



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

⑤ Int. Cl.³: C 07 D 233/70
C 07 D 405/06
C 07 D 409/06
A 61 K 31/415

Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein

Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978

⑫ PATENTSCHRIFT A5

⑪

646 155

⑰ Gesuchsnummer: 4627/80

⑰ Inhaber:
Richardson-Merrell Inc., Wilton/CT (US)

⑱ Anmeldungsdatum: 16.06.1980

⑳ Priorität(en): 18.06.1979 US 049808
07.02.1980 US 119207

⑱ Erfinder:
Snettler, Richard A., Cincinnati/OH (US)
Dage, Richard, C., Cincinnati/OH (US)
Grisar, Martin J., Cincinnati/OH (US)

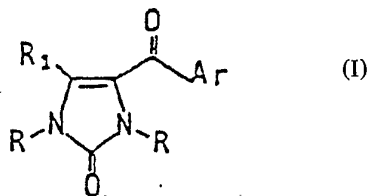
㉑ Patent erteilt: 15.11.1984

㉒ Patentschrift
veröffentlicht: 15.11.1984

㉒ Vertreter:
E. Blum & Co., Zürich

⑤④ 4-Aroylimidazol-2-one.

⑤⑦ Neue 4-Aroyl-imidazol-2-one besitzen die Formel



worin die Substituenten im Anspruch 1 definiert sind. Die Verbindungen können auch als pharmazeutisch annehmbare Salze vorliegen.

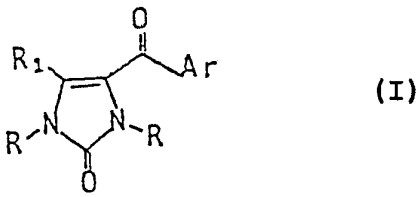
Die 4-Aroyl-imidazol-2-one sind als antihypertensive, cardiotonische und antithrombotische Mittel brauchbar.

Pharmazeutische Zubereitungen enthalten als Wirkstoffkomponente mindestens eine Verbindung der Formel I oder ein pharmazeutisch zulässiges Salz davon.

4-Aroyl-imidazol-2-one, in welchen R Wasserstoff bedeutet, werden hergestellt, indem man ein entsprechendes Imidazol-2-on einer Friedel-Crafts-Acylierung unterwirft.

PATENTANSPRÜCHE

1. Verbindung der Formel



worin Ar den 2-Furyl- oder 2-Thienylrest, einen in ortho-, meta- oder para-Stellung durch X_1 monosubstituierten oder in para-Stellung durch X_2 und in ortho- oder meta-Stellung durch X_3 disubstituierten Phenylrest, X_1 Halogen, einen geradkettigen oder verzweigten Alkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, einen geradkettigen oder verzweigten Alkoxyrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, einen geradkettigen oder verzweigten Alkylmercaptorest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, die Trifluormethylgruppe, einen der Reste $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}_2)_2$, $-\text{NR}_3\text{R}_4$, den Pyrrolidino-, Piperidino-, Morpholino- oder Piperazinorest oder einen N' -Alkyl-piperazinorest, X_2 und X_3 Halogen, geradkettige oder verzweigte Alkoxyreste mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, geradkettige oder verzweigte Alkylreste mit 2 bis 4 Kohlenstoffatomen darstellen, oder, falls sich X_3 in meta-Stellung befindet, X_2 und X_3 eine Methylendioxygruppe bilden, die gegebenenfalls durch 1 oder 2 Methylreste substituiert ist, R Wasserstoff, einen geradkettigen oder verzweigten Alkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, einen geradkettigen oder verzweigten Alkylcarbonylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen oder den Benzoylrest, und R_1 , R_2 , R_3 und R_4 Wasserstoff oder geradkettige oder verzweigte Alkylreste mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen bedeuten, unter der Massgabe, dass R_3 und R_4 nicht beide Wasserstoff sein können, und deren pharmazeutisch zulässige Salze.

2. Verbindung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass R Wasserstoff und R_1 Wasserstoff oder einen geradkettigen oder verzweigten Alkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen bedeuten.

3. Verbindung nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, dass R Wasserstoff und R_1 Wasserstoff, die Methyl- oder Ethylgruppe bedeuten.

4. Verbindung nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, dass Ar einen durch X_1 monosubstituierten Phenylrest bedeutet.

5. Verbindung nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, dass X_1 einen geradkettigen oder verzweigten Alkoxyrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen oder einen geradkettigen oder verzweigten Alkylmercaptorest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen bedeutet.

6. Verbindung nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, dass sich X_1 in para-Stellung befindet.

7. Verbindung nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, dass X_1 die Methoxygruppe und R_1 die Methylgruppe bedeuten.

8. Verbindung nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, dass X_1 die Methylmercaptogruppe und R_1 die Methylgruppe bedeuten.

9. Verbindung nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, dass Ar einen in para-Stellung durch X_2 und in ortho-Stellung oder meta-Stellung durch X_3 disubstituierten Phenylrest bedeutet.

10. Verbindung nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, dass sich X_3 in meta-Stellung befindet.

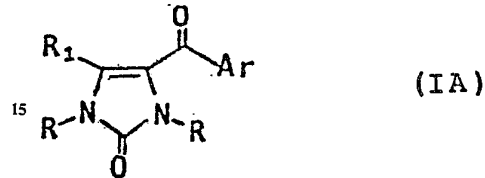
11. Verbindung nach Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, dass X_2 und X_3 geradkettige oder verzweigte Alkoxyreste mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen oder zusammen einen

gegebenenfalls durch 1 oder 2 Methylgruppen substituierten Methylendioxyrest bedeuten.

12. Verbindung nach Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet, dass R_1 die Methylgruppe und X_2 und X_3 Methoxygruppen bedeuten.

13. Verbindung nach Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet, dass R_1 die Methylgruppe und X_2 und X_3 zusammen die Methylendioxygruppe bedeuten.

14. Pharmazeutische Zubereitung, enthaltend als Wirkstoffkomponente mindestens eine Verbindung der Formel



worin Ar den 2-Furyl-, 2-Thienyl- oder Phenylrest oder einen in ortho-, meta- oder para-Stellung durch X_1 monosubstituierten oder in para-Stellung durch X_2 und in ortho-Stellung oder meta-Stellung durch X_3 disubstituierten Phenylrest, X_1 Halogen, die Hydroxylgruppe, einen geradkettigen oder verzweigten Alkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, einen geradkettigen oder verzweigten Alkoxyrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, einen geradkettigen oder verzweigten Alkylmercaptorest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, die Trifluormethylgruppe, einen der Reste $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}_2)_2$, $-\text{NR}_3\text{R}_4$, den Pyrrolidino-, Piperidino-, Morpholino- oder Piperazinorest oder einen N' -Alkyl-piperazinorest, X_2 und X_3 Halogen, die Hydroxylgruppe, geradkettige oder verzweigte Alkylreste mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen oder geradkettige oder verzweigte Alkoxyreste mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen darstellen oder, falls X_3 sich in meta-Stellung befindet, X_2 und X_3 zusammen einen gegebenenfalls durch 1 oder 2 Methylgruppen substituierten Methylendioxyrest bedeuten, worin ferner R Wasserstoff, einen geradkettigen oder verzweigten Alkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, einen geradkettigen oder verzweigten Alkylcarbonylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen oder den Benzoylrest und R_1 , R_2 , R_3 und R_4 jeweils Wasserstoff oder geradkettige oder verzweigte Alkylreste mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen darstellen, oder ein pharmazeutisch zulässiges Salz davon.

15. Zubereitung nach Anspruch 14, dadurch gekennzeichnet, dass R Wasserstoff und R_1 Wasserstoff, die Methyl- oder Ethylgruppe bedeuten.

16. Zubereitung nach Anspruch 15, dadurch gekennzeichnet, dass Ar den Phenylrest bedeutet.

17. Zubereitung nach Anspruch 15, dadurch gekennzeichnet, dass Ar einen durch X_1 monosubstituierten Phenylrest bedeutet.

18. Zubereitung nach Anspruch 17, dadurch gekennzeichnet, dass X_1 einen geradkettigen oder verzweigten Alkoxyrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen oder einen geradkettigen oder verzweigten Alkylmercaptorest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen bedeutet.

19. Zubereitung nach Anspruch 18, dadurch gekennzeichnet, dass sich X_1 in para-Stellung befindet.

20. Zubereitung nach Anspruch 19, dadurch gekennzeichnet, dass X_1 die Methoxygruppe und R_1 die Methylgruppe bedeuten.

21. Zubereitung nach Anspruch 19, dadurch gekennzeichnet, dass X_1 die Methylmercaptogruppe und R_1 die Methylgruppe bedeuten.

