



Republik
Österreich
Patentamt

(11) Nummer: **AT 395 852 B**

(12)

PATENTSCHRIFT

(21) Anmeldenummer: 182/88

(51) Int.Cl.⁵ : **C07D 409/06**
A61K 31/415

(22) Anmeldetag: 29. 1.1988

(42) Beginn der Patentdauer: 15. 8.1992

(45) Ausgabetag: 25. 3.1993

(30) Priorität:

31. 1.1987 DE 3702940 beansprucht.

(56) Entgegenhaltungen:

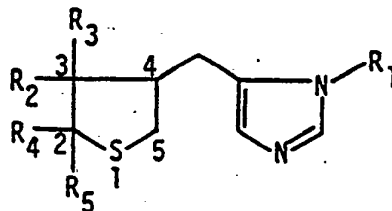
US-PS4581369 DE-OS3228266 DD-PS 143769

(73) Patentinhaber:

SANDOZ-ERFINDUNGEN VERWALTUNGSGESELLSCHAFT MBH
A-1235 WIEN (AT).

(54) IMIDAZOLYL-METHYL-TETRAHYDROTHIOPHENDERIVATE

(57) Imidazolyl-methyl-tetrahydrothiophenderivate der Formel I, worin R₁ bis R₅ wie in der Beschreibung definiert sind, ihre Herstellung und Anwendung als Therapeutika.

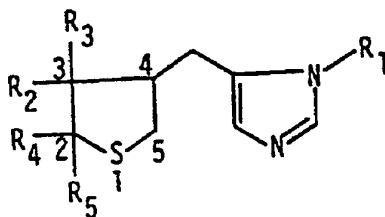


AT 395 852 B

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind neue Imidazolylmethyl-tetrahydrothiophenderivate, kurz Pilocarpinderivate genannt, ihre Herstellung und ihre Verwendung zur Herstellung von Pharmazeutika.

Pilocarpin ist die generische Bezeichnung von (3S-cis)-3-Ethylidihydro-4-[1-methyl-1H-imidazol-5-yl)methyl]-2(3H)-furanon. Diese Verbindung und seine cholinergische Wirkung sind aus der Literatur bekannt. Die Anmelderin hat nun überraschenderweise gefunden, daß die durch Ersetzen des Furanrings durch einen Thiophenring erhaltene Verbindung sowie Derivate dieser Verbindung sich durch eine neue, besonders interessante therapeutische Wirkung auszeichnen.

Diese im folgenden als neue Verbindungen bezeichneten Pilocarpinderivate umfassen die Verbindungen der Formel I,



I

worin

R_1 für Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen steht,

R_2 und R_3 unabhängig voneinander Wasserstoff oder Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen bedeuten,

R_4 und R_5 zusammen für =O, =S oder =NR, wobei R mono- oder di-Alkyl (mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen) carbamoyloxy bedeutet, stehen, oder

R_4 Wasserstoff bedeutet und

R_5 für Wasserstoff, Hydroxy oder -OR', wobei R' Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen oder mono- oder di-Alkyl (mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen) carbamoyl bedeutet, steht, in Form der freien Basen oder von Säureadditionssalzen.

Die neuen Verbindungen können je nach den vorhandenen Substituenten asymmetrische Kohlenstoffatome in den Stellungen 2, 3 und 4 aufweisen. Die Erfindung beinhaltet alle daraus entstandenen cis/trans-Isomere und ganz allgemein alle Stereomere sowie ihre Gemische, beispielsweise die Racemate der Enantiomere.

Die in den Verbindungen der Formel I enthaltenen, vorstehend definierten Alkylgruppen enthalten vorzugsweise 1 oder 2 Kohlenstoffatome.

R_1 steht vorzugsweise für Methyl.

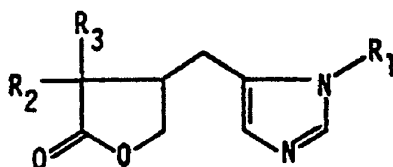
Vorzugsweise steht einer der Substituenten R_2 und R_3 für Wasserstoff und der andere für Ethyl.

R_4 und R_5 stehen vorzugsweise zusammen für =O.

Die Erfindung umfaßt z. B. eine Gruppe von Verbindungen der Formel I, worin R_1 obige Bedeutung besitzt, R_2 Wasserstoff und R_3 Ethyl bedeuten, und R_4 und R_5 zusammen für =O oder =S stehen, in Form der freien Basen oder von Säureadditionssalzen.

