



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

⑤① Int. Cl.³: C 07 D 403/12
C 07 D 405/12
C 07 D 409/12



Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein
Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978

⑫ **PATENT SCHRIFT** A5

⑪

633 288

⑮① Gesuchsnummer: 7507/81

⑦③ Inhaber:
Sandoz AG, Basel

⑮② Teilgesuch von: 463/77

⑮② Anmeldungsdatum: 14.01.1977

⑮④ Patent erteilt: 30.11.1982

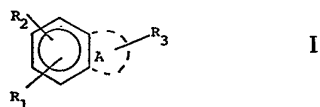
⑮⑤ Patentschrift
veröffentlicht: 30.11.1982

⑦② Erfinder:
Dr. Peter Neumann, Bern

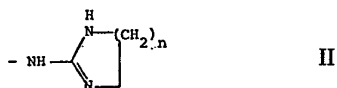
⑤④ **Verfahren zur Herstellung von neuen Heterocyclylaminoderivaten.**

⑤⑦ Es wird die Herstellung von neuen Heterocyclylaminoderivaten der Formel I,

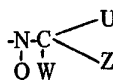
Die Verbindungen der Formel I wirken myotonolytisch und antihypertensiv.



worin R₁ für eine Gruppe der Formel II,



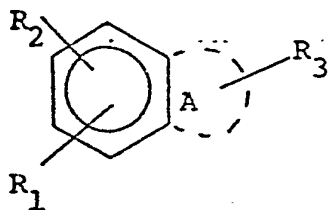
steht, worin n, R₂, R₃ und A die im Anspruch angegebene Bedeutung besitzen, beschrieben. Das Verfahren beruht auf der Umsetzung des entsprechenden Substituenten



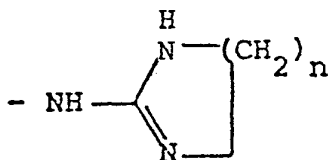
worin Q, W, Z und U die angegebene Bedeutung besitzen, mit Äthylendiamin oder Propylendiamin.

PATENTANSPRUCH

Verfahren zur Herstellung von neuen Heterocyclaminoderivaten der Formel I,



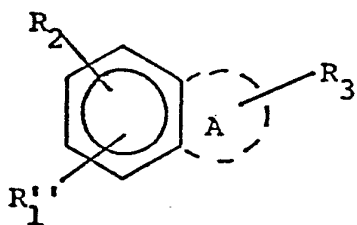
worin R₁ für eine Gruppe der Formel II,



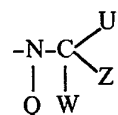
steht, worin n für 1 oder 2 steht, R₂ Wasserstoff, Halogen, Alkyl, Alkylthio, Alkoxy, Trifluormethyl oder Hydroxy, A einen 5gliedrigen heterocyclischen Ring bedeutet, der zusammen mit dem kondensierten Benzolring jedoch nicht für Benzo-2,1,3-thiadiazol oder Indazol steht, und R₃ Wasserstoff, Halogen, Alkyl, Alkylthio, Alkoxy, Trifluormethyl oder Hydroxy bedeutet, mit der Massgabe, dass

- i) falls A für [c]Pyrrol steht, dessen Stickstoffatom durch Alkyl substituiert ist,
 - ii) falls A für [b]Thiophen und n für 1 stehen, der Imidazolinyllaminorest in Stellung 4 oder 7 steht,
 - iii) falls A [c]Furazan bedeutet, n für 2 steht,
 - iv) die Verbindung nicht
- 1) 4-(2-Imidazolin-2-yl)amino-5-chlorbenzo[b]thiophen,
 - 2) 4-(2-Imidazolin-2-yl)amino-5-brombenzo[b]thiophen,
 - 3) 4-(2-Imidazolin-2-yl)amino-3,5-dichlorbenzo[b]thiophen,
 - 4) 4-(2-Imidazolin-2-yl)amino-3,5-dibrombenzo[b]thiophen,
 - 5) 7-(2-Imidazolin-2-yl)amino-6-chlorbenzo[b]thiophen,
 - 6) 7-(2-Imidazolin-2-yl)amino-6-brombenzo[b]thiophen,
 - 7) 4-(2-Imidazolin-2-yl)amino-3-brombenzo[b]thiophen,
 - 8) 4-(2-Imidazolin-2-yl)amino-benzo[b]thiophen ist,

und ihrer Säureadditionssalze, dadurch gekennzeichnet, dass man Verbindungen der Formel III,



worin A, R₂ und R₃ obige Bedeutung besitzen, R₁' für eine Gruppe der Formel IV



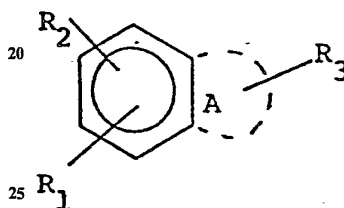
2

steht, worin entweder Q für Wasserstoff und W, Z und U zusammen mit dem Kohlenstoffatom, an das sie gebunden sind, für die Gruppe -C≡N stehen, oder Q und W zusammen eine zweite Bindung zwischen dem Stickstoff- und dem Kohlenstoffatom bedeuten, und U und Z jeweils unabhängig voneinander für eine abspaltbare Gruppe stehen, mit Äthylen-diamin oder Propylendiamin umsetzt, und die erhaltenen Verbindungen der Formel I gegebenenfalls in ihre Säureadditionssalze überführt.

