

Synthese positiv inotroper Substanzen: Imidazolypropylguanidine mit Pyridin-Partialstruktur

Armin Buschauer

Institut für Pharmazie der Freien Universität Berlin, Königin-Luise-Strasse 2+4, D-1000 Berlin 33

Eingegangen am 2. Dezember 1987

Durch zweifache Aminolyse von N-Benzoyl-diphenylimidocarbonat und anschließende saure Hydrolyse wurden unsymmetrisch substituierte Imidazolypropylguanidine hergestellt. Die Substanzen wirken am H_2 -Rezeptor des Atriums und am Papillarmuskel des Meerschweinchens bis zu 20mal stärker agonistisch als Histamin.

Synthesis of positive inotropic substances: Imidazolypropylguanidines with pyridine increments

Unsymmetrically substituted guanidines were prepared by two-fold aminolysis of diphenyl N-benzoyl carbonimidate and subsequent acidic hydrolysis. The compounds are up to 20 times more potent agonists than histamine at H_2 -receptor in the isolated atrium and in the isolated papillary muscle of the guinea-pig.

Unter den Substanzen, die zur Entwicklung therapeutisch anwendbarer positiv inotrop wirksamer Guanidine auf der Basis einer Stimulation myocardialer H_2 -Rezeptoren^{1,2)} hergestellt wurden, haben sich Verbindungen mit ω -Phenyl- ω -pyridylalkylguanidin-Partialstruktur³⁾ als besonders interessante Stoffgruppe mit günstigerem Wirkprofil als Impromidin⁴⁾ erwiesen.

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit der Synthese und dem pharmakologischen Screening von Guanidinderivaten, die anstelle der affinitätsvermittelnden Diarylalkyl-Gruppierung durch einen Pyridinring oder einen analogen heteroaromatischen Ring charakterisiert sind, welcher über eine Thioether-Kette mit dem Imidazolypropylguanidin-System verknüpft ist.

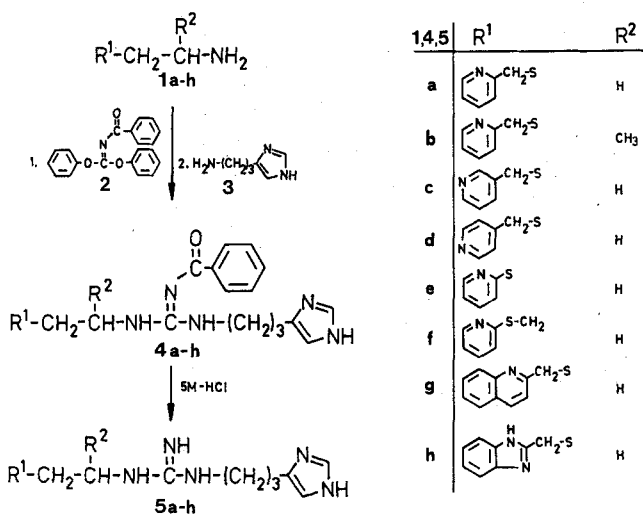
Synthese

Die Synthese der Guanidine **5a-h** erfolgte ausgehend von den prim. Aminbasen **1a-h** durch Umsetzung mit Benzoyldiphenylimidocarbonat (**2**)⁵⁾ und anschließende Aminolyse des gebildeten Isoharnstoffes mit 3-(1H-Imidazol-4-yl)propylamin (**3**)⁶⁾. Die Benzoylguanidine **4a-h** wurden durch Erhitzen in 5M-HCl zu **5a-h** hydrolysiert. Die als Ausgangsprodukte benötigten Amine **1a-d, g, h** sind aus den Hydroxymethyl- oder Chlormethylheterocyclen durch Erhitzen mit den entsprechenden Aminothiolen in 48proz. wäßriger HBr zugänglich, **1e**⁷⁾, **f**⁸⁾ durch Veretherung von 2-Mercaptopyridin mit Chlorethylamin oder Chlorpropylamin.

Pharmakologie

Im ersten Screening wurden die Guanidine **5a-h** · 3HCl am isolierten spontan schlagenden rechten Meerschweinchen-Vorhof^{9,10)} auf H_2 -Agonismus geprüft. Die Bestimmung der positiv inotropen Wirkung (**5a-c**) erfolgte am isolierten elektrisch gereizten Papillarmuskel (Meerschweinchen). Außerdem wurde am isolierten Meerschweinchen-Ileum¹⁰⁾ auf Aktivität an den H_1 -Rezeptoren geprüft (Tab. 1).

