



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

⑤ Int. Cl.²: C 07 D 307/66
A 01 N 5/00



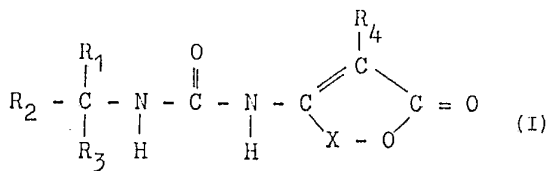
PATENTSCHRIFT A5

615 672

②①	Gesuchsnummer:	1606/79	⑦③	Inhaber: E.I. Du Pont de Nemours & Company, Wilmington/DE (US)
⑥②	Teilgesuch von:	4946/75		
②②	Anmeldungsdatum:	17.04.1975		
③①	Priorität(en):	17.04.1974 US 461700 17.04.1974 US 461698 11.03.1975 US 555306 11.03.1975 US 555309	⑦④	Erfinder: Bruce Ivor Dittmar, Wilmington/DE (US) William Alrich Price, Jr., Wilmington/DE (US)
②④	Patent erteilt:	15.02.1980		
④⑤	Patentschrift veröffentlicht:	15.02.1980	⑦④	Vertreter: Dr. A.R. Egli & Co., Patentanwälte, Zürich

(54) Verfahren zur Herstellung neuer Furylverbindungen.

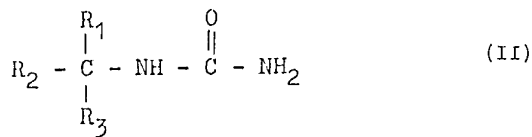
⑤7 Zur Herstellung von Furylverbindungen der Formel (I)



Die Reste der oben genannten Verbindungen sind im Patentanspruch 1 spezifiziert.

Die Verbindungen der Formel (I) weisen antihypertensive Aktivitäten auf. Spezielle Verbindungen zeigen zusätzlich noch herbizide Aktivität. Sie können ferner zur Verzögerung des Wachstums von Nutzpflanzen eingesetzt werden.

werden Verbindungen der Formel (II)



in einem organischen Lösungsmittel mit den entsprechenden 4-Halogenalkanoylessigsäureestern umgesetzt.

Die Umsetzung geschieht in einem organischen Lösungsmittel in Anwesenheit einer katalytischen Säuremenge.

Lösungsmittel ist, können auch andere Lösungsmittel verwendet werden, wie beispielsweise Toluol. Das Rückfließen wird durchgeführt, bis kein Wasser mehr in der Dean-Stark-Falle kondensiert. Oft fällt das Produkt im Laufe der Reaktion aus und kann anschliessend durch Filtration entfernt werden. Sonst wird es durch Chromatographie und/oder Kristallisation isoliert.

Beispiel 1

1-tert.-Butyl-3-(2,5-dihydro-5-oxo-3-furyl)harnstoff

Eine gerührte Mischung von 20,9 g (0,1 Mol) Äthyl-4-bromacetoacetat und 11,6 g (0,1 Mol) tert.-Butylharnstoff in 200 ml Benzol wird in einem Kolben mit einem Dean-Stark-Wasserabscheider am Rückfluss gehalten, bis sich kein Wasser mehr scheidet. Dann wird der Kolben auf Raumtemperatur abgekühlt. Der Feststoff wird durch Filtration gesammelt, entweder mit Äther oder mit Benzol gewaschen und getrocknet und so 6,9 g (35 %) Kristalle mit einem Schmelzpunkt von 189 - 192°C erhalten. Zwei oder drei Umkristallisationen aus Wasser-Alkohol, wie in Beispiel 1a ergeben 3,9 g (20 %) 1-tert.-Butyl-3-(2,5-dihydro-5-oxo-3-furyl)-harnstoff mit einem Schmelzpunkt von 196-197°C. Das Infrarotspektrum ist identisch mit dem aus Beispiel 1a und der Mischschmelzpunkt nicht herabgesetzt. Das Kernresonanzspektrum stimmt mit der angenommenen Struktur überein.

