

- 8 G. Kedvessy, *Gyógyszertechnológia (Pharmazeutische Technologie)* 4. Aufl., Medicina Verlag, Budapest 1978.
- 9 I. Erös, A. Mayer und G. Nagy, *Acta Pharm. Hung.* 24, 221 (1978).
- 10 I. Erös und G. Kedvessy *Zentralbl. Pharm.* 109, 339 (1970).
- 11 I. Erös, *Pharmazie* 32, 709 (1977).
- 12 R. Hüttenrauch, *Pharmazie* 23, 400 (1968).
- 13 Gy. Mózes, E. Földes und Gy. Fényi, *Máfki Közl.* 7, 185 (1966).
- 14 F. Gstirner und E. Binde, *Sci. Pharm.* 34, 4 (1966).

[Ph 436]

Arch. Pharm. (Weinheim) 315, 346–353 (1982)

3-(4-Amidinophenyl)-brenztraubensäure analoge 5-Amidinobenzylbarbitursäuren

Klaus Rehse* und Wolf-Dieter Kapp**

Institut für Pharmazie der Freien Universität Berlin, Königin-Luise-Str. 2+4, 1000 Berlin 33
Eingegangen am 29. April 1981

Es wurden sechs Titelverbindungen synthetisiert und ihre Wirkung auf zahlreiche Blutgerinnungsparameter geprüft. In Konzentrationen bis zu $5 \cdot 10^{-4} \text{ mol} \cdot \text{l}^{-1}$ wurde keine Antithrombinwirkung beobachtet.

5-(Amidinobenzyl)barbituric Acids that are Analogous to 3-(4-Amidinophenyl)pyruvic Acid

Six title compounds have been synthesized and tested for antithrombin activity and their influence on other blood clotting parameters. In concentrations up to $5 \cdot 10^{-4} \text{ mol} \cdot \text{l}^{-1}$ no effect was observed.

3-(4-Amidinophenyl)-brenztraubensäure (APPA, **1**), ist ein Inhibitor von Serinproteinasen^{1,2)}. So wird Thrombin schon in einer Konzentration von 6,5 μM kompetitiv gehemmt. Hieraus ergeben sich Einsatzmöglichkeiten für die direkte Hemmung der Blutgerinnung. Hierbei ist besonders die orale Applikationsmöglichkeit von großem Interesse, da das ebenfalls direkt wirkende Heparin nur parenteral verabreicht werden kann. Die oralen Anticoagulantien vom 4-Hydroxycumarintyp hingegen zeigen wegen ihres indirekten Wirkungsmechanismus einen verspäteten Wirkungseintritt (Latenzzeit) und sind aus dem gleichen Grunde schwer steuerbar, was in der Therapie zu nicht geringen Problemen führt. APPA erfüllt prinzipiell die Anforderungen: Sie wirkt direkt und wird nach oraler Gabe resorbiert. Allerdings ist die Resorptionsquote recht gering^{2,3,4)}. Da außerdem die biologische Halbwertszeit nur 1 h beträgt, sind APPA-Analoga mit besseren pharmakokinetischen Eigenschaften von Interesse. Wir haben daher untersucht, ob die

** Teil der Dissertation W.D. Kapp, F.U. Berlin 1980.

Einführung eines Barbitursäurerestes in das APPA-Molekül wegen der bekanntermaßen guten Resorption dieser pharmakophoren Gruppe zu verbesserten Eigenschaften führt. Um hypnotische Effekte zu vermeiden, haben wir die 5-Position der Barbitursäure nur mono substituiert. Gleichzeitig sollte die Untersuchung zur Kenntnis über die Strukturvariabilität der APPA-Wirkung beitragen. Das Syntheschema der gewünschten Substanzen vom Typ 2 ist in Abb. 1 zusammengefaßt.

