{\circ}\text{C}$ közötti hőmérsékleten. A (XI) általános képletű hidroxil-alkil-imidazo-tiadiazol-alkén-karbonsav-amidok a 3 043 158 DE közrebecsátási iratban ismertetett módon állíthatók elő.

A további kiindulási anyagként használt (III) általános képletű foszfonátvegyületek ismertek vagy ismert módszerekkel előállíthatók [I. Shahak et al.: Isr. J. Chem. 7, 585 (1969)].

Az (a) eljárás során erős bázisként alkalmazhatók az alkálidridek, így nátriumhidrid, káliumhidrid, lítiumhidrid; az alkálialkoholátok, így nátriumetilát, káliumetilát, vagy káliummethylát; valamint az alkálifém-alkilok, így metillítium vagy butillítium.

A (b) eljárás során használt (V) általános képletű acetamidészarmazékok ismertek vagy ismert módszerekkel előállíthatók [715 896 (1954) GB szabadalmi leírás, CA 49, 13 290d (1955), 1 142 859 (1960) DE szabadalmi leírás, CA 59, 7377c (1963)].

A (b) eljárást előnyösen savas vagy bázikus katalizátor jelenlétében végezzük. Példaként megnevezhetők a bázikus aminok, így dialkilaminok, piperidin vagy piridin, vagy a szerves savak, előnyösen sósav, vagy kondenzálószer, így karbonsavanhidridek.

A (c) eljárás során használt (VI) általános képletű alkén-karbonsavak újak, azonban a fent ismertetett eljárásokkal az ismert módon előállíthatók. Az aminokkal végzett reakcióhoz a szabad karbonylcsoportot célszerűen aktiváljuk. Ehhez előnyösen a megfelelő savhalogénidde, különösen a megfelelő savkloriddá alakítjuk, halogénező szerek, például tionilklorid, foszfortriklorid vagy foszforpentaklorid segítségével.

A találmány szerinti eljárásoknál hígítószerként a szokásos inert szerves oldószer alkalmazhatók. Előnyösek az éterek, így dietiléter, a glikoléterek, így glikol-dimetil-éter, dioxán, tetrahydrofuran, valamint az alkoholok, így metanol, etanol, propánol, butanol, benzilalkohol, vagy a szulfoxidok, így dimetilszulfoxid, a bázisok, így piridin, kinolin, pikolin, továbbá a szénhidrogének, így benzol, toluol, xilol, valamint a dimetilformamid.

A (VI) általános képletű alkánkarbonsavak előállításánál a megfelelő észter elszappanosításához bázisként előnyösen alkálifémhidroxidokat, így nátriumhidroxidot, káliumhidroxidot vagy alkáliföldfémhidroxidokat, így báriumhidroxidot vagy kalciumhidroxidot használunk.

A (II) általános képletű aldehidek és az $\text{R}^6-\text{CH}(\text{COOH})_2$ általános képletű malonsav reakciója során kondenzálószerként előnyösen alkalmazható a piridin, szubsztituált piridin-származékok, így dialkilamino-piridin, kinolin, izokinolin, a dialkilaminok, így dimetilamin, dibutilamin, a piperidin, piperidin és más nitrogéntartalmú bázisok.

Az (I) általános képletű vegyületek meglepő módon erős biológiai hatással rendelkeznek. Különösen kifejezett diuretikus és szaluretikus hatásuk, így előnyösen alkalmazhatók mint diuretikumok, szaluretikumok és antihipertenzívumok. Egéren, patkányon, illetve kutyán végzett állatkísérletekből adódik, hogy az (I) általános képletű vegyületek orális adagolással már 10 mg/kg dózis alatt is jelentős diuretikus és szaluretikus hatást mutatnak egyidejű jó elviselhetőség mellett. A technika állásának ismeretében ezek az előnyös tulajdonságok nem voltak várhatóak.