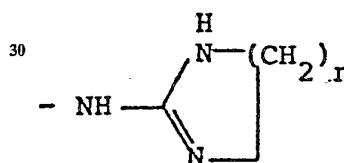
10

II

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von neuen Heterocyclaminoderivaten der Formel I,



worin R₁ für eine Gruppe der Formel II,



35

steht, worin n für 1 oder 2 steht, R₂ Wasserstoff, Halogen, Alkyl, Alkylthio, Alkoxy, Trifluormethyl oder Hydroxy, A einen 5gliedrigen heterocyclischen Ring bedeutet, der zusammen mit dem kondensierten Benzolring jedoch nicht für Benzo-2,1,3-thiadiazol oder Indazol steht, und R₃ Wasserstoff, Halogen, Alkyl, Alkylthio, Alkoxy, Trifluormethyl oder Hydroxy bedeutet, mit der Massgabe, dass

- i) falls A für [c]Pyrrol steht, dessen Stickstoffatom durch Alkyl substituiert ist,
- ii) falls A für [b]Thiophen und n für 1 stehen, der Imidazolinyllaminorest in Stellung 4 oder 7 steht,
- iii) falls A [c]Furazan bedeutet, n für 2 steht,
- iv) die Verbindung nicht

- 1) 4-(2-Imidazolin-2-yl)amino-5-chlorbenzo[b]thiophen,
- 2) 4-(2-Imidazolin-2-yl)amino-5-brombenzo[b]thiophen,
- 3) 4-(2-Imidazolin-2-yl)amino-3,5-dichlorbenzo[b]thiophen,
- 4) 4-(2-Imidazolin-2-yl)amino-3,5-dibrombenzo[b]thiophen,
- 5) 7-(2-Imidazolin-2-yl)amino-6-chlorbenzo[b]thiophen,
- 6) 7-(2-Imidazolin-2-yl)amino-6-brombenzo[b]thiophen,
- 7) 4-(2-Imidazolin-2-yl)amino-3-brombenzo[b]thiophen,
- 8) 4-(2-Imidazolin-2-yl)amino-benzo[b]thiophen ist,

IV

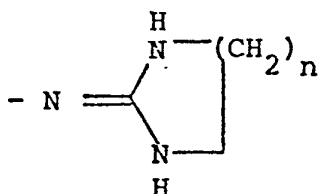
und ihrer Säureadditionssalze.

Aus den CH-Patentschriften Nrn. 599 207 und 613 966 sind Imidazolin-2-ylamino-2,1,3-benzothiadiazole mit Antirigor- bzw. muskelrelaxierender Wirkung bekannt.

Aus den CH-Patentschriften Nrn. 573 424 und 579 075 sind Imidazolin-2-ylamino- bzw. Tetrahydropyrimidin-2-ylamino-1H-indazole mit antihypertensiver Wirkung bekannt.

Der Disclaimer i) ist durch die Instabilität von N-unsubstituiertem [c]Pyrrol bedingt. Die übrigen Disclaimer grenzen die erfindungsgemäss hergestellten Verbindungen gegenüber dem Stand der Technik ab, und zwar die Disclaimer ii) und iv) von dem aus der US-Patentschrift 3 808 335 und der Disclaimer iii) von dem aus der CH-Patentschrift Nr. 625 238 bekannten Stand der Technik ab.

Die Gruppe der Formel II kann in ihrer tautomeren Form der Formel IIa



IIa

auftreten. Einfachheitshalber werden die Gruppen II und IIa unter der Formel II zusammengefasst.

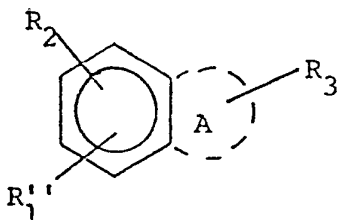
In der Formel I kann A beispielsweise den Pyrrol-, Imidazol-, Triazol-, Furan-, Isoxazol-, Oxazol-, Oxadiazol-, (1,2,3)-, Thiophen-, Isothiazol-, Thiazol-, Thiadiazol-(1,2,3)-, Pyrrolin-, Dihydrofuran- oder Dihydrothiophen-Ring bedeuten.