Die Barbitursäuren 3 wurden mit Cyanobenzaldehyden 4 zu den Benzylidenverbindungen 5 umgesetzt. Durch Hydrierung über Pd/C erhielten wir die Benzylverbindungen 6 aus denen durch Pinner-Synthese⁵⁾ die gewünschten APPA-Analoga erhalten wurden. Die Struktur der erhaltenen Zwischen- und Endprodukte wurde jeweils IR-, NMR- und massenspektroskopisch gesichert. Für die Benzylidenverbindungen vom Typ 5 ist im NMR-Spektrum die Lage des Methinprotons zwischen 8.35 ppm (5a, b, c) und 8.49 ppm (5f) besonders charakteristisch. Die Hydrierung zu 6 wird am besten massenspektroskopisch verfolgt, da alle Verbindungen dieses Typs intensive Molekülionen (100–65 %) ergeben. Die Endprodukte 2 lassen sich wiederum am besten NMR-spektroskopisch charakterisieren, wobei für die Amidinprotonen stets zwei Signale zwischen 9, 13 (2e) und 9,36 (2b) bzw. 8,67 (2f) und 8,98 ppm (2c) beobachtet werden, die jeweils um etwa 0,5 ppm in ihrer chemischen Verschiebung differieren.

Zur Prüfung auf thrombininhibitorische Eigenschaften wurde für 2a–f in vitro die Thrombinzeit bestimmt, wobei die Substanzen in einer Endkonzentration von $5 \cdot 10^{-4}$ mol eingesetzt wurden.

Während APPA ($8 \cdot 10^{-5}$ mol) die Thrombinzeit von 18 sec. auf 85–97 sec. verlängerte, war für 2a–f keine signifikante Abweichung von den Kontrollwerten festzustellen. Auch andere Gerinnungsparameter wie Quick-Zeit (in vitro und ex vivo), PTT-Zeit, Fibrinolyse und Thrombocytenaggregation (jeweils in vitro) wurden nicht beeinflusst.

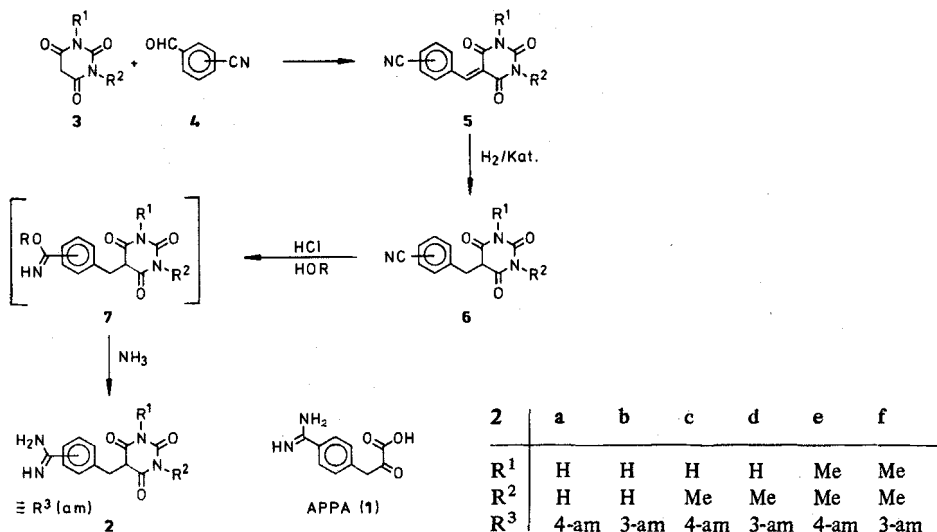


Abb. 1: Syntheschema von Amidinobenzylbarbitursäuren 2

Experimenteller Teil

a) Chemischer Teil

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung der Arylidenverbindungen vom Typ 5

10 mmol der entsprechenden Barbitursäure werden in 30–200 ml Wasser oder verd. Ethanol gelöst; die zum Sieden erhitzte Lösung wird mit 12 mmol des entsprechenden Benzyldehids versetzt und noch 1 h bei Siedetemp. am Rückflußkühler gerührt. Die Ausfällung der Arylidenverbindung erfolgt sofort oder nach 5–10 min; der Niederschlag wird mit heißem Wasser und wenig Ethanol gewaschen und aus Dioxan/EtOH umkristallisiert.

