

Arch. Pharm. (Weinheim) 317, 425-430 (1984)

H₂-Antihistaminika, 18. Mitt.¹⁾

5,6-Alkylsubstituierte 4-Pyrimidinone mit H₂-antihistaminischer Wirkung

Jan-Peter Spengler** und Walter Schunack*

Institut für Pharmazie der Johannes Gutenberg-Universität, Saarstraße 21, 6500 Mainz 1
Eingegangen am 28. Februar 1983

5,6-Alkylsubstituierte 2-{2-[(5-Methyl-4-imidazolyl)-methylthio]-ethylamino}-4-pyrimidinone wurden dargestellt und auf ihre H₂-antihistaminische Wirksamkeit untersucht.

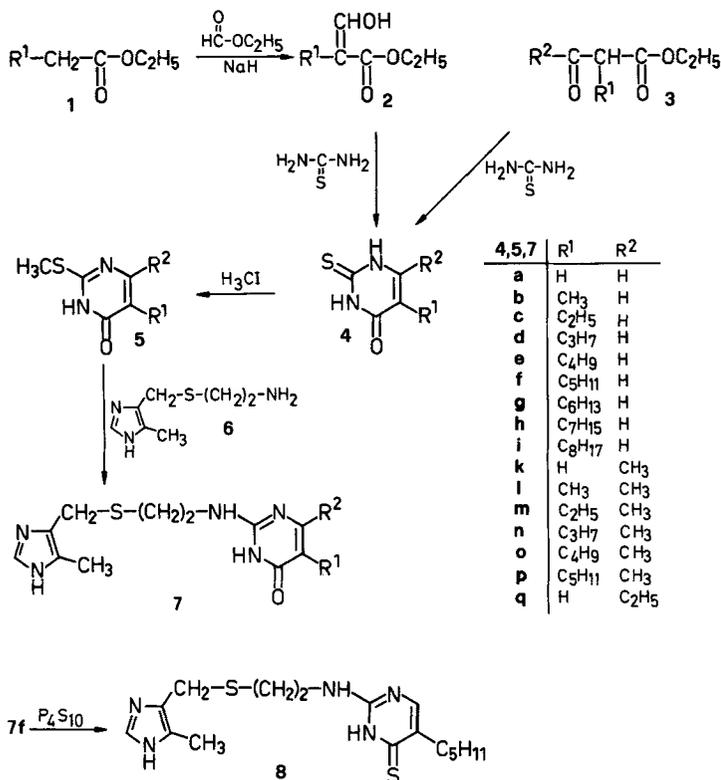
H₂-Antihistaminics, XVIII: 5,6-Alkyl-4-pyrimidones with H₂-Antihistaminic Activity

5,6-Alkyl-2-{2-[(5-methyl-4-imidazolyl)methylthio]ethylamino}-4-pyrimidones were prepared and tested for their H₂-antihistaminic activities.

In früheren Untersuchungen²⁾ über zyklische Guanidine mit H₂-antihistaminischer Wirkung konnten wir bei 4-Pyrimidinonen des Typs **7** H₂-antagonistische Wirksamkeit feststellen, wobei sich eine Alkyl-Substitution an C-5 und C-6 des 4-Pyrimidinons als vielversprechend erwies. In der vorliegenden Arbeit sollte der Einfluß dieses Substitutionsmusters auf die H₂-antagonistische Aktivität näher untersucht werden. Insbesondere interessierte die Frage, in wieweit sich die Einführung lipophiler Substituenten affinitäts erhöhend auswirkt und wie sich die beiden Positionen hinsichtlich ihrer Beeinflussung der H₂-antagonistischen Aktivität unterscheiden.

Die Darstellung von **2a-i** erfolgt allgemein aus Carbonsäureestern **1**, die mit Ameisensäureethylester im Sinne einer Esterkondensation umgesetzt werden. Als Kondensationsmittel ist Natriumhydrid elementarem Natrium aufgrund verminderter Bildung von Nebenprodukten überlegen. Rohes **2** wird durch Phasenwechsel gereinigt, wodurch die Isolierung des aus **2** darstellbaren **4** erleichtert wird. Die 2-Thioxo-4-pyrimidinone **4** können aus **2** oder **3** durch Erhitzen mit äquimolaren Mengen Thioharnstoff und Natriumethylat in Ethanol in guter Ausbeute erhalten werden. Methylierung mit Methyljodid in methanolischer Kalilauge ergibt die 2-Methylmercapto-4-pyrimidinone **5**. Der beschriebene Weg ist der Zyklisierung von **2** bzw. **3** mit S-Methyl-isothioharnstoff³⁾ aufgrund höherer Ausbeuten vorzuziehen. Zugleich wird die Bildung übelriechender Nebenprodukte vermieden. Die Syntheseendprodukte **7** sind aus **5** durch Umsetzung mit **6**⁴⁾ in guter Ausbeute darstellbar.