Die Substituenten R₁ und R₂ können sich in allen Stellungen des Phenyl-Ringes befinden, bevorzugt sind jedoch die Stellungen 4 und 7.

Halogen bedeutet jeweils Fluor, Chlor, Brom und Jod, vorzugsweise Brom oder Chlor.

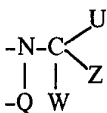
Die Alkylgruppen besitzen 1–4 Kohlenstoffatome und stehen beispielsweise für die Methyl-, Äthyl-, Propyl-, Isopropyl-, gerade oder verzweigte Butylreste.

Erfindungsgemäss gelangt man zu Verbindungen der Formel I, indem man Verbindungen der Formel III,



III

worin A, R₂ und R₃ obige Bedeutung besitzen, R₁ für eine Gruppe der Formel IV



IV

steht, worin entweder Q für Wasserstoff und W, Z und U zusammen mit dem Kohlenstoffatom, an das sie gebunden sind, für die Gruppe $-C\equiv N$ stehen, oder Q und W zusammen eine zweite Bindung zwischen dem Stickstoff- und dem Kohlenstoffatom bedeuten, und U und Z jeweils unabhängig voneinander für eine abspaltbare Gruppe stehen, mit Äthylendiamin oder Propylendiamin umgesetzt,

und die erhaltenen Verbindungen der Formel I gegebenenfalls in ihre Säureadditionssalze überführt.

Das Verfahren kann in einer für die Herstellung analoger Verbindungen bekannten Weise, beispielsweise die der DOS 2 322 880, durchgeführt werden. U und Z sind entweder

gleich oder verschieden und bedeuten zweckmässigerweise eine R₅S-, eine R₅NH-, eine R₅O- oder die O₂NNH-Gruppe, worin R₅ für Wasserstoff oder Alkyl mit 1–3 Kohlenstoffatomen steht, oder sie bedeuten jeweils Chlor. Vorzugsweise steht U für SCH₃ und Z für NH₂. Vorzugsweise verwendet man ein Säureadditionssalz der Verbindung der Formel III, z.B. das Hydrojodid, und Äthylendiamin oder Propylendiamin in Form von freier Base, oder die Verbindung der Formel III in Form der freien Base und ein Monosäureadditionssalz des Äthylendiamins oder Propylendiamins, z.B. das Tosylat.

Das Verfahren wird zweckmässigerweise bei Temperaturen zwischen 0 und 200°C, vorzugsweise zwischen 60 und 160°C, durchgeführt. Als Lösungsmittel eignen sich Alkohole mit 1–8 Kohlenstoffatomen, wie Methanol, Äthanol oder n-Pentanol, Dioxan, Nitrobenzol oder Xylol.

Die Verbindungen der Formel I können in an sich bekannter Weise isoliert und gereinigt werden.

Die als Ausgangsverbindungen verwendeten Verbindungen der Formel III können analog zu an sich bekannten Verfahren, z.B. dem der DOS 2 322 880, unter Verwendung entsprechender Aminoderivate hergestellt werden.

Die basischen Verbindungen der Formel I können durch Umsetzung mit geeigneten anorganischen oder organischen Säuren in ihre Säureadditionssalze übergeführt werden. Hierfür sind als anorganische Säuren beispielsweise Halogenwasserstoffsäuren und als organische Säuren beispielsweise Essigsäure, Maleinsäure usw. geeignet.

Die erfindungsgemäss hergestellten Verbindungen der Formel I zeichnen sich durch pharmakodynamische Eigenschaften aus. Insbesondere wirken die Verbindungen der Formel I myotonolytisch, wie dies beispielsweise unter Verwendung des von Teschendorf et al. [Arch. Exp. Pharmacol. 266 (1970), 467–468] beschriebenen Tests festgestellt wurde. Die Verbindungen der Formel I können daher als Myotonolytika verwendet werden. Die für diese Anwendung zu verabreichende Dosis hängt von der verwendeten Verbindung, der Verabreichungsart sowie der Behandlungsart ab. Zufriedenstellende Resultate erhält man bei Verabreichung von Verbindungen der Formel I in einer täglichen Dosis zwischen 0,0002 und 1 mg/kg Tierkörpergewicht, zweckmässigerweise verabreicht in mehreren Teilmengen 2–4mal täglich oder in Retardform.

Bei grösseren Säugetieren soll die tägliche Dosis von Verbindungen der Formel I zwischen 0,01 und 10 mg, z.B. zwischen 0,1 und 6 mg, vorzugsweise zwischen 0,15 und 3 mg betragen. Eine Einheitsdosis, beispielsweise eine zur oralen Verabreichung geeignete Tablette, kann zwischen 0,025 und 5 mg des Wirkstoffes zusammen mit geeigneten pharmazeutisch indifferenten Hilfsstoffen enthalten.