Die Verbindung 5 wurde bereits von Bednar⁶⁾ beschrieben.

5-(4-Cyanobenzyliden)-hexahydropyrimidin-2,4,6-trion (5a)

Aus 1.6 g 4-Cyanobenzaldehyd und 1.3 g Barbitursäure in 150 ml H₂O. Hellgelbe Kristalle (Dioxan), Schmp. 320°, Ausb.: 86 % d. Th. – C₁₂H₇N₃O₃ (241.2) Ber. C 59,8 N 2,93 N 17,4 Gef. C 59,5 H 3,17 N 17,5. – IR (KBr): 3220, 3070, 2845, 2235, 1740, 1690, 1680, 1590, 1580, 1550, 1505, 1440, 1425, 1410, 1340, 1315, 1295, 1220, 1205, 1120, 1080, 1030, 990, 970, 880, 850, 800, 630 cm⁻¹. – ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm): = 11.50 (bs*, 1H, NH, austauschbar), 11.34 (bs, 1H, NH, austauschbar), 8.35 (s, 1H, =CH-Ar), 8.08 (AA', d, 2H, J = 8.4 Hz, H-3', H-5', aromat.), 7.90 (BB', d, 2H, J = 8.4 Hz, H-2', H-6' aromat.). – MS (80 eV): m/z = 241 (55 %, M.⁺), 240 (100), 215 (3), 197 (50), 170 (5), 154 (8), 153 (5), 143 (6), 142 (6), 127 (15), 115 (7), 114 (7), 100 (7), 76 (5).

5-(3-Cyanobenzyliden)-hexahydropyrimidin-2,4,6-trion (5b)

Aus 1.6 g 3-Cyanobenzaldehyd und 1.3 g Barbitursäure in 50 ml H₂O. Hellgelbe Kristalle (Dioxan), Schmp. 292–294°, Ausb. 78 % d. Th. – C₁₂H₇N₃O₃ (241.2) Ber. C 59,8 H 2,93 N 17,4 Gef. C 59,7 H 3,11 N 17,7. – IR (KBr): 3210, 3090, 3010, 2810, 2240, 1740, 1710, 1680, 1545, 1420, 1370, 1305, 1230, 1200, 950, 895, 800, 780, 745, 670 cm⁻¹. – ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 12.50 (bs, 1H, NH, austauschbar), 12.40 (bs, 1H, NH, austauschbar), 8.45 (m, 1H, H-2', aromat.), 8.35 (s, 1H, =CH-Ar), 8.25 (dt, 1H, J = 8 Hz, J = 1 Hz, H-4', aromat.), 8.03 (dd, 1H, J = 8 Hz, J = 1 Hz, H-6', aromat.), 7.75 (dd, 1H, J = 8 Hz, J = 8 Hz, H-5', aromat.). – MS (70 eV): m/z = 241 (81 %, M.⁺), 240 (100), 215 (5), 197 (55), 170 (12), 154 (20), 153 (15), 143 (14), 142 (15), 127 (40), 115 (10), 114 (9), 100 (12).

5-(4-Cyanobenzyliden)-N-methyl-hexahydropyrimidin-2,4,6-trion (5c)

Aus 1.6 g 4-Cyanobenzyldehyd und 1.4 g N-Methylbarbitursäure in 150 ml H₂O. Hellgelbe Kristalle (Dioxan/EtOH), Schmp. 262–264° (Zers.), Ausb.: 90 % d. Th. – C₁₃H₉N₃O₃ (255,2) Ber. C 61,2 H 3,55 N 16,5 Gef. C 61,1 H 3,21 N 16,4. – IR (KBr): 3230, 3105, 2235, 1740, 1690, 1650, 1590, 1570, 1450, 1440, 1380, 1340, 1310, 1285, 1200, 1175, 1130, 1025, 840, 785 cm⁻¹. – ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 12.65 und 12.50 (bs, 1H, NH, austauschbar), 8.35 (s, 1H, =CH-Ar), 8.05 (AA', d, 2H, J = 8 Hz, H-3', H-5', aromat.), 7.83 (BB', d, 2H, J = 8 Hz, H-2', H-6', aromat.), 3.19 und 3.10 (s, 3H, N-CH₃). – MS (70 eV): m/z = 255 (88 %, M.⁺), 254 (100), 229 (5), 211 (15), 197 (16), 170 (3), 154 (12), 153 (5), 143 (7), 142 (9), 127 (35), 114 (6), 100 (15), 76 (10).

