(19) DANMARK

DIREKTORATET FOR
PATENT- OG VAREMÆRKEVÆSENET

(12) **FREMLÆGGELSESSKRIFT** (11) 144035 **B**

(21) Ansøgning nr. 4196/70

(51) Int.Cl.³ **C 07 D 409/12**

(22) Indleveringsdag 14. aug. 1970

(24) Løbedag 14. aug. 1970

(41) Alm. tilgængelig 17. feb. 1971

(44) Fremlagt 23. nov. 1981

(86) International ansøgning nr. -

(86) International indleveringsdag -

(85) Videreførelsesdag -

(62) Stamansøgning nr. -

(30) Prioritet 16. aug. 1969, 1941761, DE

(71) Ansøger HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT, 6230 Frankfurt/Main 80, DE.

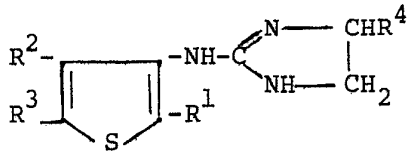
(72) Opfinder Robert Rippel, DE: Heinrich Ruschig, DE: Ernst Lindner, DE: Manfred Schorr, DE.

(74) Fuldmægtig Ingeniørfirmaet Budde, Schou & Co.

(54) Analogifremgangsmåde til fremstilling af 2-(thienyl-3'-amino)-1,3-diazacyclopentener.

DK 144035 B

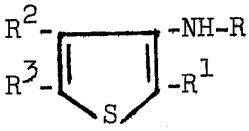
Opfindelsen angår en analogifremgangsmåde til fremstilling af hidtil ukendte 2-(thienyl-3'-amino)-1,3--diazacyclopentener med den almene formel



hvor R^1, R^2 og R^3 betyder hydrogen, methyl, chlor, brom eller iod, og R^4 betyder hydrogen eller methyl, eller syreadditionssalte deraf med fysiologisk acceptable syrer.

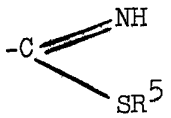
Analogifremgangsmåden ifølge opfindelsen er ejendommelig ved, at

a) thienyl-3-isothiuroniumsalte, -thiourinstoffer, -guanidiner, -nitroguanidiner eller -cyanamider med formel II,

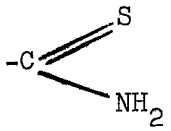


(II)

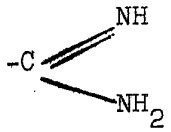
hvor R betyder grupperne



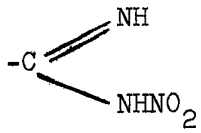
, HX (a),



(b),



(c),



(d),

eller



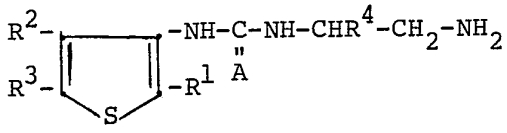
(e),

R^5 betyder lavmolekylært alkyl, og X betyder en syreanion, fortrinsvis en halogenidion, omsættes med alkylendiaminer med formel III

$$H_2N\text{-}CHR^4\text{-}CH_2\text{-}NH_2 \qquad \text{(III)}$$

hvori R^4 har ovennævnte betydning, eventuelt i form af disses monosalte, eller

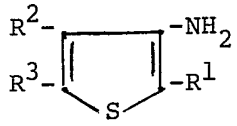
b) N-(3'-thienyl)-N'-aminoalkyl-(thio)urinstoffer med formel IV,



(IV)

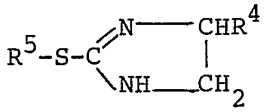
hvor R^1-R^4 har ovennævnte betydning, og A betyder et oxygen- eller svovlatom lukkes til ring, eller

c) aminothiophener med formel V



(V)

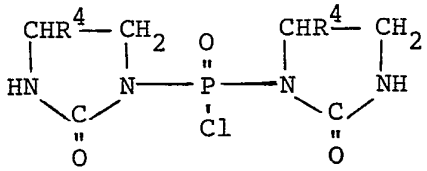
hvori R^1-R^3 har ovennævnte betydning, omsættes med 2-alkyl-mercapto-1,3-diazacyclopentener med formel VI,



(VI)

hvori R^4 og R^5 har ovennævnte betydning, fortrinsvis i form af disses salte, eller

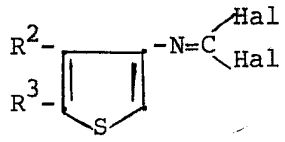
d) aminothiophener med formel V omsættes med bis-(2-oxo-1,3-diaza-cyclopentyl)-phosphinchlorider med formel VII,



