

Arch. Pharm. (Weinheim) 320, 554–562 (1987)

H₂-Antihistaminika, 35. Mitt.¹⁾**Synthese und H₂-antagonistische Wirkung
imidazolymethylthioalkyl-substituierter 1,2,4-Triazole**Johannes Bonjean⁺ und Walter Schunack*⁺ Institut für Pharmazie der Johannes Gutenberg-Universität, Saarstraße 21, D-6500 Mainz und Institut für Pharmazie der Freien Universität Berlin, Königin-Luise-Straße 2+4, D-1000 Berlin 33

Eingegangen am 29. August 1986

Es wurden mono-, di- und trisubstituierte 1,2,4-Triazollderivate dargestellt und auf Histamin-H₂-antagonistische Aktivität untersucht.

H₂-Antihistaminics, XXXV: Synthesis and H₂-Antagonistic Activity of Imidazolymethylthioalkyl-Substituted 1,2,4-Triazoles

Mono-, di- and trisubstituted 1,2,4-triazoles were prepared and tested for histamine H₂-antagonistic activity.

Die Entwicklung neuer H₂-Antagonisten hat nach der erfolgreichen Einführung von Cimetidin²⁾ einen einzigartigen Aufschwung erfahren. Dabei entfernten sich die Strukturen der in den letzten Jahren entwickelten Verbindungen immer mehr von der ursprünglichen Leitsubstanz Histamin. Die jüngste Generation von H₂-Blockern enthält weder Imidazolring noch Methylthioethyl-Seitenkette, sondern ist durch einen basisch substituierten Phenoxyalkylaminrest gekennzeichnet. Auch die für die ersten H₂-Antihistaminika typischen polaren acyclischen Strukturelemente wurden vielfältig variiert oder durch neue, meist heterocyclische Partialstrukturen ersetzt³⁾. Insbesondere die Verknüpfung des 3-(3-Piperidinomethyl-phenoxy)-propylaminrestes mit einem 1,2,4-Triazolringsystem führte zu Verbindungen mit ausgeprägter Affinität zum H₂-Rezeptor wie z. B. Lamtidin⁴⁾ und Loxtidin⁵⁾.

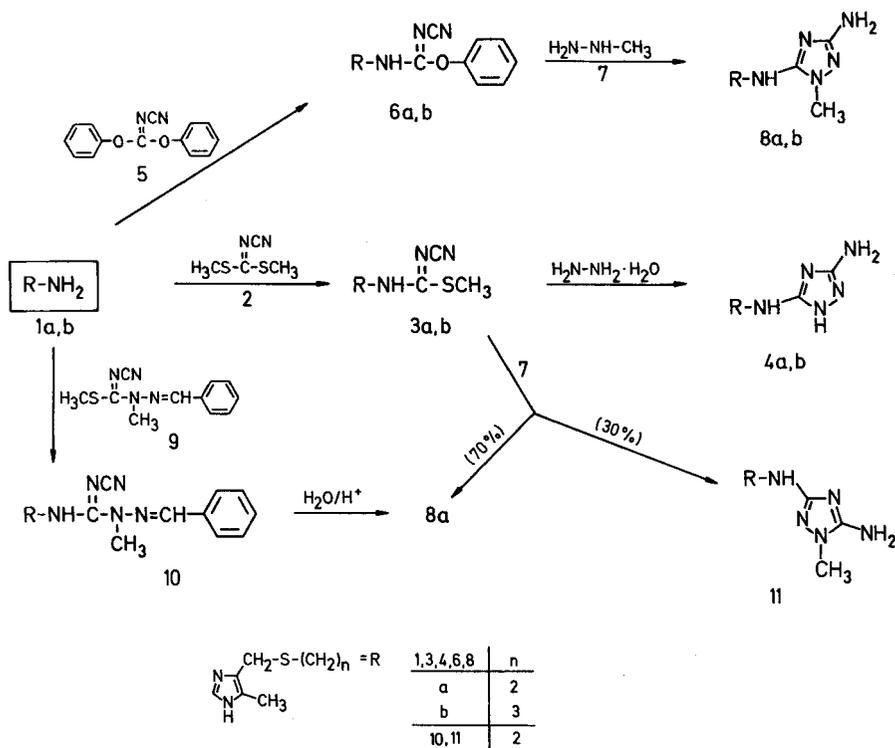
In der vorliegenden Arbeit sollte untersucht werden, ob auch Derivate des 1,2,4-Triazols, die das klassische Cimetidin-Strukturelement enthalten, H₂-antihistaminische Aktivität besitzen.