5-(3-Cyanobenzyliden)-N-methyl-hexahydropyrimidin-2,4,6-trion (5d)

Aus 1.6 g 3-Cyanobenzaldehyd und 1.4 g N-Methylbarbitursäure in 200 ml Ethanol. Hellgelbe Kristalle (Dioxan/EtOH), Schmp. 213–215°, Ausb.: 65 % d. Th. – C₁₃H₉N₃O₃ (255,2) Ber. C 61,2 H

3.55 N 15.5 Gef. C 60.7 H 3.37 N 16.0. – IR(KBr): 3200, 3075, 2230, 1740, 1715, 1685, 1605, 1455, 1415, 1370, 1325, 1190, 1175, 1140, 1025, 900, 800, 785, 755, 680 cm^{-1} . – $^1\text{H-NMR}$ ($[\text{D}_8]\text{Dioxan}$): δ (ppm) = 10.30 und 10.28 (bs, 1H, NH, austauschbar), 8.40 (m, 1H, H-2', arom.), 8.36 (s, 1H, =CH-Ar), 8.29 (dt, 1H, J = 7 Hz, J = 1 Hz, H-4', arom.), 7.82 (dd, 1H, J = 7 Hz, J = 1 Hz, H-6', arom.), 7.58 (dd, 1H, J = 7 Hz, J = 1 Hz, H-5', arom.), 3.31 und 3.26 (s, 3H, N-CH₃). – MS (70 eV): m/z = 255 (80 %, M⁺), 254 (100), 229 (5), 211 (50), 197 (50), 184 (10), 170 (8), 155 (22), 154 (10), 153 (7), 143 (7), 142 (8), 141 (8), 127 (40), 115 (12), 100 (15), 91 (8), 76 (15), 75 (15).

5-(4-Cyanobenzyliden)-1,3-dimethyl-hexahydropyrimidin-2,4,6-trion (5e)

Aus 1.6 g 4-Cyanobenzyldehyd und 1.6 g 1,3-Dimethylbarbitursäure in 60 ml H₂O. – Hellgelbe Kristalle (Ethanol), Schmp. 180–182°, Ausb.: 86 % d. Th. – C₁₄H₁₁N₃O₃ (269.2) Ber. C 62.5 H 4.09 N 15.6 Gef. C 62.4 H 4.16 N 15.8. – IR(KBr): 3130, 2225, 1720, 1660, 1580, 1490, 1455, 1415, 1370, 1350, 1280, 1200, 1140, 1070, 840, 790, 745 cm^{-1} . – $^1\text{H-NMR}$ ($[\text{D}_8]\text{Dioxan}$): δ (ppm) = 8.42 (s, 1H, =CH-Ar), 8.02 (AA', d, 2H, J = 8.5 Hz, H-3', H-5', arom.), 7.76 (BB', d, 2H, J = 8.5 Hz, H-2', H-6', arom.), 3.33 (s, 3H, N-CH₃), 3.26 (s, 3H, N-CH₃). – MS (70 eV): m/z = 269 (65 %, M⁺), 268 (100), 243 (3), 211 (40), 184 (6), 157 (5), 156 (40), 154 (6), 153 (1), 141 (15), 129 (10), 127 (30), 116 (12), 101 (20), 100 (15), 89 (12), 76 (20).