22. Zubereitung nach Anspruch 15, dadurch gekennzeichnet, dass Ar einen in para-Stellung durch X_2 und in ortho-Stellung oder meta-Stellung durch X_3 disubstituierten Phenylrest bedeutet.

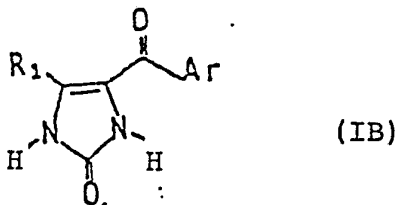
23. Zubereitung nach Anspruch 22, dadurch gekennzeichnet, dass sich X_3 in meta-Stellung befindet.

24. Zubereitung nach Anspruch 23, dadurch gekennzeichnet, dass X_2 und X_3 geradkettige oder verzweigte Alkoxyreste mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen oder zusammen einen gegebenenfalls durch 1 oder 2 Methylgruppen substituierten Methylendioxyrest bedeuten.

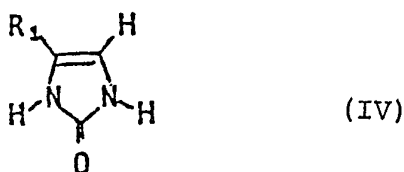
25. Zubereitung nach Anspruch 24, dadurch gekennzeichnet, dass R_1 die Methylgruppe und X_2 und X_3 Methoxygruppen bedeuten.

26. Zubereitung nach Anspruch 24, dadurch gekennzeichnet, dass R_1 die Methylgruppe und X_2 und X_3 den Methylendioxyrest bedeuten.

27. Verfahren zur Herstellung von Aroylimidazol-2-onen der Formel



worin Ar den 2-Furyl- oder 2-Thienylrest, einen in ortho-, meta- oder para-Stellung durch X_1 monosubstituierten oder in para-Stellung durch X_2 und in ortho- oder meta-Stellung durch X_3 disubstituierten Phenylrest, X_1 Halogen, einen geradkettigen oder verzweigten Alkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, einen geradkettigen oder verzweigten Alkoxyrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, einen geradkettigen oder verzweigten Alkylmerkaptoest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, die Trifluormethylgruppe, einen der Reste $-SO_2N(R_2)_2$, $-NR_3R_4$, den Pyrrolidino-, Piperidino-, Morpholino- oder Piperazinorest oder einen N-Alkyl-piperazinorest, X_2 und X_3 Halogen, geradkettige oder verzweigte Alkoxyreste mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, geradkettige oder verzweigte Alkylreste mit 2 bis 4 Kohlenstoffatomen darstellen, oder, falls sich X_3 in meta-Stellung befindet, X_2 und X_3 eine Methylendioxygruppe bilden, die gegebenenfalls durch 1 oder 2 Methylreste substituiert ist, und R_1 , R_2 , R_3 und R_4 Wasserstoff oder geradkettige oder verzweigte Alkylreste mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen bedeuten, unter der Massgabe, dass R_3 und R_4 nicht beide Wasserstoff sein können, und deren pharmazeutisch zulässige Salze, dadurch gekennzeichnet, dass man Verbindungen der Formel



worin R_1 weiter oben definiert ist, zur Einführung der Gruppe $-CO-Ar$, worin Ar weiter oben definiert ist, einer Friedel-Crafts-Acylierung unterwirft und erhaltene Verbindungen gegebenenfalls in die entsprechenden Salze überführt.

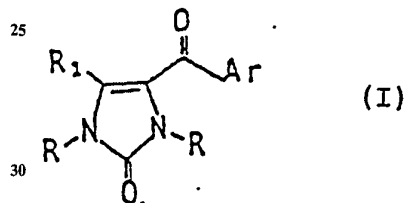
Die Erfindung betrifft neue 4-Aroylimidazol-2-one, diese Verbindungen enthaltende pharmazeutische Zubereitungen und ein Verfahren zur Herstellung der Verbindungen.

Den nächstgelegenen Stand der Technik stellen dar die US-PSS 2 514 380 und 2 441 933, ferner R. Duschinsky und

L. A. Dolan, J. Am. Chem. Soc., 68, 2350-55 (1946); *ibid.* 70, 657-62 (1948); *ibid.* 67, 2079-84 (1945) und Y. A. Rozin, E. P. Dorienco und Z. V. Pushkavera, Khim. Geterotsikl. Soedin., 4 (4), 698-701 (1968). Aus diesen Veröffentlichungen sind die Herstellung und Brauchbarkeit als chemische Zwischenprodukte von folgenden Verbindungen bekannt:

4-Benzoyl-1,3-dihydro-2H-imidazol-2-on, 4-Benzoyl-1,3-dihydro-5-(niedrigalkyl)-2H-imidazol-2-on, 4-Benzoyl-1,3-dihydro-5-methyl-2H-imidazol-2-on-1,3-diacetat, 1,3-Dihydro-4-(3,4-dimethylbenzoyl)-2H-imidazol-2-on-1,3-diacetat, 1,3-Dihydro-4-(hydroxybenzoyl)-2H-imidazol-2-on, 1,3-Dihydro-4-(hydroxybenzoyl)-5-(niedrigalkyl)-2H-imidazol-2-on, 1,3-Dihydro-4-(3,4-dihydroxybenzoyl)-2H-imidazol-2-on, 1,3-Dihydro-4-(4-nitrobenzoyl)-2H-imidazol-2-on, 1,3-Dihydro-4-methyl-5-(4-nitrobenzoyl)-2H-imidazol-2-on, 4-(3-Aminobenzoyl)-1,3-dihydro-2H-imidazol-2-on, 4-(4-Aminobenzoyl)-1,3-dihydro-2H-imidazol-2-on, 4-(4-Aminobenzoyl)-1,3-dihydro-5-methyl-2H-imidazol-2-on; eine pharmazeutische Brauchbarkeit der 4-Aroylimidazol-2-one gemäss vorliegender Erfindung war jedoch bisher nicht bekannt.

Die neuen Verbindungen weisen die folgende Formel auf



worin Ar den 2-Furyl- oder 2-Thienylrest, einen in ortho-, meta- oder para-Stellung durch X_1 monosubstituierten oder in para-Stellung durch X_2 und in ortho- oder meta-Stellung durch X_3 disubstituierten Phenylrest, X_1 Halogen, einen geradkettigen oder verzweigten Alkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, einen geradkettigen oder verzweigten Alkoxyrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, einen geradkettigen oder verzweigten Alkylmerkaptoest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, die Trifluormethylgruppe, einen der Reste $-SO_2N(R_2)_2$, $-NR_3R_4$, den Pyrrolidino-, Piperidino-, Morpholino- oder Piperazinorest oder einen N-Alkyl-piperazinorest, X_2 und X_3 Halogen, geradkettige oder verzweigte Alkoxyreste mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, geradkettige oder verzweigte Alkylreste mit 2 bis 4 Kohlenstoffatomen darstellen, oder, falls sich X_3 in meta-Stellung befindet, X_2 und X_3 eine Methylendioxygruppe bilden, die gegebenenfalls durch 1 oder 2 Methylreste substituiert ist, R Wasserstoff, einen geradkettigen oder verzweigten Alkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, einen geradkettigen oder verzweigten Alkylcarbonylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen oder den Benzoylrest, und R_1 , R_2 , R_3 und R_4 Wasserstoff oder geradkettige oder verzweigte Alkylreste mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen bedeuten, unter der Massgabe, dass R_3 und R_4 nicht beide Wasserstoff sein können.

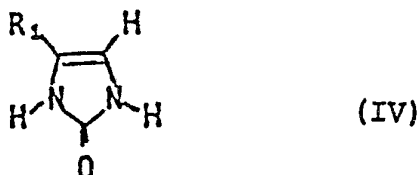
Verbindungen, in welchen R_3 und R_4 beide Wasserstoff bedeuten, nämlich 4-(3-Aminobenzoyl)-1,3-dihydro-2H-imidazol-2-on sowie 4-(4-Aminobenzoyl)-1,3-dihydro-5-methyl-2H-imidazol-2-on, sind bereits bekannt, wie weiter oben beschrieben wurde.

Die neuen Verbindungen der Formel I können auch als pharmazeutisch zulässige Salze vorliegen.

Die weiter oben beschriebenen neuen Verbindungen der Formel I sowie auch die beiden bekannten Verbindungen und die pharmazeutisch zulässigen Salze aller Verbindungen sind als antihypertensive, cardiotonische und antithrombotische Mittel brauchbar.

