

- 3 D. Geffken, *Liebigs Ann. Chem.* **1982**, 211.
- 4 H. A. Staab und K. Wendel, *Liebigs Ann. Chem.* **694**, 86 (1966).
- 5 H. Böshagen, *Chem. Ber.* **100**, 954 (1967); E. H. Burk und D. D. Carlos, *J. Heterocycl. Chem.* **7**, 177 (1970).
- 6 J. A. Deyrup, J. C. Gill, T. Le Blanc und H. L. Gingrich, *J. Org. Chem.* **38**, 1645 (1973).
- 7 J. P. Chupp, *J. Heterocycl. Chem.* **11**, 1 (1974); J. P. Chupp und D. J. Dahm, *J. Heterocycl. Chem.* **12**, 393 (1975).
- 8 G. Wood, J. McIntosh und M. H. Miskow, *Canad. J. Chem.* **49**, 1202 (1971).
- 9 K. Ogino, S. Itoh und S. Kozuka, *Mem. Fac. Eng. Osaka City Univ.* **18**, 95 (1977); *C. A.* **90**, 22733b (1979).
- 10 R. C. Bertelson und K. D. Glanz, *J. Org. Chem.* **37**, 2207 (1972).
- 11 J. G. Pritchard und P. C. Lauterbur, *J. Am. Chem. Soc.* **83**, 2105 (1961).
- 12 A. H. Beckett, R. W. Daisley und J. Walker, *Tetrahedron* **24**, 6093 (1968).
- 13 D. Geffken und K. Strothauer, *Z. Naturforsch.* **40** Teil B, 398 (1985).
- 14 G. A. Olah, M. Arvanaghi und G. K. Surya Prakash, *J. Am. Chem. Soc.* **104**, 1628 (1982).
- 15 D. Geffken, *Chem. Ztg.* **106**, 442 (1982); D. Geffken, *Liebigs Ann. Chem.* **1984**, 894.
- 16 Dissertation T. Lauterbach, Braunschweig 1985.
- 17 D. Geffken und K. Strothauer, *Chem. Ztg.* **109**, 192 (1985).
- 18 D. Geffken und K. Strothauer, *Arch. Pharm. (Weinheim)* **319**, 577 (1986).

[Ph 163]

Arch. Pharm. (Weinheim) **319**, 1091–1098 (1986)

H₂-Antihistaminika, 32. Mitt.¹⁾

Synthese und H₂-antagonistische Wirkung von N-[3-(3-Piperidino-methyl-phenoxy)propyl]-1.3.4-oxadiazol-2-aminen

Irene Krämer⁺ und Walter Schunack*

⁺ Institut für Pharmazie der Johannes Gutenberg-Universität, Saarstraße 21, D-6500 Mainz und
Institut für Pharmazie der Freien Universität Berlin, Königin-Luise-Straße 2+4, D-1000 Berlin 33

Eingegangen am 26. November 1985

Es wird über die Synthese und H₂-antagonistische Wirksamkeit von N-[3-(3-Piperidinomethyl-phenoxy)-propyl]-1.3.4-oxadiazol-2-amin und dessen 5-substituierte Derivate berichtet.

0365-6233/86/1212-1091 \$ 02.50/0

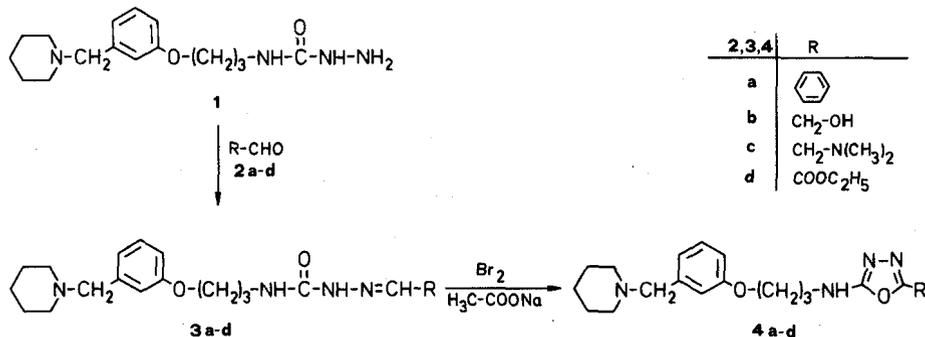
© VCH Verlagsgesellschaft mbH, D-6940 Weinheim, 1986

H₂-Antihistaminics, XXXII: Synthesis and H₂-Antagonistic Activity of N-[3-(3-(Piperidinomethyl)phenoxy)propyl]-1.3.4-oxadiazol-2-amines

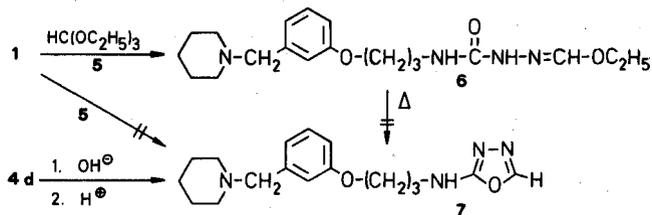
The synthesis and H₂-antagonistic activity of N-[3-(3-(piperidinomethyl)phenoxy)propyl]-1.3.4-oxadiazol-2-amine and its 5-substituted derivatives are reported.