5-(3-Cyanobenzyliden)-1,3-dimethyl-hexahydropyrimidin-2,4,6-trion (5f)

Aus 1.6 g 3-Cyanobenzyldehyd und 1.6 g 1,3-Dimethylbarbitursäure in 80 ml Ethanol. Hellgelbe Kristalle (Dioxan/EtOH), Schmp. 175°, Ausb.: 70 % d. Th. – C₁₄H₁₁N₃O₃ (269.2) Ber. C 62.5 H 4.09 N 15.6 Gef. C 62.3 H 4.17 N 15.8. – IR (KBr): 2955, 2920, 2230, 1725, 1680, 1670, 1590, 1440, 1415, 1370, 1260, 1230, 1145, 1080, 1045, 900, 785, 750, 670 cm^{-1} . – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃): δ (ppm) = 8.49 (s, 1H, =CH-Ar), 8.32 (m, 1H, H-2', arom.), 8.13 (dt, 1H, J = 8 Hz, J = 1.5 Hz, H-4', arom.), 7.82 (dt, 1H, J = 8 Hz, J = 1.5 Hz, H-6', arom.), 7.62 (dd, 1H, J = 8 Hz, J = 8 Hz, H-5', arom.), 3.44 (s, 3H, N-CH₃), 3.40 (s, 3H, N-CH₃). – MS (70 eV): m/z = 269 (90 %, M⁺), 268 (100), 243 (5), 241.

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung der Benzylverbindungen vom Typ 6

10 mmol der entsprechenden Verbindung vom Typ 5 werden in 50 ml Dioxan gelöst oder suspendiert und mit 0.3 g Pd/C (10 %) bei Normaldruck unter H₂ stark gerührt bis zum Verbrauch der theoretischen H₂-Menge. Die Lösung wird filtriert und eingeeengt; durch Zugabe von Wasser oder Ethanol wird ausgefällt oder zur Kristallisation gebracht.

5-(4-Cyanobenzyl)-hexahydropyrimidin-2,4,6-trion (6a)

Aus 2.5 g **5a**. Weiße Kristalle (Dioxan/EtOH), Schmp. 261°, Ausb.: 98 % d. Th. – C₁₂H₉N₃O₃ (243.2) Ber. C 59.3 H 3.37 N 17.3 Gef. C 59.1 H 3.53 N 17.1. – IR (KBr): 3240, 3095, 2850, 2240, 1730, 1710, 1690, 1610, 1510, 1440, 1410, 1360, 1340, 1320, 1220, 1060, 840, 795 cm^{-1} . – $^1\text{H-NMR}$ ($[\text{D}_8]\text{Dioxan}$): δ (ppm) = 10.18 (bs, 2H, NH, austauschbar), 7.64 (AA', d, 2H, J = 8 Hz, H-3', H-5', arom.), 7.34 (BB', d, 2H, J = 8 Hz, H-2', H-6', arom.), 3.70 (B, dd, 1H, J = 4.5 Hz, CO-CHR-CO, austauschbar), 3.40 (A₂, d, 2H, J = 4.5 Hz, Ar-CH₂-CHR₂). – MS (70 eV): m/z = 243 (65 %, M⁺), 240 (65 %, M⁺), 240 (5), 226 (3), 215 (15), 198 (4), 171 (60), 157 (15), 156 (25), 153 (17), 144 (15), 128 (25), 116 (100), 103 (15), 102 (15), 101 (17), 89 (22), 77 (12), 76 (13), 15 (12).

5-(3-Cyanobenzyl)-hexahydropyrimidin-2,4,6-trion (6b)

Aus 2.4 g **5b**. Weiße Kristalle (Ethanol), Schmp. 228°, Ausb.: 89 % d. Th. – C₁₂H₉N₃O₃ (243.2) Ber. C 59.3 H 3.37 N 17.3 Gef. C 58.9 H 3.62 N 17.0. – IR(KBr): 3220, 3110, 2980, 2900, 2235, 1730, 1710,