Alle untersuchten Substanzen sind selektive H_2 -Agonisten, die gleichzeitig am Ileum moderate H_1 -antagonistische Aktivität aufweisen. **5e, g, h** erreichen dabei etwa 10 % der Wirkungsstärke von Diphenhydramin. Am Atrium sind **5a**,



b etwa äquipotent und liegen mit 20facher Histamin-Wirkung etwa in der Größenordnung von Impromidin in diesem Testmodell. Dabei wirkt sich die Methylverzweigung in der Thioetherkette von **5b** trotz der Nähe zum Guanidin-System nicht aktivitätsvermindernd aus. Innerhalb der Gruppe der Pyridylmethylthioalkylguanidine **5a-d** fällt die H_2 -agonistische Wirkung vom 2- über das 3- zum 4-Isomer um etwa eine Zehnerpotenz ab (**5a** > **c** > **d**). Von den Pyridylthioalkylguanidinen ist die zu **5a** strukturisomere Substanz mit dreigliedriger C-Kette (**5f**) zwischen Guanidin-System und Schwefelatom etwa halb so stark wirksam wie **5a** oder ca. 4mal stärker wirksam als die in der Kette um eine Methylengruppe kürzere Verbindung **5e**. In einer Serie von Phenylanalogen zu **5e, f** wurden dagegen umgekehrte Aktivitätsverhältnisse gefunden¹¹⁾, was darauf hindeutet, daß die Phenyl- und die Pyridylthioalkylgruppe auf molekularer Ebene wahrscheinlich nicht in exakt der gleichen Weise an den Rezeptor gebunden werden. Das Chinolin **5g** und das Benzimidazol **5h** erreichen am Vorhof nur ca. 1 bzw. 5 % der Aktivität der Pyridine **5a, b**. Bicyclische Systeme scheinen nicht dazu geeignet, die H_2 -Rezeptor-Affinität zu erhöhen. Analoge Wirkungsabstufungen sind auch im Vergleich von Benzyl- und 1- oder 2-Naph-

Tab. 1: Pharmakologische Daten der hergestellten Guanidine an Vorhof, Papillarmuskel und Ileum des Meerschweinchens

Substanz Nr.	Atrium ^{a)}			Papillarmuskel ^{a, b)}			N	Ileum pA ₂ ^{e)} (± 0.2)
	i. a.	pD ₂ ^{c)} (± 0.1)	rel. Akt.	i. a.	pD ₂ ^{d)} ± s	rel. Akt.		
Histamin	1	6.0	1.0	1.0	6.25 ± 0.20	1.0	> 30	—
Impromidin	1	7.7	50.1	0.8	7.65 ± 0.22	25.1	5	5.5
5a	1	7.3	20.0 ^{f)}	0.8	7.50 ± 0.30	17.8	6	5.4 ^{f)}
5b	1	7.3	20.0	0.9	7.43 ± 0.26	15.1	7	5.7
5c	1	6.9	7.9	0.9	7.15 ± 0.18	7.9	6	5.9
5d	1	6.3	2.0		n. b.			5.9
5e	1	6.5	3.2		n. b.			7.0
5f	1	7.1	12.6	0.8	7.22 ± 0.20	9.3	5	6.7 ^{g)}
5g	1	5.2	0.2		n. b.			6.9
5h	1	6.0	1.0		n. b.			7.0

a) i. a. (intrinsic activity) und rel. Akt. (relative Aktivität) bezogen auf Histamin = 1, N = Anzahl der Versuche, n. b. = nicht bestimmt.

b) i. a. und pD₂ aus der Zunahme der Kontraktionskraft ermittelt.

c) pD₂-Werte: Mittelwerte aus 3–5 Bestimmungen.

d) pD₂ ± Standardabweichung.

e) pA₂-Werte: Mittelwerte aus 4–6 Versuchen; slope im Schild-Plot nicht signifikant verschieden von 1.

f) Lit.¹⁹⁾ rel. Akt. (Atrium) = 32, pA₂ (Ileum) = 5.5.

g) partieller H₁-Agonist, i. a. ca. 0.1, antagonisierbar mit Diphenhydramin.

thylmethyl-thioethylguanidinen feststellbar¹²⁾. Dagegen kann durch einen zweiten aromatischen Ring bei geeigneter Substitution, z. B. in der Reihe der ω-Phenyl-ω-pyridylalkylguanidine³⁾, die H₂-Aktivität im Vergleich mit 5a noch einmal um das 2–7fache gesteigert werden.