Synthese

Die Amine **1a, b** lassen sich durch Kondensation mit N-Cyano-dimethyl-dithioimidocarbonat (**2**) in die N-Cyano-isothioharnstoffe **3a, b** überführen, die mit überschüssigem Hydrazinhydrat zu den Diaminotriazolen **4a, b** zyklisieren.

Die analoge Umsetzung von **3a** mit Methylhydrazin (**7**) führte zu einem Gemisch aus N⁵-substituiertem 1H-1,2,4-Triazol-3,5-diamin **8a** und strukturisomerem N³-substituiertem 1H-1,2,4-Triazol-3,5-diamin **11**. Aus dem DC konnte für **8a, 11** ein Verhält-

⁺ Teilergebnisse der Dissertation J. Bonjean, Mainz (1986).



nis 7:3 geschätzt werden. Da die beiden Isomere weder durch fraktionierte Kristallisation noch so getrennt werden konnten, wurde zur Darstellung von **8a** ein spezifischer Syntheseweg eingeschlagen: Das durch Kondensation von Benzaldehydmethylhydrazon mit **2** nach⁶⁾ zugängliche **9** wurde mit **1a** zum geschützten N-Cyano-aminoguanidin **10** umgesetzt, das nach saurer Hydrolyse zu **8a** cyclisierte. Weniger aufwendig können die Triazole **8** dargestellt werden, wenn man statt **2** N-Cyano-diphenylimidocarbonat (**5**)⁷⁾ verwendet. Die Amine **1** reagieren mit **5** bei Raumtemp. innerhalb 1 h praktisch quantitativ zu den N-substituierten O-Phenylisourea **6**, die mit überschüssigem **7** fast ausschließlich die Isomere **8** liefern. Dabei ist die Reinigung der Zwischenprodukte **6** nicht unbedingt erforderlich. So wurde **8b** in einer Eintopfreaktion ohne Isolierung von **6b** erhalten.

Die monosubstituierten 1,2,4-Triazole **18a, b** wurden durch Reduktion der Äcylaminotriazole **17a, b** mit Lithiumalanat erhalten. Letztere können nach mehreren Verfahren dargestellt werden. Der aus 4-Hydroxymethyl-5-methyl-imidazol (**12**) und Thioglykolsäureethylester durch Erhitzen in Eisessig zugängliche Ester **15** liefert bei der Aminolyse mit 3-Amino-1,2,4-triazol (**16**) lediglich geringe Mengen des Amids **17a**. Die Säuren **14**, die durch Veretherung von **12** mit Thioglykolsäure (**13a**) bzw. 3-Mercaptopropionsäure (**13b**) erhalten wurden, können über die Säurechloride (Methode A) oder über die Imidazolidine (Methode B) in einer thermodynamisch kontrollierten Reaktion mit **16** in die Amide **17a, b** überführt werden.

guanidin, das bei Raumtemp. teilweise und nach 2–3 h Erhitzen quantitativ zu **21** zyklisiert.

Pharmakologie

Die synthetisierten Verbindungen wurden am isolierten, spontan schlagenden Vorhof des Meerschweinchens nach der in ¹²⁾ angegebenen Methode auf H₂-antagonistische Aktivität untersucht. Die Ergebnisse sind in Tab. 1 zusammengefaßt.