1670, 1630, 1590, 1515, 1480, 1430, 1380, 1360, 1300, 1205, 1105, 910, 875, 775, 690 cm^{-1} . – $^1\text{H-NMR}$ ($[\text{D}_8]\text{Dioxan}$): δ (ppm) = 10.15 (bs, 2H, NH, austauschbar), 7.75–7.43 (m, 4H, arom.), 3.81 (B, dd, 1H, $J = 4.2$ Hz, $J = 1$ Hz, CO-CHR-CO, austauschbar), 3.4 (A_2 , d, 2H, $J = 4.2$ Hz, Ar- CH_2 -CHR $_2$). – MS (70 eV): $m/z = 243$ (85 %, M^+), 226 (3), 215 (11), 172 (26), 171 (77), 157 (16), 156 (32), 153 (18), 144 (12), 129 (17), 128 (34), 117 (21), 116 (100), 113 (11), 103 (18), 102 (16), 101 (18), 89 (41), 77 (16), 76 (14), 75 (15), 70 (13), 63 (15), 55 (11), 51 (33).

5-(4-Cyanobenzyl)-N-methyl-hexahydropyrimidin-2,4,6-trion (6c)

Aus 2.5 g **5c**. Weiße Kristalle (Ethanol), Schmp. 161° , Ausb.: 77 % d. Th. – $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_3$ (257.2) Ber. C 60.7 H 4.31 N 16.3 Gef. C 60.7 H 4.38 N 16.5. – IR (KBr): 3190, 3075, 2955, 2875, 2840, 2225, 1740, 1700, 1675, 1600, 1490, 1460, 1425, 1390, 1365, 1330, 1270, 1185, 1100, 1040, 850, 830, 750, 710 cm^{-1} . – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 8.43 (bs, 1H, NH, austauschbar), 7.45 (AA' , d, 2H, $J = 7.5$ Hz, H-3'. arom.), 7.17 (BB' , d, 2H, $J = 7.5$ Hz, H-2', H-6', arom.), 3.81 (B, dd, 1 H, $J = 4$ Hz, $J = 1.5$ Hz, CO-CHR-CO, austauschbar), 3.56 (A_2 , d, 2H, $J = 4$ Hz, Ar- CH_2 -CHR $_2$), 3.20 (s, 3H, N- CH_3). – MS (70 eV): $m/z = 257$ (100 %, M^+), 240 (2), 229 (33), 214 (5), 200 (6), 185 (35), 172 (10), 171 (50), 157 (20), 156 (25), 144 (8), 129 (38), 128 (44), 127 (32), 117 (21), 116 (83), 113 (20), 103 (19), 102 (20), 101 (20), 89 (45), 77 (12), 76 (12), 75 (13), 63 (15), 51 (18).

5-(3-Cyanobenzyl)-N-methyl-hexahydropyrimidin-2,4,6-trion (6d)

Aus 2.5 g **5d**. Weiße Kristalle ($\text{EtOH}/\text{H}_2\text{O}$), Schmp. 128° , Ausb.: 74 % d. Th. – $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_3$ (257.2), Ber. C 60.7 H 4.31 N 16.3 Gef. C 60.6 H 4.08 N 16.1. – IR (KBr): 3250, 3120, 2845, 2225, 1745, 1720, 1670, 1600, 1580, 1480, 1440, 1370, 1345, 1305, 1280, 1175, 1110, 1030, 790, 785, 750, 680 cm^{-1} . – $^1\text{H-NMR}$ ($[\text{D}_8]\text{Dioxan}$): δ (ppm) = 10.55 (bs, 1H, NH, austauschbar), 7.60–7.45 (m, 4H, arom.), 3.81 (B, dd, 1H, $J = 5$ Hz, CO-CHR-CO, austauschbar), 3.38 (A_2 , d, 2H, $J = 5$ Hz, Ar- CH_2 -CHR $_2$), 3.10 (s, 3H, N- CH_3). – MS (70 eV): $m/z = 257$ (100 %, M^+), 240 (2), 229 (11), 185 (15), 172 (14), 171 (55), 157 (18), 156 (30), 144 (4), 129 (18), 128 (25), 127 (15), 117 (12), 116 (75), 113 (17), 103 (13), 102 (13), 101 (15), 89 (33), 77 (8), 75 (10), 63 (10), 55 (11), 51 (11).

