



(12) Wirtschaftspatent

Erteilt gemäß § 17 Absatz 1 Patentgesetz

(19) DD (11) 258 607 A1

4(51) C 07 D 409/04
C 07 D 471/04

AMT FÜR ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

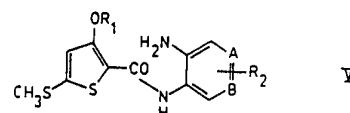
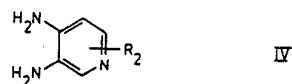
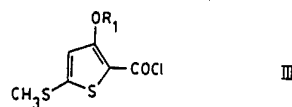
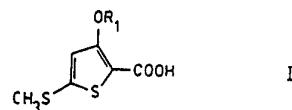
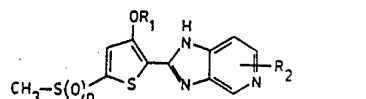
In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

| | | | | | |
|------|-----------------------|------|----------|------|----------|
| (21) | WP C 07 D / 295 094 4 | (22) | 08.10.86 | (44) | 27.07.88 |
| (31) | A2919/85 | (32) | 09.10.85 | (33) | AT |

(71) CHEMIE LINZ AG, 4020 Linz, AT
(72) Binder, Dieter, Dr.; Rovenszky, Franz, Dr. Dipl.-Ing., AT
(74) Internationales Patentbüro Berlin, Wallstraße 23/24, Berlin, 1020, DD

(54) Verfahren zur Herstellung neuer 2-(2-Thienyl)-imidazo(4,5-c)pyridinderivate und deren pharmazeutisch verwendbarer Säureadditionssalze

(55) Herstellung,
2-(2-Thienyl)-imidazo(4,5-c)pyridinderivate,
Thiophencarbonsäurechlorid, Diaminopyridin, Cyclisierung,
Persäuren, Wasserstoffperoxid, Säureadditionssalze,
positiv inotrope Wirkung, Herz- und Kreislauf-Erkrankungen
(57) Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung
neuer 2-(2-Thienyl)-imidazo(4,5-c)pyridinderivate der
allgemeinen Formel I des Formelblattes, worin R₁ niederes
Alkyl, R₂ Wasserstoff oder Methyl und n 0 oder 1 bedeuten,
und von deren pharmazeutisch verwendbaren
Säureadditionssalze durch Umsetzung eines
Thiophencarbonsäurechlorids der allgemeinen Formel III
mit einem Diaminopyridin der allgemeinen Formel IV des
Formelblattes zu einem Isomerengemisch, bestehend aus
Amiden der allgemeinen Formel V des Formelblattes, worin
R₁ und R₂ wie in Formel I definiert sind, eines der Symbole
A und B das =N-Atom und das jeweils andere =CH-
bedeuten, anschließende Cyclisierung des
Isomerengemisches in Form der Hydrochloride und
gegebenenfalls Oxidation einer erhaltenen Verbindung der
Formel I mit der Bedeutung n = 0 zu einer Verbindung der
Formel I mit der Bedeutung n = 1 durch Behandeln mit
organischen Persäuren oder Wasserstoffperoxid, sowie
erwünschtenfalls Umwandlung der erhaltenen
Verbindungen der Formel I in pharmazeutisch verwendbare
Salze. Die neuen Verbindungen haben wertvolle
pharmakologische Eigenschaften, insbesondere eine starke
positiv inotrope Wirkung und können als Wirkstoffe für
Arzneimittel zur Behandlung von Herz- und
Kreislauf-Erkrankungen, insbesondere der myocardialen
Insuffizienz, verwendet werden. Formeln I bis V



Patentansprüche:

