



Ausschliessungspatent

Erteilt gemäß § 5 Absatz 1 des Aenderungsgesetzes
zum Patentgesetz

ISSN 0433-6461

(11) **202 009**

Int.Cl.³ 3(51) **C 07 C157/09**
C 07 D295/12

AMT FÜR ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21) AP C 07 C/ 2338 975

(22) 05.10.81

(44) 24.08.83

(71) siehe (73)

(72) PALLOS, FERENC M.; TEACH, EUGENE G.; DEBAUN, JACK R., US

(73) STAUFFER CHEMICAL CO, CONNECTICUT, US

(74) INTERNATIONALES PATENTBUERO BERLIN 59841/12/20 1020 BERLIN, WALLSTR. 23/24

(54) **VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG VON 1-(SUBSTITUIERTEN
PHENYLTHIOKARBAMYL)-3,3-DISUBSTITUIERTEN FORMAMIDINEN**

(57) Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von 1-(Substituierten Phenylthiokarbamyl)-3,3-disubstituierten Formamidinen für die Anwendung als Arzneimittel, beispielsweise zur Behandlung von Bluthochdruck und Entzündungszuständen. Erfindungsgemäß werden Verbindungen der Strukturformel hergestellt, in welcher beispielsweise bedeuten: n 1, 2 oder 3, R Alkyl mit 1–6 Kohlenstoffatomen, Alkoxy mit 1–6 Kohlenstoffatomen, Alkylthio mit 1–4 Kohlenstoffatomen, Halogen, Nitro, Azyl mit 1–4 Kohlenstoffatomen, Hydroxyl und wobei in der letztgenannten Formel R³ und R⁴ die gleiche Bedeutung wie R¹ und R² tragen, R¹ und R² einander gleich oder ungleich sind und beispielsweise ein Alkyl mit 1–6 Kohlenstoffatomen darstellen. Formel

233897 5 -1-

AP C07C/233 897/5
59 841 12/20/36
25.5.82

Verfahren zur Herstellung von 1-(substituierten Phenylthio-
karbamyl)-3,3-disubstituierten Formamidinen

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von 1-(substituierten Phenylthiokarbamyl)-3,3-disubstituierten Formamidinen mit wertvollen pharmakologischen Eigenschaften. Die erfindungsgemäß hergestellten Verbindungen werden angewandt als Arzneimittel, beispielsweise für die Behandlung von Bluthochdruck oder von Entzündungszuständen.

Die vorliegende Erfindung ist eine teilweise Weiterentwicklung unserer am 20. März 1979 eingereichten Anmeldung der Serien-Nr. 022 130.

Charakteristik der bekannten technischen Lösungen

Aus der US-PS Nr. 3 959 369 ist die Verbindung N,N-Dimethyl-N'-phenylthiokarbamylformamidin und ihre Verwendung als ein Anti-Entzündungsmittel bekannt.

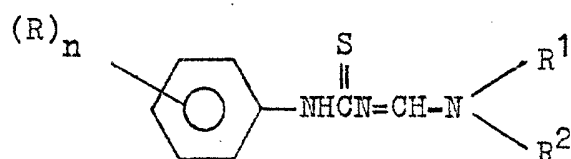
Ziel der Erfindung

Ziel der Erfindung ist die Bereitstellung von Verbindungen mit verbesserten pharmakologischen Eigenschaften.

Darlegung des Wesens der Erfindung

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, Verbindungen mit verbesserten pharmakologischen Eigenschaften und Verfahren zu ihrer Herstellung aufzufinden.

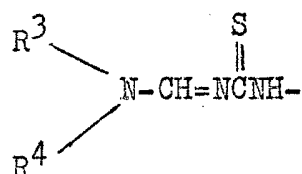
Erfindungsgemäß werden Verbindungen der nachstehenden Strukturformel hergestellt:



in welcher

- n ein Ganzzahliges von 1, 2 oder 3, vorzugsweise 1 oder 2 ist;
- R Alkyl mit 1...6 Kohlenstoffatomen, vorzugsweise 1...4 Kohlenstoffatomen, noch besser Methyl;
Alkoxy mit 1...6 Kohlenstoffatomen, vorzugsweise 1...4 Kohlenstoffatomen, noch besser Methoxy;
Alkylthio mit 1...4 Kohlenstoffatomen, vorzugsweise Methylthio;
Halogen, vorzugsweise Chlor;
eine Nitrogruppe;