5-(4-Cyanobenzyl)-1,3-dimethyl-hexahydropyrimidin-2,4,6-trion (6e)

Aus 2.7 g **5e**. Weiße Kristalle (Ethanol), Schmp. 114 – 116° , Ausb.: 81 %, d. Th. – $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_3$ (271.2) Ber. C 62.0 H 4.83 N 15.5 Gef. C 61.8 H 4.85 N 15.6. – IR (KBr): 2850, 2225, 1730, 1680, 1600, 1500, 1440, 1410, 1370, 1275, 1265, 1245, 1070, 1035, 815, 750 cm^{-1} . – $^1\text{H-NMR}$ ($[\text{D}_8]\text{Dioxan}$): δ (ppm) = 7.61 (AA' , d, 2H, $J = 8$ Hz, H-3', H-5', arom.), 7.28 (BB' , d, 2H, $J = 8$ Hz, H-2', H-6', arom.), 3.89 (B, dd, 1H, $J = 5$ Hz, CO-CHR-CO, austauschbar), 3.43 (A_2 , d, 2H, $J = 5$ Hz, Ar- CH_2 -CHR $_2$), 3.12 (s, 6H, N- CH_3). – MS (70 eV): $m/z = 271$ (85 %, M^+), 254 (5), 243 (6), 242 (15), 226 (1), 214 (6), 186 (8), 185 (55), 169 (12), 158 (9), 157 (40), 156 (44), 141 (14), 129 (22), 128 (38), 127 (34), 117 (11), 116 (100), 103 (13), 102 (15), 101 (19), 90 (9), 89 (45), 84 (11), 77 (11), 76 (8), 75 (10), 69 (14), 63 (15), 56 (17), 55 (13), 51 (12).

5-(3-Cyanobenzyl)-1,3-dimethyl-hexahydropyrimidin-2,4,6-trion (6f)

Aus 2.7 g **5f**. Weiße Kristalle ($\text{EtOH}/\text{H}_2\text{O}$), Schmp. 125° , Ausb.: 85 % d. Th. – $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_3$ (271.2), Ber. C 62.0 H 4.83 N 15.5 Gef. C 61.7 H 4.97 N 15.2. – IR (KBr): 2945, 2850, 2230, 1740, 1690, 1670, 1600, 1580, 1510, 1485, 1460, 1430, 1385, 1310, 1290, 1160, 1100, 1030, 910, 810, 755, 715, 700 cm^{-1} . – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 7.58–7.34 (m, 4H, arom.), 3.80 (B, dd, 1H, $J = 5$ Hz, CO-CHR-CO, austauschbar), 3.52 (A_2 , d, 2H, $J = 5$ Hz, Ar- CH_2 -CHR $_2$), 3.22 (s, 6H, N- CH_3). – MS (70 eV): $m/z = 271$ (100 %, M^+), 254 (6), 243 (5), 242 (11), 214 (6), 186 (10), 185 (48), 169 (16), 158 (10), 157 (32), 156 (40), 141 (16), 129 (20), 128 (31), 127 (30), 117 (12), 116 (81), 103 (10), 102 (13), 101 (15), 89 (38), 77 (10), 76 (6), 74 (8), 69 (11), 58 (18), 56 (14), 55 (14), 51 (11).

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung der Amidine vom Typ 2

10 mmol des entsprechenden Nitrils vom Typ 6 werden in der erforderlichen Menge wasserfreiem Dioxan (50–150 ml) bei 5° gelöst; nach Zusatz von 10 ml absol. Methanol wird unter Eiskühlung trockenes HCl bis zur Sättigung eingeleitet. Der Imidoester 7 kristallisiert nach 1–24 h aus. Der so erhaltene Niederschlag wird in wasserfreiem MeOH gelöst und tropfenweise mit gesättigter methanol. NH_3 -Lösung versetzt, bis deutlich NH_3 -Geruch wahrgenommen wird. Dann wird noch ca. 1 h auf 60° erhitzt und dabei öfter der pH-Wert überprüft (pH 8–11). Der aus diesem Reaktionsgemisch erhaltene Niederschlag wird aus H_2O oder 1proz. HCl umkristallisiert.