Die Verbindungen der Formel I wirken überdies auf den Blutdruck. Insbesondere besitzen sie antihypertensive Eigenschaften, wie sich bei Tierversuchen an der hypertonen Grollmann-Ratte (Methode nach A. Grollmann, [Proc. Soc. Exptl. Biol. and Med. 57, 104, 1944]) bei Dosen von 0,1 bis 10 mg/kg zeigt. Die Verbindungen der Formel I können daher zur Behandlung der Hypertonie verwendet werden. Die zu verwendenden Dosen variieren naturgemäss je nach Art der Substanz, der Administration und des zu behandelnden Zustandes. Zufriedenstellende Resultate erhält man bei Verabreichung von Verbindungen der Formel I in einer täglichen Dosis von 0,5 bis 50 mg/kg Tierkörpergewicht. Bei grösseren Säugetieren ist eine täglich zu verabreichende Menge zwischen 30 und 1000 mg angezeigt. Diese Dosis kann auch in kleineren Dosen 2–4mal täglich oder in Retardform verabreicht werden. Eine Einheitsdosis, beispielsweise eine zur oralen Verabreichung geeignete Tablette kann zwischen 8

und 500 mg des Wirkstoffes zusammen mit geeigneten pharmazeutisch indifferenten Hilfsstoffen enthalten.

Die Verbindungen der Formel I können ebenfalls in Form ihrer pharmazeutisch verträglichen Säureadditionssalze verabreicht werden, die den gleichen Grad an Aktivität besitzen wie die freien Basen.

Die Verabreichung von Verbindungen der Formel I bzw. von ihren Salzen kann entweder oral in Form von Tabletten, Granulaten, Kapseln oder Dragees, oder parenteral in Form von Injektionslösungen erfolgen.

In den nachfolgenden Beispielen sind die Temperaturen in Grad-Celsius angegeben und sind unkorrigiert.

Beispiel 1

7-(2-Imidazolin-2-yl-amino)-benzofuran

Eine Lösung von 9,5 g S-Methyl-N-(benzofuran-7-yl)-isothiuroniumjodid in 50 ml Methanol wird mit 2,8 ml Äthylen-diamin versetzt und das Gemisch während einer Stunde zum Sieden erhitzt. Danach wird das Lösungsmittel abgedampft, der Rückstand mit 15 ml n-Pentanol versetzt und eine Stunde auf 150°C erhitzt. Das abgekühlte Gemisch wird zwischen 250 ml Chloroform und 100 ml 2N wässriger Natriumhydroxid-Lösung verteilt, die organische Phase abgetrennt, durch wenig Aktivkohle filtriert und eingedampft. Der Rückstand wird aus Essigsäureäthylester umkristallisiert, wobei man zur Titelverbindung gelangt.

Den in diesem Beispiel verwendeten Ausgangsstoff erhält man wie folgt:

Die Lösung von 3,7 g Ammoniumrhodanid in 40 ml Aceton wird im Eisbad mit 4,3 ml Benzoylchlorid versetzt und 10 Minuten lang gerührt. Zu dieser Lösung wird eine Lösung von 4,7 g 7-Amino-benzofuran in 80 ml Aceton gegeben und das Gemisch während 1,5 Stunden zum Sieden erhitzt, sodann abgekühlt und mit der 4fachen Menge Wasser verdünnt, wobei N-Benzoyl-N'-(benzofuran-7-yl)-thioharnstoff ausfällt. Der Niederschlag wird abfiltriert und mit 60 ml einer 2N wässrigen Natriumhydroxidlösung rasch zum Kochen gebracht. Nach 5 Minuten Kochzeit wird die Lösung abgekühlt, filtriert und mit Eisessig schwach angesäuert. Der gebildete Niederschlag wird abfiltriert, mit Wasser gewaschen, mit wenig Methanol ausgekocht und mit Äther gewaschen. Der so erhaltene N-(Benzofuran-7-yl)-thioharnstoff wird mit 5 g Methyljodid in 50 ml Methanol während 1 Stunde zum Sieden (Rückfluss) erhitzt und das Gemisch danach zur Trockne eingedampft, wobei man rohes S-Methyl-N-(benzofuran-7-yl)-isothiuroniumjodid erhält, das ohne weitere Reinigung in obenstehende Reaktion eingesetzt wird.

Beispiel 2

Analog Beispiel 1 und unter Verwendung entsprechender Ausgangsstoffe in ungefähr äquivalenten Anteilen gelangt man zum 5-(2-Imidazolin-2-yl-amino)-2,3-dihydrobenzofuran vom Smp. 168–170°.