(VII)

hvori R^4 har den ovennævnte betydning, eller

e) thiophen-3-isocyanid-dihalogenider med formel VIII,



(VIII)

hvor R^1-R^3 har ovennævnte betydning, og Hal betyder et chlor- eller bromatom, omsættes med alkylendiaminer med formel III,

og at dannede forbindelser, i hvilke mindst en af grupperne R^1, R^2 eller R^3 betyder et hydrogenatom, om ønsket halogeneres, hvorefter om ønsket de fremstillede forbindelser ved hjælp af fysiologisk acceptable syrer omdannes til syreadditionssalte.

a) Fremstilingen af forbindelserne med formel I efter fremgangsmåde a) kan gennemføres ved simpel opvarmning (1/2-3 timer) af isothiuroniumsaltene med formel IIa med alkylendiaminer med formel III til temperaturer mellem 80 og 200°C. Reaktionen kan dog også udføres i nærværelse af et opløsningsmiddel ved temperaturer mellem 60 og 140°C. Som opløsningsmiddel kan især anvendes sådanne, som indeholder polære grupper, f.eks. vand eller lave alkoholer, såsom methanol, ethanol, n- og iso-propanol. Ganske vist må der i nærværelse af et opløsningsmiddel opvarmes i længere tid (5-20 timer), og der må fortrinsvis arbejdes under tryk. I begge tilfælde er det hensigtsmæssigt at anvende et overskud (110-150%) af alkylendiamin.

Isothiuroniumsaltene med formel II a fremstilles på kendt måde ved opvarmning af de tilsvarende thiourinstoffer med formel II b sammen med et lavt alkylhalogenid eller et dialkylsulfat i et opløsningsmiddel, f.eks. en lav alkohol. Thiourinstofferne kan ligeledes fremstilles efter i litteraturen kendte fremgangsmåder (se: Houben-Weyl, bind 9, side 887 ff.) ud fra de tilsvarende substituerede aminothiophener.

I stedet for thiuroniumsaltene kan man også direkte opvarme thiourinstofferne med formel IIb sammen med alkylendiaminerne med den almene formel III, fortrinsvis i vakuum,

til temperaturer mellem 100 og 200°C. Herved anvendes ligeledes fortrinsvis et overskud af alkylendiamin.

De omhandlede forbindelser kan også tilvejebringes ved indvirkning af alkylen-diaminer med den almene formel III eller disses monosalte på thienyl-3-guanidiner med formel IIc eller disses salte med uorganiske eller organiske syrer. Også herved kan omsætningen gennemføres såvel med som uden opløsningsmidler. De nødvendige temperaturer ligger mellem 100 og 200°C, fortrinsvis mellem 130 og 150°C. Som opløsningsmiddel anvendes højere alkoholer, nitrobenzen osv. Eksempler på uorganiske salte er hydrochlorider, hydrobromider, hydroiodider, sulfater og nitrater, til de organiske salte er benzen- eller toluensulfonater egnede.

I stedet for thienyl-3-guanidiner kan man også anvende de tilsvarende nitroguanidiner med formlen IId som udgangsstoffer og opvarme dem med alkylendiaminer med den almene formel III i egnede opløsningsmidler, f.eks. ethanol, propanol, butanol eller amylalkohol. Udgangsprodukterne kan tilvejebringes ved omsætning af en tilsvarende aminothiophen med N-methyl-N-nitroso-N'-nitroguanidin efter Journal of the American Chemical Society 69, 3028 (1947).

Omsætningen af thienyl-3-cyanamider med formlen IIe med alkylen-diaminer eller disses monosalte udføres fortrinsvis ved temperaturer mellem 50 og 200°C, især 100 til 150°C, i nær- eller fraværelse af et opløsningsmiddel. Derved er det fordelagtigt at arbejde med et overskud af alkylendiamin eller dennes salte og at vælge opløsningsmidlet således, at omsætningen kan finde sted i homogen fase. Som opløsningsmiddel kommer højere alkoholer, f.eks. butanol, amylalkohol eller hexanol på tale. Egnede salte af alkylendiaminer er f.eks. monohydroiodider eller mono-p--toluen-sulfonater. Thienyl-3-cyanamiderne kan fremstilles ud fra de tilsvarende thienyl-3-thiourinstoffer og kobbersulfat i alkalisk opløsning.

b) N-(3'-thienyl)-N'-(aminoalkyl)-(thio)urinstofferne med formel IV, der tjener som udgangsprodukter til fremgangsmåden ifølge b), fremstilles analogt med forskriften i Journal of Organic Chemistry 24, 818 (1959) ved omsætning af de tilsvarende substituerede thienyl-3-isocyanater eller

isothiocyanater med alkylendiaminer med formel III. Ringslutningen foregår så ved opvarmning til temperaturer mellem 150 og 200°C i nær- eller fraværelse af et opløsningsmiddel, derved arbejdes fortrinsvis under anvendelse af en beskyttelsesgasatmosfære, f.eks. nitrogen.