Das Pyrimidinthion **8** ist aus **7f** durch Umsetzung mit Phosphor(V)-sulfid darstellbar. Die Menge gebildeter Nebenprodukte wird mit steigender Reaktionsdauer stark erhöht, so daß die angegebene Reaktionszeit eingehalten werden sollte. Anhaftende Verunreinigungen lassen sich durch Kristallisation von **8** · 2HCl aus Methanol nur schwer entfernen.



Pharmakologie

Die H₂-antagonistische Aktivität der dargestellten Substanzen **7a–q** und **8** wurde am isolierten, spontan schlagenden Vorhof des Meerschweinchens nach der in ⁵⁾ im Detail angegebenen Methode im Vergleich zu Metiamid bestimmt.

Tab. 1 zeigt eine starke Abhängigkeit der H₂-antagonistischen Aktivität von der Länge des Alkyl-Restes an C-5 des 4-Pyrimidinonsystems von **7a–i**. Mit steigender Länge des Alkylsubstituenten nimmt die Aktivität zu und erreicht für **7e** (R¹ = C₄H₉) ein Maximum mit fast 10facher Metiamid-Aktivität. Wird die optimale Kettenlänge überschritten, nimmt die Wirkung langsam wieder ab. Eine mögliche Erklärung für dieses Verhalten könnte in der mit steigender Länge des Alkyl-Restes ansteigenden Lipophilie der Verbindungen zu suchen sein. Dies ließe auf einen lipophilie-abhängigen Transport durch lipophile Barrieren oder auf eine spezifische Interaktion des 5-Substituenten mit hydrophoben Bereichen des H₂-Rezeptorareals schließen. Ähnliche Abhängigkeiten einer pharmakologischen Wirkung von der Lipophilie wurden an zahlreichen anderen Stoffklassen beobachtet⁷⁾.

Bei zusätzlicher 6-Methylsubstitution nimmt die Aktivität mit steigender Homologie des 5-Alkylrestes ebenfalls zu, jedoch besitzen **7o** (R¹ = C₄H₉) oder **7p** (R¹ = C₅H₁₁) keine den 5-monosubstituierten Analogen vergleichbare Wirkungsstärke. Das 6-ethylsubstitu-

Tab. 1: Parameter der am Meerschweinchenvorhof untersuchten Verbindungen

Substanz	pA ₂ ± s	Rel. Akt. (%)	n	Substanz	pA ₂ ± s	Rel. Akt. (%)	n
7a	5,31 ²⁾	11	—	7k	4,68 ²⁾	3	—
7b	5,60 ²⁾	22	—	7l	5,71 ± 0,22	29	4
7c	5,67 ± 0,13	26	4	7m	5,76 ± 0,29	32	5
7d	6,25 ± 0,27	100	7	7n	5,93 ± 0,22	48	7
7e	7,24 ± 0,15	977	7	7o	6,20 ± 0,33	89	6
7f	7,17 ± 0,17	832	7	7p	6,70 ± 0,04	282	6
7g	6,81 ± 0,15	363	6	7q	4,71 ²⁾	3	—
7h	6,09 ± 0,33	69	6	8	6,32 ± 0,21	117	5
7i	5,45 ± 0,39	16	2				

pA₂ vgl. ⁶⁾; s = Standardabweichung; Rel. Akt. (%) = relative H₂-antagonistische Aktivität, bez. auf Metamid = 100 %; n = Anzahl der Untersuchungen.

ierte **7q** ist nur 12 % so wirksam wie das isomere 5-ethylsubstituierte **7c**. 6-Alkyl-Substituenten induzieren offensichtlich eine sterische Hinderung, wodurch die Aktivität vermindert wird. Damit werden frühere Vermutungen²⁾ bestätigt.

Wir danken dem Fonds der Chemischen Industrie für die Förderung der vorliegenden Arbeit durch Gewährung einer Forschungsbeihilfe.

Experimenteller Teil

Schmp. (unkorr.): Schmp.-Bestimmungsapparat nach Dr. Tottoli. *Elementaranalysen*: Mikroanalytisches Laboratorium der Johannes Gutenberg-Universität Mainz.