Tab. 1: Parameter der am Atrium des Meerschweinchens untersuchten Verbindungen

Substanz	pA ₂ ($\bar{x} \pm s$)	Rel. Akt. (%)	n
Cimetidin	6.40 ^{a)}	100	
4a	4.75 ± 0.11	2.2	3
4b	0	0	2
8a	5.33 ± 0.11	8.5	4
8b	4.65 ± 0.06	1.8	3
18a	5.47 ± 0.17	12	4
18b	4.81 ± 0.02	2.6	3
21	5.22 ± 0.17	6.6	4
23	5.46 ± 0.09	12	4
25	0	0	2

pA₂ vgl.¹³⁾; $\bar{x} \pm s$ = Mittelwert ± Standardabweichung; Rel. Akt. (%) = Relative H₂-antagonistische Aktivität bezogen auf Cimetidin = 100 %; n = Anzahl der Untersuchungen; a) Lit.¹⁴⁾.

Die untersuchten Substanzen entfalten nur geringe H₂-antihistaminische Wirkung. Auffällig ist, daß die Verlängerung der flexiblen Kette um ein C-Atom zu Verbindungen mit verminderter Wirksamkeit (**8b**, **18b**) oder zu Wirkungsverlust (**4b**) führt. Das N⁵-substituierte 1H-1,2,4-Triazol-3,5-diamin **4a** ist deutlich schwächer wirksam als die lipophileren Verbindungen **8a** und **18a**, die noch etwa 10 % der Cimetidinstärke erreichen. Von den Triazolderivaten mit verkürzter Seitenkette besitzen nur **21** und **23** schwache H₂-antagonistische Aktivität.

Die Ergebnisse belegen, daß der Ersatz der Cyanoguanidingruppe des Cimetidins durch eine Aminotriazol-Partialstruktur mit einem erheblichen Wirkungsverlust verbunden ist. Die gleiche Molekülvariation bewirkt bei Phenoxypropylaminderivaten keine signifikante Aktivitätsänderung^{15, 16)}. Triazolring und Cyanoguanidin sollten sich aufgrund ihrer physikochemischen Eigenschaften gleichermaßen als „Harnstoffäquivalent“ eignen. Andererseits kann das 1,2,4-Triazolringssystem auch als „Imidazoläquivalent“ fungieren^{17, 18)}. Es liegt daher nahe, die durch Einführung des Triazolrings hervorgerufene Wirkungsabnahme in der Cimetidinreihe darauf zurückzuführen, daß Imidazol- und Triazolring am H₂-Rezeptor miteinander konkurrieren.

Im Gegensatz zu verschiedenen Loxtidinanalogen¹⁹⁾ führt die Verlängerung der flexiblen Kette um ein C-Atom (in **4b**, **8b**, **18b**) zu einem weiteren Wirkungsabfall. Die hier erhobenen Befunde verdeutlichen, daß erfolgreiche Variationen bei H₂-Antagonisten vom Phenoxyalkylamintyp nicht auf die Imidazoleihe übertragen werden können.

Experimenteller Teil

Schmp. (unkorr.): Apparat nach Dr. Tottoli der Fa. Büchi. – *Elementaranalysen*: Mikroanalytisches Laboratorium des Instituts für Organische Chemie der Johannes Gutenberg-Universität, Mainz. – $^1\text{H-NMR-Spektren}$: Bruker WP 60 und WM 250. – *IR-Spektren*: (KBr) Beckman IR 4220; Abkürzungen: vs = sehr stark, s = stark, m = mittel, b = breit.

N-Cyano-*N'*-{2-[5-methyl-4-imidazolyl)methylthio]ethyl}-*S*-methyl-isothioharnstoff (**3a**)

24.4 g (0.1 mol) **1a** · 2HCl⁽²⁰⁾ werden in 80 ml 10proz. wäßriger NaOH gelöst, eine ethanol. Lösung von 14.6 g (0.1 mol) **2** wird zugesetzt, dann wird 8 h bei Raumtemp. gerührt. Der ausgefallene Feststoff wird abfiltriert und aus EtOH/Wasser umkristallisiert. Schmp. 147°, (Lit.⁽²¹⁾ 148–150°); Ausb. 86 % d. Th.