Es werden insbesondere jene Verbindungen der Formel I umfaßt, worin R_1 für Methyl steht, jene worin einer der Substituenten R_2 und R_3 für Wasserstoff und der andere für oben definiertes Alkyl (bevorzugt Ethyl) steht und jene worin R_4 und R_5 zusammen für =O oder =S (bevorzugt =O) stehen, in Form der freien Basen oder von Säureadditionssalzen.

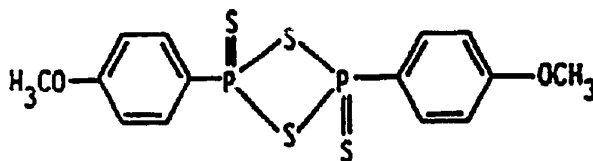
Gemäß der vorliegenden Erfindung gelangt man zu den Verbindungen der Formel I und ihren Säureadditionssalzen über ein Verfahren, enthaltend die Stufe, daß man Verbindungen der Formel II,



II

worin R_1 , R_2 und R_3 obige Bedeutung besitzen, mit einem Phosphorsulfid umgesetzt, die erhaltenen Verbindungen der Formel I, worin R_4 und R_5 zusammen für =O oder =S stehen, gegebenenfalls in weitere Verbindungen der Formel I überführt und die so erhaltenen Verbindungen der Formel I in Form der freien Basen oder von Säureadditionssalzen gewinnt.

Die Umsetzung der Verbindung der Formel II mit dem Phosphorsulfid kann auf an sich bekannte Weise erfolgen, wobei man als Phosphorsulfid z. B. P_4S_{10} verwenden kann, vorzugsweise jedoch den Lawesson-Reagenz der Formel



Die Aufarbeitung des Reaktionsgemisches kann nach an sich bekannten Methoden durchgeführt werden. Man erhält ein Gemisch einer Verbindung der Formel I, worin R_4 und R_5 zusammen für Sauerstoff stehen, und einer Verbindung der Formel I, worin R_4 und R_5 zusammen für Schwefel stehen. Die Auftrennung kann z. B. chromatographisch erfolgen.

Verbindungen der Formel I, worin R_4 und R_5 zusammen für Sauerstoff stehen, können ebenfalls hergestellt werden, indem man Verbindungen der Formel II mit Thioessigsäure-Kaliumsalz auf an sich bekannte Weise umsetzt, z. B. wie im nachfolgenden Beispiel 2 beschrieben.

Die Überführung der Verbindungen der Formel I, worin R_4 und R_5 zusammen für Sauerstoff oder Schwefel stehen, in weitere Verbindungen der Formel I kann nach an sich bekannten Methoden, z. B. wie folgt erfolgen:

Zur Herstellung von Verbindungen der Formel I, worin R_4 Wasserstoff bedeutet und R_5 für Hydroxy steht, kann man Verbindungen der Formel I, worin R_4 und R_5 zusammen für =O stehen, reduzieren, z. B. mit Diisobutylaluminiumhydrid wie im nachstehenden Beispiel 4 beschrieben. Die so erhaltenen Verbindungen können durch Umsetzung mit einer Verbindung der Formel $R'OH$ (falls R' für oben definiertes Alkyl steht) oder durch Umsetzung mit einer Verbindung der Formel $R'Cl$ (falls R' für oben definiertes Alkylcarbamoyl steht) in Verbindungen der Formel I, worin R_4 Wasserstoff bedeutet und R_5 für -OR' steht, überführt werden, wie in den nachstehenden Beispielen 5 und 6 beschrieben.

Verbindungen der Formel I, worin R_4 und R_5 zusammen für =NR stehen, können hergestellt werden, indem man Verbindungen der Formel I, worin R_4 und R_5 zusammen für =S stehen, wie im nachstehenden Beispiel 7 mit Hydroxylamin-hydrochlorid umsetzt und die erhaltenen Verbindungen analog zu Beispiel 6 mit einem mono- oder di-Alkylaminocarbonylchlorid umsetzt.

Die Verbindungen der Formel I können in freier Form oder in Form ihrer Additionssalze mit Säuren isoliert werden. Aus den freien Basen lassen sich in bekannter Weise Säureadditionssalze herstellen und umgekehrt.

