



⑪

639 656

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

⑫ PATENTSCHRIFT A5

⑬ Gesuchsnummer: 3616/79

⑬ Inhaber:
Beiersdorf Aktiengesellschaft, Hamburg 20 (DE)

⑭ Anmeldungsdatum: 17.04.1979

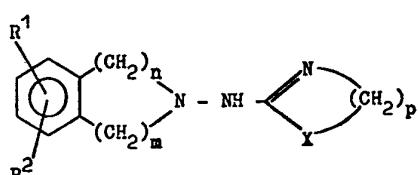
⑭ Erfinder:
Dr. Erich Cohnen, Hamburg 25 (DE)

⑮ Patent erteilt: 30.11.1983

⑯ Vertreter:
Bovard AG, Bern 25

⑭ Stickstoffhaltige heterocyclische Verbindungen und Verfahren zu deren Herstellung.

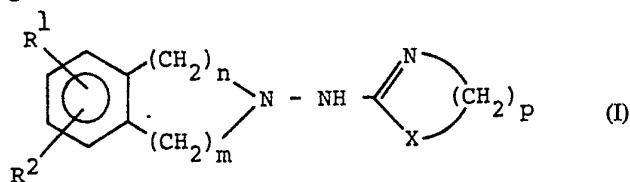
⑮ Es werden neue stickstoffhaltige heterocyclische Verbindungen der Formel



in der
R¹ und R², die gleich oder verschieden sein können, ein Wasserstoff- oder Halogenatom, eine Alkyl- oder Alkoxygruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen,
X ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, eine Iminogruppe oder eine Acyliminogruppe mit 2 bis 4 Kohlenstoffatomen in der Acylgruppe oder eine Methylengruppe,
n und m, die gleich oder verschieden sein können, die Zahlen 1, 2 oder 3 und
p die Zahlen 2 oder 3 bedeuten, sowie deren physiologisch verträgliche Säureadditionssalze und Verfahren zur Herstellung dieser Verbindungen beschrieben.
Diese Substanzen zeichnen sich durch eine langanhaltende antihypertensive Wirkung aus.

PATENTANSPRÜCHE

1. Stickstoffhaltige heterocyclische Verbindungen der allgemeinen Formel (I)



in der

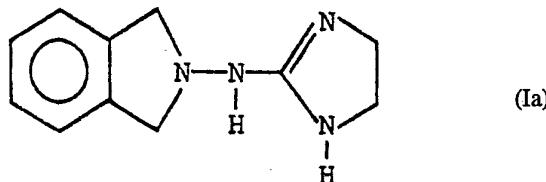
R¹ und R², die gleich oder verschieden sein können, ein Wasserstoff- oder Halogenatom, eine Alkyl- oder Alkoxygruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen,

X ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, eine Iminogruppe oder eine Acyliminogruppe mit 2 bis 4 Kohlenstoffatomen in der Acylgruppe oder eine Methylengruppe,

n und m, die gleich oder verschieden sein können, die Zahlen 1, 2 oder 3, und

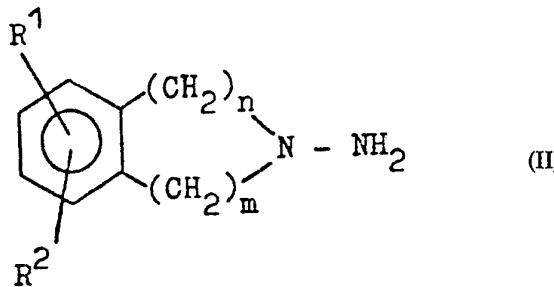
p die Zahlen 2 oder 3 bedeuten, sowie deren physiologisch verträglichen Säureadditionssalze.

2. 2-(2-Imidazolin-2-ylamino)-isoindolin der Formel

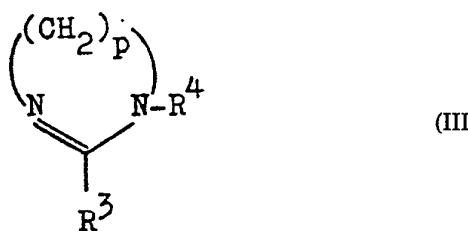


sowie dessen physiologisch verträglichen Säureadditionssalze als Verbindungen nach Anspruch 1.

3. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1, in denen X eine Imino- oder Acyliminogruppe bedeutet, und deren physiologisch verträglichen Säureadditionssalze, dadurch gekennzeichnet, dass man Verbindungen der allgemeinen Formel (II)



in den R¹, R², n und m die im Anspruch 1 genannte Bedeutung haben, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel (III)

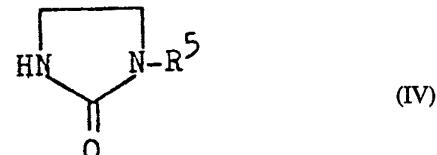


umsetzt, in der p ebenfalls die im Anspruch 1 genannte Bedeutung hat und R³ eine Alkylthio- oder Halogengruppe und R⁴ ein Wasserstoffatom oder eine Acylgruppe mit 2 bis 4 Kohlenstoffatomen bedeutet und gegebenenfalls eine erhaltene freie Base in ein physiologisch verträgliches Säureadditionssalz überführt.

4. Verfahren gemäss Anspruch 3 zur Herstellung von 2-(2-Imidazolin-2-ylamino)-isoindolin und physiologisch verträgliche Säureadditionssalze davon, dadurch gekennzeichnet, dass man N-Amino-isoindolin mit 2-Alkylmerkapto-2-imidazolinen umsetzt und gegebenenfalls die freie Base mit physiologisch verträglichen Säuren in die entsprechenden Säureadditionssalze überführt.

5. Verfahren nach Anspruch 3 zur Herstellung von physiologisch verträglichen Säureadditionssalzen der Verbindungen der Formel (I), worin R¹, R², X, n und p die im Anspruch 3 angegebene Bedeutung haben, wobei die erhaltenen basischen Verbindungen mit anorganischen oder organischen Säuren in die physiologisch verträglichen Säureadditionssalze überführt werden.

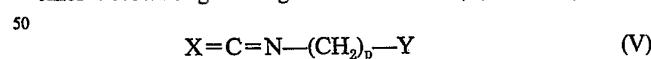
15 6. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen nach Anspruch 1, in denen X eine Acyliminogruppe bedeutet und p = 2 ist und deren physiologisch verträglichen Säureadditionssalze, dadurch gekennzeichnet, dass man Verbindungen der oben angegebenen allgemeinen Formel (II) mit der im 20 Anspruch 1 genannten Bedeutung von R¹, R², n und m, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel (IV)



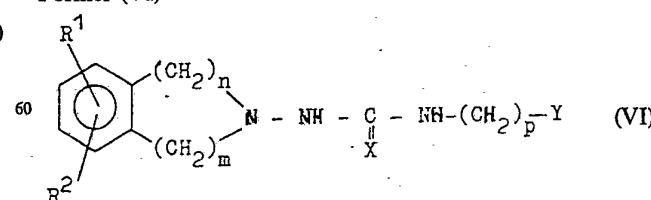
umsetzt, in der R⁵ eine Acylgruppe mit 2 bis 4 Kohlenstoffatomen bedeutet, und gegebenenfalls eine erhaltene freie Base in ein physiologisch verträgliches Säureadditionssalz überführt.

35 7. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen nach Anspruch 1, in denen X eine Iminogruppe bedeutet und p = 2 ist, und deren physiologisch verträglichen Säureadditionssalze, dadurch gekennzeichnet, dass man gemäss Anspruch 5 eine Verbindung der Formel (I) herstellt, worin R¹, R², n und m die im Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben; p = 2 ist und R⁵ eine Acylgruppe mit 2-4 Kohlenstoffatomen bedeutet, 40 und in der erhaltenen Verbindung den Acylrest abspaltet, und eine erhaltene freie Base gegebenenfalls in ein physiologisch verträgliches Säureadditionssalz überführt.