N-Cyano-*N'*-{3-[5-methyl-4-imidazolyl)methylthio]propyl}-*S*-methyl-isothioharnstoff (**3b**)

Aus 10 mmol **1b** · 2HBr⁽²¹⁾ wird mit 20 mmol NaOC₂H₅ in EtOH die Base freigesetzt, ausgefallenes NaBr abfiltriert und nach Zusatz von 10 mmol **2** 5 h bei Raumtemp. gerührt. Nach dem Einengen i. Vak. wird **3b** durch Zugabe von Wasser gefällt, abgesaugt und aus MeOH umkristallisiert.

N-Cyano-*N'*-{2-[5-methyl-4-imidazolyl)methylthio]ethyl}-*O*-phenyl-isoharnstoff (**6a**)

2.44 g (10 mmol) **1a** · 2HCl werden in MeOH unter Zusatz von 3 ml Triethylamin gelöst, zu einer Suspension von 2.38 g (10 mmol) **5** in MeOH gegeben und 1 h bei Raumtemp. gerührt. Zugabe von Wasser und Umkristallisieren des ausgefallenen Feststoffs aus Acetonitril.

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung von **4a, b**

10 mmol **3a** bzw. **3b** und 60 mmol Hydrazinhydrat werden in 30 ml EtOH 3 d bei Raumtemp. gerührt. **4a** fällt aus, wird abgesaugt und aus EtOH umkristallisiert. **4b** wird nach Eindampfen des Ansatzes i. Vak. und Aufnehmen des Rückstandes in Wasser durch Extraktion mit Ethylacetat im Perforator isoliert und aus EtOH/Aceton (1+1) umkristallisiert.

*N*⁵-substituierte 1-Methyl-1*H*-1,2,4-triazol-3,5-diamine **8a, b**

Methode A (Spezifische Darstellung von **8a**): Aus 7.35 g (30 mmol) **1a** · 2HCl wird mit NaOC₂H₅ in EtOH die Base freigesetzt, ausgefallenes NaCl abfiltriert, das Filtrat zur Trockne eingedampft, der Rückstand in Pyridin aufgenommen und nach Zugabe von 7.0 g (30 mmol) **9**⁽⁶⁾ 10 h unter Rückfluß erhitzt. Der Ansatz wird i. Vak. eingeengt, mit Aceton verdünnt und nach Zugabe von 30 ml 3*N*-HCl 4 h bei 25° gerührt. Nach Verdampfen des Acetons wird die wäßrige Phase mit Ether gewaschen, mit Na₂CO₃ alkalisiert und mit Ethylacetat im Perforator extrahiert. Das nach Verdampfen des Extraktionsmittels verbleibende **8a** wird in das Hydrochlorid überführt und aus Isopropanol/Wasser umkristallisiert.

Methode B (Selektive Darstellung von **8a**): 1.6 g (5 mmol) **6a** werden in Acetonitril gelöst und nach Zugabe von 1 ml (18 mmol) **7** 5 h bei 25° gerührt. Der Ansatz wird zur Trockne eingedampft, der Rückstand in 3*N*-HCl aufgenommen, mit Ether gewaschen, mit Na₂CO₃ alkalisiert und nach Methode A aufgearbeitet.

Methode C (Eintopfverfahren für **8b**): 8 mmol der in obiger Weise erhaltenen Base **1b** werden einer Suspension von 8 mmol **5** in 20 ml EtOH zugesetzt und 1 h bei Raumtemp. gerührt. Nach Zugabe von 24 mmol **7** wird weitere 20 h gerührt, das Lösungsmittel i. Vak. eingedampft und nach Methode B aufgearbeitet.

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung von **14a, b** und **15**

Äquimolare Mengen **12** · HCl und Thioglykolsäureethylester bzw. **13a, b** werden in Eisessig 24 h unter Rückfluß erhitzt. Der nach Abdampfen des Lösungsmittels verbleibende Rückstand wird in Wasser aufgenommen und mit Na₂CO₃ neutralisiert (**14a, b**) bzw. alkalisiert (**15**). Die ausgefallenen Säuren **14a, b**

werden abfiltriert und aus EtOH/Wasser umkristallisiert. **15** wird mit Ethylacetat extrahiert. Nach Einengen der org. Phase kristallisiert **15** auf Zugabe von Ether. **14a** · HCl kristallisiert aus der im Kühlschrank aufbewahrten Reaktionslösung. Ausb.: 85 % d. Th.; Schmp.: 171° (Eisessig), C₇H₁₀N₂O₂S · HCl (222.7) Ber. C 37.8 H 4.98 N 12.6 Gef. C 37.8 H 4.97 N 12.6.