c) Omsætningen af 3-amino-thiophener med formel V med 2-alkylmercapto-1,3-diazacyclopentener med formel VI kan ligeledes gennemføres i nær- eller fraværelse af et opløsningsmiddel. Der må dog vælges en tilstrækkelig høj temperatur til fjernelse af alkylmercaptanen fra reaktionsblandingen. I almindelighed arbejdes der ved temperaturer mellem 70 og 200°C. Som opløsningsmiddel kommer følgende i betragtning: højere kogende ethere, alkoholer, såsom methanol, ethanol og propanol, mættede cycliske carbonhydrider, såsom cyclohexan og methylcyclohexan, aromatiske carbonhydrider, såsom benzen, toluen og xylen, chlorerede carbonhydrider, såsom chlor- og dichlorbenzen.

De nødvendige alkylmercapto-1,3-diazacyclopentener med den almene formel VI, som anvendes i form af disses salte, f.eks. i form af hydroiodider, kan på kendt måde fremstilles ved alkylering af de tilsvarende alkylenthiourinstoffer ifølge Organic Syntheses III, side 394.

d) En yderligere fremgangsmåde til tilvejebringelse af forbindelserne med den almene formel I består i opvarmning af bis-(2-oxo-1,3-diazacyclopentyl)-phosphinchlorider med formel VII med aminothiophener med formel V i et indifferent organisk opløsningsmiddel, f.eks. xylen eller mesitylen, til temperaturer mellem ca. 100 og 180°C. Udgangsstofferne med formel VII kan på kendt måde tilvejebringes ved omsætning af de tilsvarende substituerede 1,3-diazacyclopentanoner-(2) med phosphorpentachlorid i chloroform ved temperaturer mellem 20 og 40°C (jf. Bull. Soc. Chim. France, 1961, side 2114).

e) Thiophen-3-isocyanid-dihalogenider med formlen VIII egner sig også til fremstilling af de omhandlede forbindelser. Omsætningen med alkylendiaminerne med formel III foregår derved bedst i et organisk opløsningsmiddel ved temperaturer mellem 0°C og kogepunktet af det anvendte opløsningsmiddel. Som opløsningsmiddel kan der anvendes: dioxan, alkoholer, f.eks. methanol, ethanol, propanol eller butanol, ketoner, aromatiske carbonhydrider, f.eks. benzen,

toluen, xylen og halogenerede aliphatiske eller aromatiske carbonhydrider. Ved denne reaktion opstår der 2 mol hydrogenhalogenid pr. mol isocyanid-dihalogenid. Dette hydrogenhalogenid kan enten bindes af overskydende alkylendiamin, af kalium- eller natriumcarbonat eller af tertiære aminer, f.eks. trimethylamin, triethylamin, tributylamin eller N,N-dimethylcyclohexylamin.

Endelig kan forbindelser med formel I, hvor mindst en af substituenterne R^1, R^2 eller R^3 betyder hydrogen, halogeneres. Derved tilvejebringes forbindelser, hvor R^1, R^2 og/eller R^3 betyder et eller flere halogenatomer. Som halogeneringsmiddel kommer herved elementært brom, chlor, sulfurylchlorid, N-chlorsuccinimid, bromsuccinimid, 1,3-dichlor-5,5-dimethyl-hydantoin og iodmonochlorid på tale. Derved kan der alt efter halogeneringsmidlerne arbejdes i ether, methylenchlorid, chloroform, tetrachlormethan, carbondisulfid, iseddike, nitrobenzen, thionylchlorid og sulfurylchlorid ved temperaturer mellem $0^{\circ}C$ og kogepunktet af det pågældende opløsningsmiddel, eventuelt under tilsætning af katalysatorer, f.eks. aluminiumchlorid eller ferrichlorid.

Forbindelserne med den almene formel I kan omdannes til de tilsvarende syreadditionssalte. Til saltdannelsen kommer uorganiske og organiske syrer i betragtning, f.eks. eddikesyre, mælkesyre, propionsyre, maleinsyre, fumarsyre, vinsyre, citronsyre, acetursyre, ascorbinsyre, oxyethansulfonsyre, saltsyre og hydrogenbromidsyre.

De omhandlede forbindelser udgør såvel i fri form som i form af deres salte værdifulde terapeutiske stoffer med interessante farmakologiske især blodtrykssænkende egenskaber. De lader sig forarbejde med de sædvanlige hjælpe- og bærestoffer til alle til farmaceutiske formål anvendte tilberedningsformer.

Fra dansk patentskrift nr. 108.364 kendes nært beslægtede phenylamino-1,3-diazacyclopentener-(2), der ligeledes har en blodtrykssænkende virkning. Forbindelserne fremstillet ifølge opfindelsen har imidlertid et mere fordelagtigt forhold mellem toxicitet og terapeutisk virkning end disse kendte forbindelser, som det fremgår af de nedenfor omtalte sammenligningsforsøg 1 og 2.