Die Auffindung des zum H₂-Rezeptor hochaffinen Piperidinomethylphenoxypropyl-Strukturelementes²⁾ hat die Entwicklung auf dem Gebiet der H₂-Antagonisten in neuerer Zeit nachhaltig beeinflusst. Während in der Imidazolreihe nur wenige planare, zur H-Bindung befähigte Strukturen, wie der Cyanoguanidin- und der Aminopyrimidinonrest als sog. „polare Gruppe“ bzw. „Harnstoffäquivalent“ ohne Wirkverlust in das Molekül eingebaut werden können, führt die Verknüpfung der Piperidinomethylphenoxypropylseitenkette mit sehr verschiedenartigen polaren Gruppen zu potenten H₂-Blockern. Die Variationsbreite des Harnstoffäquivalentes umfaßt sowohl zyklische Strukturen, die ein ringintegriertes Bisamidinsystemrepräsentieren, wie Aminotriazole²⁾, Thiadiazol(oxid)diamine³⁾ und 4.6-Diaminopyrimidine⁴⁾, als auch Quadratsäureamide⁵⁾ und 3-Aminobenzisothiazoldioxide⁶⁾. Auch einfache, offenkettige Carbonsäureamide wie Aceroxatidin⁷⁾ und SR 58042⁸⁾ weisen H₂-antagonistische Aktivität auf. Durch Verknüpfung des Piperidinomethylphenoxypropylrestes mit dem 1.2.4-Oxadiazol-3.5-diamin-System⁹⁾, insbesondere jedoch durch Verknüpfung mit dem strukturisomeren 1.3.4-Oxadiazol-2.5-diamin-Baustein¹⁰⁾ als Harnstoffäquivalent mit semizyklischer Bisamidinstruktur konnten wir Verbindungen mit ausgeprägter H₂-antagonistischer Wirksamkeit erhalten. In der vorliegenden Arbeit sollte untersucht werden, ob die Diaminstruktur in der 1.3.4-Oxadiazolreihe als essentielle Strukturvoraussetzung für hohe H₂-antagonistische Wirkung zu gelten hat. Daher wurden N-Piperidinomethylphenoxypropyl-1.3.4-oxadiazol-2-amine mit verschiedenartigen Substituenten an C-5 dargestellt und auf H₂-antagonistische Aktivität untersucht.

Das als zentrale Synthone dienende Semicarbazid **1** wurde mit den Aldehyden **2a-d** in guter Ausbeute zu den entsprechenden Semicarbazonen **3a-d** kondensiert. Lediglich die Synthese von **3d** verlief nur mit mäßiger Ausbeute, die auch durch Verwendung von frisch destilliertem Glyoxylsäureester nicht gesteigert werden konnte. Die Semicarbazone **3a-d** wurden nach Gibson¹¹⁾ mit Brom/Natriumacetat in Eisessig zu den entsprechenden 5-substituierten 1.3.4-Oxadiazol-2-aminen **4a-d** cyclisiert. Dabei wird das primär gebildete Semicarbazonbromid in Gegenwart von Natriumacetat zu einem sehr reaktiven Nitrilimin dehydrobromiert, welches durch 1.5-dipolare Cycloaddition in das 1.3.4-Oxadiazol übergeht. Der Ringschluß erfolgt bei Raumtemperatur spontan, so daß die Semicarbazonbromide, die Werber et al.¹²⁾ isolierten und durch Wärmeeinwirkung cyclisierten, nicht erfaßt werden konnten.



Die Darstellung des 5-unsubstituierten Oxadiazols **7** wurde zunächst nach *Ainsworth*¹³ durch Kondensation von **1** mit überschüssigem Orthoameisensäuretriethylester (**5**) versucht. Nach zweistündigem Erhitzen unter Rückfluß wurde **6** isoliert, das als Ethoxymethylsemicarbazon identifiziert werden konnte und auch von *Ainsworth* als Zwischenstufe formuliert wird. Jedoch war **7** weder durch Verlängerung der Reaktionszeit (72stdg. Erhitzen in Orthoameisensäureester), noch durch Thermolyse von **6** erhältlich. Mehrtägiges Kochen von **6** in Dibutylether sowie trockenes Erhitzen führten zu zahlreichen nicht näher untersuchten Zersetzungsprodukten. **7** konnte jedoch durch Hydrolyse des Esters **4d** dargestellt werden, da die resultierende freie Säure instabil ist und schon bei leichtem Erwärmen decarboxyliert.