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung von **17a, b**

Methode A: Eine Suspension von 20 mmol **14a** bzw. **14b** in 50 ml CH₂Cl₂ wird mit 70 mmol SOCl₂ bei 20° gerührt, bis eine klare Lösung entstanden ist. Nach dem Eindampfen nimmt man den Rückstand in DMF auf und fügt nach Zugabe von 8 ml Triethylamin 40 mmol **16** zu. Nach 18 h wird der Ansatz filtriert und zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird in Wasser heiß gelöst. **17a, b** fallen nach dem Erkalten aus und werden aus MeOH/Wasser umkristallisiert. Ausb.: 81 % d. Th. **17a**, 84 % d. Th. **17b**.

Methode B: 10 mmol **14a** bzw. **14b** und 10 mmol 1,1'-Carbonyldiimidazol werden in DMF 6 h bei 25° gerührt, dann wird mit 11 mmol **16** 12 h bei Raumtemp. belassen. Nach Eindampfen i. Vak. wird der Rückstand in Wasser aufgenommen und mit Na₂CO₃ alkalisiert. **17a, b** fallen nach einiger Zeit aus und werden aus MeOH/Wasser umkristallisiert. Ausb.: 48 % d. Th. **17a**, 68 % d. Th. **17b**.

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung von **18a, b**

Eine Suspension von 1.6 g (42 mmol) LiAlH₄ in 180 ml THF wird in einer Soxhlet-Apparatur, in deren Extraktionshülse 10 mmol **17a** bzw. **17b** eingefüllt wurden, 30 h unter Rückfluß erhitzt. Durch Zugabe von 6N-NaOH wird hydrolysiert, der Feststoff abgesaugt und mehrmals mit Ethylacetat gewaschen. Die vereinigten Filtrate werden i. Vak. eingedampft. **18b** fällt beim Einengen aus und wird aus Acetonitril umkristallisiert. **18a** wird als Hydrochlorid aus MeOH/Acetonitril umkristallisiert.

(5-Methyl-4-imidazolyl)methylthioessigsäurehydrazid (**19**)

10.7 g (50 mmol) **15** werden in 20 ml 80proz. Hydrazinhydrat 3 h unter Rückfluß erhitzt. Das nach Eindampfen verbleibende Öl wird in isopropanolischer HCl heiß gelöst, der beim Abkühlen ausfallende Feststoff aus MeOH umkristallisiert.

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung von **21, 23 und 25**

Äquimolare Mengen **14a** · HCl und **20** · HNO₃ bzw. die Sulfate von **22**²²⁾ und **24**²³⁾ werden in wenig Wasser heiß gelöst und 24 h unter Rückfluß erhitzt. Der Ansatz wird mit Wasser verdünnt, mit Na₂CO₃ alkalisiert, zur Trockne eingedampft und mehrmals mit absol. EtOH extrahiert. Aus dem i. Vak. eingeeengten Filtrat werden die Hydrochloride durch Zugabe von isopropanol. HCl gefällt und aus Isopropanol (**21** · 2HCl), EtOH/Wasser (**23** · 2HCl), MeOH (**25** · 2HCl) kristallisiert. **21** ist über folgenden Weg besser zugänglich: 1.6 g (40 mmol) NaOH in 50 ml Wasser werden mit 4.75 g (20 mmol) **19** · HCl und 2.8 g (10 mmol) S-Methylisothioharnstoff-sulfat bei 25° gerührt. Nach 20 h wird mit 20 ml 3N-NaOH 3 h unter Rückfluß erhitzt. Die alkalische Lösung wird im Perforator mit Ethylacetat extrahiert. Nach dem Abkühlen wird ausgefallenes **21** abgesaugt und aus MeOH umkristallisiert. Ausb.: 74 % d. Th.; Schmp.: 265° (Zers.); C₈H₁₂N₆S · 0.25 H₂O (228.8) Ber. C 42.0 H 5.51 N 36.7 Gef. C 42.0 H 5.20 N 36.6.

