

12 **EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG**

21 Anmeldenummer: **78100498.1**

51 Int. Cl.²: **C 07 D 417/10, A 61 K 31/425**
A 61 K 31/505 // C 07 D 275/04

22 Anmeldetag: **26.07.78**

30 Priorität: **03.08.77 DE 2734882**

71 Anmelder: **BASF Aktiengesellschaft**
Carl-Bosch-Strasse 38
D-6700 Ludwigshafen(DE)

43 Veröffentlichungstag der Anmeldung:
21.02.79 Patentblatt 79/4

72 Erfinder: **Hagen, Helmut, Dr.**
Max-Slevogt-Strasse 17e
D-6710 Frankenthal(DE)

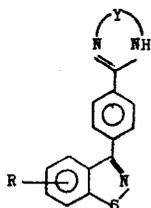
84 Benannte Vertragsstaaten:
BE CH DE FR GB NL

72 Erfinder: **Lenke, Dieter, Dr**
Kekuleplatz 1
D-6700 Ludwigshafen(DE)

72 Erfinder: **Von Philipsborn, Gerda, Dr.**
Nachstenbacher Weg 35
D-6940 Weinheim(DE)

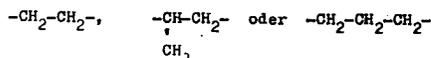
64 **3-(4-(1,3-Diazacycloalken-2-yl)-phenyl)-1,2-benzisothiazole, Verfahren zu ihrer Herstellung und diese enthaltende Arzneimittel.**

57 Verbindungen der Formel I



(I)

in der R ein Wasserstoffatom, einen Alkylrest mit 1 bis 4 C-Atomen, einen Alkoxyrest mit 1 bis 3 C-Atomen, ein Halogenatom oder eine Nitro-Gruppe bedeutet und Y ein Brückenglied der Formel



darstellt und deren Säureadditionssalze, deren Herstellung und pharmazeutische Zubereitungen mit diesen Verbindungen als Wirkstoffen, die zur Pharmakotherapie von Herzrhythmusstörungen verwendet werden können.

EP 0 000 727 A1

BASF Aktiengesellschaft

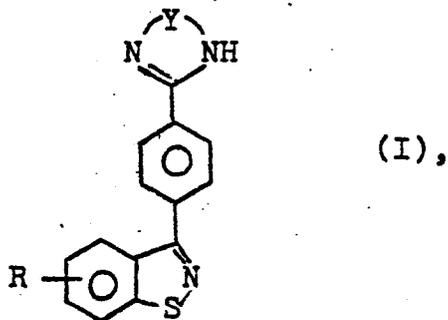
O.Z. 0050/032722

3- [4-(1,3-Diazacycloalken-2-yl)-phenyl] -1,2-benzisothiazole;
Verfahren zu ihrer Herstellung und diese enthaltende
Arzneimittel

5 Die vorliegende Erfindung betrifft neue 3- [4-(1,3-Diazacyclo-
alken-2-yl)-phenyl] -1,2-benzisothiazole und ihre Säure-
additionssalze, ihre Herstellung und diese Verbindungen
enthaltende pharmazeutische Zubereitungen.

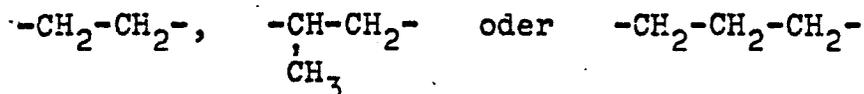
10 Es wurde gefunden, daß Verbindungen der allgemeinen Formel I

15



20 in der R ein Wasserstoffatom, einen Alkylrest mit 1 bis
4 C-Atomen, einen Alkoxyrest mit 1 bis 3 C-Atomen, ein
Halogenatom oder eine Nitro-Gruppe bedeutet und Y ein
Brückenglied der Formel

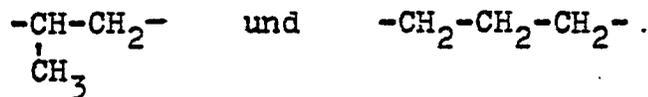
25



D/G1

darstellt, und ihre physiologisch verträglichen Säureadditionsalze wertvolle pharmakologische Eigenschaften aufweisen.

- 5 Von den genannten Bedeutungen sind als bevorzugt für R Wasserstoff, ein Halogenatom, insbesondere Chlor oder Brom, oder eine Nitrogruppe und für Y 1-Methyläthylen-1,2 und Trimethylen-1,3 zu nennen.
- 10 Als besonders bevorzugt sind für R Wasserstoff, und für Y



- 15 hervorzuheben.