Pharmazeutische Zubereitungen sind dadurch gekennzeichnet, dass sie als Wirkstoffkomponente mindestens eine Verbindung der weiter oben beschriebenen Formel I oder ein pharmazeutisch zulässiges Salz der genannten Verbindungen enthalten, wobei 4-(3-Aminobenzoyl)-1,3-dihydro-2H-imidazol-2-on sowie 4-(4-Aminobenzoyl)-1,3-dihydro-5-methyl-2H-imidazol-2-on und entsprechende Salze davon ebenfalls in den erfindungsgemässen Zubereitungen als Wirkstoffkomponente enthalten sein können.

Das erfindungsgemässe Verfahren zur Herstellung der neuen Verbindungen der Formel I ist dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der Formel



worin R₁ weiter oben definiert ist, zur Einführung der Gruppe -CO-Ar, worin Ar weiter oben definiert ist, einer Friedels-Crafts-Acylierung unterwirft und erhaltene Verbindungen gegebenenfalls in die entsprechenden Salze überführt.

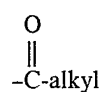
Beispiele für geradkettige oder verzweigte Alkylreste mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen sind der Methyl-, Ethyl-, n-Propyl-, Isopropyl-, n-Butyl- und Isobutylrest. Beispiele für geradkettige oder verzweigte Alkoxyreste mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen sind der Methoxy-, Ethoxy-, n-Propoxy-, Isopropoxy-, n-Butoxy- und Isobutoxyrest.

Die Bezeichnung «Halogen» umfasst die Elemente Fluor, Chlor, Brom und Jod. Unter einem Halogenid werden das Fluorid, Chlorid, Bromid und Iodid verstanden.

Unter einem geradkettigen oder verzweigten Alkylmerkaptoest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen wird ein Rest der Formel S-Alkyl verstanden, worin der Alkylanteil ein geradkettiger oder verzweigter Alkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen ist, z.B. der Methyl-, Ethyl-, n-Propyl-, Isopropyl-, n-Butyl- oder Isobutylrest.

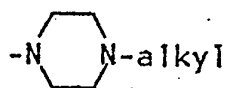
Unter einem gegebenenfalls durch 1 oder 2 Methylgruppen substituierten Methylendioxyrest ist der Methylendioxy-, Ethylendioxy- und Isopropylendioxyrest zu verstehen. Als Benzoylrest wird der Rest der Formel -(CO)C₆H₅ verstanden.

Unter einem geradkettigen oder verzweigten Alkylcarbo-nylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen wird ein Rest der Formel



verstanden, worin der Alkylanteil ein geradkettiger oder verzweigter Alkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen ist, z.B. der Methyl-, Ethyl-, n-Propyl-, Isopropyl-, n-Butyl- oder Isobutylrest.

Unter einem N'-Alkyl-piperazinorest ist ein Rest der Formel



zu verstehen, worin der Alkylanteil bevorzugt ein geradkettiger oder verzweigter Alkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen ist, z.B. der Methyl-, Ethyl-, n-Propyl-, Isopropyl-, n-Butyl- oder Isobutylrest.

Bevorzugte Verbindungen gemäss der Erfindung sind

solche der Formel I, worin R Wasserstoff und X₁ den Piperidino-, Pyrrolidino-, Morpholino-, Piperazino-, einen N'-Alkylpiperazinorest, einen geradkettigen oder verzweigten Alkoxyrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen oder einen geradkettigen oder verzweigten Alkylmerkaptoest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen bedeuten. Weitere bevorzugte Verbindungen gemäss der Erfindung sind solche der Formel I, worin Ar ein unsubstituierter Phenylrest ist und X₂ und X₃ geradkettige oder verzweigte Alkoxyreste mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen darstellen.

Stärker bevorzugte Verbindungen gemäss der Erfindung sind solche der Formel I, worin R₁ Wasserstoff oder Methyl bedeutet und X₁ sich in para-Stellung befindet und ein Pyrrolidino-, Morpholino-, Piperazino-, N'-Alkyl-piperazino-, ein geradkettiger oder verzweigter Alkoxyrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen oder geradkettiger oder verzweigter Alkylmerkaptoest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen ist. Weitere stärker bevorzugte Verbindungen gemäss der Erfindung sind solche der Formel I, worin R₁ Wasserstoff oder Methyl bedeutet, X₃ sich in meta-Stellung befindet und X₂ und X₃ geradkettige oder verzweigte Alkoxyreste mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen darstellen oder zusammen einen gegebenenfalls durch 1 oder 2 Methylgruppen substituierten Methylendioxyrest bilden.

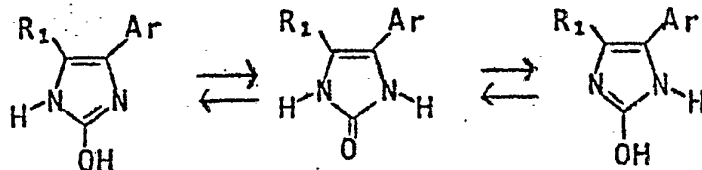
Am meisten bevorzugt werden Verbindungen der Formel I worin R Wasserstoff und R₁ Methyl bedeuten und X₁ sich in para-Stellung befindet und ein Methoxy- oder Methylmerkaptoest ist, oder worin R Wasserstoff und R₁ Methyl bedeuten, X₃ sich in meta-Stellung befindet und X₂ und X₃ Methoxyreste darstellen oder zusammen einen Methylendioxyrest bilden.

Als Beispiele für Verbindungen der allgemeinen Formel I seien genannt:

- 4-Benzoyl-1,3-dihydro-5-methyl-2H-imidazol-2-on,
- 1,3-Dihydro-4-methyl-5-(2-thienoyl)-2H-imidazol-2-on,
- 1,3-Dihydro-4-methyl-5-(3,4-methylendioxybenzoyl)-2H-imidazol-2-on,
- 1,3-Dimethyl-4-benzoyl-2H-imidazol-2-on,
- 1,3-Dihydro-4-(4-methoxybenzoyl)-5-methyl-2H-imidazol-2-on,
- 4-Benzoyl-1,3-dihydro-5-methyl-2H-imidazol-2-on-1,3-diacetat,
- 1,3-Dihydro-4-(3,4-dimethoxybenzoyl)-5-methyl-2H-imidazol-2-on,
- 1,3-Dihydro-4-(2-furanoyl)-5-methyl-2H-imidazol-2-on,
- 1,3-Dihydro-4-(2-thienoyl)-2H-imidazol-2-on,
- 4-Benzoyl-1,3-dihydro-2H-imidazol-2-on,
- 1,3-Dihydro-4-(2-furanoyl)-2H-imidazol-2-on,
- 1,3-Dihydro-4-(4-methoxybenzoyl)-2H-imidazol-2-on,
- 1,3-Dihydro-4-(4-fluorbenzoyl)-5-methyl-2H-imidazol-2-on,
- 4-(2-Chlorbenzoyl)-1,3-dihydro-5-methyl-2H-imidazol-2-on,
- 1,3-Dihydro-4-(2-hydroxybenzoyl)-5-methyl-2H-imidazol-2-on,
- 4-(4-Chlorbenzoyl)-1,3-dihydro-5-methyl-2H-imidazol-2-on,
- 1,3-Dihydro-4-methyl-5-(4-piperidinobenzoyl)-2H-imidazol-2-on,
- 1,3-Dihydro-4-methyl-5-(4-morpholinobenzoyl)-2H-imidazol-2-on,
- 1,3-Dihydro-4-methyl-5-(4-pyrrolidinobenzoyl)-2H-imidazol-2-on,
- 1,3-Dihydro-4-(4-dimethylaminobenzoyl)-5-methyl-2H-imidazol-2-on,
- 1,3-Dihydro-4-methyl-5-[4-(4-methylpiperazinobenzoyl)]-2H-imidazol-2-on,
- 1,3-Dihydro-4-ethyl-5-(4-methoxybenzoyl)-2H-imidazol-2-on,
- 1,3-Dihydro-4-ethyl-5-[4-(methylthio)benzoyl]-2H-imidazol-2-on,

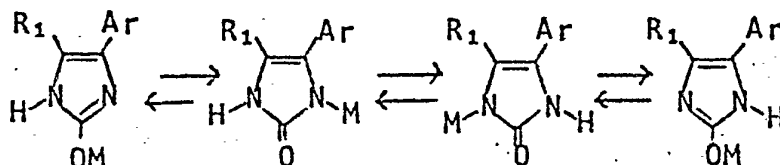
1,3-Dihydro-4-(4-hydroxybenzoyl)-5-methyl-2H-imidazol-2-on und

1,3-Dihydro-4-methyl-5-[4-(methylthio)benzoyl]-2H-imidazol-2-on.