45 8. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen nach Anspruch 1, in denen X ein Sauerstoff- oder Schwefelatom bedeutet, und deren physiologisch verträglichen Säureadditionssalze, dadurch gekennzeichnet, dass man Verbindungen der oben genannten allgemeinen Formel (II) mit der im Anspruch 1 angegebenen Bedeutung von R¹, R², n und m, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel (V) umsetzt,

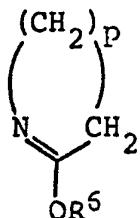


in der X die oben genannte Bedeutung hat und Y ein Halogenatom ist und p die im Anspruch 1 angegebene Bedeutung 55 hat und die erhaltenen Umsetzungsprodukte der allgemeinen Formel (VI)



65 in der R¹, R², n, m und p die oben genannte Bedeutung haben und Y ein Halogenatom bedeutet, cyclisiert, und eine erhaltene freie Base gegebenenfalls in ein physiologisch verträgliches Säureadditionssalz überführt.

9. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen nach Anspruch 1, in denen X eine Methylengruppe bedeutet, und deren physiologisch verträglichen Säureadditionssalze, dadurch gekennzeichnet, dass man Verbindungen der oben genannten allgemeinen Formel (II), in der R¹, R², n und m die im Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel

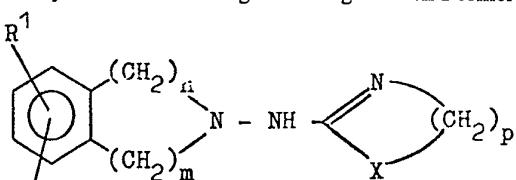


(VII)

umsetzt, in der p die im Anspruch 1 genannte Bedeutung hat und R⁶ eine Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen bedeutet, und eine erhaltene freie Base gegebenenfalls in physiologisch verträgliche Säureadditionssalze überführt.

10. Pharmazeutisches Präparat, dadurch gekennzeichnet, dass es eine oder mehrere der Verbindungen gemäß Anspruch 1 oder deren verträgliche Salze enthält.

Gegenstand der Erfindung sind neue stickstoffhaltige heterocyclische Verbindungen der allgemeinen Formel (I)



(I)

in der R¹ und R², die gleich oder verschieden sein können, ein Wasserstoff- oder Halogenatom, eine Alkyl, oder Alkoxygruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen,

X ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, eine Iminogruppe oder eine Acyliminogruppe mit 2 bis 4 Kohlenstoffatomen in der Acylgruppe oder eine Methylengruppe,

n und m, die gleich oder verschieden sein können, die Zahlen 1, 2, oder 3 und

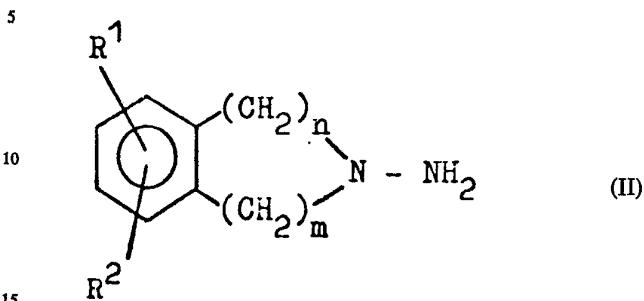
p die Zahlen 2 oder 3 bedeuten, sowie deren physiologisch verträgliche Säureadditionssalze, sowie Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung in pharmazeutischen Präparaten.

Die erfindungsgemäßen Substanzen und ihre physiologisch verträglichen Säureadditionssalze besitzen wertvolle therapeutische Eigenschaften. Insbesondere zeichnen sie sich durch eine langanhaltende antihypertensive Wirkung aus. Sie erzeugen nach peroraler Applikation im Dosisbereich von 1-10 mg/kg an renal und spontan hypertensiven Ratten eine anhaltende Blutdrucksenkung. Die Dosierung beim Menschen beträgt etwa 10-20 mg pro Tag.