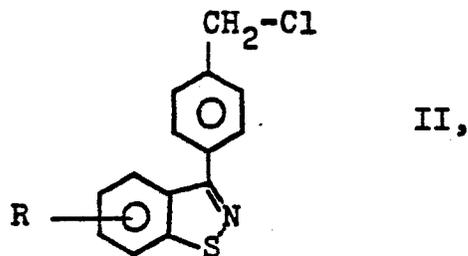
Dementsprechend sind als erfindungsgemäße Verbindungen, die summarisch als 3- [4-(1,3-Diazacyclo-2-yl)]-1,2-benzisothiazole bezeichnet werden können, der Formel I beispielsweise

20 zu nennen:

- 3- [4-(Imidazolin-2-yl)-phenyl] -1,2-benzisothiazol
 3- [4-(Methylimidazolin-2-yl)-phenyl] -1,2-benzisothiazol
 3- [4-(Tetrahydropyrimidin-2-yl)-phenyl] -1,2-benzisothiazol
 25 5-Chlor-3- [4-(imidazolin-2-yl)-phenyl] -1,2-benzisothiazol
 5-Chlor-3- [4-(methylimidazolin-2-yl)-phenyl] -1,2-benzisothiazol
 4-Methoxy-3- [4-(methylimidazolin-2-yl)-phenyl] -1,2-benzisothiazol
 30 5-Nitro-3- [4-(imidazolin-2-yl)-phenyl] -1,2-benzisothiazol
 5-Nitro-3- [4-(tetrahydropyrimidin-2-yl)-phenyl] -1,2-benzisothiazol
 5-Brom-6-chlor-3- [4-(imidazolin-2-yl)-phenyl] -1,2-benzisothiazol.

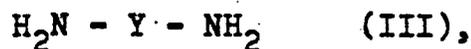
Die erfindungsgemäßen Verbindungen können hergestellt werden, indem man eine Verbindung der allgemeinen Formel II

5



10

in der R die obengenannten Bedeutungen hat, mit einem Diamin der allgemeinen Formel III,



15

in der Y die obengenannten Bedeutungen hat, und elementarem Schwefel zweckmäßigerweise in einem inerten organischen Lösungsmittel umsetzt und gegebenenfalls die erhaltene Verbindung in ein physiologisch verträgliches Säureadditionssalz überführt.

20

Die Umsetzung wird zweckmäßig bei Temperaturen von 40° bis 150°C, bevorzugt bei Temperaturen von 70° bis 120°C, durchgeführt.

25

Zweckmäßige Lösungsmittel für die Umsetzung sind aromatische Kohlenwasserstoffe, insbesondere Benzolkohlenwasserstoffe, wie Benzol oder Toluol, niedere Alkohole, wie Methanol, Äthanol, Propanol, Isopropanol, Butanol oder Isobutanol, gesättigte cyclische oder aliphatische Äther, wie Dibutyläther oder Dioxan, Glykoläther, insbesondere Monoalkyläther des Glykols, wie Glykolmonomethyläther oder Glykolmonoäthyläther, oder Mischungen der genannten Lösungsmittel.

35

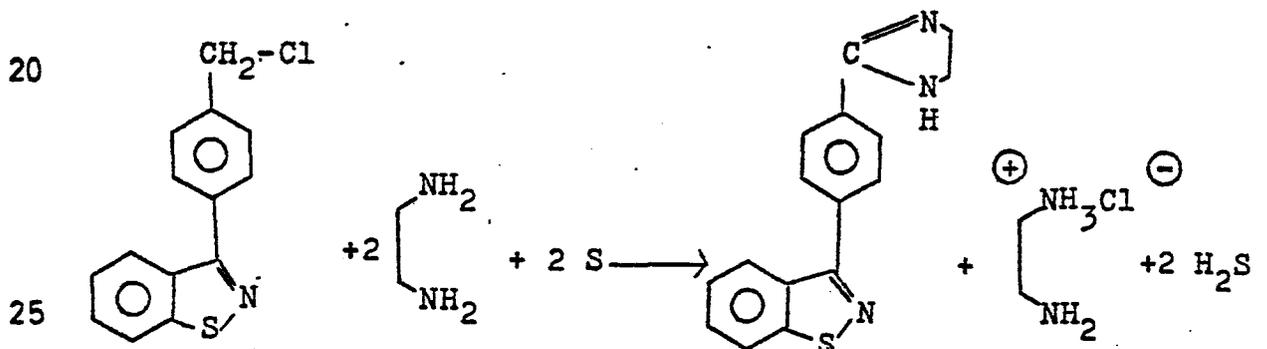
Von den genannten Lösungsmitteln sind die Benzolkohlenwasserstoffe, insbesondere Benzol und Toluol, und Monoalkyläther des Glykols, insbesondere Glykolmonomethyläther, bevorzugt.

- 5 Das Diamin der Formel III wird, berechnet auf die Verbindung der Formel II, in stöchiometrischer oder in überschüssiger Menge, gegebenenfalls bis zur 3-fachen stöchiometrischen Menge, verwendet.

- 10 Der elementare Schwefel wird, berechnet auf die verwendete Chlormethylverbindung, in stöchiometrischer oder in überschüssiger Menge bis zum 1,2-fachen verwendet. Bevorzugt wird die stöchiometrische Menge elementarer Schwefel eingesetzt.