Az (I) általános képletű vegyületek meglepő és előnyös tulajdonságai az alábbi tesztekkel mutathatók ki:

A) Antihipertenziós hatás patkányon

A vérnyomásra gyakorolt hatást Goldblatt-féle magasvérnyomású patkányokon vizsgáltuk a Breuninger, H.: Módszerek a vérnyomás vértelen mérésére kisállatoknál [Arzneimittelforsch. 6, 222-225 (1965)] cikk alapján.

B) Diuretikus hatás patkányon

150-250 g súlyú józan him patkányokat (SPF, Wistar, 4-4 pár) kontrollként 10 mg/kg p. o. tilózsuszpenzióval (0,5%), illetve 100 mg/kg p. o. vizsgált hatóanyaggal és 10 ml/kg p. o. tilózsuszpenzióval kezelünk torokszonda segítségével. Az állatokat ketrecbe helyezük és a vizelet- és elektrolitkiválasztást 6 órán keresztül mérjük (Na^+ - és K^+ -meghatározás: lángfotométerrel).

C) Diuretikus hatás kutyán

Józan és éber nőstény Beagle-kutyáknál a hólyagot katéterezzük, és a vizelet- és elektrolitkiválasztást 180 percen keresztül (30 perces frakciók) mérjük. Az állatok eközben tartós intravénás infúzióval elektrolit-oldatot, és a vizsgálat kezdetén orális adagolással 1 ml/kg tilózsuszpenzióban vizsgált hatóanyagot kapnak. A vizeletből analizáljuk a Na^+ -, K^+ - és klórionokat, a bikarbonátot és a pH-t.

D) Diuretikus hatás egéren

20-25 g súlyú józan him SPF-egerek (6×3 állat/ketrec) kontrollként 100 ml/kg tilózsuszpenziót, illetve 100 mg/kg hatóanyagot kapnak orális tilózsuszpenzió formájában. A ketrecben lévő állatokon 2 és 4 órán keresztül vizsgáljuk a vizelet, a Na^+ - és K^+ -ionok, valamint a karbaminsav kiválasztását.

E) Fenolvörös retenciós vizsgálat patkányon

Az urikoszuriás hatás vizsgálatához éber, józan him patkányokon (SPF-Wistar, 180–250 g testsúly) mérjük a hatóanyagok hatását a vér fenolvörösszintjére. Kreppel módszere szerint [Med. exp. 1, 285–289 (1959)] 8-8 állat 75 mg/kg fenilvöröst kapott 5 ml/kg konyhasóoldatban intraperitoneálisan, miután 30 perccel korábban vagy 10 mg/kg tilózsuszpenziót, vagy 100 mg/kg hatóanyagot adagoltunk tilózsuszpenzióban. A retroorbitális vénás plexus punkciójával plazmát nyerünk a fenilvörös adagolása után 30, 60 és 120 perccel, illetve a hatóanyag adagolása után 60, 90 és 150 perccel. A plazmát nátriumhidroxiddal elegyítjük, és az extinkciót 546 nm-nél mérjük fotométeren (Eppendorf).

Potenciális urikoszuriás hatás akkor jelentkezik, ha az extinkciós értékek szignifikánsan nagyobbak a kontroll csoportnál:

A vizsgálatok során az alábbi táblázatban megadott Na⁺ és K⁺ értékeket kaptuk a 3. példa szerinti előállított vegyületnél. Összehasonlító anyagként a 4 444 770 sz. USA-beli szabadalmi leírás 35. példájában ismertetett vegyületet használtuk.

Hatóanyag	Dózis (mg/kg p. o.)	Na ⁺ (μmól/kg)	K ⁺ (μmól/kg)
3. példa szerinti vegyület	100	+ 3628	+ 79
Összehasonlító anyag	100	+ 2414	+ 715

Az új hatóanyagok gyógyszerként felhasználhatók. Orális vagy parenterális adagolásnál fokozzák a víz- és sókiválasztást és így alkalmazhatók ödémás és hipertóniás állapotok kezelésére és toxikus anyagok kihajtására. Ezen kívül felhasználhatók akut veseelégtelenség esetén is. Különösen kiváló urikoszuriás hatásuk.