Literatur

- 1 34. Mitt.: I. Krämer, I. Szelenyi und W. Schunack. Arch. Pharm. (Weinheim) 320, 120 (1987).
- 2 R. W. Brimblecombe, W. A. M. Duncan, G. J. Durant, J. C. Emmett, C. R. Ganellin und M. E. Parsons, J. Int. Med. Res. 3, 86 (1975).
- 3 T. H. Brown und R. C. Young, Drugs Future 10, 51 (1985).
- 4 R. T. Brittain, M. J. Daly, J. M. Humphray und R. Stables, Br. J. Pharmacol. 76, 195P (1982).
- 5 R. T. Brittain, D. Jack, J. J. Reeves und R. Stables, Br. J. Pharmacol. 85, 843 (1985).
- 6 Glaxo Group Ltd. (Erf. J. W. Clitherow, J. Bradshaw, J. W. Mac Farlane, B. J. Price, M. Martin-Smith und D. B. Judd), DOS 2917026 (26. 4. 1979); CA 92, 181197n (1980).

Tab. 2: Präparative und analytische Daten

Substanzen	Ausb. (% d. Th.)	Schmp. (°C)	Summenformel (Mol.-Masse)	Analyse		
				Ber.: Gef.: C	H	N
3b	63	143	C ₁₁ H ₁₇ N ₅ S ₂ (283.4)	46.6 46.6	6.05 5.98	24.7 25.0
4a	85	130	C ₉ H ₁₅ N ₇ S·H ₂ O (271.4)	39.8 39.8	6.32 6.50	36.1 35.9
4b	42	159	C ₁₀ H ₁₇ N ₇ S (267.4)	44.9 44.7	6.41 6.57	36.7 36.9
6a	54	106	C ₁₅ H ₁₇ N ₅ OS (315.4)	57.1 56.9	5.43 5.59	22.2 22.3
8a	28	220	C ₁₀ H ₁₇ N ₇ S·2HCl (340.3)	35.3 35.3	5.63 5.68	28.8 28.5
8b	29	195	C ₁₁ H ₁₉ N ₇ S·2HCl (354.3)	37.3 37.4	5.97 6.02	27.7 27.9
14a	80	247	C ₇ H ₁₀ N ₂ O ₂ S (186.2)	45.2 45.5	5.41 5.81	15.0 14.8
14b	54	167	C ₈ H ₁₂ N ₂ O ₂ S (200.3)	48.0 47.9	6.04 6.07	14.0 14.1
15	67	77	C ₉ H ₁₄ N ₂ O ₂ S (214.3)	50.5 50.6	6.59 6.65	13.1 13.3
17a	48–81 ^{a)}	223	C ₉ H ₁₂ N ₆ OS (252.3)	42.9 42.7	4.79 4.52	33.3 33.4
17b	68–84 ^{a)}	235	C ₁₀ H ₁₄ N ₆ OS (266.3)	45.1 45.3	5.30 5.53	31.6 31.3
18a	37	188	C ₉ H ₁₄ N ₆ S·2HCl (311.2)	34.7 34.8	5.18 5.26	27.0 26.8
18b	15	118	C ₁₀ H ₁₆ N ₆ S (252.3)	47.6 47.8	6.39 6.56	33.3 33.7
19	68	203	C ₇ H ₁₂ N ₄ OS·HCl (236.7)	35.5 35.7	5.54 5.67	23.7 23.4
21	37	250	C ₈ H ₁₂ N ₆ S·2HCl (297.2)	32.3 32.3	4.75 4.73	28.3 28.1
23	77	280	C ₉ H ₁₄ N ₆ S·2HCl (311.2)	34.7 34.9	5.18 4.94	27.0 26.8
25	43	275	C ₉ H ₁₄ N ₆ S·2HCl (311.2)	34.7 34.6	5.18 5.50	27.0 27.1

a) vgl. Exp. Teil

Tab. 3: $^1\text{H-NMR}$ -Daten (TMS inn. Stand.; Lösungsmittel: $\text{CDCl}_3 = \text{C}$, $\text{DMSO-d}_6 = \text{D}$)