De følgende eksempler skal nærmere belyse fremgangsmåden ifølge opfindelsen:

Eksempel 1

a) 2-(Thienyl-3'-amino)-1,3-diazacyclopenten-(2)

30,0 g 3'-thienyl-S-methyl-isothiouronium-hydroiodid (smeltepunkt 113-115°C), som fås ud fra N-3-thienyl-thiourinstof (smeltepunkt 185-187°C) og methyliodid i absolut methanol, rystes i en autoklav med 10,8 ml ethylendiamin og 125 ml methanol i 20 timer ved 100°C. Efter afkøling afdestilleres methanolen i vakuum, remanensen opløses i fortyndet saltsyre, uopløselige bestanddele frafiltreres og den vandige, saltsure fase udrystes flere gange med methylenchlorid. Derpå filtreres den vandige fase med kul og gøres alkalisk med koncentreret natriumhydroxidopløsning under afkøling. Den udfældede base frafiltreres på et nutschfilter, tørres og omkrystalliseres af benzen (smeltepunkt 155-156°C). Ud fra den fri base fås med etherisk saltsyre hydrochloridet af 2-(3'-thienylamino)-1,3-diazacyclopenten-(2), som omkrystalliseres af isopropanol/petroleumsether (smeltepunkt 187-188°C).

På analog måde fås:

b) 2-(4'-Methylthienyl-3'-amino)-1,3-diazacyclopenten-(2) (smeltepunkt 156-158°C); hydrochlorid (smeltepunkt 200-202°C).

c) 2-(4'-Methylthienyl-3'-amino)-1,3-diaza-4-methyl-cyclopenten-(2) (smeltepunkt 172-173°C); hydrochlorid (smeltepunkt 132-133°C).

d) 2-(4'-Chlorthienyl-3'-amino)-1,3-diazacyclopenten-(2) (smeltepunkt 174-175°C); hydrochlorid (smeltepunkt 205°C).

e) 2-(2',4'-Dimethylthienyl-3'-amino)-1,3-diazacyclopenten-(2), smeltepunkt for hydrochloridet 210-215°C (sønderdeling).

f) 2-(2',4'-Dichlorthienyl-3'-amino)-1,3-diazacyclopenten-(2), destruktionspunkt for hydrochloridet fra 295°C.

g) 2-(2'-Chlor-4'-methyl-thienyl-3'-amino)-1,3-diazacyclopenten-(2) (smeltepunkt 152°C); hydrochlorid (smeltepunkt 228-229°C).

h) 2-(2'-Chlor-4'-methylthienyl-3'-amino)-1,3-diaza-4-methyl-cyclopenten-(2); hydrochlorid smeltepunkt 168-169°C.

i) 2-(2',5'-Dichlor-4'-methylthienyl-3'-amino)-1,3-diaza-cyclopenten-(2); hydrochlorid smeltepunkt 167-168°C.

k) 2-(2'-Chlorthienyl-3'-amino)-1,3-diazacyclopenten-(2); hydrochlorid smeltepunkt 181-182°C.

l) 2-(2'-Iod-4'-methylthienyl-3'-amino)-1,3-diazacyclopenten--(2); hydrochlorid smeltepunkt 215-216°C.

m) 2-(2',5'-Diiod-4'-methylthienyl-3'-amino)-1,3-diazacyclopenten-(2); hydrochlorid smeltepunkt 204-205°C.

Eksempel 2

2-(4'-Methylthienyl-3'-amino)-1,3-diaza-4-methyl--cyclopenten-(2)

31,1 g 4'-methylthienyl-3'-S-methyl-isothiouronium--hydroiodid (smeltepunkt 119-120°C), som fås ud fra 4-methylthienyl-3-thiourinstof (smeltepunkt 158-159°C) og methyliodid i absolut methanol, opvarmes i en time til 130-150°C sammen med 8,2 g 1,2-diaminopropan. Derved iagttages en kraftig udvikling af methylmercaptan. Efter afkøling behandles remanensen med fortyndet saltsyre, den filtreres fra uopløselige bestanddele, og den sure opløsning udrystes flere gange med methylenchlorid og filtreres med kul. Derpå gøres opløsningen alkalisk med koncentreret natriumhydroxidopløsning under isafkøling. Den udfældede base frasuges, vaskes med lidt isvand, tørres og omkrystalliseres af isopropanol (smeltepunkt 173-174°C). Hydrochloridet kan fås ud fra basen med etherisk saltsyre og smelter ved 132-133°C (af isopropanol/petroleumsether).