Formel II

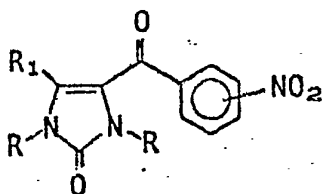
worin R_1 und Ar die für Formel I angegebene Bedeutung besitzen. Diese sauren Tautomere können pharmazeutisch wirksame Salze der allgemeinen Formel III bilden



Formel III

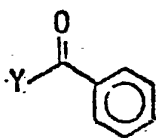
worin R_1 und Ar die für Formel I angegebene Bedeutung besitzen, während M ein pharmazeutisch zulässiges Alkali-
metall wie Natrium oder Kalium, Erdalkalimetall wie Calcium oder Magnesium, Übergangsmetall wie Zink oder Eisen, ein Hauptgruppenmetall, das Ammonium- oder organische Ammoniumion wie z.B. das Tetramethylammoniumion darstellt. In vorliegender Beschreibung wird unter der Bezeichnung Imidazol-2-on jede tautomere Form gemäss Formel II verstanden, und unter pharmazeutisch zulässigen Salzen der Imidazol-2-one werden sämtliche Tautomeren gemäss Formel III verstanden.

Die 4-Aroylimidazol-2-one gemäss der Erfindung, worin R Wasserstoff bedeutet, werden erfindungsgemäss erhalten durch Friedel-Crafts-Acylierung eines Imidazol-2-ons der Formel IV

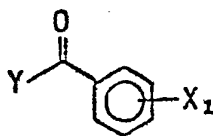


Formel IV

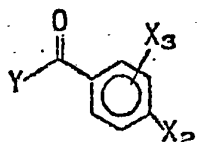
worin R_1 die für Formel I angegebene Bedeutung besitzt. Das Acylierungsmittel kann ein 2-Furanoylhalogenid, vorzugsweise 2-Furanoylchlorid, ein 2-Thienoylhalogenid, vorzugsweise 2-Thienoylchlorid, oder ein Benzoylhalogenid, vorzugsweise ein Benzoylchlorid der Formeln Va, Vb oder Vc sein



Formel Va



Formel Vb



Formel Vc

Bedeutet R in Verbindungen der Formel I Wasserstoff, so sind mehrere tautomere Formen der allgemeinen Formel II möglich:

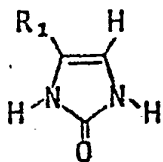
worin Y ein Halogen darstellt und X_1 , X_2 und X_3 die für Formel I angegebenen Bedeutungen besitzen, oder Gruppen darstellen, die nach der Friedel-Crafts-Reaktion in die gewünschten Substituenten X_1 , X_2 oder X_3 überführt werden können, z.B. blockierende Gruppen oder eine Nitrogruppe, die über das Diazoniumion nach bekannten Methoden in verschiedene andere Substituenten überführt werden kann. Ferner kann die Friedel-Crafts-Reaktion mit der freien Säure oder dem entsprechenden Säureanhydrid anstelle des Aroylhalogenids ausgeführt werden, wobei man im wesentlichen die gleichen Reaktionsbedingungen anwendet. Derartige Alternativen werden in Olah, «Friedel-Crafts and Related Reactions», Bd. III, Teil 1, Interscience Publications, John Wiley and Sons, New York, 1964, eingehend beschrieben.

Die erfindungsgemässen Friedel-Crafts-Reaktionen werden bevorzugt ausgeführt, indem man etwa 1 Moläquivalent des entsprechenden Imidazol-2-ons mit etwa 1 bis etwa 10 Moläquivalenten, vorzugsweise etwa 2 Moläquivalenten, eines Lewis-Katalysators in einem geeigneten Lösungsmittel umsetzt, z.B. in Petroläther, chlorierten Kohlenwasserstoffen wie Tetrachlorkohlenstoff, Ethylenchlorid, Methylenechlorid oder Chloroform, chlorierten Aromaten wie 1,2,4-Trichlorbenzol oder o-Dichlorbenzol, Schwefelkohlenstoff oder vorzugsweise Nitrobenzol. Etwa 1 bis etwa 10 Moläquivalente, vorzugsweise etwa 1,1 Moläquivalente der jeweiligen Aroylverbindung werden vorzugsweise dem Gemisch aus Imidazol-2-on, Lewis-Säure und Lösungsmittel zugetropft und die Reaktion wird während etwa 1/2 bis etwa 100 Std., vorzugsweise während etwa 1 bis etwa 10 Std. ablaufen gelassen, je nach Reaktionsteilnehmern, Lösungsmittel und Temperatur, die zwischen etwa -78 und etwa 150°C und vorzugsweise zwischen etwa 0 und etwa 100°C liegen kann und besonders bevorzugt etwa 60°C beträgt. Das resultierende Aroylimidazol-2-on kann nach beliebigen bekannten Methoden aus dem Reaktionsgemisch isoliert werden, vorzugsweise indem man das Gemisch mit Eiswasser abschreckt und anschliessend das Produkt abfiltriert oder extrahiert und das Lösungsmittel entfernt.

Zur Verwendung in den Friedel-Crafts-Reaktionen besonders geeignete Lewis-Säurekatalysatoren sind z.B. Metalle wie Aluminium, Cer, Kupfer, Eisen, Molybdän, Wolfram oder Zink, Bronstead-Säuren wie Phosphorsäure, Schwefelsäure, Sulfonsäure oder Halogenwasserstoffsäuren wie Chlorwasserstoff- oder Bromwasserstoffsäure, Halogen-substituierte Essigsäuren wie Chloressigsäure oder Trifluoressigsäure, Metallhalogenide wie Borhalogenid, Zinkchlorid,

Zinkbromid, Berryliumchlorid, Kupferchlorid, Eisen(III)-bromid, Eisen(III)-chlorid, Quecksilber(II)-chlorid, Quecksilber(I)-chlorid, Antimonbromid, Antimonchlorid, Titan(IV)-bromid, Titan(IV)-chlorid, Titan(III)-chlorid, Aluminiumbromid oder vorzugsweise Aluminiumchlorid.

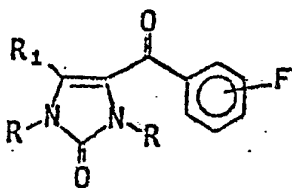
Die Verbindungen der Formel I, worin sich X_1 in ortho- oder para-Stellung befindet und aus einem Pyrrolidino-, Piperidino-, Morpholino-, Piperazino- oder N'-Alkyl-piperazinorest oder einem NR_3R_4 -Rest besteht, können auf obige Weise hergestellt werden oder aus einem Fluorbenzoylimidazol-2-on der Formel VI



Formel VI

worin R und R_1 die für Formel I angegebene Bedeutung besitzen und das Fluoratom sich in ortho- oder para-Stellung befindet. Die Verbindung der Formel VI kann mit etwa 1 bis etwa 10 Moläquivalenten Pyrrolidin, Piperidin, Morpholin, Piperazin oder N'-Alkyl-piperazin umgesetzt werden. Diese Reaktion kann mit oder ohne Lösungsmittel ausgeführt werden, wobei vorzugsweise das Amin sowohl als Reaktionsteilnehmer als auch als Lösungsmittel dient. Andere bevorzugte Lösungsmittel für diese Reaktion sind z.B. Dimethylformamid, Dimethylsulfoxid, Petroläther, chlorierte Kohlenwasserstoffe wie Chloroform, Methylenchlorid oder Tetrachlorkohlenstoff, Schwefelkohlenstoff, Äther wie Diethyläther, Tetrahydrofuran oder p-Dioxan, Aromaten wie Benzol, Toluol oder Xylol und Alkohole wie z.B. Ethanol. Man lässt die Reaktion in der Regel während etwa 1/2 bis etwa 48 und vorzugsweise etwa 24 Std. ablaufen, je nach Reaktionsteilnehmern, Lösungsmittel und Temperatur, die etwa 0 bis etwa 150°C betragen kann.

Die Verbindungen der Formel I, worin X_1 eine Aminogruppe der Formel $-NR_3R_4$ darstellt, wobei R_3 und R_4 die für Formel I angegebene Bedeutung besitzen, können auch aus den entsprechenden Nitro-substituierten Benzoylimidazol-2-onen der Formel VII



Formel VII

worin R und R_1 die für Formel I angegebene Bedeutung haben, hergestellt werden. Die Verbindungen der Formel VII sind entweder bekannt oder können durch Friedel-Crafts-Acylierung eines Imidazol-2-ons der Formel IV mit einem Nitro-substituierten Benzoylhalogenid, vorzugsweise einem Nitro-substituierten Benzoylchlorid hergestellt werden, wobei man analog den vorstehend beschriebenen Verfahren arbeitet. Die Nitrogruppe kann in bekannter Weise zur unsubstituierten Aminogruppe reduziert werden, und gegebenenfalls kann die unsubstituierte Aminogruppe dann in bekannter Weise alkyliert werden.