Die ¹H-NMR-Spektren enthalten die für den Piperidinomethylphenoxypropylrest charakteristischen Signale¹⁴). Bei den Semicarbazonen **3a–d**, **6** tritt das Signal der seitenkettenträgenden Aminogruppe konstant bei etwa $\delta = 6.5$ ppm auf, während das Singulett der Hydrazon-NH-Gruppe je nach Substituent zwischen $\delta = 7.74$ und 10.04 ppm erscheint. Nach Ringschlußreaktion findet man das Triplett der Aminogruppe (Messung in DMSO-d₆) um durchschnittlich 1 ppm tieffeldverschoben¹⁰).

Die IR-Spektren der Verbindungen **4a–d** belegen die Aminooxadiazolstruktur. Eine mäßig starke Bande zwischen 3240 und 3270 cm⁻¹ kann der NH-Valenzschwingung zugeordnet werden, eine starke Bande bei 1640 cm⁻¹ ist der ν C=N-Schwingung des Oxadiazolrings zugehörig. Die C–O–C Absorption bei 1040 – 1070 cm⁻¹ ist ebenso lagetypisch wie die Gerüstschwingung bei 970 cm⁻¹.

Die massenspektrometrischen Untersuchungen bestätigen ebenfalls die Aminooxadiazolstruktur. Die Fragmentierung von **4a** entspricht dem ms Zerfall von 2-Amino-5-phenyl-1,3,4-oxadiazol^{15, 16}). Durch Spaltung der Bindungen O–C⁻² und C⁻⁵–N⁻⁴ entsteht das Benzoylion m/e 105 und aus diesem durch CO-Verlust das Ion m/e 77, das den Basispeak bildet. Bedingt durch die Tautomeriefähigkeit des Aminooxadiazolsystems ist die Isocyanatstruktur vorgegeben, aus der durch Spaltung zwischen O–C⁻⁵ und C⁻²–N⁻³ die Fragmentionen m/e 274 und m/e 118 resultieren. Letzteres zerfällt unter HCN-Abspaltung zu dem Radikalkation m/e 91¹⁵) (C₆H₅N⁺). Die Isocyanatstruktur des Bruchstücks m/e 274 wird durch den Peak m/e 56 (CH₂=N=C=O⁺) bestätigt. Zudem findet man strukturspezifische Fragmente der Piperidinomethylphenoxypropylseitenkette. Durch benzyliche Spaltung wird das Ion m/e 84 gebildet, durch α -Spaltung entstehen die Fragmentionen m/e 98 (C₅H₁₀N=CH₂⁺) und m/e 204 (C₅H₁₀N–CH₂–C₆H₄–O=CH₂⁺). Als Produkte der Phenyletherspaltung können die Ionen m/e 190, m/e 191 (C₅H₁₀N–CH₂–C₆H₄–OH⁺) und m/e 107 (C₇H₆OH⁺) angesehen werden, wobei letzteres durch zusätzliche vor- bzw. nachgeschaltete benzyliche Spaltung entsteht. Weitere untypische Ringspaltungen werden durch die Signale bei m/e 272 und m/e 273 angezeigt, für die man eine Carbodiimid- bzw. Cyanamidstruktur mit Piperidinomethylphenoxypropylseitenkette annehmen kann. Die charakteristischen Fragmentierungsprodukte der Aminomethylarylkomponente findet man auch in den Spektren der Verbindungen **4b–d** und **7**, wobei m/e 84 auch den Basispeak bilden kann (**4c**, **7**). Durch *McLafferty*-Umlagerung im Piperidinomethylphenylrest entstehen die Fragmentionen m/e 83 bzw. $M^{\ddagger}-83$ (**4c**, **d**, **7**). Die Ringspaltungsreaktion O–C⁻⁵, C⁻²–N⁻³ unter Bildung eines Isocyanatfragmentes verläuft bei **4b–d**, **7** glei-

chermaßen wie bei **4a**, so daß das Fragmention m/e 56 bei allen Verbindungen gefunden wird. Im Unterschied zu **4a** wird bei **4b-d** der C⁻⁵-Substituent durch α -Spaltung eliminiert. Typische Peaks, die durch Ringspaltung des unsubstituierten Oxadiazols sowie bei **7** gebildet werden, sind m/e 41, 42 und 43. Aus der Abspaltung des C⁻⁵-Substituenten resultiert bei **4b** das Fragmention m/e 232 (346-31-83), das den Basispeak bildet. Charakteristische Fragmentionen, die dem C-5-Substituenten zugeordnet werden können, sind bei **4c** m/e 58 ($\text{CH}_2=\text{N}(\text{CH}_3)_2^+$) und bei **4d** m/e 73 ($\text{COOC}_2\text{H}_5^+$), m/e 58 (COOCH_2^+) sowie m/e 45 (OC_2H_5^+).