Eksempel 3

a) 2-(2',5'-Dibrom-4'-methylthienyl-3'-amino)-1,3--diazacyclopenten-(2)

1,8 g 2-(4'-methylthienyl-3'-amino)-1,3-diazacyclopenten-(2) opløses i 15 ml iseddike, hertil sættes dråbevis under omrøring ved stuetemperatur en opløsning af 1,02 ml brom i 15 ml iseddike. Derpå omrøres i endnu 20 minutter, suspensionen hældes i 50 ml isvand, og den fremkomne opløsning gøres alkalisk under isafkøling. Den udfældede base frasuges, vaskes med isvand, tørres og overføres til hydrochloridet med etherisk saltsyre. Efter omkrystallisation af isopropanol/ether smelter

den fremkomne 2-(2',5'-dibrom-4'-methylthienyl-3'-amino)-1,3--diazacyclopenten-(2) ved 224-225°C.

Eksempel 4

a) 2-(2'-Chlor-4'-methylthienyl-3'-amino)-1,3--diazacyclopenten-(2)

10 g 2-(4'-methylthienyl-3'-amino)-1,3-diazacyclopenten-(2) opløses i 125 ml chloroform og tilsættes dråbevis ved 0°C en opløsning af 7,5 ml sulfurylchlorid i 15 ml chloroform. Derpå opvarmes til kogning i 2 timer, og efter afkøling afdestilleres chloroform og overskydende sulfurylchlorid i vakuum. Remanensen opløses i fortyndet saltsyre, den saltsure fase udrystes flere gange med methylenchlorid og filtreres derpå over kul. Den sure opløsning gøres basisk med 6 N natriumhydroxidopløsning under isafkøling, og basen ekstraheres straks med methylenchlorid. Methylenchloridlaget tørres, opløsningsmidlet afdestilleres i vakuum, remanensen opløses i megen ether, og hydrochloridet udfældes med etherisk saltsyre. Hydrochloridet omkrystalliseres af isopropanol/petroleumsether og smelter ved 228-229°C. Smeltepunktet af den frie base er 152°C (af methylcyclohexan/benzen).

Analogt fås:

b) 2-(2',4'-Dichlorthienyl-3'-amino)-1,3-diazacyclopenten-(2), destruktionspunkt for hydrochloridet fra 295°C

c) 2-(2'-Chlor-4'-methylthienyl-3'-amino)-1,3-diaza-4-methylcyclopenten-(2); hydrochlorid smeltepunkt 168-169°C.

d) 2-(2'-Chlorthienyl-3'-amino)-1,3-diazacyclopenten-(2); hydrochlorid smeltepunkt 181-182°C

Eksempel 5

a) 2-(2'-Iod-4'-methylthienyl-3'-amino)-1,3-diazacyclopenten-(2)

1,8 g 2-(4'-methylthienyl-3'-amino)-1,3-diazacyclopenten-(2) opløses i 30 ml iseddike og tildryppes ved stuetemperatur en opløsning af 1,63 g iodmonochlorid i 17 ml iseddike. Derpå tilsættes 75 ml vand, og der opvarmes til 80°C i løbet af 20 minutter, og man lader opløsningen beholde denne temperatur, indtil iodfarven forsvinder. Efter afkøling tilsættes aktivt kul, der filtreres og gøres alkalisk med natriumhydroxidopløsning under afkøling. Den faste remanens opløses i ether, gøres sur med etherisk saltsyre, opløsningsmidler frasuges, det faste stof koges med acetone, og der frasuges derpå. Hydrochloridet af 2-(2'-iod-4'-methylthienyl--3'-amino)-1,3-diazacyclopenten-(2) omkrystalliseret af ethanol/diisopropylether smelter ved 215-216°C.

b) På analog måde fås ved anvendelse af 3,25 g iodmonochlorid 2-(2',5'-dijod-4'-methylthienyl-3'-amino)-1,3-diazacyclopenten-(2) med et smeltepunkt på 142-146°C (smeltepunkt af hydrochlorid 204-205°C).

Eksempel 6

a) 2-(2',5'-Dichlor-4'-methylthienyl-3'-amino)--1,3-diazacyclopenten-(2)

5 g hydrochlorid af 2-(4'-methylthienyl-3'-amino)--1,3-diazacyclopenten-(2) suspenderes i 10 ml benzen og tildryppes 5 ml sulfurylchlorid. Derpå opvarmes til kogning i 2 timer, benzenen fradestilleres, remanensen koges med acetone og frasuges. Efter omkrystallisation af ethanol/diisopropylether smelter hydrochloridet af 2-(2',5'--dichlor-4-methylthienyl-3'-amino)-1,3-diazacyclopenten--(2) ved 167-168°C.