Die Ausgangsverbindungen der Formel II sind bekannt oder nach an sich bekannten Verfahren herstellbar. So ist z. B. das (3S-cis)-3-Ethylidihydro-4-[(1-methyl-1H-imidazol-5-yl)methyl]-2(3H)furanon [(+)-Pilocarpin] als Pharmazeutikum in der Literatur beschrieben und im Handel erhältlich.

Die 4-[(1H-Imidazol-5-yl)methyl]-tetrahydro-thiophene und ihre physiologisch verträglichen Säureadditionssalze, im folgenden als erfindungsgemäße Verbindungen bezeichnet, weisen im Tierversuch interessante pharmakologische Eigenschaften auf und können daher als Heilmittel verwendet werden.

Insbesondere bewirken die erfindungsgemäßen Verbindungen eine Zunahme der cholinergen Wirkung in den folgenden Versuchen:

Elektrisch hervorgerufene H-Acetylcholin-Freisetzung bei hippocampus Schnitten an der Ratte

Im Bereich von 10^{-6} - 10^{-4} M antagonisieren die Verbindungen die hemmenden Effekte von muskarinischen Agonisten wie Oxotremorin an presynaptischen, muskarinischen Rezeptoren, wobei sich darauf schließen läßt, daß die Verbindungen presynaptische, muskarinische Antagonisten sind. Überdies antagonisieren die Verbindungen den hemmenden Effekt von endogenem Acetylcholin, das sich nach Freisetzung aus Nervenenden in Gegenwart des Acetylcholinesterase-Hemmers Physostigmin ansammelt.

Wirkung auf die elektrische Aktivität von gezüchteten hippocampus pyramidalen Zellen

Im Bereich von 10^{-6} - 10^{-4} M haben die Verbindungen in einer experimentellen Situation, die durch Abwesenheit von cholinergen Zellen gekennzeichnet ist, keinen Einfluß auf die Aktivität von pyramidalen Zellen, währenddem die Verbindungen in Co-Kulturen (aus Septum und Hippocampus) mit funktionellen cholinergen Verknüpfungen excitatorische Effekte einleiten. Dies beweist, daß die Anwesenheit von cholinergen Zellen für die Ausübung der excitatorischen Effekte erforderlich ist. Die Daten sind kompatibel mit der Auffassung, daß die Verbindungen die Freisetzung von Acetylcholin aus cholinergen Nervenenden induzieren, ohne postsynaptische, muskarinische Rezeptoren zu blockieren.

Wirkung auf die Acetylcholin-Konzentration im Rattenhirn

Nach oraler Verabreichung von ca. 1 - 10 mg/kg bewirken die Verbindungen eine Dosen-abhängige, langanhaltende Abnahme des Acetylcholin-Gehaltes im Striatum, Hippocampus und Cortex. Mit dem (+)-(3S-cis)-3-Ethylidihydro-4-[(1-methyl-1H-imidazol-5-yl)methyl]-2(3H)-thiophenon, z. B., wird eine signifikante Wirkung nach 3 mg/kg p. o. im Cortex und nach 1 mg/kg p. o. im Hippocampus und Striatum festgestellt. Diese Wirkung ist ähnlich, aber 10 mal schwächer als die Wirkung, die mit Scopolamin, einem pre- und postsynaptisch muskarinischen Antagonisten, erhalten wird. Die gleichzeitige Verabreichung der Verbindungen und eines Acetylcholinesterase-Hemmers zeigt deutlich verschiedene Effekte auf den Acetylcholin-Spiegel mit der Kombination mit dem klassischen Antagonisten Scopolamin. Davon kann entnommen werden, daß die erfindungsgemäßen Verbindungen selektive, presynaptische Antagonisten ohne postsynaptisch antagonistischen Eigenschaften sind.

Zusätzlich zum vorher beschriebenen präsynaptischen Antagonismus wirken die erfindungsgemäßen Verbindungen mit cis-Konfiguration in C 3/C 4 als muscarinische Agonisten an postsynaptischen Rezeptoren. Dies wurde erhoben anhand der klassischen pharmakologischen Tests:

- a) isoliertes Meerschweinchen Ileum: es wird der Substanzeinfluß auf die Kontraktion des Muskels isotonisch gemessen und mit der Wirkung von Muscarin verglichen.
- b) isoliertes cervikal Ganglion der Ratte: muscarinische Agonisten rufen eine Depolarisation des cervikal Ganglions hervor, das Ausmaß wird mit der Wirkung des Muscarins verglichen.