Die im ersten Screening am Atrium gefundene Aktivitätsreihe der Substanzen 5a–c, f korreliert gut mit den positiv inotropen Eigenschaften am Papillarmuskel. 5a, b sind auch an diesem Testmodell mit rund 18- bzw. 15facher Histaminwirkung etwa äquipotent und mit Impromidin vergleichbar. Die maximale Zunahme der Kontraktionskraft lag bei allen untersuchten Substanzen im Mittel ca. 10–20 % unter dem Maximalwert der Histamin-Standardkurve (Impromidin vgl. Lit.¹³⁾; i. a. = 0.81).

Die gute Vergleichbarkeit der pD₂-Werte von 5a–c, f an Atrium und Papillarmuskel zeigt, daß die Prüfung auf Chronotropie am Vorhof im Prinzip Rückschlüsse auf die positiv inotrope Wirkung zuläßt. Allerdings beschreiben diese Daten das Wirkprofil der Substanzen am ganzen Herzen oder gar in vivo nur zum Teil. Beispielsweise bewirkt diese Substanzklasse außer eines Kontraktilitätsanstieges durch Vasodilatation eine beträchtliche Senkung von Vor- und Nachlast¹⁴⁾. Zudem zeigen 5b, c in Untersuchungen am isoliert perfundierten Meerschweinchenherzen, über die an anderer Stelle berichtet wird, stärker ausgeprägte positiv inotrope als chronotrope Wirkungen und wesentlich geringere arrhythmogene Eigenschaften als Impromidin¹⁵⁾.

Experimenteller Teil

Apparatives vgl. Lit.¹⁶⁾, Methodik der pharmakologischen Untersuchungen an Atrium und Ileum des Meerschweinchens vgl. Lit.¹⁰⁾.

Arbeitsvorschrift zur Herstellung der primären Amine 1a–d, g, h

20 mmol des entspr. Hydroxymethyl- oder Chlormethyl-pyridins, -chinolins oder -benzimidazols werden mit der äquimolaren Menge Cysteamin

·HCl oder 2-Amino-2-methylethanthiol ·HCl in 45 ml 48proz. wäßriger HBr 3–6 h unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Eindampfen i. Vak. werden 1a–d, g, h ·2HBr aus Ethanol/Wasser kristallisiert (Ausb. 70–85 % d. Th.). Schmp. (Dihydrobromide): 1a 190–192 °C (Lit.⁸⁾ 191–193 °C), 1c 183–184 °C (Lit.⁸⁾ 185–187 °C), 1d 235–237 °C (Lit.⁸⁾ 236–238 °C), 1h 242–244 °C (Lit.⁸⁾ 242–245 °C); 1b, g vgl. Tab. 2.

Arbeitsvorschrift zur Herstellung der Amine 1e, f

5.55 g (50 mmol) 2-Mercaptopyridin werden unter N₂ in eine Lösung von 2.5 g Na in 200 ml Methanol gegeben. Nach Zusatz von 50 mmol 2-Chlorethylamin ·HCl bzw. 3-Chlorpropylamin ·HCl wird über Nacht bei Raumtemp. gerührt. Nach dem Eindampfen i. Vak. wird der Rückstand in Wasser aufgenommen und die entspr. Aminbase durch Extraktion mit Methylenchlorid als Öl isoliert (Ausb. 1e 65 %, 1f 68 % d. Th.). Schmp.: 1e ·2HCl 194–196 °C (Ethanol/H₂O) (Lit.⁷⁾ 162 °C), 1f ·2HCl 184–186 °C (Ethanol/H₂O).