Azyl mit 1...4 Kohlenstoffatomen - vorzugsweise Azetyl;
Hydroxyl und



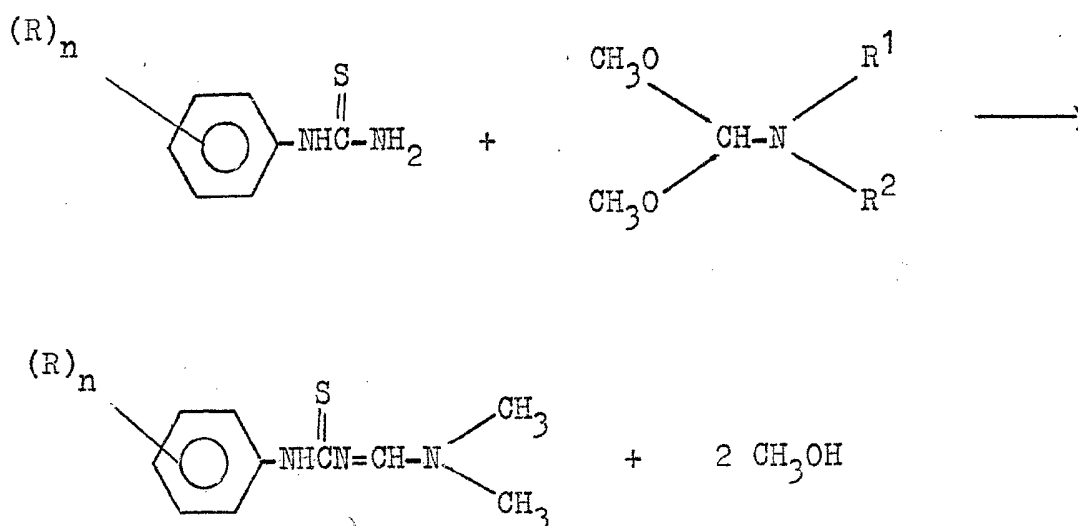
darstellt, wobei in letzterem

R^3 und R^4 die gleichen Bedeutungen wie die nachstehend definierten R^1 und R^2 aufweisen;

R^1 und R^2 sind einander gleich oder ungleich und stehen für Alkyl mit 1...6 Kohlenstoffatomen - vorzugsweise 1...3 Kohlenstoffatomen, noch besser für Methyl- oder, zusammengekommen, für die Kette $-(\text{CH}_2)_p-(\text{X})_m-(\text{CH}_2)_q$ unter Bildung einer Ringstruktur mit dem Stickstoff, an den sie gebunden sind, wobei $p = 1, 2$ oder 3 ; $q = 2$ oder 3 ; $x = -\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{SO}-$, $-\text{SO}_2-$, $-\text{NR}^3-$; $\text{R}^3 =$ Wasserstoff oder Alkyl mit 1...6 Kohlenstoffatomen (vorzugsweise Methyl) und $m = 0$ oder 1 ist.

Die Verbindungen der vorliegenden Erfindung können für ihre beabsichtigten pharmazeutischen Zwecke entweder als eine freie Base (siehe obige Beschreibung) oder in Form geeigneter organischer oder anorganischer saurer Salze eingesetzt werden. Eine bevorzugte Form ist das Salz der Chlorwasserstoffsäure.

Die Verbindungen der vorliegenden Erfindung können entsprechend der nachstehenden Reaktion hergestellt werden:



wobei R, R¹, R² und n bereits gegebenen Definitionen entsprechen.

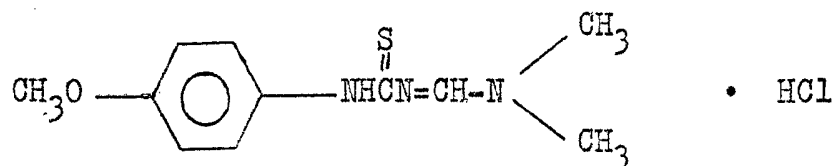
Generell erfolgt die Ausführung der Reaktion durch Auflösen der beiden Reaktionsteilnehmer in einem Lösungsmittel wie etwa Benzol oder Toluol, etwa 15minütiges Erhitzen der Lösung unter Rückflußbedingungen, langsames Abdestillieren des Lösungsmittel-Methanol-Gemisches, Abkühlen der undestillierten Lösung auf Zimmertemperatur und Zurückgewinnen des gewünschten Produktes durch Filtration. Das dargestellte Produkt kann durch Standardmethoden gereinigt werden.