1. Verfahren zur Herstellung neuer 2-(2-Thienyl)-imidazo(4,5-c)pyridinderivate der allgemeinen Formel I des Formelblattes, worin
R₁ niederes Alkyl
R₂ Wasserstoff oder Methyl und
n 0 oder 1 bedeuten,
und von pharmazeutisch verwendbaren Säureadditionssalze von Verbindungen der allgemeinen Formel I, **dadurch gekennzeichnet**, daß man
 - a) ein Thiophencarbonsäurederivat der allgemeinen Formel II des Formelblattes, worin R₁ die in Formel I genannte Bedeutung besitzt, oder ein Salz davon durch Umsetzung mit einem anorganischen Säurechlorid in ein Thiophencarbonsäurechlorid der allgemeinen Formel III des Formelblattes, worin R₁ die in Formel I angegebene Bedeutung besitzt, verwandelt, dieses mit einem Diaminopyridin der allgemeinen Formel IV des Formelblattes, worin R₂ wie in Formel I definiert ist, zu einem Isomerengemisch, bestehend aus Amidinen der allgemeinen Formel V des Formelblattes, worin R₁ und R₂ wie in Formel I definiert sind, eines der Symbole A und B das =N-Atom und das jeweils andere =CH-Ringglied des Pyridinrings bedeutet, umsetzt die freien Basen im erhaltenen Isomerengemisch in die Hydrochloride überführt und diese mit wasserentziehenden Mitteln unter Bildung des Imidazolrings cyclisiert, worauf man
 - b) gegebenenfalls eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I, worin n = 0 bedeutet, durch Behandeln mit organischen Persäuren oder Wasserstoffperoxid zu einer Verbindung der allgemeinen Formel I umsetzt, in der n die Zahl 1 bedeutet, und
 - c) erwünschtenfalls eine in Verfahrensschritt a) oder b) erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I oder ein pharmazeutisch nicht verwendbares Salz davon mit anorganischen oder organischen Säuren in ein pharmazeutisch verwendbares Additionssalz überführt.
2. Verfahren nach Anspruch 1 zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, worin R₁ Methyl bedeutet, R₂ und n wie in Anspruch 1 definiert sind, **dadurch gekennzeichnet**, daß man als Ausgangsmaterial der Formel II 3-Methoxy-5-methylthio-2-thiophencarbonsäure einsetzt.
3. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 oder 2 zur Herstellung von 2-(3-Methoxy-5-methylthio-2-thienyl)-1H-imidazo(4,5-c)pyridin und dessen Hydrochlorid, **dadurch gekennzeichnet**, daß man als Ausgangsmaterial der Formel II 3-Methoxy-5-methylthio-2-thiophencarbonsäure und als Ausgangsmaterial der Formel IV 2,4-Diaminopyridin einsetzt und erwünschtenfalls eine erhaltene freie Base oder ein nicht verwendbares Säureadditionssalz davon in das Hydrochlorid überführt.
4. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 3, **dadurch gekennzeichnet**, daß man in Verfahrensschritt a) eine Thiophencarbonsäure der allgemeinen Formel II durch Behandeln mit Thionylchlorid bei einer Temperatur von 0°C in das Säurechlorid der allgemeinen Formel III umwandelt.
5. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 4, **dadurch gekennzeichnet**, daß man in Verfahrensschritt a) die Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel III mit jener der allgemeinen Formel IV in Pyridin unter Zusatz von Triethylamin bei Raumtemperatur durchführt.
6. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 5, **dadurch gekennzeichnet**, daß man in Verfahrensschritt a) ein Isomerengemisch der allgemeinen Formel V durch Zugabe eines 1,5 bis 3fachen molaren Überschusses an Phosphoroxychlorid bei Raumtemperatur cyclisiert.
7. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 oder 2 zur Herstellung von 2-(3-Methoxy-5-methylsulfinyl-2-thienyl)-1H-imidazo(4,5-c)pyridin und dessen Hydrochlorid, **dadurch gekennzeichnet**, daß man 2-(3-Methoxy-5-methylthio-2-thienyl)-1H-imidazo(4,5-c)pyridin mit einer organischen Persäure oder Wasserstoffperoxid behandelt und erwünschtenfalls eine erhaltene freie Base oder ein pharmazeutisch nicht verwendbares Salz davon in das Hydrochlorid überführt.
8. Verfahren nach einem der Ansprüche 1, 2 oder 7, **dadurch gekennzeichnet**, daß man die Oxidation in Stufe b) mit etwa äquivalenten Mengen 3-Chlorperbenzoesäure, Perbenzoesäure oder Peressigsäure durchführt.
9. Verfahren nach Anspruch 8, **dadurch gekennzeichnet**, daß man die Oxidation in Methylenechlorid oder Chloroform bei -5°C bis -50°C, vorzugsweise etwa 0°C durchführt.