Eksempel 7

2-(4'-methylthienyl-3'-amino)-1,3-diazacyclopenten-(2)

2,4 g 4-methylthienyl-3-guanidin (hydrochlorid smeltepunkt 201-202°C) og 4 g ethylendiamin-mono-p-toluensulfonat opvarmes til kogning i 25 ml ethanol i 48 timer. Opløsningsmidlet afdestilleres i vacuum, der sættes fortyndet natriumhydroxidopløsning til remanensen og ekstraheres flere gange med methylenchlorid. Efter tørring med natriumsulfat frasuges opløsningsmidlet, og den faste remanens frasuges efter at være blevet revet med ether. Fra den frie base fås med etherisk saltsyre hydrochloridet af 2-(4'-methylthienyl-3'-amino)-1,3-diazacyclopenten-(2), som smelter ved 200-202°C.

Eksempel 8

2-(4'-methylthienyl-3'-amino)-1,3-diazacyclopenten-(2)

2,2 g N-(4-methylthienyl-3)-N'-(aminoethyl)-thiourinstof (smeltepunkt 128-129°C) opløses i 25 ml ethanol, tilsættes 4 g bly-II-oxid og rystes i autoklav i 4 timer ved 100°C. Det fremkomne blysulfid frafiltreres, og ethanolen afdestilleres. Remanensen opløses i fortyndet saltsyre, filtreres med aktivt kul, og den sure opløsning gøres alkalisk med natriumhydroxidopløsning under afkøling. Den frie base frasuges og tørres. Smeltepunkt efter omkrystallisation af isopropanol 156-158°C. Hydrochlorid smeltepunkt 200-202°C.

Eksempel 9

2-(4'-methylthienyl-3'-amino)-1,3-diazacyclopenten-(2)

2,6 g 4-methylthienyl-3-nitroguanidin (smeltepunkt 188-189°C) og 0,85 g ethylendiamin opvarmes til kogning i 50 ml ethanol i 24 timer. Efter afdestillation af opløsningsmidlet i vacuum, bringes den olieagtige remanens til krystallisation med lidt vand og frasuges. Til fremstilling af hydrochloridet opløses basen i methylenchlorid, filtreres med aktivt kul og tilsættes etherisk saltsyre. Den efter afdampning af opløsningsmidlet fremkomne olieagtige remanens krystalliserer ved behandling med acetone. Smeltepunkt 200-202°C af isopropanol.

Eksempel 10

2-(4'-methylthienyl-3'-amino)-1,3-diazacyclopenten-(2)

3,1 g mono-p-toluensulfonat af ethylendiamin opløses i 20 ml amylalkohol. Til den kogende opløsning dryppes en opløsning af 1 g 4-methyl-thienyl-3-cyanamid (smeltepunkt 97-98°C) i 20 ml amylalkohol, og der opvarmes til kogning i endnu 5 timer. Efter afkøling frafiltreres det uopløselige materiale, remanensen vaskes med ether, og filtratet inddampes i vacuum. Remanensen opløses i fortyndet saltsyre, opløsningen filtreres med aktivt kul, og fra filtratet udfældes den frie base med natriumhydroxidopløsning under afkøling. Basen omkrystalliseres af isopropanol og smelter ved 156-168°C. Hydrochloridets smeltepunkt 200-202°C.

Eksempel 11

2-(4'-Methylthienyl-3'-amino)-1,3-diazacyclopenten-(2)

1,8 g 4-Methyl-3-aminothiophen-hydrochlorid opvarmes sammen med 1,4 g 2-methyl-mercapto-1,3-diazacyclopenten(2) i 20 timer til 60-70°C. Derpå opløses blandingen i fortyndet saltsyre, filtreres med aktivt kul, og filtratet indstilles basisk med 5 N natriumhydroxidopløsning. Den udfældede base ekstraheres med methylenchlorid. Til yderligere rensning chromatograferes der på en aluminiumoxidsøjle. Der fås herved 2-(4'-methylthienyl--3'-amino)-1,3-diazacyclopenten-(2) med et smeltepunkt på 156-158°C (fra isopropanol). Smeltepunkt af hydrochloridet 200-202°C.

Eksempel 12

2-(4'-Methylthienyl-3-amino)-1,3-diazacyclopenten-(2)

5,1 g N,N'-bis-(imidazolidinyl-2-on)-phosphoryl-chlorid emulgeres med 11,5 g 4-methyl-3-aminothiophen i 100 ml xylen under omrøring og opvarmes i 4 timer under tilbagesvaling. Efter afdestillering af opløsningsmidlet fjernes det resterende aminothiophen ved vanddampdestillation. Remanensen udrøres intensivt i 120 ml fortyndet

saltsyre. Fra filtratet udfældes basen med 2 N natriumhydroxidopløsning og ekstraheres derefter med chloroform. Efter tørring af chloroformopløsningen afdampes opløsningsmidlet, og remanensen bringes til krystallisation ved udrivning med ether. Efter frafiltrering af krystallerne omkrystalliseres disse fra methylcyclohexan og derpå om ønsket fra en smule isopropanol. Der fås 2-(4'-methylthienyl-3-amino)-1,3-diazacyclopenten-(2) med et smeltepunkt på 156-158°C. Hydrochloridet smelter ved 200-202°C.