Az új hatóanyagokat az ismert módon a szokásos készítményekké, így tablettává, kapszulává, drázsévvá, pirulává, granulátummá, sziruppá, emulzióvá, szuszpenzióvá és oldattá alakítjuk, inert vagy nemtoxikus, gyógyászati alalmas hordozó anyagok vagy oldószerek segítségével. A terápia hatással rendelkező vegyület koncentrációja mintegy 0,5–90 súly% a teljes keverékre vonatkoztatva, vagyis ezen belül olyan érték, amely szükséges a megadott dózisszint eléréséhez.

A készítmények előállíthatók például oly módon, hogy a hatóanyagot oldószerezrel és/vagy hordozó anyaggal keverjük el, adott esetben emulgeáló és/vagy diszpergáló szerek alkalmazásával, amikor is abban az esetben, ha hígítószereként vizet alkalmazunk, segédoldószereként adott esetben szerves oldószereket is használhatunk.

Az adagolást a szokásos módon végezzük, előnyösen orálisan vagy parenterálisan.

Parenterális adagoláshoz alkalmas folyékony hordozó anyaggal készített oldatot használunk. Parenterális adagolásnál különösen előnyösnek bizonyult az, ha a hatóanyagot vízben jól oldódó sóvá alakítjuk. Ilyen só alkalmazható orális adagolásnál

is, amelynek segítségével a reszorpció tetszés szerint gyorsítható vagy lassítható.

Általában előnyösnek bizonyult a parenterális adagolásnál mintegy 0,05–100 mg/kg testsúly, előnyösen mintegy 0,1–10 mg/kg testsúly napi dózist, orális adagolásnál mintegy 0,1–500 mg/kg testsúly, előnyösen 0,5–100 mg/kg testsúly napi dózist alkalmazni.

Bizonyos esetekben mégis szükséges lehet az előírttól eltérő mennyiségek alkalmazása, a testsúlytól, az alkalmazott adagolási módtól, a betegtől és gyógyszerekkel szemben mutatott érzékenységtől, valamint az adagolás idejétől és intervallumától függően. Így bizonyos esetekben elegendő lehet kisebb mennyiségek adagolása is, míg más esetekben nagyobb mennyiségek adagolása szükséges. Nagyobb mennyiségek adagolása esetén célszerű ezt a teljes napra elosztva több részletben beadni. Ezek a lehetőségek, mind az emberi gyógyászatban, mind az állatgyógyászatban fennállnak.

A találmányt közelebbről az alábbi példákkal világítjuk meg.

1. példa

2-(diethylamino-metil)-6-fenilimidazo[2,1-b]-1,3,4-tiadiazol, (IX-1) képlet

18,6 g 2-amino-5-(diethylamino-metil)-1,3,4-tiadiazol (0,1 mól) és 19,9 g ω-bróm-acetofenont 70 ml dimetilformamidban 3 órán keresztül 150 °C hőmérsékleten melegítünk. A lehűtött reakcióelegyet 150 ml vízzel elegyítjük és 20%-os nátriumhidroxidoldattal semlegesítjük. A csapadékot leszűrjük. Acetonból történő átkristályosítás után 11,5 g (az elméleti 40,2%-a) cím szerinti terméket kapunk, melynek olvadáspontja 138 °C.

2. példa

2-(diethylamino-metil)-6-fenilimidazo[2,1-b]-1,3,4-tiadiazol-5-karbaldehyd, (II-1) képlet

2,3 ml foszforoxikloridot (0,025 mól) 0–5 °C hőmérsékleten 20 ml dimetilformamidhoz csepegtetünk. Ezután 5,7 g 2-(diethylamino-metil)-6-fenilimidazo[2,1-b]-1,3,4-tiadiazol (0,02 mól) adunk hozzá és 2 órán keresztül 100 °C hőmérsékleten melegítjük. Lehűlés után 50 ml vízzel elegyítjük, 20%-os nátriumhidroxidoldattal semlegesítjük és éterrel extraháljuk. Beszűkítés után a nyersterméket éter/petroléter elegyből átkristályosítjuk. Így 3,0 g (az elméleti 48%-a) cím szerinti terméket kapunk, melynek olvadáspontja 60 °C.