10. Verfahren nach den Ansprüchen 1, 2 oder 7, **dadurch gekennzeichnet**, daß man die Oxidation mit etwa äquivalenten Mengen Wasserstoffperoxid durchführt.
11. Verfahren nach Anspruch 10, **dadurch gekennzeichnet**, daß man die Oxidation in 30% Wasserstoffperoxid in Eisessig bei Raumtemperatur durchführt.

Hierzu 1 Seite Formeln

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung neuer 2-(2-Thienyl)-imidazo(4,5-c)pyridinderivate der allgemeinen Formel I des Formelblattes,

worin

R₁ niederer Alkyl

R₂ Wasserstoff oder Methyl und

n 0 oder 1 bedeuten,

und von pharmazeutisch verwendbaren Säureadditionssalzen von Verbindungen der allgemeinen Formel I. Die erfindungsgemäß herstellbaren Verbindungen sind biologisch hochaktiv und finden bei der Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Herz- und Kreislauferkrankungen Verwendung. Anwendungsgebiet der Erfindung ist daher die chemische bzw. pharmazeutische Industrie.

Charakteristik der bekannten technischen Lösungen

Bei verschiedenen Herz- und Kreislauferkrankungen, beispielsweise in Fällen von myocardialer Insuffizienz, ist die Verabreichung von Substanzen mit positiv inotroper Wirkung auf das Herz die Therapiemöglichkeit der Wahl. Als Substanzen mit positiv inotroper Wirkung werden bis jetzt hauptsächlich Herzglykoside und sympathomimetische Amine verabreicht. Herzglykoside rufen in vielen Fällen unangenehme Nebenwirkungen, wie gefährliche Herzrhythmusstörungen, hervor und müssen infolge ihrer hohen Toxizität mit Vorsicht angewandt werden. Sympathomimetische Amine wiederum haben wegen ihrer positiv chronotropen Nebenwirkungen, arrhythmogenen Eigenschaften und oralen Unwirksamkeit nur begrenzte Anwendungsmöglichkeiten. Es besteht daher nach wie vor Bedarf nach neuen, sicheren und weitgehend nebenwirkungsfreien Wirkstoffen für Arzneimittel mit positiv inotroper Wirkung.

Ziel der Erfindung

Der Erfindung liegt daher die Aufgabe zugrunde, ein Verfahren zur Herstellung neuer Substanzen zur Behandlung von Herz- und Kreislauferkrankungen zu finden, welche die bei bereits bekannten Verbindungen mit positiv inotroper Wirkung beobachteten Nachteile entweder überhaupt nicht oder nur in wesentlich geringerem Ausmaß aufweisen.

Darlegung des Wesens der Erfindung

Es wurde nun überraschenderweise gefunden, daß die erfindungsgemäß herstellbaren Verbindungen der allgemeinen Formel I des Formelblattes und deren Säureadditionssalze zur Behandlung von Herz- und Kreislauferkrankungen ausgezeichnet geeignet sind, da sie die oben angeführten Nachteile nicht aufweisen. Die 2-(2-Thienyl)-imidazo(4,5-c)pyridinderivate der allgemeinen Formel I und deren Salze können erfindungsgemäß dadurch hergestellt werden, daß man

- a) ein Thiohencarbonsäurederivat der allgemeinen Formel II des Formelblattes, worin R₁ die in Formel I genannte Bedeutung besitzt, oder ein Salz davon durch Umsetzung mit einem anorganischen Säurechlorid in ein Thiophencarbonsäurechlorid der allgemeinen Formel III des Formelblattes, worin R₁ die in Formel I angegebene Bedeutung besitzt, verwandelt, dieses mit einem Diaminopyridin der allgemeinen Formel IV des Formelblattes, worin R₂ wie in Formel I definiert ist, zu einem Isomerengemisch, bestehend aus den Amidinen der allgemeinen Formel V des Formelblattes, worin R₁ und R₂ wie in Formel I definiert sind, eines der Symbole A und B das =N-Atom und das jeweils anderen ein =CH-Ringglied des Pyridinrings bedeutet, umsetzt, die freien Basen im erhaltenen Isomerengemisch in die Hydrochloride überführt und diese mit wasserentziehenden Mitteln unter Bildung des Imidazolrings cyclisiert, worauf man
- b) gegebenenfalls eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I, worin n = 0 bedeutet, durch Behandeln mit organischen Persäuren oder Wasserstoffperoxid zu einer Verbindung der allgemeinen Formel I umsetzt, in der n die Zahl 1 bedeutet, und
- c) erwünschtenfalls eine in Verfahrensschritt a) oder b) erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I oder ein pharmazeutisch verwendbares Additionssalz überführt.