Eksempel 13

2-(2',5'-Dichlorthienyl-3-amino)-1,3-diazacyclopenten-(2)

13 g 4-Methyl-3-formylamino-thiophen sættes portionsvis under omrøring og afkøling med isvand til 50 ml frisk destilleret thionylchlorid, og der omrøres i 15 minutter. Derefter tilsættes der langsomt 36 ml sulfurylchlorid under omrøring og afkøling, idet opløsningens temperatur skal ligge under 5°C. Derpå omrøres reaktionsblandingen i 1 time ved 0°C, i 1 time ved stuetemperatur og i 5 timer ved 60°C. Reaktionsopløsningen inddampes derefter under formindsket tryk, og efter tilsætning af 150 ml toluen inddampes der endnu en gang. Den brune olieagtige remanens opløses i 100 ml toluen og afkøles til 0°C. Derefter tilsættes der langsomt en opløsning af 5 g ethylendiamin i 50 ml toluen under omrøring og afkøling. Derpå opvarmes reaktionsblandingen til stuetemperatur og omrøres derefter i 1 time ved 30°C. Efter afdestillering af toluenen under formindsket tryk udrøres remanensen i 100 ml 1 N saltsyre, og uopløst materiale frafiltreres. Til den sure opløsning sættes derefter natriumhydroxidopløsning indtil basisk reaktion, og der ekstraheres nogle gange med methylenchlorid. Efter afdrivning af methylenchloridet opløses remanensen i 150 ml methanol og anbringes på en silicagelsøjle. Produktet udvikles med en blanding af 300 ml methanol med koncentreret ammoniak i forholdet 9,5:0,5. Herved fås 2-(2',5'-dichlorthienyl-3-amino)-1,3-diazacyclopenten-(2). Hydrochloridet smelter ved 167-168°C.

Den fordelagtige virkning af de her omhandlede forbindelser i forhold til forbindelsen Clonidin, der er kendt fra dansk patentskrift nr. 108.364, fremgår af de i det følgende omtalte sammenligningsforsøg.

Blodtrykssænkning hos rotter med renalt betinget forhøjet blodtryk								30-dags-toxicitet	
Aktiv forbindelse	Dosis (mg/kg) subcutant	Antal rotter	Blodtryk middelværdi (mm Hg)			Behandlingens varighed	Mortalitet	Peroral toxicitet mg/kg, rotter	Mortalitet
			før	efter	differens				
Forbindelsen fremstillet ifølge eks. 4	4 x 1	6	208	189	19	4 dage	0	30 x 5	0/20
	4 x 2	6	211	180	31	4 dage	0		
	4 x 3	6	208	162	46	4 dage	0	30 x 12,5	7/20
Clonidin	4 x 1	5	233	202	31	4 dage	0	30 x 2	6/20
	4 x 2	7	202	117	85	2 dage	4/7		

Tabel I

Virkning på blodtrykket hos rotter med renalt betinget forhøjet blodtryk.

Hos rotter fremkaldes et forhøjet blodtryk ved indsnævring af de to nyrearterier. Blodtryksmålingerne foretages ved hjælp af rheografisk optegning i let ethernarkose (F. Lindner: Arzneimittelforschung 16, s. 628 (1966)).

Den blodtrykssænkende virkning af det kendte Clonidin er ganske vist to til tre gange så kraftig som den, der bevirkes af forbindelsen fremstillet ifølge den foreliggende opfindelse. Imidlertid optræder der allerede i det terapeutiske dosisområde dårlig perifer gennemblødning, øjenskader (uklarhedsdannelse i hornhinden) og dødsfald ved den kendte forbindelse. Ved en 30-dages toxicitetsundersøgelse tåles forbindelsen fremstillet ifølge opfindelsen seks gange bedre end den kendte forbindelse.

Clonidin = 2-(2',6'-dichlorphenyl)-amino-1,3-diazacyclopenten-(2) (kendt fra dansk patentskrift nr. 108.364).

Sammenligningsforsøg 2.

Hos rotter i Evipan®-narkose måles den blodtrykssænkende virkning efter injektion i sideventriklen i hjernen (J.F. Hayden, L.D. Johnson og R.P. Maickel, Life Science 1509 (1966)).

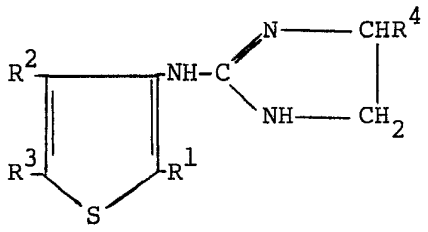
Den blodtrykssænkende virkning af forbindelsen fremstillet ifølge opfindelsen er omtrent lige så stor som den, der bevirkes af Clonidin. Den akutte toxicitet af Clonidin er imidlertid væsentlig større end den akutte toxicitet af forbindelsen fremstillet ifølge opfindelsen.