Arbeitsvorschrift zur Herstellung der N-Benzoylguanidine 4a–h

5 mmol 1a–h (Base) und 1.59 g (5 mmol) 2 werden 15 min bei Raumtemp. in 20 ml Methylenchlorid gerührt. Nach dem Eindampfen i. Vak. wird der Rückstand in 30 ml Pyridin aufgenommen, nach Zusatz von 0.69 g (5.5 mmol) 3 60 min unter Rückfluß erhitzt und anschließend das Pyridin i. Vak. abgedampft. Zur Entfernung des Phenols wird der Rückstand in 5proz. HCl gelöst und mit Ether extrahiert. Nach Alkalisieren der wäßrigen Phase mit NH₃ werden die rohen Benzoylguanidine durch Extraktion mit Methylenchlorid isoliert. Die Reinigung erfolgt mit Hilfe des Chromatotrons (Kieselgel 60 PF₂₅₄ gipshaltig, Schichtdicke 4 mm; Fließmittel: Chloroform/Methanol, 99 + 1 bis 97 + 3, NH₃-atmosphäre). Umkristallisation vgl. Tab. 2.

Arbeitsvorschrift zur Herstellung der Guanidine 5a–h

1.2–1.5 mmol 4a–h werden in 45 ml 5M-HCl 7–10 h unter Rückfluß erhitzt (DC-Kontrolle). Anschließend wird die entstandene Benzoesäure durch Extraktion mit Ether entfernt, die wäßrige Phase i. Vak. zur Trockne eingedampft und der amorphe hygroskopische Feststoff i. Vak. getrocknet. 5e–f kristallisieren nach Verreiben mit Aceton und einigen Tropfen Ethanol allmählich durch, 5a, b, g, h werden zur Charakterisierung in die Tripikrate übergeführt.

Tab. 2: Präparative und analytische Daten

Nr.	Ausb. (%)	Schmp. °C (Lösungsm.)	Summenformel (Molmasse)	Analyse:		Ber. Gef. N	Masse ^{a)} m/z (%)
				C	H		
1b	80	188 (EtOH/H ₂ O)	C ₉ H ₁₄ N ₂ S · 2HBr (344.1)	31.4 31.5	4.69 4.76	8.14 8.00	182 (M ⁺ , 1), 93 (100)
1g	72	207–209 (EtOH/H ₂ O)	C ₁₂ H ₁₄ N ₂ S · 2HBr (380.1)	37.9 37.7	4.24 4.26	7.37 7.31	218 (M ⁺ , 2), 143 (100)
4a	57	122–123 (EtOAc)	C ₂₂ H ₂₆ N ₆ OS (422.6)	62.5 62.5	6.20 6.13	19.9 19.9	423 (M + H ⁺ , 14), 105 (100)
4b	55	81–83 ^{b)} (Me ₂ CO/Et ₂ O)	C ₂₃ H ₂₈ N ₆ OS · 3C ₆ H ₃ N ₃ O ₇ (1123.9)	43.8 44.0	3.32 3.37	18.7 18.4	437 (M + H ⁺ , 53) 124 (100)
4c	64	130–131 (EtOAc)	C ₂₂ H ₂₆ N ₆ OS (422.6)	62.5 62.3	6.20 6.24	19.9 19.6	422 (M ⁺ , 2), 105 (100)
4d	66	135–136 (EtOAc)	C ₂₂ H ₂₆ N ₆ OS (422.6)	62.5 62.3	6.20 6.20	19.9 19.8	422 (M ⁺ , 1), 77(100)
4e	73	145 (EtOAc)	C ₂₁ H ₂₄ N ₆ OS (408.5)	61.7 61.7	5.92 6.00	20.6 20.6	408 (M ⁺ , 2), 105 (100)
4f	71	123 (EtOAc)	C ₂₂ H ₂₆ N ₆ OS (422.6)	62.5 62.5	6.20 6.19	19.9 19.9	422 (M ⁺ , 3), 105 (100)
4g	75	120–122 (EtOAc)	C ₂₆ H ₂₈ N ₆ OS (472.6)	66.1 65.9	5.97 6.04	17.8 17.8	473 (M + H ⁺ , 7), 105 (100)
4h	50	158–160 (EtOH/H ₂ O)	C ₂₄ H ₂₇ N ₇ OS · 3C ₆ H ₃ N ₃ O ₇ (1148.9)	43.9 43.6	3.16 3.04	19.5 19.5	462 (M + H ⁺ , 34), 105 (100)
5a ^{c)}	88	184 ^{d)} (EtOH/H ₂ O)	C ₁₅ H ₂₂ N ₆ S · 3C ₆ H ₃ N ₃ O ₇ (1005.8)	39.4 39.2	3.11 3.09	20.9 20.6	319 (M + H ⁺ , 5), 79 (100)
5b	91	94–96 (EtOH/H ₂ O)	C ₁₆ H ₂₄ N ₆ S · 3C ₆ H ₃ N ₃ O ₇ (1019.8)	40.0 40.2	3.26 3.16	20.6 20.6	333 (M + H ⁺ , 100), 124 (64)
5c	91	156–157 (EtOH/Me ₂ CO)	C ₁₅ H ₂₂ N ₆ S · 3HCl (427.8)	42.1 41.7	5.89 6.01	19.6 19.4	318 ^{e)} (M ⁺ , 2), 93 (100)
5d	95	71–73 (EtOH/H ₂ O)	C ₁₅ H ₂₂ N ₆ S · 3C ₆ H ₃ N ₃ O ₇ (1005.8)	39.4 39.1	3.11 3.06	20.9 20.7	318 ^{f)} (M ⁺ , 1), 93 (100)
5e	93	170 (EtOH/Me ₂ CO)	C ₁₄ H ₂₀ N ₆ S · 3HCl (413.8)	40.6 40.6	5.60 5.70	20.3 20.0	305 (M + H ⁺ , 100), 138 (69)
5f	89	188 (EtOH/Me ₂ CO)	C ₁₅ H ₂₂ N ₆ S · 3HCl (427.8)	42.1 42.0	5.89 5.99	19.6 19.3	319 (M + H ⁺ , 100), 109 (95)
5g	90	117–119 (EtOH/H ₂ O)	C ₁₉ H ₂₄ N ₆ S · 3C ₆ H ₃ N ₃ O ₇ (1055.8)	42.1 42.0	3.15 3.07	19.9 20.0	368 (M + H ⁺ , 100), 109 (65)
5h	87	123–124 (EtOH/H ₂ O)	C ₁₇ H ₂₃ N ₇ S · 3C ₆ H ₃ N ₃ O ₇ · C ₂ H ₅ OH (1090.9)	40.7 40.4	3.51 3.42	20.5 20.5	358 (M + H ⁺ , 100), 131 (80)