Der in dieser Beschreibung verwendete Ausdruck „niederer Alkyl“ bezeichnet geradkettige oder verzweigte Kohlenwasserstoffreste mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, wie z. B. Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, sek. Butyl, tert. Butyl.

In einer bevorzugten Klasse von Verbindungen der allgemeinen Formel I bedeutet R₁ Methyl oder Ethyl, wobei R₁ in der Bedeutung von Methyl besonders bevorzugt ist.

Besonders bevorzugte Einzelverbindungen mit der allgemeinen Formel I sind 2-(3-Methoxy-5-methylthio-2-thienyl)-1H-imidazo(4,5-c)pyridin, 2-(3-Methoxy-5-methylsulfinyl-2-thienyl)-1H-imidazo(4,5-c)pyridin und die Hydrochloride dieser Verbindungen.

Beschreibung der Erfindung

Die Herstellung der Thiophencarbonsäurechloride der allgemeinen Formel III in Verfahrensschritt a) erfolgt zweckmäßigerweise durch Umsetzen einer Thiophencarbonsäure der allgemeinen Formel II mit einem anorganischen Säurechlorid, z. B. Thionyl-, Phosphoroxo-, Phosphortri- oder Phosphorpentachlorid, bei niedrigen Temperaturen, wobei die Umsetzung mit Thionylchlorid bei Temperaturen um 0°C besonders bevorzugt ist.

Ein bei der obigen Umsetzung erhaltenes Thiophencarbonsäurechlorid der allgemeinen Formel III wird anschließend erfindungsgemäß mit einem 3,4-Diaminopyridin der allgemeinen Formel IV unter für die Amidbildung üblichen Reaktionsbedingungen umgesetzt, wobei ein Isomerenmisch, welches die durch Formel V dargestellten Amide enthält, entsteht. Die Umsetzung von Verbindungen der Formel III mit jenen der Formel IV erfolgt zweckmäßigerweise in einem geeigneten organischen Lösungsmittel, bevorzugt in Pyridin, unter Zusatz einer starken Base, wobei sich für diesen Zweck die Verwendung von Triethylamin als besonders vorteilhaft erwiesen hat. Die Herstellung der Amide der Formel V kann einfachheitshalber bei Raumtemperatur erfolgen, jedoch sind Temperaturen, die knapp darüber oder darunter liegen, an sich in gleicher Weise für die Umsetzung geeignet.

Die bei dieser Umsetzung im Isomerenmisch in Form der freien Basen erhaltenen Verbindungen der allgemeinen Formel V werden vor der Cyclisierung in die Hydrochloride übergeführt, was zweckmäßigerweise durch Einleiten von HCl-Gas in eine Lösung der freien Basen in einem inerten organischen Lösungsmittel und anschließende Abscheidung der Hydrochloride, beispielsweise durch Zugabe von trockenem Diethylether, geschehen kann, und dann gemäß Verfahrensschritt a) zu Verbindungen der allgemeinen Formel I, worin $n = 0$ bedeutet, durch Behandeln mit einem wasserentziehenden Mittel unter Bildung des Imidazolrings cyclisiert.

Die Cyclisierung kann durch direkte Behandlung des Gemisches der Hydrochloride der Verbindungen der allgemeinen Formel V oder vorteilhafterweise durch Behandeln von deren Suspensionen in einem geeigneten organischen Lösungs- oder Verdünnungsmittel erfolgen, wobei sich Suspensionen der Hydrochloride in Pyridin als besonders geeignet erwiesen haben. Als wasserentziehende Mittel kommen dabei die für solche Cyclisierungen üblicherweise verwendeten Reagenzien in Frage, beispielsweise Phosphoroxo-, Phosphorpenta- oder Thionylchlorid und dergleichen.