Die Verbindungen können als solche oder in Form ihrer Säureadditionssalze, gegebenenfalls mit geeigneten festen oder flüssigen pharmakologisch verträglichen Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln gebräuchlicher Art vermischt, zur Herstellung von Lösungen für Injektionszwecke und insbesondere von peroral zu verabreichenden pharmazeutischen Präparaten, wie Dragees, Tabletten oder Liquida, verwendet werden. Geeignete Trägerstoffe sind beispielsweise Milchzucker (Lactose), Gelatine, Maisstärke, Stearinsäure, Äthanol, Propylenglykol, Äther des Tetrahydrofurfurylalkohols und Wasser.

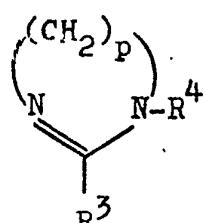
Die neuen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) werden erfindungsgemäß nach folgenden Verfahren hergestellt:

a) durch Umsetzung von Verbindungen der allgemeinen Formel (II)



(II)

in der R¹, R², n und m die oben angegebene Bedeutung besitzen, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel (III),



(III)

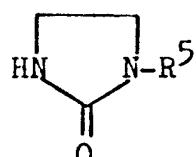
in der p ebenfalls die obengenannte Bedeutung hat und R³ eine nucleophil austauschbare Gruppe wie die Alkylthio- oder Halogengruppe und R⁴ ein Wasserstoffatom oder eine Acylgruppe mit 2 bis 4 Kohlenstoffatomen bedeutet, erhält man erfindungsgemäße Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in denen X die Imino- oder Acyliminogruppe ist.

Besonders geeignet für die Reaktion sind die Methylthioverbindungen, z.B. in der Form des Hydrohalogenids, insbesondere des Hydrojodids. Geeignete Acylgruppen sind beispielsweise Acetyl-, Propionyl- oder Butyrylgruppen. Bevorzugt wird die Acetylgruppe. Die Umsetzung wird in einem Alkohol, zweckmässigerweise n-Amylalkohol, als Lösungsmittel bei Siedetemperatur durchgeführt.

Zur Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen in denen X die Iminogruppe bedeutet, lassen sich diese Acylgruppen mit verdünnten Säuren bei Raumtemperatur abspalten.

45 Die als Ausgangsmaterialien verwendeten Verbindungen der Formel II sind entweder bekannte Verbindungen oder können analog zu bekannten Verfahren hergestellt werden.

50 b) Erfindungsgemäße Verbindungen, in denen X eine Imino- oder Acyliminogruppe bedeutet und p = 2 ist, erhält man durch Umsetzung von Verbindungen der allgemeinen Formel (II), mit der obengenannten Bedeutung von R¹, R², n und m, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel (IV)



(IV)

55 in der R⁵ eine Acylgruppe mit 2 bis 4 Kohlenstoffatomen bedeutet. Geeignet sind Acylreste wie bei Verfahren a) für R⁴ angegeben.

Zweckmässigerweise führt man die Umsetzung mit einem 1-Acylimidazolidin-2-on in Gegenwart von mindestens 2 Mol Phosphoroxichlorid bei Temperaturen von 100° bis 120°C und mit 1 bis 2 Stunden Reaktionsdauer aus. Zur Herstellung von Verbindungen der Formel (I), in denen X eine Acyliminogruppe bedeutet, ist es erforderlich, nach Ab-

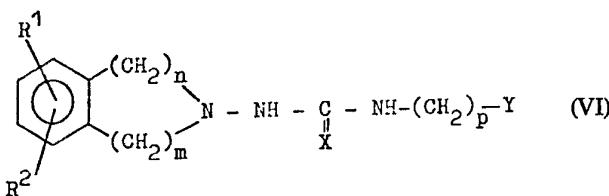
dampfen des Phosphorochlorids die saure Lösung unter Eiskühlung vorsichtig zu neutralisieren.