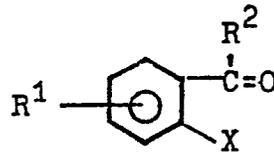
15

Die Umsetzung von beispielsweise 3-(4-Chlormethylphenyl)-1,2-benzisothiazol mit Äthylendiamin und Schwefel kann durch die folgende Reaktionsgleichung beschrieben werden:



- Die Ausgangsverbindungen der Formel II können beispielsweise durch Seitenkettenschlorierung von 3-(4-Methylphenyl)-1,2-benzisothiazolen mit Chlor bei etwa 170°C und unter UV-Be-
- 30 strahlung erhalten werden.

- Die 3-(4-Methylphenyl)-1,2-benzisothiazole, die den Verbindungen der Formel II zugrundeliegen, können erhalten werden, indem man ein o-Halogenarylketon der Formel
- 35



IV,

5
 in der R^1 die für R in Formel I genannten Bedeutungen hat, R^2 einen 4-Methylphenylrest und X ein Halogenatom, insbesondere Chlor, bedeuten, mit Ammoniak und elementarem Schwefel nach dem Prinzip des Verfahrens der offengelegten
 10 deutschen Patentanmeldung P 25 03 699 umgesetzt. Darin sind als Vorstufen anstelle von Verbindungen der Formel IV (Ketone) solche Verbindungen offenbart, in denen R^2 = Wasserstoff ist (Aldehyde). Die Umsetzung eines Ketons der Formel IV ist unten in Beispiel A.1. erläutert. Eine entsprechende Patentanmeldung wurde in der Bundesrepublik
 15 Deutschland am 3. August 1977 unter dem Aktenzeichen P 27 34 866.9 eingereicht. Eine entsprechende Patentanmeldung mit der genannten deutschen Priorität wurde auch in diesem Land unter der Nr. am
 20 eingereicht.

Der Ausgangsstoff IV, Ammoniak und elementarer Schwefel werden in etwa stöchiometrischen Mengen verwendet, jedoch verwendet man vorzugsweise ein Verhältnis von 2 bis
 25 10 Mol Ammoniak und von 0,9 bis 1,1 Grammatom Schwefel je Mol Ausgangsstoff IV.

Diese Umsetzung wird in der Regel bei einer Temperatur von 20 bis 250°C , vorteilhaft von 20 bis 200°C , vorzugsweise
 30 von 40 bis 180°C , insbesondere von 40 bis 120°C , drucklos oder unter Druck, kontinuierlich oder diskontinuierlich durchgeführt. Der Reaktionsdruck wird im allgemeinen durch den Gesamtdampfdruck der Komponenten bei der Umsetzungstemperatur bedingt. Gegebenenfalls kann man unter den Reaktions-

35

- Bedingungen inerte organische Lösungsmittel verwenden, z.B. ⁷
aromatische Kohlenwasserstoffe, wie Toluol, Äthylbenzol,
o-, m-, p-Xylol, Isopropylbenzol; Alkanole und Cycloalka-
nole, wie Äthanol, n-Butanol, Isobutanol, Methylglykol,
5 Cyclohexanol, Propanol, Methanol, 2-Äthylhexanol; Äther,
z.B. Äthylpropyläther, Diisobutyläther, Methyl-tert.-butyl-
äther, n-Butyläthyläther, Di-n-butyläther, Dioxan, Diiso-
amyläther, Diisopropyläther, Anisol, Phenetol, Cyclohexyl-
methyläther, Diäthyläther, Tetrahydrofuran, Thioanisol;
10 und entsprechende Gemische. Zweckmäßig verwendet man das
Lösungsmittel in einer Menge von 200 bis 10 000 Gewichts-
prozent, vorzugsweise von 300 bis 1 000 Gewichtsprozent,
bezogen auf Ausgangsstoff IV.
- 15 Im einzelnen kann die Reaktion wie folgt durchgeführt wer-
den: Ausgangsstoff IV, elementarer Schwefel und Ammoniak,
gegebenenfalls in Gegenwart eines Lösungsmittels, werden
in einem Druckreaktor während 3 bis 10 Stunden bei der vor-
genannten Temperatur miteinander umgesetzt. Aus dem Reak-
20 tionsgemisch erhält man das 1,2-Benzisothiazol nach den
üblichen Verfahren, z.B. durch fraktionierte Destillation,
Filtration und gegebenenfalls anschließender Umkristalli-
sation aus einem geeigneten Lösungsmittel, z.B. Ligroin.
Man kann das Reaktionsgemisch auch nach der Entfernung
25 überflüssigen Ammoniaks und Lösungsmittels in Wasser
gießen, das gebildete Gemisch mit einem geeigneten Lö-
sungsmittel, z.B. Methylenchlorid, Benzol, extrahieren
und den Extrakt aufarbeiten.
- 30 Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen For-
mel I werden gegebenenfalls in an sich üblicher Weise
in das Säureadditionssalz einer physiologisch verträg-
lichen Säure überführt. Als übliche physiologisch ver-
trägliche organische oder anorganische Säuren kommen
35 beispielsweise in Betracht Salzsäure, Bromwasserstoffsäure,

Phosphorsäure oder Schwefelsäure und als organische Säuren
beispielsweise Oxalsäure, Maleinsäure, Fumarsäure, Milch-
säure, Weinsäure, Apfelsäure, Zitronensäure, Salicylsäure,
Adipinsäure oder Benzoesäure oder können aus Fortschritte
5 der Arzneimittelforschung Band 10, Seiten 224 bis 225,
Birkhäuser Verlag, Basel und Stuttgart, 1966 entnommen
werden.