3. példa

β-(2-(diethylamino-metil)-6-fenilimidazo[2,1-b]-1,3,4-tiadiazol-5-il)-E-propenil-piperidin, (I-1) képlet

0,33 g nátriumhidrid (80%-os, 0,011 mól, petroléterrel olajmentesítve) 100 ml vízmentes toluolban felvett oldatához 2,9 g dietil-foszfono-ecetsav-piperididet (0,011 mól) adunk, és a hidrogénfejlődés

befejeződéséig 60 °C hőmérsékleten melegítjük. Szobahőmérsékleten 2,86 g 2-(diethyl-amino-metil)-6-fenil-imidazo[2,1-b]-1,3,4-tiadiazol-5-karbaldehidet adunk hozzá és 1 órán keresztül 50 °C hőmérsékleten kevertetjük. Lehűlés után 10%-os nátriumkarbonátoldattal kétszer kirázzuk, nátriumszulfáton szárítjuk és beszükitjük. A nyerstermékot izopropanolból átkristályosítjuk. Így 2,75 g (az elméleti 65%-a) cím szerinti termékét kapunk, amelynek olvadáspontja 176 °C.

A hidrokloridsó olvadáspontja 210 °C.

4. példa

β -{2-(morfolino-metil)-6-fenil-imidazo[2,1-b]-1,3,4-tiadiazol-5-il}-E-propenoil-morfolid, (I-2) képlet

1 g dimetilformamid 50 ml diklórmétánban felvett oldatához 5–10 °C hőmérsékleten 1,3 g oxalilkloridot csepegtetünk. 30 perc után 3,7 g β -(2-hidroxi-metil-6-fenil-imidazo[2,1-b]-1,3,4-tiadiazol-5-il)-E-propenoil-morfolidot adunk hozzá és 30 percen keresztül visszafolyatás közben forraljuk. Ezután 2 g morfolint adunk hozzá és 1 órán keresztül visszafolyatás közben forraljuk. Ezután vízzel kirázzuk, nátriumszulfáton szárítjuk, beszükitjük és a maradékot kloroform/éter elegyből átkristályosítjuk. Így 2,4 g (az elméleti 55%-a) cím szerinti terméket kapunk, amelynek olvadáspontja 207–209 °C.

Analóg módon állíthatók elő az alábbi (I) általános képletű vegyületek, ahol $R^6 = H$:

Példa-szám	A	R ¹ és R ² önmagában vagy a nitrogénatommal együtt	R ³	R ⁴ és R ⁵ önmagában vagy nitrogénatommal együtt	Kitermelés (%)	Olvadás- pont (°C)	
5.	—CH ₂ —	—C ₂ H ₅	—C ₂ H ₅	C ₆ H ₅	—C ₂ H ₅ —C ₂ H ₅	73	104
6.	—CH ₂ —	—C ₂ H ₅	—C ₂ H ₅	C ₆ H ₅	2-(diethyl-amino-metil)- piperidin	30	124–125
7.	—CH ₂ —	—C ₂ H ₅	—C ₂ H ₅	C ₆ H ₅	2-metil-piperidin	35	138–140
8.	—CH ₂ —	—C ₂ H ₅	—C ₂ H ₅	C ₆ H ₅	morfolin	61	181
9.	—CH ₂ —	—C ₂ H ₅	—C ₂ H ₅	C ₆ H ₅	2-etil-piperidin	50	106–107
10.	—CH ₂ —	—C ₆ H ₅	—CH ₃	C ₆ H ₅	morfolin	41	155
11.	—CH ₂ —	2-etil-piperidin	C ₆ H ₅	morfolin	28	160	
12.	—CH ₂ —	morfolin	C ₆ H ₅	2-etil-piperidin	56	194	
13.	—CH ₂ —	2-etil-piperidin	C ₆ H ₅	2-etil-piperidin	40	117–119	
14.	—CH ₂ —	2-etil-piperidin	C ₆ H ₅	—C ₂ H ₅ —C ₂ H ₅	38	129–130	
15.	—CH ₂ —	morfolin	C ₆ H ₅	—C ₂ H ₅ —C ₂ H ₅	70	173–174	
16.	—CH ₂ —	C ₆ H ₅ —CH ₃	C ₆ H ₅	—C ₂ H ₅ —C ₂ H ₅	23	125	