Die Nitrobenzoylimidazol-2-one werden zweckmässig in die entsprechenden Aminobenzoylimidazol-2-one überführt durch Reduktion mit Zinn, Zink, Eisen oder anderen entsprechend aktiven Metallen in konzentrierter Salzsäurelösung. Man verwendet gewöhnlich etwa 1 bis etwa 10 Mol-

äquivalente Metall und lässt die Reaktion während etwa 1/2 bis etwa 10 Std. und vorzugsweise während etwa 2 bis 3 Std. ablaufen, je nach den Reaktionsteilnehmern und der Temperatur, die etwa 25 bis etwa 150°C betragen kann und vorzugsweise bei etwa 100°C liegt. Die Nitrobenzoylimidazol-2-one können auch katalytisch mit Nickel, Platin, Palladium oder ähnlichen Metallen und molekularem Wasserstoff reduziert werden. Diese Reaktionen werden typischerweise in alkoholischem Lösungsmittel und vorzugsweise in Ethanol ausgeführt, jedoch können auch andere inerte Lösungsmittel verwendet werden; die bevorzugte Katalysatormenge beträgt etwa 0,001 bis etwa 0,1 Moläquivalent. Die Reaktion kann etwa 1 min bis etwa 1 Std. und vorzugsweise etwa 10 min ablaufen gelassen werden, je nach den Reaktionsteilnehmern, dem Lösungsmittel und der Temperatur, die etwa 0 bis etwa 100°C betragen kann und vorzugsweise bei etwa 25°C liegt. Ferner kann man die Nitrobenzoylimidazol-2-one mit Ammoniumsulfid (NH_4SH) in wässrigem Ammoniak reduzieren. Man setzt z.B. etwa 1 bis etwa 10 Moläquivalente und vorzugsweise etwa 3 Moläquivalente des Bisulfids mit der Nitroverbindung etwa 1/2 bis etwa 10 Std. und vorzugsweise etwa 2 Std. lang um, je nach den Reaktionsteilnehmern und der Temperatur, die etwa 0 bis etwa 150°C betragen kann und vorzugsweise bei etwa 50°C liegt. Schliesslich können die Nitrobenzoylimidazol-2-one noch nach jeglichen anderen an sich bekannten Verfahren zu den entsprechenden Aminoverbindungen reduziert werden.

Die bevorzugte Alkylierung der unsubstituierten Aminobenzoylimidazol-2-one erfolgt z.B. durch Umsetzung mit ein oder mehreren Äquivalenten des entsprechenden Alkylhalogenids der Formel R_3X und R_4X , worin R_3 und R_4 die für Formel I angegebene Bedeutung besitzen, während X ein Halogenid darstellt. Typischerweise werden diese Reaktionen in Lösungsmitteln wie Petroläther, chlorierten Kohlenwasserstoffen wie Tetrachlorkohlenstoff, Chloroform oder Methylenchlorid, chlorierten Aromaten wie 1,2,4-Trichlorbenzol, o-Dichlorbenzol oder Chlorbenzol, Schwefelkohlenstoff, Nitrobenzol, Dimethylformamid, Dimethylsulfoxid, Äthern wie Diethyläther, Tetrahydrofuran oder p-Dioxan, Aromaten wie Benzol, Toluol oder Xylol, Alkoholen wie Methanol, Ethanol oder Propanol oder wässrigen Alkoholen wie wässrigem Ethanol ausgeführt. Diese Alkylierungen werden gewöhnlich in Gegenwart von ein oder mehreren Äquivalenten eines Protonenaufnehmers wie Triethylamin, Pyridin, Natriumhydroxid, Calciumhydroxid oder Kaliumhydroxid ausgeführt, um den entstehenden Halogenwasserstoff zu neutralisieren. Die unsubstituierten Aminobenzoylimidazol-2-one können auch nach beliebigen anderen bekannten Verfahren alkyliert werden, z.B. durch Umsetzung mit Ameisensäure und Formaldehyd unter Bildung einer Dimethylaminoverbindung. Ferner können zahlreiche andere Substituenten wie Halogen oder die Hydroxylgruppe aus den Nitro-substituierten Benzoylimidazol-2-onen der Formel VII über das Diazoniumion nach bekannten Verfahren eingeführt werden.

Die Verbindungen der Formel I, worin X_1 oder X_2 und X_3 die Hydroxylgruppe bedeuten, können wie vorstehend beschrieben hergestellt werden oder vorzugsweise aus den entsprechenden Alkoxy- und vorzugsweise Methoxy-substituierten Benzoylimidazol-2-onen, wobei sich die Alkoxygruppe in der für die Hydroxyl-Substitution entsprechenden Stellung befindet. Die Alkoxyverbindung wird im allgemeinen nach einem beliebigen bekannten Verfahren gespalten unter Bildung des Hydroxybenzoylimidazol-2-ons, siehe z.B. R. L. Burwell, «The Cleavage of Ethers», Chem. Rev., 54, 615-85 (1954).

Die Substituenten X_1 , X_2 und X_3 können bei Bedarf geschützt werden, um die Stabilität der Reaktionsteilnehmer

der Formel Vb und Vc zu verbessern oder um die Acylierung des ringständigen Stickstoffatoms zu ermöglichen ohne gleichzeitige Acylierung reaktionsfähiger Reste X. Bedeuten z.B. X₁, X₂ oder X₃ Hydroxylgruppen, eine Aminogruppe der Formel -NHR₃ oder -SO₂NH₂, so kann man die Benzylgruppe anwenden, um die andernfalls reaktionsfähigen Hydroxyl- oder Aminogruppen zu blockieren. Der Benzylrest kann anschliessend entfernt werden, z.B. durch Hydrogenolyse mit Wasserstoff über einem Palladiumkatalysator oder mit Natrium in flüssigem Ammoniak.

Falls erwünscht, können einer oder beide Stickstoffatome des Imidazol-2-on-Rings in bekannter Weise durch einen Alkylrest substituiert werden. Zu den bekannten Verfahren gehören insbesondere die Umsetzung des N-unsubstituierten Aroylimidazol-2-ons gemäss der Erfindung mit einer Base und einem Alkylierungsmittel in Gegenwart eines inerten Lösungsmittels. Für diese bevorzugte Umsetzung geeignete Basen sind z.B. Hydride wie Natriumhydrid oder Calciumhydrid, Carbonate oder Bicarbonate wie Natriumcarbonat oder Natriumbicarbonat, Phenolate wie Natriumphenolat, Alkoxide wie Natriummethoxid oder vorzugsweise Hydroxide wie Natriumhydroxid. Geeignete Alkylierungsmittel sind z.B. Alkylhalogenide wie Methylchlorid, Methylbromid oder Methyljodid oder Dialkylsulfate wie Dimethylsulfat. Geeignete inerte Lösungsmittel sind z.B. Petroläther, chlorierte Kohlenwasserstoffe wie Tetrachlorkohlenstoff, Chloroform oder Methylenchlorid, chlorierte Aromaten wie 1,2,4-Trichlorbenzol, o-Dichlorbenzol oder Chlorbenzol, Schwefelkohlenstoff, Nitrobenzol, Äther wie Diethyläther, Tetrahydrofuran oder p-Dioxan, Aromaten wie Benzol, Toluol oder Xylol oder vorzugsweise polare aprotische Lösungsmittel wie Dimethylformamid oder Dimethylsulfoxid. Die Reaktion kann während etwa 1 min bis etwa 1 Std. ablaufen gelassen werden, die Temperatur kann etwa 0 bis etwa 100°C betragen und liegt vorzugsweise bei etwa 25°C. Soll nur eines der Imidazol-2-on-Stickstoffatome durch einen Alkylrest substituiert werden, so kann das Imidazol-2-on mit etwa 1 bis etwa 10 Moläquivalenten einer Base, vorzugsweise mit etwa 1 Moläquivalent, und mit etwa 1 Moläquivalent eines Alkylierungsmittels umgesetzt werden. Bei Anwendung dieses Verfahrens resultieren in der Regel beide möglichen monoalkylierten Isomeren. Diese Isomeren können in konventioneller Weise getrennt werden, z.B. durch fraktionierte Kristallisation, fraktionierte Destillation oder Chromatographie. Sollen beide Stickstoffatome des Imidazol-2-on-Rings Alkyl-substituiert werden, so kann man das Imidazol-2-on mit etwa 2 bis etwa 10 Moläquivalenten einer Base, vorzugsweise etwa 2 Moläquivalenten, und etwa 2 bis etwa 10 Moläquivalenten eines Alkylierungsmittels, vorzugsweise etwa ebenfalls 2 Moläquivalenten, umsetzen. Andere reaktionsfähige Substituenten an den Aroylringen können dabei gleichzeitig alkyliert werden. Folgende Reste X, nämlich X=OH, -NHR₃, -SO₂NH₂ und der unsubstituierte Piperazinorest werden in der Regel unter gleichen Reaktionsbedingungen alkyliert. Gegebenenfalls kann man die Alkylierung der Substituenten am Aroylring vermeiden durch Anwendung bekannter Schutzgruppen, wobei beispielsweise Reste X=OH oder -NHR₃ benzyliert und später durch Hydrogenolyse freigesetzt werden können.