10 Die erfindungsgemäßen Verbindungen und ihre physiologisch
verträglichen Säureadditionssalze zeichnen sich durch eine
starke antiarrhythmische Wirkung aus und sind besonders
zur Pharmakotherapie von Herzrhythmusstörungen geeignet.

15 Zur Bestimmung ihrer antiarrhythmischen Wirksamkeit wurden
die Substanzen Ratten (Stamm: Sprague Dawley, Gewicht:
180 - 240 g) 45 min vor Beginn der Narkose (Thiobuta-
barbital 100 mg/kg i.p.) oral appliziert.

20 Als arrhythmogene Substanz diente Aconitin, das 60 min
nach der Substanzapplikation i.v. infundiert wurde (Dosie-
rungsgeschwindigkeit: 0,005 mg/kg . min). Bei nichtbehan-
delten Tieren (N = 30) treten nach durchschnittlich
3,7 ± 0,9 min Arrhythmien auf, deren Eintritt durch Anti-
arrhythmica dosisabhängig verzögert werden kann.

25 Zur quantitativen Auswertung der linearen Beziehung zwi-
schen log Dosis (mg/kg) der Prüfsubstanzen und der rela-
tiven Verlängerung der Aconitininfusionsdauer (Δ %) wurde
die Dosis bestimmt, welche die Infusionsdauer um 50 % ver-
30 längert (ED 50 %). Als Vergleichssubstanz diente das be-
kannte Antiarrhythmicum Procainamid.

Die akute Toxizität wurde an Gruppen von je 10 oder 20 weiblichen Swiss-Mäusen, Gewicht 20 - 26 g, bei intraperitonealer Applikation ermittelt. Als LD 50 wurde die Dosis berechnet (Probit-Analyse), nach der 50 % der Tiere innerhalb von 7 Tagen starben.

Die Tabelle 1 zeigt, daß die Verbindungen der Beispiele 2 und 3, verglichen mit dem Antiarrhythmicum Procainamid, rund 5 mal stärker antiarrhythmisch wirksam sind. Ein weiterer Vorteil besteht darin, daß die Wirkung der Maximaldosis um 114 (Beispiel 2) bzw. 73 % (Beispiel 3) höhere Werte erreicht, als die von Procainamid; d.h., daß der Aconitinantagonismus der geprüften Verbindungen deutlich stärker ausgeprägt ist als bei Procainamid.

Die therapeutische Breite als Quotient aus der letalen Dosis (LD 50) und der antiarrhythmisch wirkenden Dosis (ED 50 %) ist 4 mal (Beispiel 2) bzw. 2,8 mal (Beispiel 3) größer als beim Procainamid.

35 30 25 20 15 10 5

Tabelle 1: Antiarrhythmische Wirkung und akute Toxizität

Verbindung	Antiarrhythmische Wirkung 1)				Akute Tox. LD 50 mg/kg	Ther. Breite 7)
	Wirksame Dosis		Maximale Wirkung 4)			
	ED 20 %	2) R.W.	3) Dosis Δ %	5) R.M.W. 6)		
Beispiel 2	31,2	5,03	215	289	126	4,03
Beispiel 3	32,7	4,80	215	233	90,5	2,76
Procainamid	157	1,00	681	135	227	1,00

- 1) Aconitinarhythmie Ratte.
- 2) Dosis (mg/kg) per os, welche die Aconitininfusionsdauer (min) um 50 [%] verlängert
- 3) R.W. = Relative Wirksamkeit; Procainamid = 1,00
- 4) Wirkung der höchsten nicht toxischen Dosis
- 5) Verlängerung der Aconitininfusionsdauer Δ %
- 6) R.M.W. = Relative maximale Wirksamkeit
- 7) LD 50
ED 50 %

In Testmodellen auf antiarrhythmische Wirkung wurden folgende Befunde erhoben:

Reizzeitspannungsbeziehung (isol. Vorhof):

5 Beispiel 2 (Tetrahydropyrimidinderivat): 1,24-fache Chinidinwirkung

Beispiel 3 (Methylimidazolinderivat): 1,5-fache Chinidinwirkung

10 Flimmerschwelle am Meerschweinchen:

Beispiel 2: i.v. = 1,8-fache Chinidinwirkung

Maximale Folgefrequenz am unnarkotisierten Kaninchen:

Beispiel 2: i.v. = 7-fache Chinidinwirkung.

15

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind demnach auch therapeutische Mittel oder Zubereitungen, die neben üblichen Träger- und Verdünnungsmitteln eine Verbindung der Formel I oder dessen physiologisch verträgliches Säureadditionssalze als Wirkstoff enthalten sowie die Verwendung der neuen Verbindungen zu therapeutischen Zwecken.