Pharmakologie

Tab. 1: Parameter der am Atrium des Meerschweinchens untersuchten Verbindungen

Substanz	$-\log \frac{K_b}{\bar{x} \pm s}$	Rel. Akt.	n	Substanz	$-\log \frac{K_b}{\bar{x} \pm s}$	Rel. Akt.	n
Cimetidin	6.4	1		4b	7.76 ± 0.10	23	9
3a	7.21 ± 0.19	6	6	4c	6.80 ± 0.14	3	6
3c	6.66 ± 0.10	2	5	4d	7.16 ± 0.22	6	8
3d	7.29 ± 0.15	8	7	6	6.94 ± 0.18	3	5
4a	7.21 ± 0.21	6	9	7	7.83 ± 0.18	27	9

($\bar{x} \pm s$ = Mittelwert \pm Standardabweichung; Rel. Akt. = Relative H₂-antagonistische Aktivität bez. auf Cimetidin = 1; n = Anzahl der Untersuchungen).

Die H₂-antagonistische Aktivität der dargestellten Verbindungen wurde am isolierten, spontan schlagenden Vorhof des Meerschweinchens, nach der in¹⁷⁾ beschriebenen Methode im Vergleich zu Cimetidin bestimmt. Die Ergebnisse sind in Tab. 1 zusammengefaßt.

Alle untersuchten Verbindungen übertreffen in ihrer H₂-antihistaminischen Aktivität Cimetidin. Eine Gegenüberstellung der gleichartig substituierten Semicarbazone und Oxadiazolamine zeigt, daß sich beide Strukturelemente gleichermaßen als Harnstoffäquivalente eignen, denn zwischen entsprechenden Verbindungen mit Semicarbazon- und Oxadiazolaminstruktur findet man keine signifikanten Wirkungsunterschiede. Vergleicht man die Wirksamkeit der Semicarbazone **3a, c, d, 6** mit der des Semicarbazids **1** ($-\log K_b$ 7.28¹⁸⁾), so ergibt sich, daß die Funktionalisierung der Semicarbazidstruktur keine Aktivitätssteigerung bewirkt. Die Einführung des Ethoxymethylenrestes und insbesondere der Dimethylaminomethylgruppe führt sogar zu einer Wirkungsabnahme. Da das Harnstoffäquivalent allenfalls schwach basische Eigenschaften besitzen soll, könnte der Wirkungsabfall bei **3c** und **4c** durch die zusätzliche basische Funktion verursacht sein. Unter den substituierten Oxadiazolaminen besitzt insbesondere die zu Loxitidin¹⁹⁾ analoge Verbindung **4b** ausgeprägte H₂-antagonistische Aktivität vom kompetitiv/nicht kompetitiven Typ. Während eine Badkonzentration von $1 \cdot 10^{-7}$ mol/l zu paralleler Rechtsverschiebung der Dosiswirkungskurve ohne Depression des Wirkungsmaximums führte, waren die Maxima der Antagonistenkurven bei Konzentrationen $\geq 1 \cdot 10^{-6}$ mol/l wie auch bei **4a, 7** deutlich erniedrigt.

Die hohe H₂-antagonistische Aktivität von **4b** wurde durch die starke antisekretorische Wirkung am Rattenmagen bestätigt: bei einer i. v. Gabe von 0.2 $\mu\text{mol/kg}$ wurde

die histaminstimulierte Säuresekretion zu 68 % gehemmt. Das phenylsubstituierte **4a** hemmt bei i. v. Gabe von 0.05 µmol/kg die Säuresekretion zu 21 % und ist damit am Rattenmagen besser wirksam als das gleichartig substituierte Oxadiazoldiamin¹⁰. Am Vorhof ist **4a** nur wenig schwächer wirksam als die entsprechende Verbindung mit Diaminstruktur.

Aus den Ergebnissen der pharmakologischen Prüfung kann gefolgert werden, daß hohe H₂-antagonistische Aktivität in der 1.3.4-Oxadiazolreihe nicht unbedingt an das Vorhandensein eines Bisamidinsystems geknüpft ist. Da das C⁻⁵ unsubstituierte **7** die wirksamste der untersuchten Verbindungen ist, scheint die Mehrzahl der Substituenten für eine hohe H₂-antagonistische Aktivität wenig geeignet zu sein.

Wir danken Herrn Privatdozent Dr. I. Szelenyi, Nürnberg, für die pharmakologischen Untersuchungen am Rattenmagen.

Experimenteller Teil

Schmp. (unkorr.): Schmp.-Bestimmungsapparat nach Dr. Tottoli der Fa. Büchi. *Elementaranalysen*: Mikroanalytisches Laboratorium der Johannes Gutenberg-Universität, Mainz. ¹H-NMR-Spektren: Varian EM 360A und Bruker WP 60; δ-Werte bez. auf TMS. IR-Spektren (KBr): Beckman IR 4220. MS: Finnigan MAT CH 7A.