a) 1b, g, 4c–f, 5c, d: EI–MS; 4a, b, g, h, 5a, b, e–h: FAB–MS; 5a–h wurden als Trihydrochloride zur MS verwendet.

b) Base: Schmp. 55 °C (EtOAc/Et₂O).c) Lit.¹⁸⁾ ohne Daten.d) Lit.¹⁹⁾ 153–156 °C.e) EI–MS (80 eV): [C₁₅H₂₂N₆S]⁺, ber. 318.16267, gef. 318.16299.f) EI–MS (80 eV): [C₁₅H₂₂N₆S]⁺, ber. 318.16267, gef. 318.16287; M–NH₃: [C₁₅H₁₉N₅S]⁺, ber. 301.13612, gef. 301.13612.*Bestimmung der inotropen Wirkung am isolierten elektrisch gereizten Papillarmuskel des Meerschweinchens*

Die Untersuchung erfolgte am isolierten Papillarmuskel des rechten Ventrikels analog der von¹³⁾ beschriebenen Methodik (Reizfrequenz 1 Hz, Dauer 1 ms; Badflüssigkeit: Krebs-Henseleit-Lösung, begast mit 95 % CO₂/5 % O₂, Badtemp. 32.5 °C.) Zunächst wurde eine Histaminstandardkurve (Konz. 10^{–7}–10^{–5} M) in kumulativer Technik¹⁷⁾ aufgenommen. Nach Auswaschen des Histamins und Rückkehr der Basalkontraktionskraft zur Ausgangslage wurde ebenfalls in kumulativer Technik eine Konzentrations-Wirkungs-Kurve der Testsubstanz aufgenommen. Die Ermittlung der pD₂-Werte erfolgte anhand graphischer Darstellungen.

Ich danke Frau Monika Ewald-Feldt, Berlin, und Frau Dr. H. Engler, Heumann Pharma Nürnberg, für die Durchführung der pharmakologischen Untersuchungen.