20

Die therapeutischen Mittel bzw. Zubereitungen werden mit den üblichen Trägerstoffen oder Verdünnungsmitteln und den üblicherweise verwendeten pharmazeutisch-technischen Hilfsstoffen entsprechend der gewünschten Applikationsart mit einer geeigneten Dosierung in bekannter Weise hergestellt.

25

Die bevorzugten Zubereitungen bestehen in einer Darreichungsform, die zur oralen Applikation geeignet ist. Solche Darreichungsformen sind beispielsweise Tabletten, Filmtabletten, Dragees, Kapseln, Pillen, Pulver, Lösungen oder Suspensionen oder Depotformen.

30

35

Selbstverständlich kommen auch parenterale Zubereitungsformen, wie Injektionslösungen oder Zusätze zu Infusionslösungen, in Betracht. Weiterhin seien als Zubereitungen beispielsweise auch Suppositorien genannt.

5

Die entsprechenden Tabletten können beispielsweise durch Mischen des Wirkstoffs mit bekannten Hilfsstoffen, beispielsweise inerte Verdünnungsmittel, wie Dextrose, Zucker, Sorbit, Mannit, Polyvinylpyrrolidon, Kalziumcarbonat, Kalziumphosphat oder Milchzucker, Sprengmitteln, wie Mais, Stärke, Algininsäure oder Polyvinylpyrrolidon, Bindemitteln, wie Stärke oder Gelatine, Gleitmitteln, wie Magnesiumstearat oder Talkum und/oder Mitteln zur Erzielung des Depoteffektes, wie Carboxypolymethylen, Carboxymethylcellulose, Celluloseacetatphthalat oder Polyvinylacetat erhalten werden. Die Tabletten können auch aus mehreren Schichten bestehen.

10

15

Entsprechend können Dragees durch Überziehen von analog den Tabletten hergestellten Kernen mit üblicherweise in Drageeüberzügen verwendeten Mitteln, beispielsweise Kollidon oder Schellack, Gummi arabicum, Talk, Titandioxid oder Zucker, hergestellt werden. Dabei kann auch die Drageehülle aus mehreren Schichten bestehen, wobei die oben bei den Tabletten erwähnten Hilfsstoffe verwendet werden können.

20

25

Lösungen oder Suspensionen mit den erfindungsgemäßen Wirkstoffen können zusätzlich geschmackverbessernde Mittel, wie Saccharin, Cyclamat oder Zucker sowie beispielsweise Aromastoffe, wie Vanillin oder Orangenextrakt, enthalten. Sie können außerdem Suspendierhilfsstoffe, wie Natriumcarboxymethylcellulose oder Konservierungsstoffe, wie Parahydroxybenzoate, enthalten. Wirkstoffe enthaltende Kapseln können beispielsweise hergestellt werden, indem man den Wirkstoff mit einem inerten Träger, wie Milchzucker oder Sorbit, mischt und in Gelatinekapseln einkapselt.

30

35

Geeignete Suppositorien lassen sich beispielsweise durch Vermischen mit dafür vorgesehenem Trägermaterial, wie Neutralfetten oder Polyäthylenglykolen bzw. dessen Derivaten, herstellen.

5

Die Einzeldosis einer erfindungsgemäßen Substanz am Menschen liegt bei 5 bis 100 mg, vorzugsweise bei 10 bis 80 mg.

10

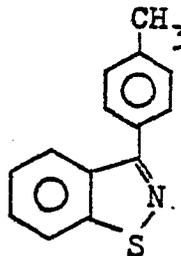
Die vorliegende Erfindung wird durch die nachfolgenden Ausführungsbeispiele näher erläutert.

A. Beispiele für die Herstellung von Ausgangsverbindungen

15

Beispiel 1

20



25

In einem Emailleautoklaven werden 230,5 Teile 2-Chlor-4'-methylbenzophenon, 32 Teile Schwefel und 100 Teile NH_3 in 800 Teilen Methylglykol 6 Stunden bei 160°C umgesetzt. Man erhält 200 Teile 3-(4'-Methylphenyl)-1,2-benzisothiazol mit Fp 56°C . Die Ausbeute entspricht 89 % der Theorie.

30

35

In entsprechender Weise wird aus 2,5-Dichlor-4'-methylbenzophenon, im selben Molverhältnis und unter denselben Bedingungen mit Schwefel und Ammoniak umgesetzt, 5-Chlor-3-(4'-methylphenyl)-1,2-benzisothiazol vom Fp. 121°C in 85 % Ausbeute erhalten.

Aus 2-Chlor-5-nitro-4-methylbenzophenon wird 5-Nitro-3-(4'-methylphenyl)-1,2-benzisothiazol vom Fp. 179°C in 90 % Ausbeute erhalten.