2-Phenylmethyl-N-[3-(3-piperidinomethyl-phenoxy)propyl]hydrazincarboxamid (**3a**)

10 mmol **1**¹⁸) werden mit einer äquimol. Menge Benzaldehyd (**2a**) in 50 ml THF 24 h bei Raumtemp. gerührt, der Ansatz i. Vak. eingedampft, mit Hexan digeriert, das feste **3a** aus Ether umkristallisiert. Ausb. 90 % d. Th.; Schmp. 127°; C₂₈H₃₀N₄O₂ (394.5) Ber. C 70.0 H 7.67 N 14.2; Gef. C 70.0 H 7.94 N 14.1; ¹H-NMR (CDCl₃, 60 MHz): δ (ppm) = 10.0 (breit; 1H, NH), 7.6–6.7 (m; 10H, 4CH, 5CH, N=CH), 6.4 (t; 1H, NH), 4.0 (t; 2H, O-CH₂), 3.6–3.2 (m; 2H, CH₂-NH), 3.3 (s; 2H, N-CH₂), 2.5–2.2 (m; 4H, N(CH₂)₂), 2.0 (m; 2H, O-CH₂-CH₂), 1.6–1.2 (m; 6H, CH₂-(CH₂)₃-CH₂).

2-(2-Hydroxyethyliden)-N-[3-(3-piperidinomethyl-phenoxy)propyl]hydrazincarboxamid (**3b**)

Je 10 mmol **1** und dimerer Glykolaldehyd (**2b**) werden in 50 ml absol. Ether 1 h unter Rückfluß erhitzt. Das durch Eindampfen des Ansatzes erhaltene, ölige **3b** ist für weitere Umsetzungen genügend rein. Eine Probe wird zu analytischen Zwecken durch präp. Schichtchromatographie an Kieselgel 60 F₂₅₄ (Merck) (Chloroform/Methanol (93+7), Ammoniakatmosphäre) als dc reines Öl isoliert. Ausb. 30 % d. Th.; C₁₈H₂₈N₄O₃ (348.5); ¹H-NMR (DMSO-d₆, 250 MHz): δ (ppm) = 10.04 (s; 1H, NH), 7.24–7.18 (m; 2H, CH, N=CH), 6.89–6.78 (m, 4H, 3CH, CH₂-NH), 5.1–4.9 (breit; 1H, OH), 4.02–3.94 (m; 4H, O-CH₂, CH₂-OH), 3.38 (s; 2H, N-CH₂), 3.24 (q; 2H, CH₂-NH), 2.5–2.25 (m; 4H, N(CH₂)₂), 1.88 (quint; 2H, O-CH₂-CH₂), 1.56–1.3 (m; 6H, CH₂-(CH₂)₃-CH₂).

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung der Semicarbazone **3c, d**

10 mmol Dimethylaminoacetaldehyddiethylacetal bzw. Glyoxylsäureesterdiethylacetal werden mit 20 ml 10proz. Salzsäure 3 h unter schwachem Rückfluß erhitzt. Nach Eindampfen i. Vak. wird mehrmals mit Ethanol trockengezogen, der Rückstand in 30 ml absol. Ethanol aufgenommen, mit 8 mmol **1** versetzt und 24 h bei Raumtemp. gerührt. Der Reaktionsansatz wird eingedampft, in 50 ml Wasser aufgenommen und mit konz. Ammoniaklösung alkalisiert. Die durch Extraktion mit Ether erhaltenen organi-

schen Phasen werden gewaschen, getrocknet und eingeeignet sowie das feste **3c, d** aus Ether umkristallisiert.

3c: Ausb. 70 % d. Th.; Schmp. 97°; $C_{20}H_{33}N_5O_2$ (375.5) Ber. C 64.0 H 8.86 N 18.7; Gef. C 63.6 H 8.37 N 18.4; 1H -NMR ($CDCl_3$, 250 MHz): δ (ppm) = 8.16 (s; 1H, NH), 7.22 (t; 1CH), 7.07–7.04 (m, 1H, N=CH), 6.92–6.79 (m; 3CH), 6.35 (t; 1H, NH), 4.08 (t; 2H, O-CH₂), 3.56–3.45 (m; 2H, CH₂-NH), 3.46 (s; 2H, N-CH₂), 3.07 (d; 2H, CH-CH₂-N), 2.39 (m; 4H, N(CH₂)₂), 2.28 (s; 6H, N(CH₃)₂), 2.05 (quint; 2H, O-CH₂-CH₂), 1.63–1.4 (m; 6H, CH₂-(CH₂)₃-CH₂); IR: 3340m, 3260w, 3220w, (NH), 2940s (CH), 1650s (C=O), 1615w cm^{-1} (NH).