Allgemeine Vorschrift zur Darstellung der 2-Formylcarbonsäureester **2**

0,3 mol **1** werden mit 0,45 mol Ameisensäureethylester gemischt und innerhalb 1 h zu einer Suspension von 0,33 mol Natriumhydrid in 250 ml absol. Ether bei 0° getropft. Nach Erwärmen auf Raumtemp. wird 24 h gerührt, mit 100 ml Wasser geschüttelt und die etherische Phase verworfen. Die wäßrige Phase wird 3 mal mit je 100 ml Ether extrahiert, mit konz. Salzsäure unter Kühlung neutralisiert, das abgeschiedene Öl gesammelt und die wäßrige Phase erneut 3 mal mit je 100 ml Ether extrahiert. Es werden Öl und Etherextrakte über Natriumsulfat getrocknet und die 2-Formylcarbonsäureester **2** nach Entfernung des Ethers i. Vak. als hellbraune Öle, die nicht weiter gereinigt werden, erhalten. Rohausbeuten: ca. 50 % d. Th.

Allgemeine Vorschrift zur Darstellung der 2-Thioxo-4-pyrimidinone **4**

In 200 ml absol. Ethanol werden 0,1 mol Natrium gelöst, 0,1 mol **2** oder **3** sowie danach 0,1 mol Thioharnstoff eingetragen und 7 h unter Rückfluß erhitzt. Anschließend wird der Ansatz i. Vak. zur Trockne eingedampft, mit 100 ml Wasser versetzt, 3 mal mit je 50 ml Ether ausgeschüttelt (die Etherphasen verworfen), mit konz. Salzsäure neutralisiert, die Fällung gesammelt und mit Ausnahme von **4f** umkristallisiert. **4d** vgl. ⁸⁾; **4p** vgl. ⁹⁾.

Allgemeine Vorschrift zur Darstellung der 2-Methylmercapto-4-pyrimidinone 5

0,04 mol **4** werden in 100 ml Methanol unter Zusatz von 4,5 g Kaliumhydroxid gelöst und bei Raumtemp. mit 5,7 g Methyljodid versetzt. Nach 10 min wird die Vollständigkeit der Reaktion dc überprüft (Kieselgel 60 F₂₅₄; Laufmittel: Methanol/Chloroform (2 + 8), Ammoniak-Atmosphäre; Sprühreagens: 10proz. Natronlauge, 10proz. Nitroprussid-Natrium, 10proz. Kaliumhexacyanoferrat(III), Wasser (1 + 1 + 1 + 3); **4**: blaue Färbung, **5**: keine Färbung).

Ist noch **4** nachweisbar, werden dem Reaktionsgemisch 0,5 g Methyljodid zugefügt, die Vollständigkeit der Umsetzung von **4** nach 10 min erneut dc überprüft und so fort. Ist kein **4** mehr nachweisbar, wird zur Trockne eingedampft, mit 100 ml Wasser aufgenommen und mit konz. Essigsäure neutralisiert. Die entstandene Fällung wird gesammelt und umkristallisiert. **5c** vgl. ⁸⁾; **5e** vgl. ¹⁰⁾; **5g** vgl. ¹¹⁾; **5n, o** vgl. ¹²⁾.

Substanz	Ausb. (% d. Th.)	Schmp. ^o (Krist. aus)	Summenformel (Mol.-Masse)	Analyse		Ber.: Gef.: N
				C	H	
4h	56	175 (Aceton)	C ₁₁ H ₁₈ N ₂ OS (226,3)	58,4 58,5	8,02 8,29	12,4 12,5
4i	60	174 (Ethanol/Wasser)	C ₁₂ H ₂₀ N ₂ OS (240,4)	60,0 59,8	8,39 8,41	11,7 11,6
5d	80	153 (Ethanol)	C ₈ H ₁₂ N ₂ OS (184,3)	52,2 51,9	6,56 6,68	15,2 15,3
5f	75	120 (Ethanol)	C ₁₀ H ₁₆ N ₂ OS (212,3)	56,6 56,8	7,60 7,34	13,2 13,3
5h	74	100 (Aceton)	C ₁₂ H ₂₀ N ₂ OS (240,4)	60,0 60,0	8,39 8,50	11,7 11,5
5i	60	116 (Aceton/Ether)	C ₁₃ H ₂₂ N ₂ OS (254,4)	61,4 61,3	8,72 8,83	11,0 11,0
5p	62	142 (Ethanol/Wasser)	C ₁₁ H ₁₈ N ₂ OS (226,3)	58,4 58,1	8,02 7,94	12,4 12,5