5 Beispiel 2

3-(4'-Chlormethylphenyl)-1,2-benzisothiazol

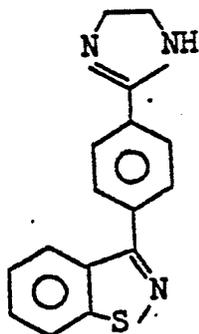
225 g 3-(4'-Methylphenyl)-1,2-benzisothiazol werden in einer Rührapparatur auf 170°C erhitzt und unter Bestrahlung mit einer UV-Lampe werden innerhalb von 2 Stunden 100 g Chlor eingeleitet. Der Endpunkt der Reaktion wird gaschromatographisch bestimmt (Verschwinden des Ausgangsprodukts). Anschließend wird das Reaktionsgemisch abgekühlt, es wird abgesaugt und aus Methanol umkristallisiert. Man erhält 208 g 3-(4-Chlormethylphenyl)-1,2-benzisothiazol von einem Schmelzpunkt von 86 bis 89°C, was einer Ausbeute von 80 % der Theorie entspricht.

In entsprechender Weise wird 5-Chlor-3-(4'-Chlormethylphenyl)-1,2-benzisothiazol vom Fp. 116°C mit 78 % Ausbeute hergestellt.

25 B. Erfindungsgemäße Verbindungen

Beispiel 1

3-[4-Imidazolin-2-yl-phenyl]-1,2-benzisothiazol



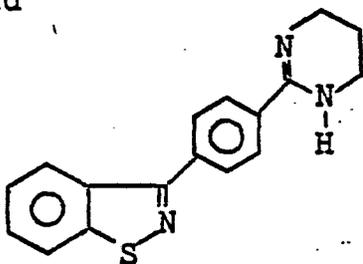
5
10
15
26 g 3-(4-Chlormethylphenyl)-1,2-benzisothiazol, 6,4 g Schwefel und 300 ml Toluol werden auf 50°C erwärmt und bei dieser Temperatur 12 g Äthylendiamin langsam zugegeben. Anschließend wird das Reaktionsgemisch 15 Stunden bei Rückflußtemperatur gerührt, heiß abfiltriert und das Filtrat auf 10° bis 15°C abgekühlt. Man erhält 21 g 3-(4-Imidazolin-2-ylphenyl)-1,2-benzisothiazol von einem Schmelzpunkt von 177°C. Das entspricht einer Ausbeute von 75 % der Theorie.

	C	H	N	S
Analyse: ber.	68,8	4,6	15,1	11,5
gef.	68,4	4,7	15,0	11,7

20 Das Hydrochlorid der Verbindung hat einen Schmelzpunkt von 318°C.

Beispiel 2

25 3-[4-(Tetrahydropyrimidin-2-yl)-phenyl]-1,2-benzisothiazolhydrochlorid



30 . HCl

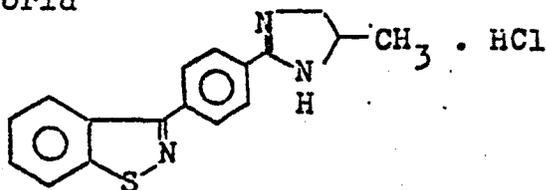
35 26 g 3-(4-Chlormethylphenyl)-1,2-benzisothiazol, 6,4 g Schwefel und 300 ml Toluol werden auf 50°C erwärmt. Bei dieser

Temperatur werden 15 g 1,3-Diaminopropan langsam zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird noch 20 Stunden bei Rückflußtemperatur gerührt. Anschließend werden innerhalb 1 Stunde 20 g Chlorwasserstoffgas eingeleitet, es wird auf Raumtemperaturen abgekühlt und der entstandene Feststoff abgesaugt. Nach dem Umkristallisieren aus Wasser unter Zusatz von Aktivkohle erhält man 18 g 3-[4-(Tetrahydropyrimidin-2-yl)-phenyl]-1,2-benzisothiazol-hydrochlorid von einem Schmelzpunkt von 314°C (Z). Die Ausbeute entspricht 54,6 % der Theorie.

	C	H	N	S	Cl
Analyse: ber.	61,9	4,9	12,7	9,7	10,8
gef.	61,4	5,1	12,4	9,9	10,9

Beispiel 3

3-[4-(Methylimidazolin-2-yl)-phenyl]-1,2-benzisothiazol-hydrochlorid



26 g 3-(4'-Chlormethylphenyl)-1,2-benzisothiazol, 6,4 g Schwefel und 15 g 1,2-Diaminopropan werden in 400 ml Glykolmonomethyläther 15 Stunden auf 110°C erwärmt. Nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels wird der Rückstand in 50 ml Methanol gelöst und unter Kühlen in 400 ml ätherische Salzsäure (15 g HCl in Diäthyläther) eingerührt. Die gebildeten Kristalle werden abgesaugt, in 300 ml Wasser gelöst, filtriert, das Filtrat mit conc. NaOH alkalisch gestellt und mit Methylenchlorid extrahiert. Die Methylenchloridphase wird getrocknet und 20 g Chlorwasserstoffgas eingeleitet. Man erhält 17 g des gewünschten Endstoffs als farblose Kristalle vom Schmelzpunkt 243°C. Die Ausbeute entspricht 52 % der Theorie.