Tab. 3: ¹H-NMR-Daten^{a)}

Verb.	δ (ppm; J in Hz)
1b ^{c)}	1.28 (d, J = 6.5, 3H, CH ₃), 2.77 (m, 2H, S–CH ₂ –CH), 3.40 (m, 1H, CH), 4.24 (s, 2H, CH ₂ S), 7.8–8.2 (m, 2H), 8.51 (m, 1H), 8.82 (m, 1H).
1g ^{c)}	2.6–3.3 (m, 4H), 4.40 (s, 2H, CH ₂ S), 7.65–8.4 (m, 5H), 9.01 (d, J = 8.5, 1H).
4a	1.92 (m, 2H, Im–CH ₂ –CH ₂ –CH ₂), 2.67 (m, 2H, Im–CH ₂), 2.77 (m, 2H, S–CH ₂ –CH ₂), 3.15–3.85 (m, 4H, CH ₂ –NH), 3.86 (s, 2H, Py–CH ₂ S), 6.75 (s, 1H, Im–5–H), 6.9–7.8 (m, 7H), 8.17 (m, 2H), 8.43 (m, 1H).
4b	1.32 (d, J = 6.5, 3H, CH ₃), 1.93 (m, 2H, CH ₂), 2.5–3.1 (m, 4H, CH ₂), 3.2–4.0 (m, 5H), 6.75 (s, 1H, Im–5–H), 6.9–7.8 (m, 7H), 8.17 (m, 2H), 8.46 (m, 1H).