3d: Ausb. 50 % d. Th.; Schmp. 104°; $C_{20}H_{30}N_4O_4$ (390.5) Ber. C 61.5 H 7.74 N 14.4; Gef. C 61.3 H 7.77 N 14.4; 1H -NMR ($CDCl_3$, 250 MHz): δ (ppm) = 9.70 (s; 1H, NH), 7.24–7.16 (m; 2H, CH, N=CH), 6.93–6.82 (m, 3CH), 6.66 (t, 1H, NH), 4.32 (q; 2H, O-CH₂-CH₃), 4.08 (t; 2H, O-CH₂), 3.55 (q; 2H, CH₂-NH), 3.45 (s; 2H, N-CH₂), 2.5–2.3 (m; 4H, N(CH₂)₂), 2.08 (quint; 2H, O-CH₂-CH₂), 1.58 (t; 3H, O-CH₂-CH₃), 1.47–1.26 (m; 6H, CH₂-(CH₂)₃-CH₂); IR: 3380m, 3240m, 3180w (NH), 2940s (CH), 1720s C=O, Ester), 1690s (C=O, Semicarbazid), 1615w (NH), 1170s cm^{-1} (C-O, Ester).

*Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung der N-[3-(3-Piperidinomethyl-phenoxy)propyl]-1,3,4-diazol-2-amine **4a–d***

Eine Lösung von 2.5 mmol **3a–d** in 10 ml Eisessig wird mit 2 g wasserfreiem Natriumacetat und anschließend unter Rühren tropfenweise bei Raumtemp. mit 2.5 mmol Brom (**3c**: 7 mmol) versetzt. Nach 10 min wird der Ansatz auf 50 ml Wasser gegossen, mit konz. Ammoniaklösung alkalisiert und mehrmals mit Ether extrahiert. Die vereinigten Etherphasen werden gewaschen, getrocknet und eingedampft. Aus dem Rückstand werden **4a, d** mittels Petrolether kristallisiert und **4b, c** durch sc-Reinigung an Kieselgel mit ammoniakbegastem Chloroform erhalten.

4a: Ausb. 85 % d. Th.; Schmp. 97°; $C_{23}H_{28}N_4O_2$ (392.5) Ber. C 70.4 H 7.19 N 14.3; Gef. C 70.6 H 7.09 N 14.6; 1H -NMR (DMSO- d_6 , 250 MHz): δ (ppm) = 7.9 (t; 1H, NH), 7.83–7.79 (m; 2CH), 7.55–7.51 (m; 3CH), 7.24–7.18 (m; 1CH), 6.86–6.8 (m; 3CH), 4.05 (t; 2H, O-CH₂), 3.5–3.3 (m; 2H, CH₂-NH), 3.36 (s; 2H, N-CH₂), 2.35–2.2 (m; 4H, N(CH₂)₂), 2.04 (quint; 2H, O-CH₂-CH₂), 1.5–1.3 (m; 6H, CH₂-(CH₂)₃-CH₂); IR: 3270m (NH), 3040w (CH-Aryl), 2940s (CH), 1640s (C=N), 1615m, 1590m (NH, C=C), 1055m (C-O-C) 975w (Gerüst), 730m, 695m cm^{-1} (out of plane, Aryl); MS: m/e = 392 (M^+ , 2), 311(53), 274(14), 204(9), 191(14), 190(26), 118(35), 107(20), 105(78), 98(54), 91(41), 89(35), 84(51), 78(30), 77(100), 76(14), 56(11), 51(12).

4b: Ausb. 40 % d. Th.; Schmp. 79°; $C_{18}H_{26}N_4O_3$ (346.4) Ber. C 62.4 H 7.57 N 16.2; Gef. C 62.4 H 7.57 N 16.0; 1H -NMR (DMSO- d_6 , 60 MHz): δ (ppm) = 7.54 (t; 1H, NH), 7.22–6.63 (m; 4CH), 5.63–5.3 (breit; 1H, OH), 4.39 (breit; 2H, CH₂-OH), 4.01 (t; 2H, O-CH₂), 3.5–3.1 (m; 2H, CH₂-NH) 3.29 (s; 2H, N-CH₂), 2.4–2.1 (m; 4H, N(CH₂)₂), 1.98 (m; 2H, O-CH₂-CH₂), 1.6–1.2 (m; 6H, CH₂-(CH₂)₃-CH₂); IR: 3270m, 3040w, 2950m, 1640s, 1615w, 1590m, 1040m, 975w cm^{-1} ; MS: m/e = 346 (M^+ , < 1), 298(31), 296(31), 283(17), 281(17), 232(100), 217(93), 202(72), 187(34), 184(34), 174(52), 129(34), 115(41), 28(76).

4c: Ausb. 20 % d. Th.; Schmp. 78–80°; $C_{20}H_{31}N_5O_2 \cdot 0.5 H_2O$ (382.5) Ber. C 62.8 H 8.43 N 18.3; Gef. C 63.2 H 8.67 N 17.8; 1H -NMR (DMSO- d_6 , 250 MHz): δ (ppm) = 7.61 (t; 1H, NH), 7.21 (t; 1CH), 6.87–6.79 (m; 3CH), 4.01 (t; 2H, O-CH₂), 3.48 (s; 2H, CH₂-N(CH₃)₂), 3.43–3.29 (m; 2H, CH₂-NH), 3.36 (s; 2H, N-CH₂), 2.4–2.25 (m; 4H, N(CH₂)₂), 2.18 (s; 6H, N(CH₃)₂), 1.99 (quint; 2H, O-CH₂-CH₂), 1.6–1.35 (m; 6H, CH₂-(CH₂)₃-CH₂); IR: 3220m, 3040m, 2940s, 1660s, 1640s, 1615w, 1590s, 1070w, 970w cm^{-1} ; MS: m/e = 373 (M^+ , 4), 330(15), 290(10), 272(13), 247(18), 190(11), 140(16), 107(16), 98(37), 84(100), 58(100), 57(22), 56(21), 55(28), 43(25), 42(34), 41(40).