Ausführungsbeispiel

Die Herstellung der Verbindungen gemäß vorliegender Erfindung wird durch das folgende Ausführungsbeispiel illustriert.

Ausführungsbeispiel 1

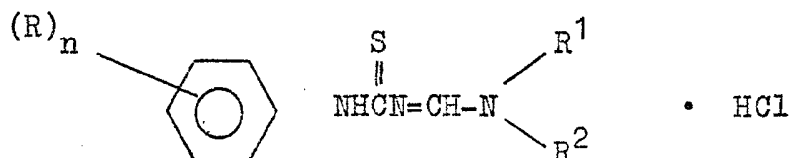
1-(p-Methoxyphenylthiokarbonyl)-3,3-dimethylformamidinhydrochlorid



7,3 Gramm (g) p-Methoxyphenylthioharnstoff und 5,0 g Dimethylformamiddimethylazetal sowie 100 Milliliter (ml) Benzen wurden in einen mit einem Destillationskopf ausgestatteten Reaktionskolben eingebracht. Das Gemisch wurde unter langsamem Entweichen des azeotropen Benzen-Methanol-Gemisches durch den Destillationskopf 15 min lang unter Rückflußbedingungen vorsichtig gekocht. Nach dem Abkühlen wurden die entstandenen 8,0 g Präzipitat durch Filtration mit einem Schmelzpunkt von 140...142 °C zurückgewonnen. Das Filtrat wurde mit einem kalten Ether/HCl-Gemisch behandelt, 1,0 g des ausgefällten Chlorwasserstoff-Filtrates wurden mit einem Schmelzpunkt von 150 °C unter Zersetzung zurückgewonnen.

Die nachstehende Tabelle beschreibt bestimmte ausgewählte Verbindungen, die gemäß der hier beschriebenen Vorgehensweise hergestellt worden waren. Die Verbindungsnummern bezeichnen die jeweilige Verbindung und werden im Verlauf der weiteren Spezifikation beibehalten.

Tabelle 1



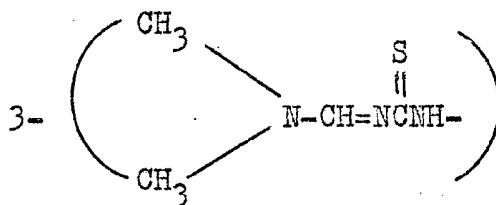
233897 5 - 5 -

59 841-12/20/36

25.5.82

Verbindungs- nummer	n	R	R ¹	R ²	Schmelzpunkt °C
1	1	4-CH ₃ O	CH ₃	CH ₃	150 Zers.
2	1	4-Cl	CH ₃	CH ₃	170 Zers.
3	2	2,6-C ₂ H ₅	CH ₃	CH ₃	167-8 Zers.
4	2	2,4-CH ₃	CH ₃	CH ₃	170-1 Zers.
5	1	4-NO ₂	CH ₃	CH ₃	169...174°
6	1	4-CH ₃ C	CH ₃	CH ₃	174...176°
7	1	4-HO O	CH ₃	CH ₃	
8	2	3,4-CH ₃	CH ₃	CH ₃	179...181°
9	2	3,4-Cl ₂	CH ₃	CH ₃	176-179°
10	1	3-Cl	CH ₃	CH ₃	173...177°
11	1	2-Cl	CH ₃	CH ₃	180...183°
12	2	2,5-CH ₃ O	CH ₃	CH ₃	175...178°
13	1	4-C ₂ H ₅	CH ₃	CH ₃	182...184°
14	2	2,6-CH ₃	CH ₃	CH ₃	172...175°
15	2	2,6-Cl ₂	CH ₃	CH ₃	177...180°
16	2	2,4-Cl ₂	CH ₃	CH ₃	180...182°
17	1	2-CH ₃ O	CH ₃	CH ₃	173...175°
18	1	3-CH ₃ O	CH ₃	CH ₃	163...166°
19	2	2,4-CH ₃	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ -		145...151°
20	1	x	CH ₃	CH ₃	190...193°

x



Anti-Entzündungs-Screening

Die entzündungshemmende Aktivität einer Verbindung wird durch jeweils einen von zwei Tests demonstriert. Der erste Test dient der Adjuvans-Arthritis-Hemmung, und der zweite Test - ein Antiödem-Test - beinhaltet die Verringerung eines durch Karrageenin-Injektion in der Hinterpfote einer Ratte induzierten experimentellen Ödems.