Falls erwünscht, können die Stickstoffatome des Imidazol-2-on-Rings in beliebiger bekannter Weise durch einen Alkyl-carbonylrest substituiert werden. Zu den bekannten Methoden gehören vor allem die Umsetzung der N-unsubstituierten Aroylimidazol-2-one gemäss der Erfindung mit einem Acylhalogenid, vorzugsweise einem Acylchlorid wie Acetylchlorid, n-Propanoylchlorid, Isopropionylchlorid oder Butanoylchlorid. Acylierungsreaktionen mit Acylhalogeniden arbeiten gewöhnlich mit einem Säureaufnehmer wie

Triethylamin oder Pyridin, um Halogenwasserstoff bei seiner Bildung zu beseitigen. Man kann auch die entsprechende freie Säure oder deren Anhydrid anstelle der Acylhalogenide einsetzen. Die Acylierungsreaktionen werden im allgemeinen ohne Zusatz von Lösungsmittel ausgeführt, können jedoch auch in inerten Lösungsmitteln erfolgen, z.B. in Petroläthern, chlorierten Kohlenwasserstoffen wie Chloroform, Methylenchlorid oder Tetrachlorkohlenstoff, Schwefelkohlenstoff, Äthern wie Diethyläther, Tetrahydrofuran oder p-Dioxan oder in aromatischen Lösungsmitteln wie Benzol, Toluol oder Xylol. Die Reaktionen werden in der Regel während etwa 1 min bis etwa 100 Std. ausgeführt, vorzugsweise während etwa 1 bis etwa 10 Std., bei Temperaturen von etwa -78 bis 150°C und vorzugsweise von 0 bis 100°C. Reaktionsfähige Substituenten an den Aroylringen werden gegebenenfalls gleichzeitig acyliert. Folgende Reste X, nämlich X=OH, -NHR₃, -SO₂NH₂ und der unsubstituierte Piperazinoring, werden gewöhnlich unter gleichen Bedingungen acyliert. Gegebenenfalls kann die Acylierung der Substituenten am Benzoylring vermieden werden durch Anwendung geeigneter bekannter Schutzgruppen, wobei man beispielsweise die Substituenten X=OH oder -NHR₃ benzyliert und später durch Hydrogenolyse wieder herstellen kann.

Die Alkalimetall-, Erdalkalimetall-, Übergangsmetall-, Hauptgruppenmetall-, Ammonium- und organischen Ammoniumsalze der erfindungsgemässen Aroylimidazol-2-one können hergestellt werden aus einem entsprechenden basischen Metall- oder Ammoniumsalz, z.B. einem Alkoxid wie Natriummethoxid oder Natriumethoxid, einem Phenoxid wie Natriumphenoxid, Hydroxiden wie Natriumhydroxid oder Kaliumhydroxid oder einem Carbonat wie Natriumcarbonat, Kaliumcarbonat, Zinkcarbonat, Magnesiumcarbonat oder Natriumbicarbonat. Diese Umsetzungen können mit oder ohne Lösungsmittel erfolgen. Geeignete Lösungsmittel sind z.B. niedere Alkohole wie Methanol, Ethanol, Isopropanol, n-Propanol oder n-Butanol, Aromaten wie Benzol, Toluol oder Xylol, Äther wie Diethyläther, Tetrahydrofuran oder p-Dioxan und halogenierte Kohlenwasserstoffe wie Chloroform, Methylenchlorid oder Tetrachlorkohlenstoff. Aroylimidazol-2-on und Base können etwa 1 min bis etwa 24 Std. miteinander umgesetzt werden, je nach den Reaktionsteilnehmern und der Temperatur, die von etwa -78 bis etwa 150°C betragen kann und vorzugsweise bei etwa 0 bis etwa 25°C liegt.

Die Aroylchloride der entsprechenden Carbonsäuren, die zur Durchführung der erfindungsgemässen Friedel-Crafts-Acylierung benötigt werden, sind entweder bekannt oder nach bekannten Verfahren herstellbar. Die Ausgangsmaterialien der Formel IV können wie vorstehend beschrieben hergestellt werden oder nach dem Verfahren von R. Duschinsky und L. A. Dolan, J. Am. Chem. Soc., 67, 2079 (1945), R. Duschinsky und L. A. Dolan, J. Am. Chem. Soc., 68, 2350 (1945) oder gemäss der US-PS 2 441 933.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel I, inklusiv der beiden genannten bekannten Verbindungen, können verwendet werden zur Behandlung von Herzversagen, einschliesslich Kongestion, Rückwärts- und Vorwärts-Stau, Versagen der linken oder rechten Herzkammer oder zur Behandlung anderer Krankheiten, die die Stärkung der Herzleistung durch ein Herztonikum erfordern. In verschiedener Hinsicht besitzen die Verbindungen digitalisartige Wirkung. Die beschriebenen Verbindungen können auch verwendet werden zur Behandlung von Hochdruck, einschliesslich primärer oder essentieller Hypertension, hormonal verursachter Hypertension, Hypertension durch Nierenversagen und chemisch verursachter Hypertension. Schliesslich können die genannten Verbindungen als Antithrombotika verwendet werden. Sie vermindern die Koagulation des Blutes, indem

sie die Aggregation der Blutplättchen verhüten, die eine wesentliche Rolle bei Thrombosen spielt, sowohl im Anfangsstadium als auch beim Verschluss von Blutgefäßen. Die arterielle Thrombose, insbesondere in den Herzmuskel und das Hirn versorgenden Arterien, ist eine Hauptursache für Todesfälle und schwere Schäden.

Die beschriebenen Verbindungen können zur Erzielung der gewünschten Effekte auf verschiedene Weise verabreicht werden. Sie können allein oder in Form pharmazeutischer Zubereitungen oral oder parenteral, d.h. intravenös oder intramuskulär, verabreicht werden. Die zu verabreichende Menge hängt von der Schwere der Hypertension, der Herzkrankheit oder Blutzusammenballung und der Art der Verabreichung ab. Bei oraler Verabreichung beträgt die antihypertensiv wirksame Menge gewöhnlich etwa 0,1 mg/kg Körpergewicht pro Tag bis etwa 500 mg/kg Körpergewicht pro Tag, und vorzugsweise von etwa 50 bis etwa 150 mg/kg Körpergewicht pro Tag.

Bei parenteraler Verabreichung beträgt die antihypertensiv wirksame Menge insbesondere etwa 0,01 bis etwa 150 mg/kg Körpergewicht pro Tag und vorzugsweise etwa 1,0 bis etwa 10,0 mg/kg Körpergewicht pro Tag. Bei oraler oder parenteraler Verabreichung beträgt die cardiotonisch wirksame Menge insbesondere etwa 0,1 bis etwa 500 mg/kg Körpergewicht pro Tag und vorzugsweise etwa 0,1 bis etwa 10,0 mg/kg Körpergewicht pro Tag. Bei oraler oder parenteraler Verabreichung beträgt die antikoagulierend wirksame Menge gewöhnlich etwa 0,1 bis etwa 1000 mg/kg Körpergewicht pro Tag und vorzugsweise etwa 1 bis etwa 100 mg/kg Körpergewicht pro Tag.

Eine Dosisinheit zur oralen Verabreichung kann z.B. 10 bis 100 mg Wirkstoff enthalten. Eine Dosisinheit zur parenteralen Verabreichung enthält z.B. 5 bis 50 mg Wirkstoff. Wiederholte Gabe im Verlauf eines Tages kann empfehlenswert sein, sie hängt ab vom Zustand des Patienten und der Art der Verabreichung.

Unter der Bezeichnung «Patient» werden Warmblütler, z.B. Vögel wie Hühner und Truthähne, Säugetiere wie Primaten, Menschen, Schafe, Pferde, Rinder, Schweine, Hunde, Katzen, Ratten und Mäuse verstanden.

Zur oralen Verabreichung können die Verbindungen formuliert werden zu festen oder flüssigen Präparaten wie Kapseln, Pillen, Tabletten, Pastillen, Pulvern, Lösungen, Suspensionen oder Emulsionen. Die feste Dosisinheit kann z.B. eine übliche Gelatinekapsel sein, die beispielsweise Gleitmittel und inerte Füllstoffe wie Lactose, Rohrzucker und Maisstärke enthält. Gemäss einer weiteren Ausführungsform der Erfindung können die beschriebenen Verbindungen mit konventionellen Tablettenbasen wie Lactose, Rohrzucker und Maisstärke in Kombination mit Bindemittel wie Gummiacacia, Maisstärke oder Gelatine, Sprengmitteln wie Kartoffelstärke oder Alginsäure und Gleitmitteln wie Stearinsäure oder Magnesiumstearat tablettiert werden.