Verb.	δ (ppm; J in Hz)
4c	1.92 (m, 2H, CH ₂), 2.67 (m, 2H, CH ₂), 2.73 (m, 2H, CH ₂), 3.4 (br, 2H, CH ₂ -NH), 3.7 (br, 2H, CH ₂ -NH), 3.73 (s, 2H, CH ₂ S), 6.76 (s, 1H, Im-5-H), 7.0-8.0 (br, 2H ^b), NH), 7.16 (m, 1H), 7.3-7.5 (m, 4H), 7.45 (m, 1H), 7.65 (m, 1H), 8.19 (m, 2H), 8.49 (m, 1H), 10.4 (br, 1H ^b), Im-NH).
4d	1.93 (m, 2H, CH ₂), 2.68 (m, 2H, CH ₂), 2.74 (t, J = 7, 2H, CH ₂), 3.4 (br, 2H, CH ₂ -NH), 3.7 (br, 2H, CH ₂ -NH), 3.71 (s, 2H, CH ₂ S), 6.78 (s, 1H, Im-5-H), 7.0-8.0 (br, 2H ^b), NH), 7.23 (d, J = 5.5, 2H), 7.3-7.5 (m, 4H), 8.21 (m, 2H), 8.47 (d, J = 5.5, 2H), 10.4 (br, 1H ^b), Im-NH).
4e	1.96 (m, 2H, CH ₂), 2.68 (m, 2H, Im-CH ₂), 3.27 (m, 2H, CH ₂), 3.54 (m, 2H, CH ₂), 3.94 (m, 2H, CH ₂), 6.72 (s, 1H, Im-5-H), 7.09 (m, 1H), 7.26 (m, 1H), 7.35-7.6 (m, 5H), 8.14 (m, 2H), 8.38 (d, J = 6.5, 1H, Py-6-H), 10.9 (breit, 1H ^b), Im-NH).
4f	1.92 (m, 2H, Im-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂), 2.07 (tt, J = 6.5/6.5, 2H, S-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂), 2.67 (m, 2H, Im-CH ₂), 3.26 (t, J = 6.5, 2H, S-CH ₂ -CH ₂), 3.45 (br m, 2H, CH ₂ -NH), 3.62 (br m, 2H, CH ₂ -NH), 6.74 (s, 1H, Im-5-H), 6.97 (m, 1H), 7.17 (d, J = 8.5, 1H), 7.35-7.55 (m, 5H), 8.19 (m, 2H), 8.38 (m, 1H, Py-6-H).
4g	1.88 (m, 2H, CH ₂), 2.73 (m, 2H, CH ₂), 2.86 (m, 2H, CH ₂), 3.43 (m, 2H, CH ₂ -NH), 3.67 (m, 2H, CH ₂ -NH), 4.08 (s, 2H, CH ₂ S), 6.80 (s, 1H, Im-5-H), 7.3-8.4 (m, 12H).
4h	1.85 (m, 2H, CH ₂), 2.5-3.0 (m, 4H, CH ₂), 3.0-3.7 (m, 4H, CH ₂ -NH), 3.99 (s, 2H, CH ₂ S), 6.77 (s, 1H, Im-5-H), 7.0-7.7 (m, 8H), 8.07 (m, 2H), 10.2 (sehr br, 1H ^b), Im-NH).
5a ^d	1.86 (m, 2H, CH ₂), 2.7 (m, 4H, CH ₂), 3.18 (m, 2H, CH ₂ -NH), 3.38 (m, 2H, CH ₂ -NH), 4.11 (s, 2H, CH ₂ S), 7.2-7.7 (br m, 4H ^b), Guanidinium-NH), 7.47 (s, 1H, Im-5-H), 7.85 (m, 1H, Py-5-H), 7.90 (d, J = 8, 1H, Py-3-H), 8.42 (dd, J = 8/8, 1H, Py-4-H), 8.62 (s, 6H, 3Pikrat), 8.82 (d, J = 5.5, 1H, Py-6-H), 9.02 (s, 1H, Im-2-H), 14.2 (br, 2H, Imidazolium-NH).
5b ^e	1.17 (d, J = 6, 3H, CH ₃), 1.87 (m, 2H, CH ₂), 2.65-2.85 (m, 4H), 3.22 (m, 2H, CH ₂ -NH), 4.09 (m, 1H, CH), 4.30 (AB-System, 2H, CH ₂ S), 7.51 (s, 1H, Im-5-H), 7.71 (br s, 2H ^b), C=NH ₂ ⁺), 7.90 (m, 2H; Py-5-H, NH ^b), 8.10 (m, 2H; Py-3-H, NH ^b), 8.50 (dd, J = 8/8, 1H, Py-4-H), 8.82 (d, J = 5.5, 1H, Py-6-H), 9.07 (s, 1H, Im-2-H), 14.6 (br, 1H ^b), Imidazolium-NH), 14.9 (br, 1H ^b), Imidazolium-NH).
5c ^e	1.85 (m, 2H), 2.57 (m, 2H), 2.72 (m, 2H), 3.18 (m, 2H, CH ₂ -NH), 3.45 (m, 2H, CH ₂ -NH), 4.07 (s, 2H, CH ₂ S), 7.49 (s, 1H, Im-5-H), 7.68 (br s, 2H ^b), C=NH ₂ ⁺), 7.95 (m, 1H ^b), NH), 7.98 (dd, J = 8/5.5, 1H, Py-5-H), 8.12 (t, J = 6, 1H ^b), NH), 8.55 (d, J = 8, 1H, Py-4-H), 8.81 (d, J = 5.5, 1H, Py-6-H), 8.99 (s, 1H, Py-2-H), 9.05 (s, 1H, Im-2-H), 14.45 (br, 1H ^b), Imidazolium-NH), 14.7 (br, 1H ^b), Imidazolium-NH).
5d ^e	1.85 (m, 2H, CH ₂), 2.3-2.9 (m, 4H), 3.0-3.7 (m, 4H, CH ₂ -NH), 4.10 (s, 2H, CH ₂ S), 7.45 (m, 1H, Im-5-H), 7.70 (br, 2H ^b), C=NH ₂ ⁺), 7.75-8.4 (br m, 2H ^b), CH ₂ -NH), 8.07 (d, J = 6.5, 2H, Py-3-H/-5H), 8.84 (d, J = 6.5, 2H, Py-2-H/-6-H), 9.03 (d, J = 1.5, 1H, Im-2-H).
5e ^e	1.87 (m, 2H, CH ₂), 2.74 (m, 2H, Im-CH ₂), 3.21 (m, 2H, CH ₂ -NH), 3.35 (m, 2H, SCH ₂), 3.48 (m, 2H, CH ₂ -NH), 7.27 (dd, J = 7/5, 1H, Py-5-H), 7.49 (s, 1H, Im-5-H), 7.51 (d, J = 7.5, 1H, Py-3-H), 7.81 (m, 3H; Py-4-H, C=NH ₂ ⁺), 8.13 (t, J = 6, 1H, CH ₂ -NH), 8.20 (t, J = 6, 1H, CH ₂ -NH), 8.52 (d, J = 5, 1H, Py-6-H), 9.08 (s, 1H, Im-2-H), 14.6 (br, 1H ^b), Imidazolium-NH), 14.9 (br, 1H ^b), Imidazolium-NH).