Adjuvans-Arthritis-Hemmung

Dieser Test wurde in Übereinstimmung mit der von VanArman, G. C., Nuss, G. W. und Risley, E. A. (J. Pharmacol. Exper. Therap., 187; 400-413, 1973) vorgetragenen Versuchsmethodik durchgeführt. Der Test wird im folgenden beschrieben.

Die Hinterpfoten-Volumen von fünf männlichen Wistar-Ratten (Taiwan-Stamm) im Gewicht von je 130...160 g wurden mittels Flüssigkeitsverdrängung unmittelbar vor der intraplantaren Verabreichung (rechte Hinterpfote) von 0,1 ml einer Adjuvans-Suspension von 5 Milligramm (mg) in Schwermineralöl suspendierten Mycobacterium butyricum bacilli gemessen. Die Testverbindungen wurden den Tieren über fünf Tage hinweg - beginnend mit dem Tag vor Injektion des Adjuvans - oral verabreicht. Vier Stunden nach der fünften Tages-Drogendosis wurde das Volumen der rechten Hinterpfote (Primärläsion) zwecks Feststellung irgendeiner akuten Anti-Entzündungswirkung gemessen. Vierzehn Tage nach der Adjuvans-Inokulation wurde das Volumen der nichtinjizierten Pfote (Sekundärläsion) zwecks Ermittlung einer verlängerten Anti-Entzündungswirkung oder einer Immunosuppressans-Wirkung gemessen. Für jede Hinterpfote wurde die prozentuale Verringerung des Pfoten-volumens gegenüber den gleichzeitig ermittelten entsprechenden Kontrollwerten berechnet. Eine mehr als 30 %ige Volumen-

verminderung der einzelnen Pfote wird als signifikante Wirkung angesehen. Die Verringerung der Primärläsion ohne Wirkung auf die Sekundärläsion bezeichnet eine akute Anti-Entzündungs-Aktivität von kurzer bis mittlerer Dauer. Die Verminderung der Sekundärläsion ohne Wirkung auf die Primärläsion verweist auf Interferenz mit der immunologischen Komponente der Polyarthrititis-Erkrankung. Die Verringerung beider Läsionen deutet auf eine langanhaltende Anti-Entzündungs-Aktivität oder auf eine Mischung aus Anti-Entzündungs- und Immunosuppressans-Wirkungen nach Art der Kortikosteroide.

Tabelle 2 verdeutlicht die Ödem-Verminderung der Primär- und Sekundärläsionen entsprechend der oben beschriebenen Testmethodik bei den angegebenen Raten.

Tabelle 2

Prozentuale Ödemabnahme der Primär- und Sekundärläsionen in der angegebenen Rate

Verbindung Nr.	Rate mg/kg	Primär	Sekundär
1	5	39 %	35 %
2	x		
3	100	39 %	31 %
4	100	0 %	0 %

x nicht getestet

Antiödemwirkung

Die Antiödemwirkung wurde in Übereinstimmung mit der von Winter, C. A., Risley, E. A. und Nuss, G. W. (Proc. Exper.

Biol. Med. 111; 544-547, 1962) dargelegten Testmethodik ermittelt. Hierzu wurde drei männlichen Wistar-Ratten (Taiwan-Stamm) im Gewicht von je 100...120 g die in 3 ml Wasser aufgelöste oder suspendierte Testverbindung oral verabreicht. Eine Stunde später wurden der Sohlen-Oberfläche der rechten Hinterpfote 0,1 ml einer 1 %igen Suspension von Karrigeenan in Kochsalzlösung injiziert, während der linken Hinterpfote in ähnlicher Weise lediglich Kochsalzlösung injiziert wurde. Drei Stunden nach der Injektion wurde das Volumen beider Hinterpfoten mittels Flüssigkeitsverdrängung gemessen und die prozentuale Abnahme der Karrigeenan-induzierten Schwellung (Volumen von Karrigeenan-injiziertem Fuß minus Salzlösungs-injiziertem Fuß) durch Vergleich mit unbehandelten (keine Testverbindung) Tieren ermittelt. Eine über 30 % liegende Inhibition wird als Beweis für das Vorliegen einer Antiödem-Wirkung angesehen.

Tabelle 3 verdeutlicht die Ödem-Verminde rung in der Hinterpfote einer Ratte entsprechend der oben beschriebenen Testmethodik bei den angegebenen Raten.