Tabel II

Blodtrykssænkning hos rotter						Toxicitet
Aktiv forbindelse	Dosis i µg pr. dyr	Antal rotter	Blodtryk middelværdi (mm Hg)			DL_{50} i.v., rotter
			før	efter	differens	
Forbindelse fremstillet ifølge eks. 1f.	2	2	127,5	120	7.5	50 mg/kg
	4	2	127,5	91,5	31	
	8	2	123,5	82,5	41	
Clonidin	2	5	130	113	17	29 mg/kg
	4	5	128	105	23	
	8	5	135	105	30	
						Mus i.v.
Forbindelse fremstillet ifølge eks. 1e.	1	1	155	100	55	40 mg/kg
	2,5	1	120	58	72	
Clonidin	1	1	132	85	47	17,6 mg/kg

Patentkrav.

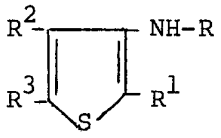
Analogifremgangsmåde til fremstilling af 2-(thienyl-3'-amino)-1,3-diazacyclopentener-(2) med formlen



(I)

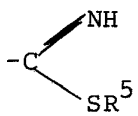
hvor R^1, R^2 og R^3 betyder hydrogen, methyl, chlor, brom eller iod, og R^4 betyder hydrogen eller methyl, eller syreadditionssalte deraf med fysiologisk acceptable syrer, kendetegnet ved, at

a) thienyl-3-isothiuroniumsalte, -thiourinstoffer, -guanidiner, -nitroguanidiner eller -cyanamider med formel II,

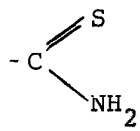


(II)

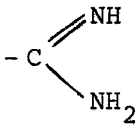
hvor R betyder grupperne



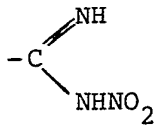
, HX (a)



(b)



(c)



(d)

eller

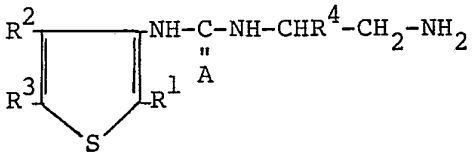
$-CN$ (e)

R^5 betyder lavmolekylært alkyl, og X betyder en syreanion, fortrinsvis en halogenidion, omsættes med alkylendiaminer med formel III

$$H_2N-CHR^4-CH_2-NH_2 \qquad (III)$$

hvori R^4 har ovennævnte betydning, eventuelt i form af disses monosalte, eller

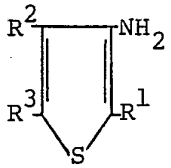
b) N-(3'-thienyl)-N'-aminoalkyl-(thio)urinstoffer med formel IV,



(IV)

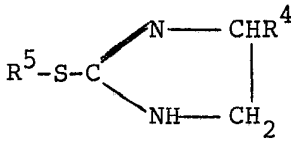
hvor R^1-R^4 har ovennævnte betydning, og A betyder et oxygen- eller svovlatom lukkes til ring, eller

c) aminothiophener med formel V



(V)

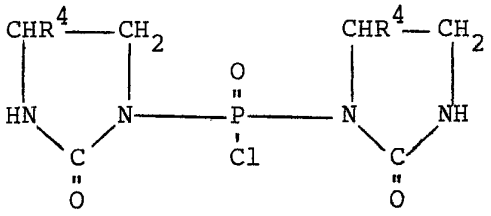
hvori R^1-R^3 har ovennævnte betydning, omsættes med 2-alkylmercapto-1,3-diazacyclopentener med formel VI



(VI)

hvori R^4 og R^5 har ovennævnte betydning, fortrinsvis i form af disses salte, eller

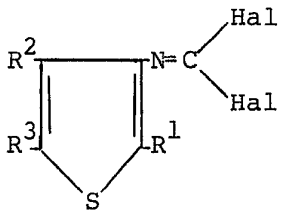
d) aminothiophener med formel V omsættes med bis-(2-oxo-1,3-diazacyclopentyl)-phosphin-chlorider med formel VII



(VII)

hvori R^4 har ovennævnte betydning, eller

e) thiophen-3-isocyanid-dihalogenider med formel VIII



(VIII)

hvor R^1-R^3 har ovennævnte betydning, og Hal betyder et chlor- eller bromatom, omsættes med alkylendiaminer med formel III, og at dannede forbindelser, i hvilke mindst en af grupperne R^1, R^2 eller R^3 betyder et hydrogenatom, om ønsket halogeneres, hvorefter om ønsket de fremstillede forbindelser ved hjælp af fysiologisk acceptable syrer omdannes til syreadditionssalte.

Fremdragne publikationer:

Dansk patent nr. 108364

Dansk patentansøgning nr. 4192/70.