Verbindungen der Formel (I), in der X die Iminogruppe bedeutet, werden durch Abspalten der Acylgruppe in Gegenwart verdünnter Säuren bei Raumtemperatur erhalten.

c) Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in der X für Sauerstoff oder Schwefel steht, erhält man durch Reaktion der Verbindungen der allgemeinen Formel (II), worin R¹, R², n und m die obengenannte Bedeutung haben, mit Halogenalkylisocyanaten oder Halogenalkylthiocyanaten der allgemeinen Formel (V),

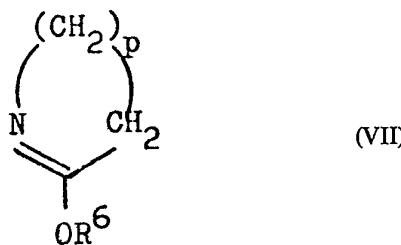


in der X die obengenannte Bedeutung hat und Y ein Chlor-, Brom- oder Jodatom ist. Dabei entstehen zunächst Verbindungen der allgemeinen Formel (VI)



in der R¹, R², X, n, m, p und Y die angegebene Bedeutung haben, die sich durch Erhitzen in wässriger Lösung zu Verbindungen der Formel (I) cyclisieren lassen.

d) Verbindungen der Formel (I), in der X eine Methylengruppe und R¹, R², n, m und p die angegebene Bedeutung haben, sind zugänglich durch Umsetzung von Verbindungen der Formel (II) mit Iminoäthern der allgemeinen Formel (VII)



in der R⁶ eine Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen sein kann und p die obengenannte Bedeutung hat.

Die Reaktion erfolgt durch Erhitzen der Reaktionspartner in einem inerten Lösungsmittel wie z.B. Benzol oder Toluol in einem stöchiometrischen Verhältnis oder mit einem Überschuss des Iminoäthers. Der während der Reaktion entstehende Alkohol wird kontinuierlich abdestilliert.

Die basischen Verbindungen der Formel (I) können durch Umsetzung mit geeigneten anorganischen oder organischen Säuren in ihre Salze überführt werden. Hierfür sind als anorganische Säuren beispielsweise Halogenwasserstoffsäuren und als organische Säuren z.B. Fumarsäure, Maleinsäure geeignet. Zur Herstellung wird die heiße alkoholische Lösung der Base bis zum Auftreten einer sauren Reaktion mit der alkoholischen Lösung einer geeigneten Säure versetzt und nach Ätherzusatz das Salz erhalten.

Die folgenden Beispiele dienen zur Erläuterung der Erfindung.

Beispiel 1

5-Chloro-2-(2-imidazolin-2-ylamino)-isoindolin

3,5 g (0,02 M) 2-Amino-5-chloro-isoindolin werden mit 5,4 g (0,022 M) 2-Methylthio-imidazolin-hydrojodid in 50 ml n-Amylalkohol 15 Minuten zum Sieden erhitzt. Nach Abdampfen des Lösungsmittels wird der Rückstand mit Wasser

versetzt, mit verdünnter Salzsäure angesäuert und mit Chloroform/Äther extrahiert. Die wässrige Phase wird anschließend mit verdünnter Natronlauge alkalisch gestellt und mit Methylenchlorid extrahiert. Nach Eindampfen der organischen Phase erhält man 2,8 g 5-Chloro-2-(2-imidazolin-2-ylamino)-isoindolin als Base, die durch Umkristallisation aus Toluol gereinigt wird. Fp. 178-80°C.

Zur Herstellung des Fumarats werden 1,5 g der Base in Isopropanol gelöst und mit Fumarsäure bis zur schwach sauren Reaktion versetzt. Ausbeute: 1,5 g. Fp. 188-89°C (Z).

Beispiel 2

Analog Beispiel 1 wurde folgende Verbindung hergestellt: 5,6-Dimethyl-2-(2-imidazolin-2-ylamino)-isoindolin
15 Fp. (Base): 248-50°C, Fp. (HCl + 1 H₂O): 160-65°C.

Beispiel 3

Analog Beispiel 1 wurde folgende Verbindung hergestellt: 5,6-Dimethoxy-2-(2-imidazolin-2-ylamino)-isoindolin
20 Fp. 191-92°C als Maleinat.