Zur parenteralen Verabreichung können die Verbindungen in injizierbaren Dosen einer Lösung oder Suspension in einem physiologisch zulässigen Verdünnungsmittel und einem pharmazeutischen Träger gegeben werden, der aus einer sterilen Flüssigkeit wie Wasser oder einem Öl bestehen kann, wobei Oberflächenaktive und andere pharmazeutisch zulässige Hilfsmittel zugesetzt werden können. Beispiele für geeignete Öle sind Erdöl, tierischen, pflanzlichen oder synthetischen Ursprungs, z.B. Erdnussöl, Sojabohnenöl und Mineralöl. Im allgemeinen stellen Wasser, Kochsalzlösung, wässrige Dextroselösung oder ähnliche Zuckerlösungen, Ethanol und Glycole wie Propylenglycol oder Polyethylenglycol bevorzugte flüssige Träger dar, insbesondere für injizierbare Lösungen.

Die Verbindungen können auch in Form einer Depot-

Injektion oder als Implantate verabreicht werden, die so formuliert werden, dass sie eine verzögerte Abgabe des Wirkstoffs ermöglichen. Der Wirkstoff kann zu Pellets oder kleinen Zylindern verpresst werden und subkutan oder intramuskulär als Depot-Injektion oder Implantat verabreicht werden. In Implantaten können inerte Materialien wie biologisch abbaubare Polymere oder synthetische Silikone verwendet werden, z.B. das Produkt «Silastic» (Silikonkautschuk, Hersteller Dow-Corning Corp.).

Es folgen Beispiele pharmazeutischer Zubereitungen, die erfindungsgemässe Verbindungen enthalten:

15		Tabletten-Masse	pro Tablette
	a)	1,3-Dihydro-4-(4-methoxybenzoyl)-5-methyl-2H-imidazol-2-on	100 mg
	b)	Maisstärke	15 mg
20	c)	Lactose	35,5 mg
	d)	Magnesiumstearat	1,5 mg
25		Parenterale Zubereitung	
	a)	1,3-Dihydro-4-(4-methoxybenzoyl)-5-methyl-2H-imidazol-2-on	1,000 g
	b)	Polyoxyethylen-sorbitmonooleat	2,000 g
	c)	Natriumchlorid	0,128 g
	d)	Wasser für Injektionszwecke auf	20,000 ml

Nachfolgend wird die Verwendung erfindungsgemässer Verbindungen als antihypertensiv, cardiotonisch und antikoagulierend wirkende Mittel beschrieben:

Beispiel A

Verwendung von 1,3-Dihydro-4-(4-methoxybenzoyl)-5-methyl-2H-imidazol-2-on als Blutdrucksenker.

100 mg/kg der Titelverbindung werden oral an 6 spontan hypertensive Ratten verabreicht. Diese Dosis führt zu 40%iger Abnahme (Mittelwert) des Blutdrucks im Verlauf von 15 min nach der Verabreichung.

Beispiel B

Verwendung von 1,3-Dihydro-4-(4-methoxybenzoyl)-5-methyl-2H-imidazol-2-on als Cardiotonikum.

Herzversagen wird bei einem Hund hervorgerufen, indem man dem das Herz perfundierenden Blut Natriumpentobarbital (20 mg/kg) oder Propanalol-hydrochlorid (3 mg/kg) zusetzt. Danach steigt der Druck im rechten Atrium dramatisch an und der Ausstoss des Herzens wird stark gesenkt. Die Verabreichung der Titelverbindung in einer Menge von 1 mg/kg bewirkt eine Umkehrung, wobei sowohl der Druck im rechten Atrium als auch der Herzasthoss in die Nähe der Werte vor der Behandlung zurückkehren.

Beispiel C

Verwendung von 1,3-Dihydro-4-(4-methoxybenzoyl)-5-methyl-2H-imidazol-2-on als Antithrombotikum.

Wird Adenosindiphosphat menschlichem Plasma, das an zitierten Blutplättchen reich ist, zugesetzt, so erfolgt eine typische Aggregation der Blutplättchen. Wird jedoch die Titelverbindung diesem Plasma in Konzentrationen von 3, 10, 30 und 100 µg/ml vor dem Adenosindiphosphat zugesetzt, so wird die Aggregation der Blutplättchen um 33, 49, 82 bzw. 98% inhibiert.

Beispiel 1

1,3-Dihydro-4-(4-fluorbenzoyl)-5-methyl-2H-imidazol-2-on.

Zu einem Gemisch von 98,1 g (1 Mol) 1,3-Dihydro-4-methyl-2H-imidazol-2-on, 266,7 g (2 Mol) wasserfreiem Aluminiumchlorid und 500 ml Nitrobenzol werden unter Rühren im Verlauf von 10 min 158,6 g (1 Mol) p-Fluorbenzoylchlorid zugetropft. Das Gemisch wird 6 Std. bei 60 bis 65°C gerührt und dann auf 2 kg Eis gegossen. Der resultierende Niederschlag wird mit Diethyläther und Wasser gewaschen und aus 1,2 l Dimethylformamid umkristallisiert, wobei man 131 g der Titelverbindung vom F. 289 bis 292°C erhält.

Beispiel 2

1,3-Dihydro-4-methyl-5-[4-(1-piperidinyl)benzoyl]-2H-imidazol-2-on.

Eine Suspension von 11,0 g (0,05 Mol) 1,3-Dihydro-4-(4-fluorbenzoyl)-5-methyl-2H-imidazol-2-on in 30 ml Piperidin wird 24 Std. bei Rückflusstemperatur gerührt. Überschüssiges Piperidin wird bei vermindertem Druck abgedunstet und der Rückstand wird zweimal aus einem Gemisch aus Isopropanol und Wasser umkristallisiert. Dabei erhält man 11,9 g der Titelverbindung vom F. 260 bis 263°C.

Beispiel 3

1,3-Dihydro-4-methyl-5-[4-(4-morpholinyl)benzoyl]-2H-imidazol-2-on.

Wiederholt man das Verfahren von Beispiel 2, jedoch unter Ersatz des Piperidins durch Morpholin, so erhält man die Titelverbindung vom F. 283 bis 286°C.

Beispiel 4

1,3-Dihydro-4-[4-(dimethylamino)benzoyl]-5-methyl-2H-imidazol-2-on.

Ein Gemisch aus 11,0 g (0,05 Mol) 1,3-Dihydro-4-(4-fluorbenzoyl)-5-methyl-2H-imidazol-2-on, 100 ml 30%iger wässriger Dimethylaminlösung und 200 ml Ethanol wird in einer Druckbombe 22 Std. auf 130 bis 135°C erhitzt. Dann wird das Gemisch abgekühlt, der Feststoff wird gesammelt und aus Isopropanol/Wasser umkristallisiert, wobei man die Titelverbindung vom F. > 310°C erhält; λ (max) (Methanol) 364 nm ($\epsilon = 23\ 300$).

Beispiel 5

1,3-Dihydro-4-(4-hydroxybenzoyl)-5-methyl-2H-imidazol-2-on.

Zu einer Schmelze von 26 g (0,23 Mol) Pyridinhydrochlorid von 200 bis 250°C werden 5,3 g (0,023 Mol) 1,3-Dihydro-4-(4-methoxybenzoyl)-5-methyl-2H-imidazol-2-on zugegeben und das Gemisch wird 30 min mechanisch gerührt. Dann wird das Reaktionsgemisch auf Eis/2n-Salzsäure gegossen. Der resultierende Niederschlag wird mit Wasser gewaschen und aus Isopropanol/Wasser umkristallisiert, wobei man die Titelverbindung vom F. > 300°C erhält; λ (max) (Methanol) 320 nm ($\epsilon = 13\ 200$).

Beispiel 6

1,3-Dihydro-4-methyl-5-[4-(methylthio)benzoyl]-2H-imidazol-2-on.

Eine Lösung von 25,0 g 4-(Methylthio)benzoesäure und 22 ml Thionylchlorid in 50 ml Benzol wird 4 Std. unter Rückfluss erhitzt. Überschüssiges Reagens und Lösungsmittel werden abgedunstet und der Rückstand wird dreimal mit Benzol azeotrop destilliert, um sämtliches Thionylchlorid zu entfernen. Dann wird der Rückstand zu einem Gemisch von 11,8 g 1,3-Dihydro-4-methyl-2H-imidazol-2-on, 40,0 g wasserfreiem Aluminiumchlorid und 100 ml Nitrobenzol zugetropft. Das resultierende Gemisch wird 5 Std. bei 60 bis 65°C

gerührt und dann auf Eis gegossen, der sich bildende Niederschlag wird gesammelt, mit Ethyläther und Wasser gewaschen und aus Isopropanol/Wasser umkristallisiert, wobei man die Titelverbindung vom F. 255 bis 258°C (Zers.) erhält.