Das wasserentziehende Reagens kann hierzu in äquivalenten Mengen oder vorteilhafterweise in einem Überschuß, beispielsweise in Mengen von 1,1 bis 5 Mol pro Mol des Gemisches der Formel V eingesetzt werden. Als besonders vorteilhafte Cyclisierungsmethode zur Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen hat sich die langsame Zugabe eines 1,5 bis 3fachen molaren Überschusses an Phosphoroxychlorid zu einer Suspension der Hydrochloride von Amidene der allgemeinen Formel V bei Raumtemperatur oder Temperaturen, die knapp darunter oder darüber liegen, herausgestellt.

Gemäß Verfahrensschritt b) können die Sulfinylverbindungen, bei denen n in der allgemeinen Formel I die Zahl 1 bedeutet, ausgehend von den nach Verfahrensschritt a) erhaltenen Methylmercaptoverbindungen der allgemeinen Formel I mit der Bedeutung für $n = 0$ durch partielle Oxidation mit geeigneten Oxidationsmitteln erhalten werden. Als solche Oxidationsmittel werden vorzugsweise etwa äquivalente Mengen einer organischen Persäure, wie Peressigsäure, Perbenzoesäure, *m*-Chlorperbenzoesäure und dergleichen, in einem reaktionsinerten Lösungsmittel, z. B. Methylenchlorid oder Chloroform, zweckmäßigerweise bei Temperaturen zwischen -5°C und -50°C, vorzugsweise bei etwa 0°C, oder etwa äquivalente Mengen 30%iges Wasserstoffperoxid in Eisessig, vorteilhafterweise bei Raumtemperatur, verwendet.

Die nach Verfahrensschritt a) oder b) erhaltenen Verbindungen der allgemeinen Formel I haben stark basische Eigenschaften. Man kann sie gemäß Verfahrensschritt c) mit anorganischen oder organischen Säuren auf übliche Weise leicht in kristalline, pharmazeutisch verwendbare Säureadditionssalze überführen, die sich, wie z. B. die Hydrochloride, gut durch Umkristallisieren reinigen lassen. Dazu löst man die rohe Base zweckmäßigerweise in einem geeigneten Lösungsmittel, z. B. einem niederen aliphatischen Alkohol, gibt eine äquivalente Menge der gewünschten Säure zu, fällt die gebildeten Salze aus oder dampft im Vakuum das Lösungsmittel ab und kristallisiert den Rückstand aus Methanol oder Ethanol, gegebenenfalls unter Zusatz von Ether oder Aceton, um.

Geeignete Beispiele für derartige pharmazeutisch verwendbare Salze von Verbindungen der Formel I sind neben dem Salz der Salzsäure beispielsweise die Salze der Schwefelsäure, der Salpetersäure, von Sulfonsäuren, der Benzoessäure, der Maleinsäure, der Weinsäure, der Zitronensäure und ähnliche, zur Herstellung von pharmazeutisch verwendbaren Salzen bekannter Verbindungen bereits eingesetzte Säuren.

Die für das Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen als Ausgangsmaterialien verwendeten Thiophencarbonsäurederivate der allgemeinen Formel II sind literaturbekannt (EP-A-0148742) oder können ausgehend von bekannten Verbindungen in an sich bekannter Weise hergestellt werden. Die Diaminopyridine der allgemeinen Formel IV sind ebenfalls bekannt und unter anderem im Handel erhältlich (z. B. von Fluka, AG, Buchs, Schweiz).

Wie bereits erwähnt, zeigen die neuen Verbindungen der allgemeinen Formel I und in gleicher Weise ihre pharmazeutisch verwendbaren Säureadditionssalze sowohl in vitro als auch in vivo im Tierversuch äußerst wertvolle pharmakologische Eigenschaften. Insbesondere haben sie eine stark positiv inotrope Wirkung auf das Herz und können daher infolge ihrer cardiotonischen Eigenschaften in der Humanmedizin zur Behandlung und Prophylaxe von Herz- und Kreislauferkrankungen, insbesondere zur Behandlung der myocardialen Insuffizienz und deren pathologischer Folgeerscheinungen, eingesetzt werden.