[Methoden beschrieben in: J. M. Palacios et al., Europ. J. Pharmakol. 125, 45 - 62, (1986)].

Die erwähnten Verbindungen zeigen pD₂ Werte zwischen 5 und 6,5 in diesen Tests und können als volle oder partielle Agonisten auftreten.

Die obigen Ergebnisse weisen darauf hin, daß die Verbindungen überwiegend als presynaptisch muskarinische Antagonisten und z. T. als postsynaptisch muskarinische Agonisten wirken. Aufgrund ihrer Fähigkeit, durch Scopolamin abgebaute Gedächtnisfunktionen zu verbessern, können sie bei der Behandlung von senilen Geistesstörungen wie senile Demenz und Alzheimer'sche Krankheit Anwendung finden, insbesondere in den Frühstadien, wenn eine Anzahl von cholinergen Nervenenden noch unbeschädigt ist. Überdies können sie zur Behandlung von Verwirrheitszuständen bei älteren Leuten, Myasthenia gravis, Schizophrenie und Manie, ferner zur Behandlung des Glaukoms verwendet werden.

Eine geeignete Tagesdosis liegt im Bereich von etwa 1 bis 250 mg der Substanz, geeignete Dosierungsformen für z. B. orale Anwendungen enthalten im allgemeinen ungefähr 0,25 bis 125 mg wirksame Substanz neben festen oder flüssigen Trägersubstanzen oder Verdünnungsmitteln.

Als Heilmittel können die erfindungsgemäßen Verbindungen allein oder in geeigneter Arzneiform mit pharmakologisch indifferenten Stoffen verabreicht werden.

Gegenstand der Erfindung sind auch pharmazeutische Zusammensetzungen, die die erfindungsgemäßen Verbindungen als Wirkstoffe enthalten. Für ihre Herstellung können die in der Pharmazie gebräuchlichen Hilfs- und Trägerstoffe verwendet werden. Geeignete galenische Formen sind z. B. Tabletten, Kapseln und Tropflösungen.

Die nachfolgenden Beispiele erläutern die Erfindung. Temperaturen erfolgen in Celsiusgraden und sind unkorrigiert.

Beispiel 1(+)-(3R-trans)-3-Ethylidihydro-4-[(1-methyl-1H-imidazol-5-yl)methyl]-2(3H)-thiophenon und (-)-(3R-trans)-3-Ethylidihydro-4-[(1-methyl-1H-imidazol-5-yl)methyl]-2(3H)-thiophen-thion

10 g (+)-Pilocapin-hydrochlorid werden zusammen mit 24,8 g Lawesson-Reagenz in 600 ml Xylol suspendiert und 7 Stunden bei 135° unter Stickstoff in einem 1,5 Liter Sulfierkolben mit Gaseinleitungsrohr und Rückflußkühler gerührt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wird das Xylol abdekantiert und der harzige, bräunliche Rückstand in 400 ml Methylenchlorid/Methanol (95 : 5) gelöst und zweimal mit 150 ml 2 N Sodalösung extrahiert. Nach Trocknen der organischen Phase mit Natriumsulfat wird filtriert und eingedampft.

Den Rückstand chromatographiert man mit der 100-fachen Menge Kieselgel mit Methylenchlorid/Methanol/Ammoniak (93 : 7 : 0,7) als Laufmittel.

Das (+)-(3R-trans)-3-Ethylidihydro-4-[(1-methyl-1H-imidazol-5-yl)methyl]-2(3H)-thiophenon-dihydrogenphosphat (aus Ethanol) schmilzt bei 189 - 192°.

$$[\alpha]_{D}^{20} = + 20,2^{\circ} \quad (c = 1,0 \text{ in Wasser}).$$

Das Hydrochlorid des (-)-(3R-trans)-3-Ethylidihydro-4-[(1-methyl-1H-imidazol-5-yl)methyl]-2(3H)-thiophen-thion (aus Methanol/Äther) schmilzt bei 158 - 161°.

$[\alpha]_D^{20} = -23,6^\circ$ (c = 0,5 in Äthanol).