Allgemeine Vorschrift zur Darstellung der

2-{2-[(5-Methyl-4-imidazolyl)-methylthio]-ethylamino}-4-pyrimidinone 7

0,02 mol **6**⁴⁾ werden mit 0,02 mol des entsprechenden 2-Methylmercapto-4-pyrimidinons **5** bei 130° 8 h im Ölbad geschmolzen. Das gebildete Methylmercaptan wird i. Vak. entfernt. Nach Erkalten der Schmelze wird mit 50 ml Ethanol zum Sieden erhitzt und danach 12 h bei 0° stengelassen. Fällt das Reaktionsprodukt als Base kristallin an, wird es abfiltriert und umkristallisiert. Kristallisiert **7** aus der ethanolschen Lösung des Reaktionsansatzes nicht aus, wird durch Zugabe von 5 ml konz. Salzsäure das Dihydrochlorid gebildet und dieses kristallisiert. Zur Abtrennung von unumgesetztem **5** kann die ethanol. Lösung des Reaktionsansatzes nach Zugabe der Salzsäure i. Vak. zur Trockne eingedampft und der Rückstand in 50 ml kaltem Wasser aufgenommen werden, wonach restliches **5** abfiltrierbar ist. Das Filtrat wird eingedampft, der Rückstand kristallisiert.

2-{2-[(5-Methyl-4-imidazolyl)-methylthio]-ethylamino}-5-pentyl-4-pyrimidinthion **8**

4 g **7f** (Base) und 3 g Phosphor(V)-sulfid werden in 50 ml Pyridin 5 min zum Sieden erhitzt, die Lösung eingedampft, mit 50 ml Wasser versetzt und 30 min unter Rückfluß erhitzt. Die erkaltete Lösung wird 3 mal mit je 50 ml Ether extrahiert, die wäßrige Phase eingedampft, mit 5 ml konz. Salzsäure versetzt und i. Vak. zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird mehrfach aus Methanol kristallisiert. Ausb.: 18 % d. Th.; Schmp. von **8** · 2HCl: 255° (Methanol). C₁₆H₂₅N₅S₂ · 2HCl (424,5) Ber.: C 45,3 H 6,41 N 16,5; Gef.: C 44,9 H 6,38 N 16,2.

Substanz	Ausb. (% d. Th.)	Schmp. ^o (Krist. aus)	Summenformel (Mol.-Masse)	Analyse		Ber.: Gef.: N
				C	H	
7c	52	251 (Ethanol)	C ₁₃ H ₁₉ N ₅ OS · 2HCl (366,3)	42,6 42,8	5,78 5,89	19,1 19,3
7d	81	215 (Ethanol)	C ₁₄ H ₂₁ N ₅ OS · 2HCl (380,3)	44,2 44,2	6,10 5,95	18,4 18,7
7e	51	222 (Ethanol)	C ₁₅ H ₂₃ N ₅ OS · 2HCl (394,4)	45,7 45,4	6,39 6,21	17,8 17,5
7f	61	226 (Ethanol)	C ₁₆ H ₂₅ N ₅ OS · 2HCl (408,4)	47,1 46,9	6,66 6,65	17,2 17,3
7g	42	230 (Ethanol/ 2-Propanol)	C ₁₇ H ₂₇ N ₅ OS · 2HCl (422,4)	48,3 48,2	6,92 7,11	16,6 16,8
7h	70	236–237 (Ethanol/ 2-Propanol)	C ₁₈ H ₂₉ N ₅ OS · 2HCl (436,5)	49,5 49,5	7,16 7,20	16,1 15,8
7i	66	240 (1-Propanol)	C ₁₉ H ₃₁ N ₅ OS · 2HCl (450,5)	50,7 50,9	7,38 7,42	15,6 15,7
7l	50	248 (Ethanol) (Lit. ¹³): 235–237)	C ₁₃ H ₁₉ N ₅ OS · 2HCl (366,3)	42,6 42,7	5,78 5,72	19,1 19,1
7m	63	211 (1-Butanol) (Lit. ¹³): 203–207)	C ₁₄ H ₂₁ N ₅ OS · 2HCl (380,3)	44,2 44,6	6,10 6,42	18,4 18,6
7n	54	201 (2-Propanol)	C ₁₅ H ₂₃ N ₅ OS · 2HCl (394,4)	45,7 45,7	6,39 6,55	17,8 17,6
7o	51	195 (Ethanol/ 2-Propanol)	C ₁₆ H ₂₅ N ₅ OS (335,5)	57,3 57,3	7,51 7,62	20,9 21,1
7p	43	167–168 (Ethanol/ 2-Propanol)	C ₁₇ H ₂₇ N ₅ OS (349,5)	58,4 58,3	7,79 7,95	20,0 20,1