Beispiel 2

1-(1,1-Dimethylbutyl)-3-(2,5-dihydro-5-oxo-3-furyl)harnstoff

Zu einer Lösung von 22 g Methyl-4-bromacetoacetat in 200 ml Benzol werden 14,4 g 1,1-Dimethylbutylharnstoff und 100 mg p-Toluolsulfonsäure zugegeben. Die Lösung wird unter Rückfluss in einer Stickstoffatmosphäre 4 Stunden unter Wasserentfernung erhitzt. Danach wird die Lösung gekühlt und konzentriert. Der Rückstand wird auf 400 g Kieselsäure chromatographiert. Das Eluieren mit einer Lösung von Benzol (60 %), Äthylacetat (30 %) und Methanol (10 %) ergibt kristallines Material. Das Umkristallisieren dieses Materials aus Äthylacetat ergibt 1,8 g 1-(1,1-Dimethylbutyl)-3-(2,5-dihydro-5-oxo-3-furyl)harnstoff mit einem Schmelzpunkt von 130-132°C.

Verwendung A

Ligustersträucher (*Ligustrum* sp.), ungefähr 40 cm hoch, werden mit der Testverbindung in Form eines Blattsprays in einem nichtphytotoxischen Lösungsmittel gelöst, behandelt. Die behandelten Pflanzen und die entsprechenden Vergleichspflanzen werden in einem Gewächshaus 8 Wochen gehalten, wonach das Wachstum, wie unten angegeben, visuell bewertet wird.

Aufwandmenge, kg/ha	Empfindlichkeit der Pflanzen
0	0
1,1	3 W
4,4	4 W
0	0

W = Wachstumsverzögerung

0 = kein Ansprechen; 10 = maximale Empfindlichkeit

Verwendung B

Das Blattwerk von 5 Wochen alter Baumwolle mit 5 Blättern wird mit einer Testsubstanz in einem nicht-phyto-

toxischen Lösungsmittel behandelt. Die behandelten Pflanzen und Kontrollpflanzen werden in einem Gewächshaus für 16 Tage gehalten und beobachtet und dann auf die Empfindlichkeit hin geprüft. Die Tabelle unten zeigt die Ergebnisse:

Aufwandmenge, kg/ha	Empfindlichkeit der Pflanzen
0	0
1,1	5W, 1C
5,5	8W, 1C

15 W = Wachstumsverzögerung; C = Chlorose, Nekrose
0 = kein Ansprechen; 10 = maximale Empfindlichkeit

Die erfindungsgemäss erhältlichen Verbindungen der Produkte können bei der Behandlung von Hypertension verabreicht werden, in jeglicher Weise, die den Kontakt des Wirkstoffes mit der Wirkungsfläche im Körper des Warmblüters in Berührung bringt. Die Verabreichung kann beispielsweise parenteral sein, d.h. subkutan, intravenös, intramuskulär oder intraperitoneal. Andererseits kann auch daneben die Verabreichung oral erfolgen.

Zu Definitionszwecken sei noch ergänzt, dass ein Warmblüter ein Mitglied der Tierwelt ist, das einen homöostatischen Mechanismus besitzt und Säugetiere und Vögel einschliesst.

Die verabreichte Dosierung hängt von dem Alter, dem Gesundheitszustand und dem Gewicht des Empfängers ab, von der Schwere der Krankheit und der Art der anderen gleichzeitig erfolgenden Behandlungen, von der Häufigkeit der Behandlung und von dem gewünschten Ergebnis ab. Im allgemeinen kann die tägliche Dosis an Wirkstoff von ungefähr 0,1 bis 50 mg pro kg Körpergewicht betragen. Im allgemeinen beträgt sie 0,5 bis 40 und vorzugsweise 1,0 bis 20 mg pro kg Körpergewicht pro Tag, verabreicht in einer oder mehreren Dosen täglich, um zu den gewünschten Ergebnissen zu kommen. Für die wirksameren erfindungsgemässen Verbindungen, z.B. 1-tert.-Butyl-3-(2,5-dihydro-5-oxo-3-furyl)harnstoff liegt die tägliche Dosierung zwischen ungefähr 0,1 und 20 mg/kg, vorzugsweise 0,5 und 15 mg/kg und insbesondere zwischen 1,0 und 10 mg/kg.

Die antihypertonische Wirksamkeit der erfindungsgemäss erhältlichen Verbindungen ersieht man aus Tests, die an hypertensiven Ratten durchgeführt wurden und durch weitere Tests, die einen blutdrucksenkenden Effekt bei normotensiven Hunden zeigen.