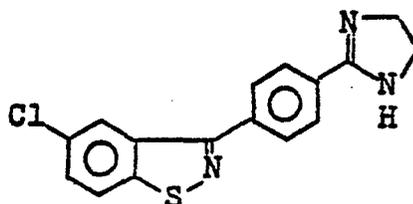
	C	H	N	S	Cl
Analyse: ber.	61,9	4,9	12,7	9,7	10,8
gef.	61,8	5,0	12,6	9,7	10,8

5

Beispiel 4

5-Chlor-3-[4-(imidazolin-2-yl)-phenyl]-1,2-benzisothiazol

10



15

44 g 5-Chlor-3-(4'-chlormethylphenyl)-1,2-benzisothiazol, 9,6 g Schwefel und 18,0 g Äthylendiamin werden in 500 ml Toluol 20 Stunden am Rückfluß gekocht. Das Reaktionsgemisch wird heiß filtriert, das Filtrat abgekühlt und die gebildeten Kristalle werden abgesaugt. Nach dem Umkristallisieren aus Toluol unter Zusatz von Aktivkohle werden 26 g 5-Chlor-3-[4-(imidazolin-2-yl)-phenyl]-1,2-benzisothiazol vom Schmelzpunkt 195°C erhalten. Die Ausbeute entspricht 55 % der Theorie.

25

	C	H	N	S	Cl
Analyse: ber.	61,2	3,8	13,4	10,2	11,3
gef.	61,0	3,9	13,3	10,3	11,4

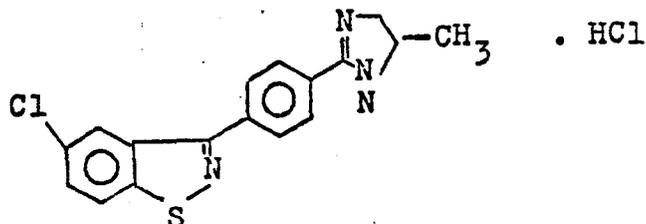
30

35

Beispiel 5

5-Chlor-3-[4-(methylimidazolin-2-yl)-phenyl]-1,2-benzisothiazol-hydrochlorid

5



10

44 g 5-Chlor-3-(4'-chlormethylphenyl)-1,2-benzisothiazol,
 9,6 g Schwefel und 22,5 g 1,2-Diaminopropan werden in 600 ml
 15 Toluol 24 Stunden am Rückfluß gekocht. Das Reaktionsgemisch
 wird heiß filtriert und am Rotationsverdampfer eingengt.
 Der Rückstand wird in 500 ml Äther gelöst und 30 g Chlor-
 wasserstoffgas unter Kühlen eingeleitet. Die gebildeten Kri-
 stalle werden abgesaugt und aus Wasser umkristallisiert. Man
 20 erhält 31 g, Schmelzpunkt 248°C (Z). Die Ausbeute entspricht
 57 % der Theorie.

25

	C	H	N	S	Cl
Analyse: ber.	56,0	4,1	11,5	8,8	19,5
gef.	55,8	4,2	11,4	8,7	19,6

30

35

Formulierungsbeispiele, die in üblicher Weise hergestellt werden

1. Tabletten:

10	a)	Ein Wirkstoff der Formel I	5 mg
		Lactose	200 mg
		Methylcellulose	15 mg
		Maisstärke	50 mg
		Talkum	11 mg
		Magnesiumstearat	<u>4 mg</u>
			285 mg
15	b)	Ein Wirkstoff der Formel I	20 mg
		Lactose	178 mg
		Avicel	80 mg
		Polywachs 6000	20 mg
		Magnesiumstearat	<u>2 mg</u>
			300 mg
20	c)	Ein Wirkstoff der Formel I	50 mg
		Polyvinylpyrrolidon (mitt. M.G. 25 000)	170 mg
		Polyäthylenglykol (mittl. M.G. 4000)	14 mg
		Hydroxypropylmethylcellulose	40 mg
		Talkum	4 mg
25		Magnesiumstearat	<u>2 mg</u>
			280 mg

Der Wirkstoff wird mit Polyvinylpyrrolidon in 10%iger wäßriger Lösung befeuchtet, durch ein Sieb mit der lichten Maschenweite 1,0 mm getrieben und bei 50°C getrocknet. Dieses Granulat wird mit Polyäthylenglykol (mittl. M.G. 4000), Hydroxypropylmethylcellulose, Talkum und Magnesiumstearat vermischt und zu Tabletten à 280 mg verpreßt.

2. Beispiel für Dragees:

	Ein Wirkstoff der Formel I	60 mg
	Lactose	90 mg
5	Maisstärke	60 mg
	Polyvinylpyrrolidon	6 mg
	Magnesiumstearat	<u>1 mg</u>
		217 mg

10 Die Mischung der Wirkstoffsubstanz mit Lactose und
 Maisstärke wird mit einer 8%igen wäßrigen Lösung des
 Polyvinylpyrrolidons durch Sieb 1,5 mm granuliert, bei
 50°C getrocknet und nochmals durch Sieb 1,0 mm gerie-
 15 ben. Das so erhaltene Granulat wird mit Magnesiumstea-
 rat gemischt und zu Drageekernen verpreßt. Die erhalte-
 nen Drageekerne werden in üblicher Weise mit einer
 Hülle überzogen, die im wesentlichen aus Zucker und
 Talkum besteht.