Literatur

** Ergebnisse der Dissertation J.-P. Spengler, Mainz 1982.

- 1 17. Mitt.: A. Borchers, S. Postius, I. Szelenyi und W. Schunack, *Arzneim. Forsch.*, im Druck.
- 2 J.-P. Spengler und W. Schunack, *Arch. Pharm. (Weinheim)* 316, 82 (1983).
- 3 H. L. Wheeler und H. F. Merriam, *Am. Chem. J.* 29, 478 (1903).
- 4 K. Wegner, E. Fritschi und W. Schunack, *Arch. Pharm. (Weinheim)* 311, 98 (1978).
- 5 W. Schunack, H. Engler und E. Fritschi, *Arzneim. Forsch.* 29, 545 (1979).
- 6 J. M. van Rossum, *Arch. Int. Pharmacodyn. Ther.* 143, 299 (1963).
- 7 H. Kubinyi, *J. Med. Chem.* 20, 625 (1977).
- 8 G. W. Anderson, I. F. Halverstedt, W. H. Miller und R. O. Roblin, *J. Am. Chem. Soc.* 67, 2197 (1945).
- 9 A. Jurand und J. Niwelinski, *Bull. Int. Acad. Pol. Sci. Lett. Cl. Med.* 1949, 87.
- 10 Glaxo Group Ltd., London (Erf. B. J. Price, J. W. Clitherow, J. Bradshaw, M. Martin-Smith, D. B. Judd and R. Hayes), D.O.S. 2 928 842 (14.2.1980); C. A. 93, 26 457z (1980).
- 11 Smith Kline & French Laboratories Ltd. (Erf. T. H. Brown und R. J. Iff), E.P. 0003 677 (22.8.1979); C. A. 92, 76 539c (1980).
- 12 E. L. Brady und R. M. Herbst, *J. Org. Chem.* 24, 922 (1959).
- 13 Smith Kline & French Laboratories Ltd. (Erf. G. J. Durant, J. C. Emmett und C. R. Ganellin), D.O.S. 2 421 548 (21.11.1974); C.A. 82, 73 036u (1975).

[PH 755]

Arch. Pharm. (Weinheim) 317, 430–434 (1984)

Wirkung neuer Iminiumverbindungen gegen ausgewählte Bakterien- und Pilzstämmen, 9. Mitt.¹⁾

Synthese von 1,2-Dimethyl- und 1-Butyl-3-(n-alkylthiomethyl)imidazoliumchloriden

Juliusz Pernak^{*)+}, Andrzej Skrzypczak⁺, Sławój Kucharski^{*)++} und Jerzy Krysiński⁺⁺

⁺ Institut der Chemischen Technologie der Technischen Universität, Poznań und ⁺⁺ Lehrstuhl für Pharmazeutische Technologie und Biopharmazie der Medizinischen Akademie Poznań, ul. Grundwaldzka 6, 60–780 Poznań, Polen
Eingegangen am 1. März 1983

Die Imidazolium-Verbindungen **1** und **2** wurden durch Reaktion von Chlormethyl-n-alkylsulfid mit 1,2-Dimethyl- und 1-Butylimidazol synthetisiert. Die biologische Aktivität der gewonnenen Verbindungen wurde gegenüber 13-Bakterien- und Pilzstämmen untersucht. Die höchste Wirksamkeit besitzen die Verbindungen mit Dodecyl- und Octylrest.

Activities of New Iminium Compounds on Selected Strains of Bacteria and Fungi, IX: Synthesis of 1,2-Dimethyl- and 1-Butyl-3-(n-alkylthiomethyl)imidazolium Chlorides

Syntheses of the imidazolium compounds **1** and **2** were performed by reaction of chloromethyl n-alkyl sulfide with 1,2-dimethyl- and 1-butylimidazole. Antimicrobial activities of the products were tested against 13 strains of bacteria and fungi. Compounds with a dodecyl or octyl chain showed the best antibacterial properties.