Verb.	δ (ppm; J in Hz)
5f ^e	1.86 (m, 4H, CH ₂), 2.73 (t, J = 7.5, 2H, Im-CH ₂), 3.15-3.4 (m, 6H, CH ₂), 7.25 (m, 1H, Py-5-H), 7.49 (s, 1H, Im-5-H), 7.51 (d, J = 7.5, 1H, Py-3-H), 7.66 (br s, 2H ^b), C=NH ₂ ⁺), 7.81 (dd, J = 7.5/7.5, 1H, Py-4-H), 8.03 (t, J = 6, 1H ^b), CH ₂ -NH), 8.09 (t, J = 6, 1H ^b), CH ₂ -NH), 8.50 (d, J = 5, 1H, Py-6-H), 9.06 (s, 1H, Im-2-H), 14.5 (br, 1H ^b), Imidazolium-NH), 14.8 (br, 1H ^b), Imidazolium-NH).
5g ^e	1.85 (m, 2H, CH ₂), 1.73 (m, 4H), 3.0-3.7 (m, 4H), 4.43 (s, 2H), 7.4-8.6 (m, 10H; 6H arom., 4NH ^b), 8.93 (m, 1H), 9.01 (d, J = 1.5, 1H, Im-2-H).
5h ^e	1.85 (m, 2H, CH ₂), 2.75 (m, 2H, Im-CH ₂), 2.83 (m, 2H, CH ₂), 2.9-3.7 (m, 4H, CH ₂ -NH), 4.39 (s, 2H, CH ₂ S), 7.3-8.3 (m, 9H, 5H arom., 4NH ^b), 9.02 (d, J = 1.5, 1H, Im-2-H).

- a) 1b, g, 4a, g, h, 5c, d, g, h: 60 HMz, alle anderen Verb. 250 MHz; Lösungsmittel: [D₆]DMSO, 4a-f: CDCl₃; Im = Imidazol, Py = Pyridin.
b) Austauschbar mit D₂O.
c) Dihydrobromid.
d) Triplikrat.
e) Trihydrochlorid.

Literatur

- 1 A. Buschauer, H. Schickaneder, W. Schunack, S. Elz, I. Szelenyi, G. Baumann und K.-H. Ahrens, EP 0 199 845 (2.4.1985); C. A. 106, 84609y (1987).
- 2 G. Baumann, B. Permanetter und A. Wirtzfeld, Pharmacol. Ther. 24, 165 (1984).
- 3 A. Buschauer, Naunyn-Schmiedebergs Arch. Pharmacol. 335 (Suppl.), R60 (1987).
- 4 G. J. Durant, W. A. M. Duncan, C. R. Ganellin, M. E. Parsons, R. C. Blakemore und A. C. Rasmussen, Nature 276, 403 (1978).
- 5 A. Buschauer, Arch. Pharm. (Weinheim) 320, 377 (1987).
- 6 S. Elz und W. Schunack, Z. Naturforsch. 42b, 238 (1987).
- 7 G. Kalopissis, G. Manoussos, DOS 2219631 (21.4.1972); C. A. 78, P47660r (1973).
- 8 G. J. Durant, J. C. Emmett und C. R. Ganellin (Smith Kline & French Laboratories), DOS 2211454 (9.3.1972); C. A. 77, P164704y (1972).
- 9 J. W. Black, W. A. M. Duncan, G. J. Durant, C. R. Ganellin und E. M. Parsons, Nature 236, 365 (1972).
- 10 A. Buschauer, Arznei.-Forsch./Drug Res. 37, 1003 (1987).
- 11 A. Buschauer, Eur. J. Med. Chem. - Chim. Ther., im Druck.
- 12 A. Buschauer, Arznei.-Forsch./Drug Res. 37, 1008 (1987).
- 13 G. Bertaccini und G. Coruzzi, Br. J. Pharmacol. 72, 197 (1981).
- 14 G. Baumann, U. Busch, B. Permanetter und A. Wirtzfeld, Kardiovaskuläre Rezeptoren (Herausg.: P. Schölmerich und H.-J. Holtmeier), S. 173, Thieme Verlag, Stuttgart 1986.
- 15 G. Baumann, pers. Mitt.
- 16 A. Buschauer, Arch. Pharm. (Weinheim) 321, 281 (1988).
- 17 J. M. van Rossum, Arch. Int. Pharmacodyn. Ther. 143, 299 (1963).
- 18 G. J. Durant, C. R. Ganellin und M. E. Parsons (Smith Kline & French Laboratories), GB 1531237 (20.12.1974); C. A. 91, 39476p (1979).
- 19 G. J. Sterk, H. van der Goot und H. Timmerman, Eur. J. Med. Chem. - Chim. Ther. 22, 427 (1987).

[Ph 426]