Beispiel 4

2-(2-Imidazolin-2-ylamino)-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin

25 4,9 g (0,03 M) 1,2,3,4-Tetrahydro-2-amino-isochinolin und 8,5 g (0,035 M) 2-Methylthio-imidazolin-hydrojodid werden in 40 ml n-Amylalkohol eine Stunde auf 120°C erhitzt. Nach Abdampfen des Lösungsmittels wird der Rückstand zwischen 2 N Natronlauge und Methylenchlorid verteilt. Die organische Phase wird abgetrennt und nach dem Trocknen eingedampft. Der ölige Rückstand wird mehrmals mit Diisopropyläther ausgekocht. Aus den Extrakten kristallisiert 2-(2-Imidazolin-2-ylamino)-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin als Base aus. Die Base wird in Äthanol gelöst und mit 35 Fumar- bzw. Maleinsäure in die entsprechenden Salze überführt.
Fp. des Maleinats: 133-35°C
Fp. des Fumarats: 218-22°C.

Beispiel 5

4-Chloro-2-(2-imidazolin-2-ylamino)-isoindolin

5,2 g (0,025 M) 2-Amino-4-chloro-isoindolin-hydrochlorid und 3,6 g (0,028 M) 1-Acetyl-imidazolidin-2-on werden in 45 50 ml Phosphorochlorid 2 Stunden auf 100°C erhitzt. Nach Entfernen des $POCl_3$ wird der Rückstand in 100 ml Äthanol gelöst und zur Abspaltung der Acetylgruppe 3 Stunden zum Sieden erhitzt. Das Lösungsmittel wird anschließend im Vakuum abgezogen, der Rückstand mit 2 N NaOH 50 versetzt, die Rohbase filtriert und mit Wasser gewaschen. Nach Extraktion mit heißem Essigester bleiben 3,2 g reine Base 4-Chloro-2-(2-imidazolin-2-ylamino)-isoindolin als Rückstand.
Fp. 160-62°C.

55 Zur Überführung in das Fumarat werden 2,75 g 4-Chloro-2-(2-imidazolin-2-ylamino)-isoindolin in heißem Isopropanol gelöst und mit 1,35 g Fumarsäure in Isopropanol versetzt. Nach Erkalten kristallisiert das Fumarat aus.

Fp. 217-18°C (Z).
60 In entsprechender Weise lässt sich das Hydrochlorid herstellen.
Fp. 214°C (Z.).

Beispiel 6

2-(1-Acetyl-2-imidazolin-2-ylamino)-isoindolin

3,4 g (0,02 M) 2-Amino-isoindolin-hydrochlorid werden mit 2,8 g (0,022 M) 1-Acetyl-imidazolidin-2-on in 30 ml

POCl₃ 2 Stunden zum Sieden erhitzt. POCl₃ wird im Vakuum abgezogen, der Rückstand mit Eis versetzt und unter Eiskühlung mit Natriumhydrogencarbonat basisch gestellt. Man nimmt den Rückstand in CH₂Cl₂ auf, wäscht mit Wasser und trocknet. Der nach Abdampfen des CH₂Cl₂ verbleibende Rückstand wird mit Cyclohexan extrahiert. Aus diesen Extraktten kristallisiert 2-(1-Acetyl-2-imidazolin-2-ylamino)-isoindolin langsam aus.

Fp. 94-96°C.

Beispiel 7

3-(2-Imidazolin-2-ylamino)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin

5 g (0,03 M) 3-Amino-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin und 4,3 g (0,034 M) 1-Acetyl-imidazolidin-2-on werden in 50 ml POCl₃ 1 Stunde bei 100°C gerührt. Die Aufarbeitung erfolgt analog Beispiel 5.

Fp. (Base): 210-15°C (Z.).

Fp. (Maleinat): 166-67°C.

Beispiel 8

Analog Beispiel 7 erhält man aus 2-Amino-2,3,4,5-tetrahydro-1H-2-benzazepin

2-(2-Imidazolin-2-ylamino)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-2-benzazepin.