Analóg módon állíthatók elő az alábbi vegyületek: 55

β -(2-dimethylaminometil-6-fenil[2,1-b]-1,3,4-tiadiazol-5-il)-E-propenoil-piperidid

β -(2-dimethylaminometil-6-fenil[2,1-b]-1,3,4-tiadiazol-5-il)-E-propenoil-morfolid

β -(2-dimethylaminometil-6-fenil[2,1-b]-1,3,4-tiadiazol-5-il)-E-propenoil-2-etil-piperidid

β -(2-dimethylaminometil-6-fenil[2,1-b]-1,3,4-tiadiazol-5-il)-E-propenoil-dietil-amid

β -(2-dimethylaminometil-6-fenil[2,1-b]-1,3,4-tiadiazol-5-il)-E-propenoil-diizopropil-amid. 60

17. példa

3-{2-(diethyl-amino-metil)-6-fenil-imidazo[2,1-b]-1,3,4-tiadiazol-5-il}- α -ciano-propenoil-piperidid,
b) eljárás

19 g 2-(diethyl-amino-metil)-6-fenil-imidazo[2,1-b]-1,3,4-tiadiazol-5-karbaldehidet 90 ml etanolban 1 ml piperidinben 9,2 g N-(ciano-acetil)-piperidinrel 2 órán keresztül visszafolyatás közben forralunk. A reakcióelegyet lehűlés után szűrjük, és a csapadékot etanolból átkristályosítjuk. Így 1,48 g cím szerinti vegyületet kapunk, kitermelés az elméleti 57%-a, olvadáspont: 144 °C.

18. példa

β -(2-(diethyl-amino-metil)-6-fenil-imidazo[2,1-b]-1,3,4-tiadiazol-5-il)-E-propenoil-piperidid,
c) eljárás

3,6 g β -(2-(diethyl-amino-metil)-6-fenil-imidazo[2,1-b]-1,3,4-tiadiazol-5-il)-E-propénsavat 50 ml toluolban és 0,5 ml dimetilformamidban szuszpendálunk. Ehhez 2 ml tionilkloridot csepegtetünk, és a reakcióelegyet 2 órán keresztül visszafolyatás közben forraljuk. Lehűlés után 10 ml piperidint csepegtetünk hozzá, és további 1 órán keresztül visszafolyatás közben forraljuk. Lehűlés után a toluolt leszívátjuk, és a maradékot kloroformban 0,1 n nátriumhidroxidoldattal kirázzuk. A kloroformos fázist szárítjuk és bepároljuk. Így 2 g cím szerinti terméket kapunk, kitermelés az elméleti 47%-a, olvadáspont: 175–176 °C.