20 3. Kapselformulierung:

	Ein Wirkstoff der Formel I	5,0 mg
	Magnesiumstearat	2,0 mg
25	Milchzucker	19,3 mg

4. Injektionslösung:

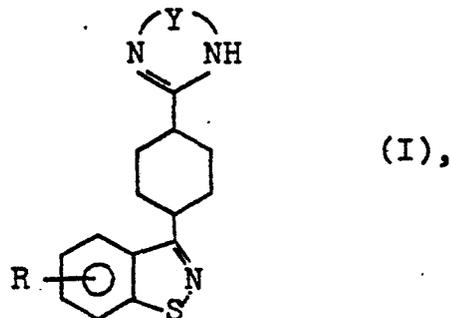
	Ein Wirkstoff der Formel I	10 mg
	Natriumchlorid	9 mg
30	destilliertes Wasser, q.s. auf 1,0 ml	

Patentansprüche

1. Verbindungen der Formel I

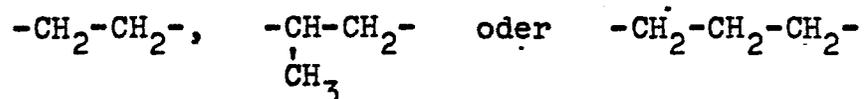
5

10



15

in der R ein Wasserstoffatom, einen Alkylrest mit 1 bis 4 C-Atomen, einen Alkoxyrest mit 1 bis 3 C-Atomen, ein Halogenatom oder eine Nitro-Gruppe bedeutet und Y ein Brückenglied der Formel



20

darstellt und ihre physiologisch verträglichen Säureadditionssalze.

25

2. 3-[4-(Tetrahydropyrimidin-2-yl)-phenyl]-1,2-benzisothiazol und dessen physiologisch verträglichen Säureadditionssalze.

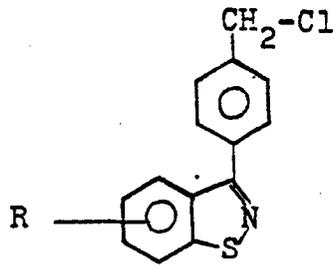
3. 3-[4-(Methylimidazolin-2-yl)-phenyl]-1,2-benzisothiazol und dessen physiologisch verträglichen Säureadditionssalze.

30

4. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der Formel II

35

5



II,

10

in der R die im Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen hat,
mit einem Diamin der allgemeinen Formel III



15

in der Y die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen hat,
und elementarem Schwefel zweckmäßigerweise in einem
inerten organischen Lösungsmittel umsetzt.

20

5. Pharmazeutische Zubereitungen; dadurch gekennzeichnet,
daß sie neben üblichen pharmazeutischen Träger- und
Verdünnungsmitteln eine Verbindung der Formel I als
Wirkstoff enthalten.

25

6. Pharmazeutische Zubereitungen mit antiarrhythmischer
Wirkung, enthaltend neben üblichen pharmazeutischen
Träger- und Verdünnungsmitteln die Verbindung 3-[4-
(Tetrahydropyrimidin-2-yl)-phenyl]-1,2-benzisothiazol
oder dessen physiologisch verträgliches Säureaddi-
tionsalz.

30

7. Pharmazeutische Zubereitungen mit antiarrhythmischer
Wirkung, enthaltend neben üblichen pharmazeutischen
Träger- und Verdünnungsmitteln die Verbindung 3-[4-
(Methylimidazolin-2-yl)-phenyl]-1,2-benzisothiazol
oder dessen physiologisch verträgliches Säureaddi-
tionssalz.

35



Europäisches
Patentamt

EUROPÄISCHER RECHERCHENBERICHT

0202707

Anmeldung
EP 10 0498

EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE			KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int. Cl. ²)
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile	betrifft Anspruch	
A	CHEMICAL ABSTRACTS, Vol. 58 (1963) 11340c & Ric.Sci. Rend. Ser. B 2 117-8 (1962) * Zusammenfassung *	1	C 07 D 417/10 A 61 K 31/425 A 61 K 31/505 // C 07 D 275/04
			RECHERCHIERTE SACHGEBIETE (Int. Cl. ²)
			C 07 D 275/04 C 07 D 417/10
			KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTE
			X: von besonderer Bedeutung A: technologischer Hintergrund O: nichtschriftliche Offenbarung P: Zwischenliteratur T: der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze E: kollidierende Anmeldung D: in der Anmeldung angeführtes Dokument L: aus andern Gründen angeführtes Dokument &: Mitglied der gleichen Patentfamilie, übereinstimmendes Dokument
γ	Der vorliegende Recherchenbericht wurde für alle Patentansprüche erstellt.		
Recherchenort	Abschlußdatum der Recherche	Prüfer	
Den Haag	24-10-1978	HENRY	