4d: Ausb. 80 % d. Th.; Schmp. 84°; $C_{20}H_{28}N_4O_4 \cdot 0.5 H_2O$ (397.5) Ber. C 60.4 H 7.35 N 14.1; Gef. C 60.3 H 7.49 N 13.9; 1H -NMR ($CDCl_3$, 250 MHz): δ (ppm) = 7.22 (t; 1CH), 6.95–6.81 (m; 3CH), 6.3–6.1 (breit; 1H, NH), 4.46 (q; 2H, O-CH₂-CH₃), 4.12 (t; 2H, O-CH₂), 3.70 (q; 2H, CH₂-NH), 3.51

(s; 2H, N-CH₂), 2.55–2.35 (m; 4H, N(CH₂)₂), 2.17 (quint; 2H, O-CH₂-CH₂), 1.62 (t; 3H, O-CH₂-CH₃), 1.5–1.2 (m; 6H, CH₂-(CH₂)₃-CH₂); IR: 3240m, 3040w, 2950m, 1740s (C=O, Ester), 1650s, 1620w, 1590m, 1170m (C-O, Ester), 1050w, 970w cm⁻¹; MS: m/e = 388 (M⁺, < 1), 284(2), 256(2), 129(10), 98(8), 84(13), 83(17), 73(30), 69(32), 61(39), 58(56), 56(71), 45(17), 43(83), 42(34), 41(100), 39(27).

2-Ethoxymethylen-N-[3-(3-piperidinomethyl-phenoxy)propyl]hydrazincarboxamid (6)

3 mmol **1** werden in 20 ml Orthoameisensäuretriethylester 2 h unter Rückfluß erhitzt. Der i. Vak. eingedampfte Reaktionsansatz wird mit Cyclohexan digeriert, festes **6** aus Cyclohexan umkristallisiert. Ausb. 50 % d. Th.; Schmp. 88°; C₁₉H₃₀N₄O₃ (362.5) Ber. C 63.0 H 8.34 N 15.5; Gef. C 63.1 H 8.32 N 15.4; ¹H-NMR (CDCl₃, 60 MHz): δ (ppm) = 7.74 (s; 1H, NH), 7.33–6.73 (m; 4CH), 6.36 (s; 1H, N=CH), 6.3–6.0 (breit; 1H, NH), 4.26–3.91 (m; 4H, O-CH₂, O-CH₂-CH₃), 3.65–3.34 (m; 2H, CH₂-NH); 3.43 (s; 2H, N-CH₂), 2.37–2.16 (m; 4H, N(CH₂)₂), 1.92 (m; 2H, O-CH₂-CH₂), 1.64–1.22 (m; 9H, O-CH₂-CH₃, CH₂-(CH₂)₃-CH₂).

N-[3-(3-Piperidinomethyl-phenoxy)propyl]-1.3.4-oxadiazol-2-amin (7)

1.5 mmol **4d** werden mit 5 ml 1N-KOH bei Raumtemp. bis zur vollständigen Lösung gerührt, der Ansatz mit 1N-HCl angesäuert und 15 min erwärmt. Die abgekühlte Lösung wird mit konz. Ammoniaklösung alkalisiert und mit Ether extrahiert. Die vereinigten, getrockneten Etherphasen werden eingedampft und **7** durch präp. Schichtchromatographie an Kieselgel 60 F₂₅₄ (Merck) (Chloroform/Methanol (99+1), Ammoniakatmosphäre) als dc reines Öl isoliert. Ausb. 40 % d. Th.; C₁₇H₂₄N₄O₂ · 0.5 C₂H₅OH (339.4) Ber. C 63.7 H 8.02 N 16.5; Gef. C 63.4 H 7.66 N 16.7; ¹H-NMR (CDCl₃, 250 MHz): δ (ppm) = 7.87 (s; 1H, Oxadiazol-H), 7.22 (t; 1CH), 6.92–6.76 (m; 3CH), 5.45–5.34 (breit; 1H, NH), 4.10 (t; 2H, O-CH₂), 3.63 (q; 2H, CH₂-NH), 3.44 (s; 2H, N-CH₂), 2.5–2.34 (m; 4H, N(CH₂)₂), 2.15 (quint; 2H, O-CH₂-CH₂), 2.68–2.4 (m; 6H, CH₂-(CH₂)₃-CH₂); MS: m/e = 316 (M⁺, 5), 273(5), 272(5), 233(3), 190(10), 189(14), 126(37), 107(15), 98(39), 84(100), 78(13), 77(13), 57(13), 56(19), 43(18), 42(21), 41(30).