In diesen Tests werden Ratten hypertensiv gemacht durch wiederholte Injektionen von Desoxycorticosteronacetat (DOCA) und durch Verabreichung einer physiologischen Kochsalzlösung, die von diesen Ratten getrunken wird, im wesentlichen nach der von Stanton und White in Arch. Intern. Pharmacodyn., 154, 351 (1965) beschriebenen Weise. Jede Verbindung wird genau dosiert einer Gruppe von acht hypertensiven Ratten oral verabreicht. Die Verbindung wird in einem wässrigen Polyvinylalkohol/Gummi arabicum-Träger hergestellt und mit 5,0 ml/kg Körpergewicht verabreicht. 16 hypertensive Ratten erhalten den flüssigen Träger in der gleichen Weise und dienen als Kontrolle. In verschiedenen Zeitintervallen nach der Behandlung, im allgemeinen 90 Minuten, wird der systolische Blutdruck jeder Ratte bestimmt nach einer Modifikation der Mikrophon-Manometer-Technik, die beschrieben wird in Friedman, M. und Freed, S.C., Proc. Soc. Exp. Biol. und Med., 70, 670 (1959). Bestimmt wird jene Dosis der Verbindung, die eine Senkung des Blutdrucks um 30 mm Hg hervorruft, verglichen mit dem

mittleren systolischen Blutdruck der Kontrolltiere (ED_{30}). Beispielsweise wird ein ED_{30} von 2,5 mg/kg oral mit 1-tert.-Butyl-3-(2,5-dihydro-5-oxo-3-furyl)harnstoff erhalten. ED_{30} von 4,2, 4,9, 2,0 und 2,5 werden mit 1-(1-Methylcyclopentyl)-3-(2,5-dihydro-5-oxo-3-furyl)harnstoff, 1-(1,1-Dimethylpropargyl)-3-(2,5-dihydro-4-oxo-3-furyl)harnstoff und 1-tert.-Amyl-3-(2,5-dihydro-5-oxo-3-furyl)harnstoff und 1-(1,1-Dimethylbutyl)-3-(2,5-dihydro-5-oxo-3-furyl)harnstoff erhalten.

Bei den Hundeversuchen werden diese Verbindungen intravenös (i.v.) an 8 anästhesierte normotensive Hunde nach einem kumulativen Dosisfahrplan verabreicht. Der Arterienblutdruck wird direkt durch eine Arterienkanüle und einen Polygraph festgehalten, wonach bestimmt wird, dass die Verbindungen einen statistisch bedeutsamen Blutdruck erniedrigenden Effekt zeigen im Vergleich zu dem vordosierten Kontrollwert und der Wirkung des Trägers bei den Vergleichstieren.

Die erfindungsgemäss hergestellten Verbindungen können in wertvollen pharmazeutischen Präparaten in solchen Dosierungsformen eingesetzt werden, wie Tabletten, Kapseln, Pulverbrüchen, flüssigen Lösungen, Suspensionen oder Elixieren für orale Verabreichung, Flüssigkeiten für parenteralen Einsatz und in gewissen Suspensionen, ebenfalls für parenterale Verwendung. In derartigen Präparaten wird der

Wirkstoff im allgemeinen in einer Menge von mindestens 0,5 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht des Präparates und nicht mehr als 95 Gew.-% vorliegen.

Neben dem erfindungsgemäss hergestellten Wirkstoff kann das antihypertonische Mittel einen festen oder flüssigen nichttoxischen pharmazeutischen Träger für den Wirkstoff enthalten.

Der pharmazeutische Träger kann eine sterile Flüssigkeit, wie Wasser sein oder ein geeignetes Öl, einschliesslich Erdöl, tierisches oder pflanzliches Öl synthetischen Ursprungs, beispielsweise Erdnussöl, Sojabohnenöl, Mineralöl, Sesamöl und dergleichen. Im allgemeinen sind Wasser, Salzlösungen, wässrige Dextrose (Glucose) und damit verwandte Zuckerlösungen und Glycole, wie Propylenglycol oder Polyäthylenglycole bevorzugte flüssige Träger, insbesondere für Injektionslösungen. Sterile injizierbare Lösungen enthalten im allgemeinen von ungefähr 0,5 bis ungefähr 25 % und vorzugsweise ungefähr 1 bis ungefähr 10 Gew.-% Wirkstoff.

Die orale Verabreichung kann in einer geeigneten Suspension oder in einem Sirup, in dem der Wirkstoff üblicherweise ungefähr 0,7 bis 10 %, vorzugsweise ungefähr 1 bis 5 Gew.-% ausmachen wird, erfolgen. Der pharmazeutische Träger in diesem Präparat kann ein flüssiger Träger sein, wie aromatisiertes Wasser, ein Sirup oder ein pharmazeutischer Schleim.