Verb.	Lösungsm.	δ (ppm)
3b	D	8.45 (br.; 1H ^a), 7.42 (s; 1H), 3.61 (s; 2H), 3.36 (q; 2H), 2.57 (s; 3H), 2.46 (t; 2H), 2.11 (s; 3H), 1.78 (quint; 2H)
4a	D	7.40 (s; 1H), 5.61 (br.; 1H ^a), 5.22 (br.; 2H ^a), 3.64 (s; 2H), 3.23 (m; 2H), 2.57 (t; 2H), 2.12 (s; 3H)
6a	D ^{b,c}	7.53–7.16 (m; 6H), 3.69 und 3.66 (s; 2H), 3.53 und 3.42 (t; 2H), 2.72 und 2.63 (t; 2H), 2.13 und 2.11 (s; 3H)
8a·2HCl	D ^c	8.87 (s; 1H), 3.89 (s; 2H), 3.46 (t; 2H), 3.39 (s; 3H), 2.68 (t; 2H), 2.29 (s; 3H)
14a	D	7.46 (s; 1H), 6.43 (br.; 1H ^a), 3.65 (s; 2H), 3.15 (s; 2H), 2.13 (s; 3H)
15	C	8.27 (br.; 1H ^a), 7.50 (s; 1H), 4.19 (q; 2H), 3.81 (s; 2H), 3.14 (s; 2H), 2.23 (s; 3H), 1.30 (t; 3H)
17a	D	13.5–8.5 (br.; 3H ^a), 7.83 (s; 1H), 7.45 (s; 1H), 3.73 (s; 2H), 3.28 (s; 2H), 2.12 (s; 3H)
18a·2HCl	D	8.95 (s; 1H), 8.35 (s; 1H), 3.92 (s; 2H), 3.57 (m; 2H), 2.67 (t; 2H), 2.30 (s; 3H)
18b	D	7.62 (s; 1H), 7.45 (s; 1H), 5.80 (br.; 1H ^a), 3.64 (s; 2H), 2.98 (m; 2H), 2.46 (t; 2H), 2.10 (s; 1H), 1.73 (m; 2H)
21	D	11.6 (br.; 1H ^a), 7.40 (s; 1H), 5.74 (s; 2H ^a), 3.71 (s; 2H), 3.45 (s; 2H), 2.13 (s; 3H)
25·2HCl	D	8.94 (s; 1H), 8.48 (br.; 2H ^a), 3.89 (s; 2H), 3.85 (s; 2H), 3.51 (s; 3H), 2.27 (s; 3H)

a) austauschbar mit D_2O ; b) Meßtemp. 20^o (Bruker WM 250); Z- und E-Form geben getrennte Signale; vor H-D-Austausch: 9.06 und 8.73 (br.; 1H, NH); c) nach Zugabe von D_2O .

Tab. 4: Ausgewählte IR-Banden der dargestellten Verbindungen zwischen 3400 und 1500 cm^{-1}

Verb.	IR, cm^{-1}
3b	3240 m, 2180 vs (C≡N), 1540 vs, 1500 s
6a	3260 m, 3200 m, 2200 vs (C≡N), 1640 vs (C=N), 1600 m
14b	3110 m, 3020 m, 1640 s (C=O), 1610 s
15	3100–2600 mb, 1712 s (C=O)
17a	3280 m, 3030 m, 2880 m, 1695 s (C=O), 1610 s, 1590 s
17b	3280 m, 2820 m, 1695 s (C=O), 1620 s, 1550 m
19	3280 m, 3100–2880 sb, 1670 s (C=O), 1610 m