Fp. (Base): 145-47°C

Fp. (HCl): 183-84°C.

Beispiel 9

2-(3,4,5,6-Tetrahydro-2-pyridinamino)-isoindolin

1,0 g (7,2 mM) 2-Amino-isoindolin und 2,4 g (20 mM) 2-Methoxy-3,4,5,6-tetrahydro-pyridin werden in 20 ml Xylo 2 Stunden zum Sieden erhitzt. Nach Abdampfen des Xylols wird mit äthanolischem HCl das Hydrochlorid hergestellt. Nach Umkristallisation aus Essigester/Äthanol erhält man 1,0 g 2-(3,4,5,6-Tetrahydro-2-pyridinamino)-isoindolin. Fp. (HCl): 233-35 (Z.).

Beispiel 10

Analog Beispiel 9 wurde 2-(3,4-Dihydro-2H-pyrrol-5-amino)-isoindolin hergestellt.

Fp. (Base): 110-12°C

Fp. (HCl): 224-27°C (Z.).

Beispiel 11

2-(2-Oxazolin-2-ylamino)-isoindolin

Zu 5 g (0,027 M) 2-Amino-isoindolin werden in 100 ml Toluol bei 20-30°C 3,2 ml (0,027 M) Chloräthylisocyanat in

15 ml Toluol getropft. Nach einer Stunde wird der Niederschlag abgesaugt, mit Toluol gewaschen und getrocknet.

Ausbeute: 7,7 g N-(2-Chloräthyl)-N'-(2-isoindolinyl)-harnstoff.

5 Fp. 169-71°C (Z.).

Der Ringschluss zum Oxazolin erfolgt durch Erhitzen des Harnstoffs in Wasser bis zur vollständigen Lösung. Nach Umkristallisation aus Äthanol erhält man 5 g 2-(2-Oxazolin-2-ylamino)-isoindolin.

10 Fp. 220-23°C (HCl).

Beispiel 12

Analog Beispiel 11 wurde folgende Verbindung aus dem 15 entsprechenden Chloräthylisothiocyanat hergestellt:

2-(2-Thiazolin-2-ylamino)-isoindolin

Fp. (Base): 165-67°C (Z.).

Fp. (Fumarat): 210-12°C (Z.).

20

Beispiel 13

Analog Beispiel 11 wurde folgende Verbindung aus dem entsprechenden 3-Chlorpropyl-isothiocyanat hergestellt:

2-(5,6-Dihydro-4H-1,3-thiazin-2-amino)-isoindolin

25 Fp. (HCl): 190-92°C (Z.).

Beispiel 14

2-(2-Imidazolin-2-ylamino)-isoindolin

30 15 g (0,11 M) N-Amino-isoindolin und 26,9 g (0,11 M) 2-Methylthio-imidazolin-hydrojodid werden in 200 ml n-Amyl-alkohol 30 Minuten lang unter Rückfluss erhitzt. Nach Abdampfen des Lösungsmittels wird der Rückstand 35 zwischen Methylenechlorid/Wasser verteilt. Die abgetrennte organische Phase wird eingedampft und der Rückstand mit Benzol heiß extrahiert, um Nebenprodukte zu entfernen. Dabei verfestigt sich der Bodensatz. Anschliessend wird durch Behandlung mit 2 n NaOH und Filtration das Hydrojodid 40 in die Base überführt. Nach Umkristallisieren aus Benzol erhält man das reine 2-(2-Imidazolin-2-ylamino)-isoindolin. Ausbeute: 8,4 g. Fp. 160-62°C.

Zur Überführung in das Maleinat löst man 8,4 g 2-(2-45 -Imidazolin-2-ylamino)-isoindolin in wenig heißem Äthanol und versetzt mit einer äthanolischen Maleinsäurelösung bis zur sauren Reaktion. Nach Zusatz von wenig Äther kristallisiert 2-(2-Imidazolin-2-ylamino)-isoindolinmaleinat langsam aus.

50 Ausbeute: 10,0 g.

Fp. 186-87°C.