Zur Feststellung dieser pharmakologischen Eigenschaften wurden erfindungsgemäße Verbindungen folgenden, allgemein anerkannten pharmakologischen Untersuchungen unterzogen:

1) Positiv inotrope Wirkung am isolierten Meerschweinchen-Vorhof

Die Wirkung von Verbindungen der allgemeinen Formel I auf die Frequenz und Kontraktionskraft von frisch präparierten, isolierten Meerschweinchen-Vorhöfen wurde geprüft. Dazu wurden die Testsubstanzen in Konzentrationen im Bereich von 10^{-7} bis $3 \cdot 10^{-4}$ Mol/l untersucht, wobei in einer ersten Versuchsreihe die Vorhöfe unbehandelter Tiere und in einer zweiten Versuchsreihe jene von reserpinisierten Tieren verwendet wurden.

Ergebnis:

In diesem Standardtest bewirken erfindungsgemäße Verbindungen eine signifikante, dosisabhängige Steigerung der Kontraktionskraft isolierter, elektrisch gereizter, linker Meerschweinchen-Vorhöfe. Beispielsweise bewirkt die Verbindung der allgemeinen Formel I, 2-(3-Methoxy-5-methylsulfinyl-2-thienyl)-1H-imidazo(4,5-c)pyridin-hydrochlorid in einer Konzentration

von $1,2 \cdot 10^{-4}$ Mol/l eine 50%ige Steigerung der Kontraktionskraft. Die Wirkung auf die Kontraktionskraft ist damit qualitativ vergleichbar mit jener des bekannten Herzglykoxids Quabain, i. e. (3-((6-Desoxy-alpha-L-mannopyranosyl)oxy)1,5,11 alpha,14,19-pentahydroxy-card-20(22)-enolid.

Gegenüber Quabain haben die erfindungsgemäßen Verbindungen, wie 2-(3-Methoxy-5-methylsulfinyl-2-thienyl)-1H-imidazo(4,5-c)pyridin-hydrochlorid, den Vorteil, daß auch im oberen untersuchten Konzentrationsbereich keine therapeutisch unerwünschte Frequenzsteigerung am spontan schlagenden rechten Meerschweinchen-Vorhof eintritt.

Reserpinvorbehandlung beeinträchtigt die Wirkung der untersuchten Substanzen nur geringfügig, sodaß für die erfindungsgemäßen Verbindungen ein direkter Wirkungsmechanismus angenommen werden kann. Demnach zeigen Verbindungen der allgemeinen Formel I am isolierten Vorhof des Meerschweinchens eine deutliche, direkte positiv inotrope Wirkung bei nur sehr schwach ausgeprägter positiv chronotroper Wirkung.

B) Untersuchungen am narkotisierten Hund

Mit alpha-Chloralose (1,2-0-(2,2,2-Trichlorethyliden)-alpha-D-glucofuranose) narkotisierten Beagle-Hunden wurden erfindungsgemäße Verbindungen in Dosen von 3 bis 3000 µg/kg kumulativ in die V. jugularis injiziert. Nach der Applikation wurde die Wirkung auf den linksventrikulären Druck (LV dp/dt), den Femoralisdruck und -fluß, das Herzzeitvolumen (HZV) und die Herzfrequenz untersucht.

Ergebnis:

In diesen Untersuchungen bewirken die erfindungsgemäßen Verbindungen einerseits einen signifikanten, dosisabhängigen Anstieg des linksventrikulären Drucks und des Herzzeitvolumens, andererseits einen Abfall des linksventrikulären enddiastolischen Drucks und des peripheren diastolischen Blutdrucks. So führt beispielsweise 2-(3-Methoxy-5-methylsulfinyl-2-thienyl)-1H-imidazo(4,5-c)pyridin-hydrochlorid schon bei einer Dosis von 300 µg/kg zu einem starken Anstieg des linksventrikulären Drucks (LV dp/dt = +113%) ohne unerwünschte Beeinflussung der Herzfrequenz. Die Substanz zeigt bei dieser Dosis eine signifikante, stark positiv inotrope Wirkung am narkotisierten Hund. Eine deutliche Herzfrequenzsteigerung tritt erst bei Dosen von 1 bis 3 mg/kg i. v., die weit außerhalb des therapeutischen Anwendungsbereiches liegen, auf.