Tabelle 3

Prozentuale Ödemabnahme

<u>Verbindung Nr.</u>	<u>Rate, mg/kg</u>	<u>Verminde rung d. induz. Ödeme</u>
1	5	35 %
2	25	32 %
3	100	33 %
4	x	
Phenylbutazon (Standard)	100	41 %

x nicht getestet

Anti-Überdruck-Screening

Dieser Test wurde in Übereinstimmung mit der von Nagoaka, A., Kikuchi, K. und Aramaki, Y. (Jap. J. Pharmacol., 19; 401-408, 1969) dargelegten Versuchsmethodik durchgeführt. Hierzu wurden zwei Wistar-Ratten (Taiwan-Stamm) mit normalem Blutdruck in Perspex-Halterungen gesetzt und vor der Behandlung 4...6 min lang in eine auf 40 °C erwärmte Kammer eingebracht. Nach dieser Wärmebehandlung verblieben die Tiere während jedes Experimentes in dieser Kammer. Der systolische Blutdruck wurde indirekt mittels einer Schwanzmanschette und einer an der Schwanzwurzel der Tiere angebrachten pneumatischen Sensorvorrichtung festgehalten. Die Vorrichtung war einem programmierten Narco-Biosystems-Sphygmomanometer (Modell PE-300) - einem Instrument zur Blutdruckmessung - und einem Sanei-Polygraph angeschlossen. Nach dem Aufzeichnen hinlänglich stabiler Blutdruck-Ablesewerte wurden die Versuchsdrogen oral verabreicht sowie der Blutdruck erneut 2, 4 und 6 Stunden nach der Drogenverabreichung kontrolliert. Eine mittlere Verringerung von mehr als 10 % jeweils an zwei aufeinanderfolgenden Messungen gegenüber dem Wert vor der Behandlung wird als Beweis für eine hypotensive Wirkung angesehen.

Die Ergebnisse des Anti-Überdruck-Tests sind in Tabelle 4 dargelegt.

Tabelle 4

Mittlere prozentuale Verringerung des systolischen Blutdrucks

Verbindung Nr.	Rate (mg/kg)	2 h	4 h	6 h
1...3	x			
4	100	4 %	17 %	15 %
α-Methyl-3,4-dihydroxyphenylalanin (Standard)	100	11 %	21 %	19 %

^x Für die Verbindungen 1...3 wurden Verminderungen von weniger als 10 % ermittelt, diese Werte werden daher hier nicht aufgeführt.

Die Verbindungen der vorliegenden Erfindung können sowohl allein als auch in Form einer pharmazeutischen Zusammensetzung einem animalen Wesen in jeglicher Form und über jegliche Bahn verabreicht werden. So können die Verbindungen oder Zusammensetzungen der vorliegenden Erfindung oral in Form von Tabletten, Pillen, Kapseln oder als Suspension verabfolgt werden. Die Verbindungen können desweiteren parenteral in Form einer injizierbaren Lösung oder Suspension verabreicht werden. Darüber hinaus können die Verbindungen oder Zusammensetzungen örtlich in Salbenform oder rektal in Form eines Suppositoriums verabreicht werden.

Bei oraler Verabreichung der Verbindungen oder Zusammensetzungen kann von einer Tablette, Pille oder Kapsel Gebrauch gemacht werden, welche vollständig aus der gewünschten Verbindung besteht, wenngleich üblicherweise eine Zusammensetzung verwendet wird, die eine wirksame Menge der Verbindung sowie variierende Mengen eines oder mehrerer physiologisch reaktionsloser Stoffe wie etwa von Trägerstoffen, Füll- und Bindemitteln usw. enthält. Darüber hinaus können die Verbindungen auch in Form einer Suspension in einem geeigneten Füllmittel wie etwa Sirup oral verabreicht werden.

Bei parenteraler Verabreichung der Verbindungen oder Zusammensetzungen kann von einer parenteralen Lösung oder der Suspension der Verbindung in einem geeigneten Lösungsmittel oder Suspensionsmedium Gebrauch gemacht werden.

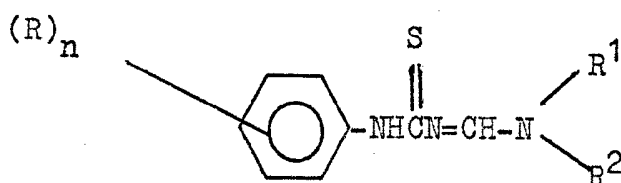
233897 5 - 10a -

59 841 12/20/36
25.5.82

Die Verbindungen der vorliegenden Erfindung können schließlich rektal in Form eines aus einer wirksamen Menge der gewünschten Verbindung und einem geeigneten Träger wie etwa Rohvaseline bestehenden Suppositoriums verwendet werden.