Beispiel 2:

(+)-(3S-cis)-3-Ethyl-dihydro-4-[(1-methyl-1H-imidazol-5-yl)methyl]-2(3H)-thiophenon

39,7 g Thioessigsäurekaliumsalz werden zusammen mit 42,5 g (+)-Pilocarpin in 500 ml Dimethylformamid 6 Stunden bei 150° gerührt. Nach Abkühlen und Eindampfen des Lösungsmittels wird der braune Rückstand in 1,5 Liter 95 % Methylenchlorid/Methanol gelöst und mit zweimal 200 ml gesättigtem Natriumbicarbonat und einmal 200 ml Wasser gewaschen. Nach Trocknen der organischen Phase mit Natriumsulfat wird filtriert und eingedampft.

Der Rückstand chromatographiert mit mit der 100-fachen Menge Kieselgel und Methylenchlorid/Methanol/Ammoniak (97,5 : 2,5 : 0,3) als Laufmittel.

Das Öl besteht aus einer Mischung 80 : 20 trans : cis.

26,3 ml Butyllithium (1,6N in Hexan) werden zu einer Lösung von 6,55 ml Diisopropylamin in 250 ml absolutem Tetrahydrofuran bei 0° unter Argon getropft. Anschließend tropft man zu dem auf -70° gekühlten Lithiumdiisopropylamid 7,0 g des trans-/cis-Gemisches, gelöst in 60 ml absolutem Tetrahydrofuran. Man rührt 1/2 Stunde bei -70° nach und tropft anschließend 15,6 g Di-t-butylhydroxytoluol, gelöst in 70 ml Tetrahydrofuran zu. Die kalte Lösung gießt man in 300 ml 2 N HCl und extrahiert die wässrige Phase noch zweimal mit 500 ml Methylenchlorid. Mit 2 N Natriumcarbonatlösung wird die wässrige Phase auf pH 8 gestellt und dreimal mit 250 ml Methylenchlorid extrahiert. Die organische Phase wird getrocknet mit Natriumsulfat, filtriert und eingedampft.

Durch Umkristallisation des D(+)-Toluylweinsäuresalzes aus Ethanol erhält man stereoisomerenreines cis.

Das (+)-(3S-cis)-3-Ethyl-dihydro-4-[(1-methyl-1H-imidazol-5-yl)methyl]-2(3H)-thiophenon-dihydrogenphosphat (aus Ethanol) schmilzt bei 193 - 196° (Zers.); $[\alpha]_D^{20} = +37,4^\circ$ (c = 0,65 in Wasser).

Beispiel 3

Analog Beispiel 1 oder 2 werden folgende Verbindungen der Formel I hergestellt:

3a. (-)-Dihydro-4-[(1-methyl-1H-imidazol-5-yl)methyl]-2(3H)-thiophenon

Smp.: 142 - 145° (Zers.). $[\alpha]_D^{20} = -20,8^\circ$ (c = 0,73 in H₂O).

3b. (±)-3-Ethyl-dihydro-3-methyl-4-[(1-methyl-1H-imidazol-5-yl)methyl]-2(3H)-thiophenon

Smp.: 195 - 196° (Zers.)

Beispiel 4:

(+)-(3R-trans)-3-Ethyl-2-hydroxy-4-[(1-methyl-1H-imidazol-5-yl)methyl]-tetrahydrothiophen

17 ml (17 mmol) Diisobutylaluminium-hydrid (1,0 M in Hexan) werden zu einer Lösung von 2,7 g (12 mmol) trans-Thiopilocarpin in 30 ml Dichlormethan bei -70° unter Argon addiert. Man läßt die Lösung auf 0° erwärmen und gibt 2 ml gesättigte Natriumsulfatlösung zu, worauf ein weißer Niederschlag ausfällt. Die Lösung wird abgenutscht und bis auf ein oranges Öl eingeeengt. Das Öl wird über eine 50-fache Menge Kieselgel mit Methylenchlorid/Methanol/Ammoniak (89 : 10 : 1) als Laufmittel chromatographiert. Das Produkt wird mit einem Äquivalent Fumarsäure umgesetzt und das erhaltene Fumarat aus Ethanol-Ether umkristallisiert. Das 360 MHz ¹H NMR-Spektrum zeigt, daß das Produkt als 2 : 1 Diastereomeregemisch an der C2 Stelle vorliegt.

Das (+)-(3R-trans)-3-Ethyl-2-hydroxy-4-[(1-methyl-1H-imidazol-5-yl)methyl]-tetrahydrothiophen-fumarat schmilzt bei 125 - 127°.