- 7 R. L. Webb und C. S. Labaw, J. Heterocycl. Chem. 19, 1205 (1982).
- 8 J. B. Polya in A. R. Katritzky und C. W. Rees (Herausg.), Comprehensive Heterocyclic Chemistry, Vol. 5, S. 750 ff, Pergamon Press, Oxford 1984.
- 9 H. A. Staab und G. Seel, Chem. Ber. 92, 1302 (1959).
- 10 T. Hirata, H. B. Wood und J. S. Driscoll, J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1, 1973, 1209.
- 11 T. Winkler und H. Kristinsson, Helv. Chim. Acta 66, 694 (1983).
- 12 W. Schunack, H. Engler und E. Fritschi, Arzneim. Forsch. 29, 595 (1979).
- 13 J. M. van Rossum, Arch. Int. Pharmacodyn. Ther. 143, 299 (1963).
- 14 A. Borchers, S. Postius, I. Szelenyi und W. Schunack, Arzneim. Forsch. 34, 751 (1984).

- 15 A. Buschauer, I. Krämer und W. Schunack, *Arch. Pharm. (Weinheim)* 319, 434 (1986).
- 16 K.-A. Trumm, S. Postius, I. Szelenyi und W. Schunack, *Arzneim. Forsch.* 36, 1169 (1986).
- 17 C. A. Lipinski, *J. Med. Chem.* 26, 1 (1983).
- 18 L. L. Grechishkin, L. K. Gavrovskaya und V. L. Goldfarb, *Pharmacology* 15, 512 (1977).
- 19 Glaxo Group Ltd. (Erf. J. W. Clitherow, J. Bradshaw, B. J. Price, M. Martin Smith, J. W. M. Mackinnon, D. B. Judd, R. Hayes und L. Carey), EP 16565 (1. 10. 1980); CA 94, 192345b (1981).
- 20 Smith Kline & French Laboratories Ltd. (Erf. G. J. Durant, J. C. Emmett und C. R. Ganellin), DOS 2211454 (9. 3. 1972); CA 77, 164704y (1972).
- 21 Smith Kline & French Laboratories Ltd. (Erf. G. J. Durant, J. C. Emmett und C. R. Ganellin), DOS 2344779 (5. 9. 1973); CA 80, 146168j (1974).
- 22 A. H. Greer und G. B. L. Smith, *J. Am. Chem. Soc.* 72, 874 (1950).
- 23 G. W. Kirsten und G. B. L. Smith, *J. Am. Chem. Soc.* 58, 800 (1936).

[Ph 255]

Arch. Pharm. (Weinheim) 320, 562–564 (1987)

Synthesis of New Benzofuranylpyridine and Benzofuranylpyrano[2,3-*c*]pyrazole Derivatives

Synthese neuer Benzofuranylpyridine und Benzofuranyl pyrano[2,3-*c*]pyrazol-Derivate

O. H. Hishmat, F. M. Abdel Galil* and D. S. Farrag

Natural Products Department, National Research Centre, Dokki, Cairo;

* Chemistry Department, Faculty of Science, Cairo University, Giza, A. R. Egypt

Eingegangen am 2. Februar 1987

Considerable biological activities of pyridines together with diverse biological activities of pyrazoles¹⁾ and benzofuran derivatives²⁾ stimulated our interest for the synthesis of these ring systems. The reactions of the arylidene derivatives **3–6**³⁾ with ketones and with active methylene pyrazolinones, respectively, seem to be a logic route to these ring systems. **3** reacted readily with acetophenone, *p*-hydroxyacetophenone, *m*-nitroacetophenone and benzoylacetonitrile in ethanolic ammonium acetate to the benzofuranylpyridines **7–10**. Similarly, **4** reacted with *p*-hydroxyacetophenone and *m*-nitroacetophenone to the benzofuranylpyridines **11** and **12** which were also obtained from malononitrile, **2**, and the ketone in presence of ammonium acetate.

Moreover, **3** and **4** reacted base catalyzed with 3-methylpyrazolin-5-one **13** and 1-phenyl-3-methylpyrazolin-5-one **14** to the benzofuranylpyrano[2,3-*c*]pyrazoles **15–18**. Similarly, **5** and **6** reacted with **13** and **14** to the benzofuranyldihydropyrano[2,3-*c*]pyrazoles **19–22**.

0365-6233/87/0606-562 \$ 02.50/0