Die erfindungsgemäßen Substanzen stellen somit wegen ihrer ausgeprägten und zugleich sehr spezifischen positiv inotropen Wirkung eine interessante Klasse von neuen Wirkstoffen dar, die die bisher angewandten Präparate zur Behandlung der myocardialen Insuffizienz mit großem Vorteil für den Patienten ersetzen könnten.

Aufgrund ihrer günstigen Eigenschaften können die Verbindungen der allgemeinen Formel I und deren Salze als Heilmittel, z. B. in Form pharmazeutischer Präparate Verwendung finden, welche die erfindungsgemäßen Verbindungen in Mischung mit einem für enterale oder parenterale Applikation geeigneten, pharmazeutischen, organischen oder anorganischen Trägermaterial, beispielsweise Wasser, Gelatine, Gummi arabicum, Milchsücker, Stärke, Magnesiumstearat, Talk, pflanzliche Öle, pflanzliche oder tierische Fette, Polyalkylenglykole, Vaseline und dergleichen enthalten. Die pharmazeutischen Präparate können in fester Form, z. B. als Tabletten, Dragees, Suppositorien, Kapseln oder in flüssiger Form, z. B. als Lösungen, Suspensionen oder Emulsionen vorliegen. Gegebenenfalls sind sie sterilisiert und/oder enthalten Hilfsstoffe, wie Konservierungs-, Stabilisierungs- oder Emulgiermittel, Salze zur Veränderung des osmotischen Druckes. Insbesondere können sie auch in Kombination mit anderen therapeutisch wertvollen Stoffen verabreicht werden.

Ausführungsbeispiele:

Beispiel 1:

2-(3-Methoxy-5-methylthio-2-thienyl)-1H-imidazo(4,5-c)pyridin

4,0 g (19,6 mmol) 3-Methoxy-5-methylthio-2-thiophencarbonsäure werden bei 0°C in 40 ml SOCl_2 eingerührt, 20 Min. gerührt und bei Raumtemperatur das überschüssige Lösungsmittel im Vakuum abgedampft.

Das rohe Säurechlorid (4,3 g, Fp = 98–101°C, Diisopropylether) wird in 25 ml trockenem Benzol gelöst und zu einer Mischung aus 2,1 g (19,6 mmol) 3,4-Diaminopyridin 14 ml absolutem Pyridin und 10 ml Triethylamin innerhalb von 10 Min. bei 20°C zugetropft. Es wird noch 90 Min. bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird weitgehend eingedampft, mit 50 ml Wasser verdünnt, mit 2 n HCl auf pH 4 angesäuert, mit NaHCO_3 auf pH 7 gebracht und dreimal mit insgesamt 200 ml Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und auf 50 ml eingeengt. In die verbleibende Lösung wird bei einer Temperatur unter 30°C bis zur Sättigung HCl-Gas eingeleitet und anschließend mit 250 ml trockenem Diethylether versetzt. Es wird von dem abgeschiedenen Öl dekantiert, dieses noch zweimal mit je 100 ml trockenem Ether gewaschen und im Vakuum vom restlichen Ether befreit.

Das Gemisch der Amide wird in 50 ml abs. Pyridin suspendiert und 5,76 g (37,6 mmol) POCl_3 unter Rühren innerhalb von 5 Min. bei 20°C zugetropft. Es wird noch 90 Min. bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird weitgehend eingedampft und der Rückstand zwischen 50 ml gesättigter NaHCO_3 -Lösung und 50 ml Ethylacetat verteilt, die wäßrige Phase wird noch zweimal mit je 40 ml Ethylacetat extrahiert, die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand (2,8 g) wird in 150 ml Methanol aufgenommen, mit überschüssiger methanolischer Salzsäure versetzt, nach Zusatz Aktivkohle heiß filtriert, die Lösung auf ca. 50 ml eingeengt, abgekühlt und das ausgefallene gelbe Hydrochlorid abgesaugt, mit wenig kaltem Methanol gewaschen und im Vakuum getrocknet (1,6 g).

Zur Herstellung der freien Base werden 1,6 g (5,10 mmol) des Hydrochlorids in 12 ml Methanol suspendiert, mit überschüssigem wäßrigen Ammoniak versetzt und durch Zusatz von 40 ml Wasser gefällt. Es wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen und bei 60°C/20 mbar getrocknet.