$[\alpha]_D^{20} = +85,2^\circ$ (c = 0,43 in H₂O)

Beispiel 4a:

(+)-(3S-cis)-3-Ethyl-2-hydroxy-4-[(1-methyl-1H-imidazol-5-yl)methyl]-tetrahydrothiophen

Man verfährt analog zu Beispiel 4, unter Verwendung von cis-Thiopilocarpin. Das Hydrogenfumarat der Titelverbindung schmilzt bei 110 - 112° (Zers.).

$[\alpha]_D^{20} = +38,3^\circ$ (c = 0,35 in H₂O).

Beispiel 5:

(+)-(3S-cis)-3-Ethyl-4-[(1-methyl-1H-imidazol-5-yl)methyl]-2-methoxy-tetrahydrothiophen

1,1 ml Methanol werden zu einer Lösung von 3,0 g (13,3 mmol) cis-Thiopilocarpin-Lactol in 40 ml Dichlormethan bei 60° gegeben. Dazu gibt man 3,4 ml (27 mmol) Bortrifluoretherat-Lösung und läßt auf Raumtemperatur erwärmen. Das Reaktionsgemisch wird über Nacht gerührt, dann gibt man 2 N Soda dazu und extrahiert mit

Dichlormethan. Die gesamten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und bis auf ein gelbes Harz eingeengt. Das Harz wird über Kieselgel mit Dichlormethan : Methanol : Ammoniak (90 : 9 : 1) als Laufmittel chromatographiert. Das erhaltene Produkt (2,8 g; 11,6 mmol) wird mit einem Äquivalent Oxalsäure umgesetzt und das erhaltene Salz aus Ethanol-Ether umkristallisiert. NMR-Analyse zeigt, daß das Produkt als 90 : 10 Diastereomeren-

5

gemisch am C2 vorliegt.
Das (+)-(3R-cis)-3-Ethyl-4-[(1-methyl-1H-imidazol-5-yl)methyl]-2-methoxy-tetrahydrothiophen-hydrogenoxalat (aus Ethanol-Ether) schmilzt bei 144 - 148°.

$$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +112^{\circ} \text{ (c = 0,47 in Ethanol).}$$

10

Beispiel 5a:

(+)-(3R-trans)-3-Ethyl-4-[(1-methyl-1H-imidazol-5-yl)methyl]-2-methoxy-tetrahydrothiophen

Man verfährt analog zu Beispiel 5 unter Verwendung von trans-Thiopilocarpin-Lactol. Das Hydrogenoxalat der Titelverbindung schmilzt bei 87 - 89°.

15

$$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +19,7^{\circ} \text{ (c = 0,33 in Ethanol).}$$

Beispiel 6:

(+)-(3R-trans)-3-Ethyl-4-[(1-methyl-1H-imidazol-5-yl)methyl]-2-(N,N-dimethylcarbamoyloxy)-tetrahydrothiophen

20

2,7 ml N,N-Dimethylcarbamoylchlorid werden zu einer Lösung von 2,7 g (12 mmol) der Verbindung des Beispiels 4, 0,4 ml (30 mmol) Triethylamin und 270 mg Dimethylaminopyridin in 25 ml Dichlormethan bei Raumtemperatur getropft. Die Lösung wird über Nacht gerührt und mit Natriumbikarbonat extrahiert. Die organische Phase wird abgetrennt, über Natriumsulfat getrocknet und bis auf ein Öl eingeengt. Das Öl wird über Kieselgel mit Methylenchlorid-Methanol (97 : 3) als Laufmittel chromatographiert. Das erhaltene Produkt (1,4 g; 4,7 mmol) liegt gemäß NMR-Analyse als 70 : 30 Diastereomerenmischung am C2 vor.

25

Das (+)-(3R-trans)-3-Ethyl-4-[(1-methyl-1H-imidazol-5-yl)methyl]-2-(N,N-dimethylcarbamoyloxy)-tetrahydrothiophen-hydrogenfumarat (aus Ethanol-Essigester) schmilzt bei 134 - 137°.