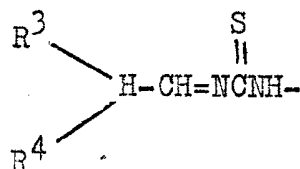
Erfindungsanspruch

1. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der nachstehenden Strukturformel



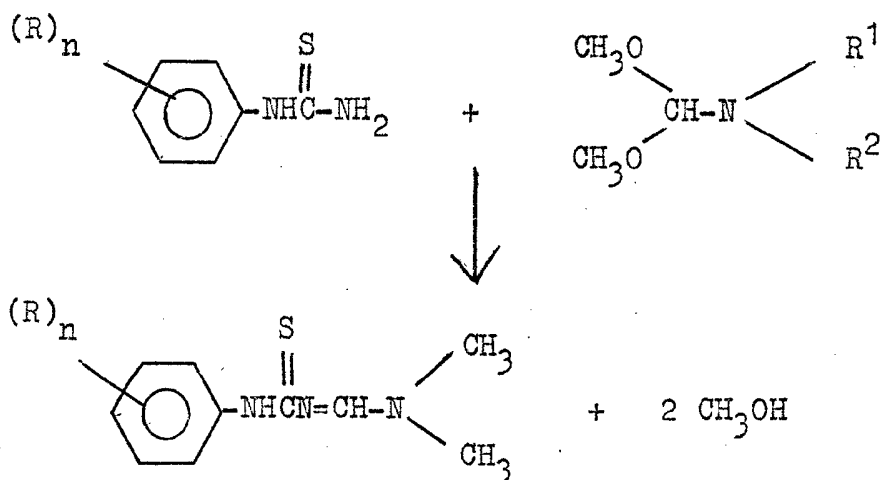
aufweisen, in welcher

n die ganze Zahl 1, 2 oder 3 darstellt,
R für Alkyl mit 1...6 Kohlenstoffatomen,
Alkoxy mit 1...6 Kohlenstoffatomen,
Alkylthio mit 1...4 Kohlenstoffatomen,
Halogen,
Nitro,
AzyI mit 1...4 Kohlenstoffatomen,
Hydroxyl und



steht, wobei in letztgenanntem Ausdruck R^3 und R^4 die gleiche Bedeutung wie R^1 und R^2 tragen, R^1 und R^2 einander gleich oder ungleich sind, ein Alkyl mit 1...6 Kohlenstoffatomen darstellen oder - zusammenge-
nommen - die Kette $-(CH_2)_p-(X)_m-(CH_2)_q$ repräsentieren sowie mit dem Stickstoff, an den sie gebunden sind, eine Ringstruktur bilden, in welcher p für 1, 2 oder 3 steht, q für 2 oder 3 steht, X für -O-, -S-, -SO-, -SO₂- oder -NR³- steht, R^3 Wasserstoff oder ein Alkyl mit 1...6 Kohlenstoffatomen darstellt und m für 0 oder

1 steht und gegebenenfalls von Salzen mit organischen oder anorganischen Säuren davon, gekennzeichnet dadurch, daß sie gemäß dem nachstehenden Reaktionsablauf hergestellt werden



wobei R , R^1 , R^2 und n wie oben definiert sind und die erhaltenen Verbindungen ggf. durch Kombination mit einer geeigneten organischen oder anorganischen Säure in entsprechende Salze überführt werden.

2. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen nach Punkt 1, gekennzeichnet dadurch, daß n für 1, R für 4-Methoxy, R¹ für Methyl und R² für Methyl steht.
3. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen nach Punkt 1, gekennzeichnet dadurch, daß n für 1, R für 4-Chlor, R¹ für Methyl und R² für Methyl steht.
4. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen nach Punkt 1, gekennzeichnet dadurch, daß n für 2, R für 2,6-Diethyl, R¹ für Methyl und R² für Methyl steht.

233897 5 - 13 -

59 841 12/20/36
25.5.82

5. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen nach Punkt 1, gekennzeichnet dadurch, daß n für 2, R für 2,4-Dimethyl, R^1 für Methyl und R^2 für Methyl steht.