Ausbeute: 1,27 g

Fp. = 165–167°C (2-Butanon/ Et_2O = 3:1)

Beispiel 2:

2-(3-Methoxy-5-methylsulfinyl-2-thienyl)-1H-imidazo(4,5-c)pyridin

0,50 g (180 mmol) 2-(3-Methoxy-5-methylthio-2-thienyl)-1H-imidazo(4,5-c)pyridin werden in 30 ml Chloroform gelöst, die Lösung auf -10°C gekühlt und innerhalb von 10 Min. eine Lösung von 0,40 g (1,98 mmol) 85 proz. 3-Chlorperbenzoesäure in 10 ml

Chloroform bei dieser Temperatur unter Rühren zugetropft. Es wird noch 10 Min. bei -10°C gerührt, zweimal mit je 8 ml gesättigter NaHCO_3 -Lösung extrahiert, die organische Phase über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft.

Ausbeute: 0,46 g (87%)

Fp. = 235°C (Methanol)

Beispiel 3:

2-(3-Methoxy-5-methylsulfinyl-2-thienyl)-1 H-imidazo(4,5-c)pyridin

0,50 g (1,80 mmol) 2-(3-Methoxy-5-methylthio-2-thienyl)-1 H-imidazo(4,5-c)pyridin werden in 15 ml Eisessig aufgenommen und bei 5 bis 10°C mit einer Lösung von 219 mg (1,93 mmol) 30 proz. H_2O_2 langsam versetzt, wobei eine klare Lösung entsteht. Es wird noch 25 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird weitgehend eingedampft, mit 100 ml Wasser verdünnt, mit NaHCO_3 auf pH 7 gebracht und dreimal mit je 20 ml Chloroform ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und eingeengt. Der Rückstand wird aus Methanol umkristallisiert.

Ausbeute: 0,40 g (76%)

Fp. = $233-235^{\circ}\text{C}$ (Methanol)

Beispiel 4:

2-(3-Methoxy-5-methylthio-2-thienyl)-1 H-imidazo(4,5-c)pyridin-hydrochlorid

1,0 g (3,6 mmol) 2-(3-Methoxy-5-methylthio-2-thienyl)-1 H-imidazo-(4,5-c)pyridin werden in 25 ml Methanol suspendiert und mit 7 ml in methanolischer HCl versetzt. Es wird im Vakuum zur Trockene eingedampft und der Rückstand aus Methanol umkristallisiert.

Ausbeute: 1,04 g (92%)

Fp. = $234-236^{\circ}\text{C}$ (Zers.; Methanol)

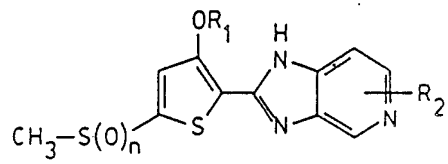
Beispiel 5:

2-(3-Methoxy-5-methylsulfinyl-2-thienyl)-1 H-imidazo(4,5-c)pyridin-hydrochlorid

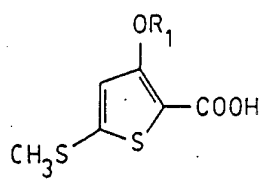
0,4 g (1,36 mmol) 2-(3-Methoxy-5-methylsulfinyl-2-thienyl)-1 H-imidazo(4,5-c)pyridin werden in 13 ml Methanol suspendiert und mit 3 ml in methanolischer HCl versetzt. Es wird zur Trockene eingedampft und der Rückstand aus Methanol/Aceton umkristallisiert.

Ausbeute: 0,37 g (83%)

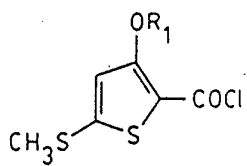
Fp. = $204-207^{\circ}\text{C}$ (Methanol/Aceton)



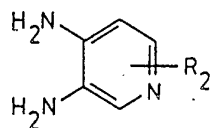
I



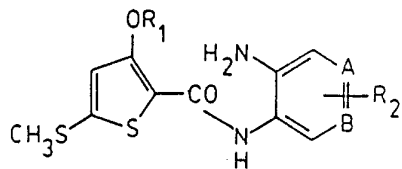
II



III



IV



V