30

$$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +43,0^{\circ} \text{ (c = 0,5 in H}_2\text{O).}$$

Beispiel 7:

(-)-(3R-trans)-3-Ethyl-4-[(1-methyl-1H-imidazol-5-yl)methyl]-2-(N,N-dimethylcarbamoyl-oximino)-3H-thiophen

35

a) Zu einer Lösung von 1,0 g (4,2 mmol) (+)-(3R-trans)-3-Ethyl-4-[(1-methyl-1H-imidazol-5-yl)methyl]-2-(3H)-thiophenthion und 420 mg (6,0 mmol) Hydroxylamin-hydrochlorid in 13 ml Methanol gibt man 5 ml 2N Natronlauge. Man läßt das Gemisch über Nacht rühren und addiert Dichlormethan und Natriumbikarbonat. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und eingeengt. Das erhaltene Öl wird über Kieselgel mit Dichlormethan/Methanol/Ammoniak (90 : 9 : 1) als Laufmittel chromatographiert.

40

b) Das unter a) erhaltene (+)-(3R-trans)-3-Ethyl-4-[(1-methyl-1H-imidazol-5-yl)methyl]-2-oximino-3H-thiophen wird analog zu Beispiel 6 in die Titelverbindung überführt. Das Hydrogenfumarat schmilzt bei 123 - 127° (Zers.).

$$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -3,0^{\circ} \text{ (c = 1,0 in H}_2\text{O).}$$

45

50

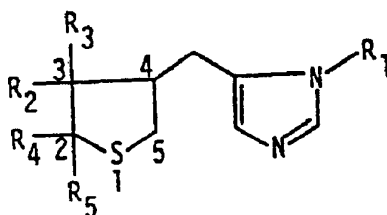
55

PATENTANSPRÜCHE

5

1. 1H-Imidazol-5-yl-methyl-tetrahydrothiophenderivate der allgemeinen Formel I,

10



I

15

20

worin

R₁ für Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen steht,

R₂ und R₃ unabhängig voneinander Wasserstoff oder Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen bedeuten,

R₄ und R₅ zusammen für =O, =S oder =NR, wobei R mono- oder di-Alkyl (mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen) carbamoyloxy bedeutet, stehen, oder

25

R₄ Wasserstoff bedeutet und

R₅ für Wasserstoff, Hydroxy oder -OR', wobei R' Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen oder mono- oder di-Alkyl (mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen) carbamoyl bedeutet, steht, in Form der freien Base oder eines Säureadditionssalzes.

2. Eine Verbindung gemäß Anspruch 1, worin

R₁ für Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen steht,

R₂ Wasserstoff bedeutet,

R₃ Ethyl bedeutet, und

R₄ und R₅ zusammen für =O oder =S stehen.

35

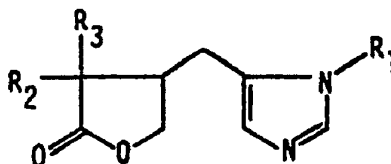
3. Das (+)-(3S-cis)-3-Ethyldihydro-4-[(1-methyl-1H-imidazol-5-yl)methyl]-2(3H)-thiophenon in Form der freien Base oder eines Säureadditionssalzes.

4. Das (+)-(3R-trans)-3-Ethyldihydro-4-[(1-methyl-1H-imidazol-5-yl)methyl]-2(3H)-thiophenon in Form der freien Base oder eines Säureadditionssalzes.

40

5. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung gemäß Anspruch 1, enthaltend die Stufe, daß man Verbindungen der Formel II,

45



II

50

55

worin R₁, R₂ und R₃ wie im Anspruch 1 definiert sind, mit einem Phosphorsulfid umgesetzt, die erhaltenen Verbindungen der Formel I, worin R₄ und R₅ zusammen für =O oder =S stehen, gegebenenfalls in weitere Verbindungen der Formel I überführt und die so erhaltenen Verbindungen der Formel I in Form der freien Basen oder von Säureadditionssalzen gewinnt.

AT 395 852 B

6. Eine Verbindung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 4, in freier oder pharmakologisch verträglicher Säureadditionssalzform, zur Herstellung eines Pharmazeutikums.

5 7. Eine Verbindung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 4, in freier oder pharmakologisch verträglicher Säureadditionssalzform, zur Herstellung eines Pharmazeutikums zur Behandlung von senilen Geistesstörungen, wie senile Demenz und Alzheimer'sche Krankheit, Verwirrtheitszuständen bei älteren Leuten, Myasthenia gravis, Schizophrenie und Manie, und zur Behandlung des Glaukoms.

10 8. Eine pharmazeutische Zusammensetzung, enthaltend eine Verbindung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 4, in freier oder pharmazeutisch verträglicher Säureadditionssalzform.

15

20

25

30

35

40

45

50

55