Literatur

+ Teilergebnisse der Dissertation I. Krämer, Mainz 1986.

- 1 31. Mitt.: R. Mohr, A. Buschauer und W. Schunack, Arch. Pharm. (Weinheim) Ph 137.
- 2 R. T. Brittain, M. J. Daly, J. M. Humphray und R. Stables, Br. J. Pharmacol. 76, 195P (1982).
- 3 A. A. Algieri, G. M. Luke, R. T. Standridge, M. Brown, R. A. Partyka und R. R. Crenshaw, J. Med. Chem. 25, 210 (1982).
- 4 A. Buschauer, Pharm. Ztg. Sci. Ed. 130, 2067 (1985).
- 5 Bristol-Meyers Co. (Erf. A. A. Algieri und R. R. Crenshaw), FR 2 505 835 (19. 11. 1982); C. A. 99, 22320a (1983).
- 6 S. T. Nielsen, P. Dove, G. Palumbo, A. Sandor, C. Buonato, G. Schiehser, A. Santilli und D. Strike, Fed. Proc. 43, 1074 (1984).
- 7 M. Tarutani, H. Sakuma, K. Shiratsuchi und M. Mieda, Arzneim. Forsch. 35, 1025 (1985).
- 8 Drugs of the Future 10, 128 (1985).
- 9 I. Krämer und W. Schunack, Arch. Pharm. (Weinheim) 318, 888 (1985).
- 10 I. Krämer und W. Schunack, Arzneim. Forsch., (im Druck).
- 11 M. S. Gibson, Tetrahedron 18, 1377 (1962).
- 12 G. Werber, F. Bucheri, R. Noto und M. Gentile, J. Heterocycl. Chem. 14, 1385 (1977).
- 13 C. Ainsworth, J. Am. Chem. Soc. 77, 1148 (1955).
- 14 A. Buschauer, S. Postius, I. Szelenyi und W. Schunack, Arzneim. Forsch. 35, 1025 (1985).

- 15 R. Kraft, P. Henkelein, G. Etzold, H.-J. Zöpfl, G. Westphal und R. Schmidt, *Org. Mass Spectrom.* **11**, 304 (1976).
16 R. K. Bansal und G. Bhagchandani, *J. Indian Chem. Soc.* **59**, 277 (1982).
17 W. Schunack, H. Engler und E. Fritschi, *Arzneim. Forsch.* **29**, 595 (1979).
18 I. Krämer, K. Wegner und W. Schunack, *Pharm. Ztg. Sci. Ed.* **130**, 2062 (1985).
19 R. T. Brittain und D. Jack, *J. Clin. Gastroenterol.* **5**, 71 (1983).

[Ph 164]

Arch. Pharm. (Weinheim) **319**, 1098–1105 (1986)

Thion- und Dithioester, 38. Mitt.¹⁾

Zur Kondensation von 2-Amino-dithiooxalsäure-O-ester mit Cyanessigestern

Klaus Hartke* und Michael Fallert

Institut für Pharmazeutische Chemie der Universität Marburg, Marbacher Weg 6,
D-3550 Marburg/Lahn
Eingegangen am 26. Nov. 1985

Die Sulphydrolyse der Cyan-imidoameisensäureester **2** liefert in Abhängigkeit von den Reaktionsbedingungen entweder die Cyan-thionameisensäureester **1** oder die 2-Amino-dithiooxalsäure-O-ester **3**. Letztere kondensieren mit Cyanessigestern in Gegenwart von Kaliumalkoholat zu den Kaliumsalzen **7**, deren *S*-Alkylierung die Thioenolether **9** ergibt. Die Kondensation von **9** mit Hydrazinen verläuft uneinheitlich unter Bildung der Produkte **11–18**.

Thiono- and Dithioesters, XXXVIII¹⁾: Condensation of 2-Amino-dithio-O-oxalates with Cyanoacetic Esters

By thiolysis of the cyano methanimidoates **2** cyano methanethioates **1** or 2-amino-2-thioethanethioates **3** are formed, depending on the reaction conditions. The thionoester group in **3** condenses with cyanoacetates in the presence of potassium methoxide to form the potassium salts **7**, which were *S*-alkylated to give the thioenol ethers **9**. Condensations of **9** with hydrazines lead to structurally different products **11–18**.

In vorangegangenen Arbeiten dieser Reihe haben wir die basenkatalysierte Thioacylierung von CH-aciden Verbindungen wie Cyclopentadien²⁾, Malonsäurederivaten³⁾, Benzylidenaminoacetonitril⁴⁾, Cyanmethanphosphonsäureestern⁵⁾ und anderen mit Thion- und Dithioestern beschrieben. Überraschenderweise führt der Einsatz von Dithion- und Tetrathiooxalestern bei solchen Kondensationen nur zu voll-