Beispiel 7

1,3-Dihydro-4-(4-methoxybenzoyl)-5-methyl-2H-imidazol-2-on.

Zu 19,6 g 1,3-Dihydro-4-methyl-2H-imidazol-2-on und 53,2 g wasserfreiem Aluminiumchlorid in 150 ml Nitrobenzol werden 34,2 g p-Methoxybenzoylchlorid zugetropft und das Gemisch wird in 500 ml 2n-Salzsäure/Eis gegossen und dreimal mit Äther gewaschen. Der resultierende Feststoff wird aus Isopropanol/Wasser umkristallisiert, wobei man die Titelverbindung vom F. 257 bis 258°C (Zers.) erhält.

Beispiel 8

1,3-Dihydro-4-(4-methoxybenzoyl)-5-methyl-2H-imidazol-2-on-Natriumsalz.

Zu 7,0 g 1,3-Dihydro-4-(4-methoxybenzoyl)-5-methyl-2H-imidazol-2-on in 100 ml Methanol werden 1,6 g Natriummethylat zugegeben. Das Gemisch wird bis zur erzielten Homogenität auf einem Dampfbad erhitzt und filtriert, das Filtrat wird zur Trockene eingengt. Der feste Rückstand wird aus Isopropanol umkristallisiert, wobei man die Titelverbindung vom F. 280 bis 282°C (Zers.) erhält.

Beispiel 9

4-Benzoyl-1,3-dihydro-5-methylimidazol-2-on.

Zu einer Lösung von 3,0 g 4-Methylimidazol-2-on und 8,0 g Aluminiumchlorid in 50 ml Nitrobenzol werden 4,6 g Benzoylchlorid zugetropft. Die Lösung wird 4 Std. auf 60°C erwärmt, in Eiswasser gegossen und mit Äther aufgeschlämmt. Die resultierenden Feststoffe werden abfiltriert und getrocknet, wobei man die Titelverbindung vom F. 250 bis 254°C erhält.

Beispiel 10

1,3-Dihydro-4-methyl-5-thienoyl-2H-imidazol-2-on.

Zu einer Lösung von 7,3 g 4-Methylimidazol-2-on und 10,8 g Aluminiumchlorid in 150 ml Nitrobenzol werden 12,0 g 2-Thienoylchlorid zugegeben. Das Gemisch wird 3 Std. bei 60°C gerührt, abgekühlt und in Eiswasser gegossen. Der organische Anteil wird in Ethylacetat extrahiert, der Extrakt wird getrocknet und vom Lösungsmittel befreit, wobei man die Titelverbindung vom F. 212 bis 215°C erhält.

Beispiel 11

1,3-Dihydro-4-(3,4-dimethoxybenzoyl)-2H-imidazol-2-on.

Zu einer Lösung von 6,5 g 1,3-Dihydro-4-methyl-2H-imidazol-2-on und 14,6 g Aluminiumchlorid in 65 ml Nitrobenzol werden 17,6 g 3,4-Dimethoxybenzoylchlorid portionsweise zugegeben. Das Gemisch wird 3 Std. bei 60°C gerührt, abgekühlt und in Eiswasser gegossen. Die gummiartigen Feststoffe werden abfiltriert und zweimal aus Ethylalkohol/Wasser umkristallisiert, wobei man die Titelverbindung vom F. 257 bis 259°C erhält.

Beispiel 12

1,3-Dihydro-4-(2-furanoyl)-5-methyl-2H-imidazol-2-on.

Zu einer Aufschlämmung von 8,9 g 1,3-Dihydro-4-methyl-2H-imidazol-2-on und 24,0 g Aluminiumchlorid in 135 ml Nitrobenzol werden 12,9 g Furanoylchlorid zugetropft. Das Gemisch wird 3 Std. bei 60°C gerührt, abgekühlt und in Eiswasser gegossen. Dann wird der Feststoff abfiltriert und zweimal aus Methylalkohol umkristallisiert, wobei man die Titelverbindung vom F. 214 bis 216°C erhält.

Beispiel 13

1,3-Dihydro-4-(2-thienoyl)-2H-imidazol-2-on.

In 50 ml Nitrobenzol werden 13,3 g Aluminiumchlorid, 4,2 g 1,3-Dihydro-2H-imidazol-2-on und 8,1 g Thienoylchlorid vereinigt. Das Gemisch wird 3 Std. bei 60°C gerührt und dann in Eiswasser gegossen. Die Feststoffe werden abfiltriert, mit Äther gewaschen und zweimal aus Ethanol/Wasser umkristallisiert, wobei man die Titelverbindung vom F. 339 bis 342°C erhält.

Beispiel 14

4-Benzoyl-1,3-dihydro-2H-imidazol-2-on.

Zu 51 ml Nitrobenzol werden 1,68 g 1,3-Dihydro-2H-imidazol-2-on, 5,3 g Aluminiumchlorid und 3,1 g Benzoylchlorid zugegeben. Das Gemisch wird 3 Std. bei 60°C gerührt und dann in Eiswasser gegossen. Die Feststoffe werden abfiltriert, mit Äther gewaschen und zweimal aus Methylalkohol/Wasser umkristallisiert, wobei man die Titelverbindung vom F. 329 bis 330°C erhält.

Beispiel 15

1,3-Dihydro-4-furanoyl-2H-imidazol-2-on.

Zu 50 ml Nitrobenzol werden 4,2 g 1,3-Dihydro-2H-imidazol-2-on, 13,3 g Aluminiumchlorid und 7,2 g Furanoylchlorid zugegeben. Das Gemisch wird 3 Std. bei 60°C gerührt und dann in Eiswasser gegossen. Die Feststoffe werden abfiltriert, mit Äther gewaschen und zweimal aus Ethanol/Wasser umkristallisiert, wobei man die Titelverbindung vom F. 318 bis 321°C erhält.

Beispiel 16

1,3-Dihydro-4-(3,4-methylenedioxybenzoyl)-5-methyl-2H-imidazol-2-on.

Zu 5,13 g 1,3-Dihydro-4-methyl-2H-imidazol-2-on und

7,98 g wasserfreiem Aluminiumchlorid in 80 ml Nitrobenzol werden 10,60 g 3,4-Methylenedioxybenzoylchlorid zugetropft und das Gemisch wird auf 500 ml 2n-Salzsäure/Eis gegossen und dann dreimal mit Ethyläther gewaschen. Der resultierende Feststoff wird gesammelt und ergibt die Titelverbindung vom F. 293 bis 296°C (Zers.).

Beispiel 17

1,3-Dihydro-4-(4-methoxybenzoyl)-1,3,5-trimethyl-2H-imidazol-2-on.

In 120 ml Dimethylsulfoxid werden 15,2 g Kaliumhydroxid-Pulver, 8,0 g 1,3-Dihydro-4-(4-methoxybenzoyl)-5-methyl-2H-imidazol-2-on (Natriumsalz) und 19,5 g Methyljodid vereinigt. Das Gemisch wird 60 min bei Raumtemperatur gerührt und dann in 800 ml Wasser gegossen. Nach der Extraktion mit Methylenchlorid erhält man einen Feststoff, der aus Äther umkristallisiert wird: F. 109 bis 111°C; NMR: N-CH₃ (6 Protonen) bei 3,3 ppm.

Beispiel 18

1,3-Dihydro-(1 oder 3),5-dimethyl-4-(4-methoxybenzoyl)-2H-imidazol-2-on.

Zu 2,0 g 1,3-Dihydro-4-(4-methoxybenzoyl)-5-methyl-2H-imidazol-2-on in 30 ml Dimethylsulfoxid werden 0,288 g Natriumhydrid und 1,22 g Methyljodid zugegeben. Das Gemisch wird 30 min bei 22°C gerührt und in Methylenchlorid gegossen, das resultierende Gemisch wird mit Wasser gewaschen. Dann wird getrocknet und zu einem Öl eingeeengt, das beim Verreiben mit Chloroform einen Feststoff ergibt. Der Feststoff wird aus Methanol kristallisiert, F. 225 bis 228°C.

Anal.: Ber. für C₁₂H₁₄N₂O₃: C: 63,40; H: 5,73; N: 11,39; Gef.: C: 63,34; H: 5,85; N: 11,21.

NMR: N-Methyl; Singulett bei 3,2 ppm.