Szabadalmi igénypontok

1. Eljárás az (I) általános képletű aminoalkil-imidazo-tiadiazol-alkén-karbonsav-amidok, a képletben

R¹ jelentése rövidszénláncú alkilcsoport,
R² jelentése rövidszénláncú alkilcsoport vagy fenilcsoport, vagy

R¹ és R² a nitrogénatommal együtt morfolino- vagy adott esetben rövidszénláncú alkilcsoporttal szubsztituált piperidino-gyűrűt képeznek, 65

R^3 jelentése fenilcsoport,
 R^4 és R^5 jelentése egymástól függetlenül rövidszénláncú alkilcsoport, vagy a nitrogénatommal együtt morfolino- vagy adott esetben rövidszénláncú alkilcsoporttal vagy alkilrészeiben rövidszénláncú dialkil-amino-alkilcsoporttal szubsztituált piperidino-gyűrűt képeznek,

R^6 jelentése hidrogénatom vagy cianocsoport,
 A jelentése rövidszénláncú alkilénlánc, valamint a különböző enantiomerek sztereoizomer formái, a diasztereomerek, az E/Z-izomerek és ezek gyógyászatiilag alkalmas savaddíciós sói előállítására, *azzal jellemezve*, hogy

a) egy (II) általános képletű karbonilvegyületet, a képletben

A és R^1 – R^3 jelentése a tárgyi körben megadott, egy (III) általános képletű foszfonátvegyülettel reagáltatunk, a képletben

R^4 – R^6 jelentése a tárgyi körben megadott,

R^{14} és R^{15} jelentése adott esetben szubsztituált alkil vagy aralkilcsoport,

erős bázis jelenlétében és inert szerves oldószer jelenlétében $-20\text{ }^\circ\text{C}$ és $+110\text{ }^\circ\text{C}$ hőmérséklet között; vagy

b) egy (II) általános képletű karbonilvegyületet egy (V) általános képletű acetamid-származékkal reagáltatunk, a képletekben

R^1 – R^6 és A jelentése a tárgyi körben megadott, savas vagy bázikus katalizátor jelenlétében és adott esetben inert szerves oldószer jelenlétében, 20 – $200\text{ }^\circ\text{C}$ közötti hőmérsékleten; vagy

c) egy (VI) általános képletű alkén-karbonsavat, a képletben

A, R^6 és R^1 – R^3 jelentése a tárgyi körben megadott,

egy (VII) általános képletű aminnal amidálunk, a képletben

5 R^4 és R^5 jelentése a tárgyi körben megadott, adott esetben a karboxilcsoport aktiválásával a megfelelő savkloridon (például tionilkloriddal) keresztül, inert szerves oldószer jelenlétében, 20 – $150\text{ }^\circ\text{C}$ közötti hőmérsékleten, vagy

10 olyan (II) általános képletű vegyületek előállítására, ahol R^1 – R^5 és A jelentése a tárgyi kör szerinti és R^6 jelentése hidrogénatom,

d) egy (VIII) általános képletű imidazo-tiadiazol-alkén-karbonsav-amidot, a képletben

15 A és R^3 – R^5 jelentése a tárgyi körben megadott, Hal jelentése klór-, bróm- vagy jódatom,

egy R^1R^2NH általános képletű aminnal reagáltatunk, a képletben

20 R^1 és R^2 jelentése a tárgyi körben megadott, oldószer jelenlétében, adott esetben szerves vagy szervetlen segédbázis jelenlétében, 0 – $150\text{ }^\circ\text{C}$ közötti hőmérsékleten.

2. Eljárás gyógyszerkészítmények előállítására, *azzal jellemezve*, hogy valamely 1. igénypont szerint előállított (I) általános képletű aminoalkil-imidazo-tiadiazol-alkén-karbonsav-amidot vagy annak savaddíciós sóját, a képletben R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 és A jelentése az 1. igénypontban megadott jelentésű, gyógyszerészeti célra alkalmas vivőanyaggal és/vagy gyógyszerészeti segédanyaggal keverünk össze, és a keveréket adagolásra alkalmas készítménnyé alakítjuk.

2 oldal rajz

Kiadja az Országos Találmányi Hivatal
 A kiadásért felel: Himer Zoltán osztályvezető
 Szedte a Nyomdaipari Fényszedő Üzem (878345/09)
 89-0137 — Dabasi Nyomda, Budapest — Dabas
 Felelős vezető: Bálint Csaba igazgató