2,4,6-Trioxo-hexahydropyrimidin-5-yl-4-methyl-benzamidin (2a)

Aus 2.4 g **6a** in 150 ml Dioxan. Weiße Nadeln (H_2O), Schmp. 308–310°, Ausb.: 65 % d. Th. – $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_3$ (260.3) Ber. C 55.4 H 4.65 N 21.5 Gef. C 54.8 H 4.51 N 21.0. – IR (KBr): 3415, 3260, 1720, 1680, 1665, 1635, 1600, 1470, 1450, 1390, 1340, 1325, 1300, 1280, 1165, 1055, 885, 855, 800, 765, 750, 705, 670 cm^{-1} . – $^1\text{H-NMR}$ ($[\text{D}_6]$ DMSO): δ (ppm) = 11.25 (bs, 2H, NH, austauschbar), 9.34 (bs, 2H, Amidin, austauschbar), 8.84 (bs, 2H, Amidin, austauschbar), 7.79 (AA', d, 2H, J = 8 Hz, H-3', H-5', arom.), 7.31 (BB', d, 2H, J = 8 Hz, H-2', H-6', arom.), 3.72 (bs, 1H, CO-CHR-CO, austauschbar), 3.27 (bs, 2H, Ar- CH_2 -CHR₂). – MS (80 eV): m/z = 260 (4 %, M⁺), 257 (4), 244 (30), 243 (100), 226 (7), 215 (95), 214 (13), 198 (24), 187 (15), 172 (50), 171 (95), 157 (60), 156 (85), 153 (65), 144 (13), 129 (40), 128 (68), 117 (70), 116 (95), 103 (42), 102 (40), 101 (42), 89 (70), 77 (35), 76 (32), 75 (34), 70 (28), 63 (35), 51 (60), 45 (65).

2,4,6-Trioxo-hexahydropyrimidin-5-yl-3-methyl-benzamidin (2b)

Aus 2.4 g **6b** in 100 ml Dioxan. Weiße Nadeln (H_2O), Schmp. 281°, Ausb.: 58 % d. Th. – $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_3$ (260.3) Ber. C 55.4 H 4.65 N 21.5 Gef. C 54.7 H 4.47 N 20.9. – IR (KBr): 3370, 3275, 3090, 1720, 1685, 1670, 1620, 1600, 1500, 1490, 1465, 1380, 1305, 1280, 1095, 815, 800, 750, 710, 680, 615 cm^{-1} . – $^1\text{H-NMR}$ ($[\text{D}_6]$ DMSO/ CF_3COOD): δ (ppm) = 11.18 (bs, 2H, NH, austauschbar), 9.36 (bs, 2H, Amidin, austauschbar), 8.93 (bs, 2H, Amidin, austauschbar), 7.70–7.43 (m, 4H, arom.), 3.66 (bs, 1H, CO-CHR-CO, austauschbar), 3.39 (bs, 2H, Ar- CH_2 -CHR₂). – MS (80 eV): m/z = 260 (0.5 %, M⁺), 244 (15), 243 (100), 215 (13), 198 (2), 172 (26), 171 (85), 157 (20), 156 (37), 155 (13), 153 (19), 144 (13), 129 (17), 128 (33), 117 (23), 116 (97), 113 (11), 103 (20), 102 (16), 101 (177), 89 (43), 77 (14), 76 (11), 75 (12), 70 (12), 63 (16), 55 (12).

(1-Methyl-2,4,6-trioxo-hexahydropyrimidin-5-yl)-4-methyl-benzamidin (2c)

Aus 2.6 g **6c** in 100 ml Dioxan. Weiße Nadeln (H_2O), Schmp. 285°, Ausb.: 52 % d. Th. – $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_3$ (274.3). – IR (KBr): 3340, 3210, 3040, 1700, 1680, 1675, 1620, 1595, 1550, 1490, 1450, 1370, 1340, 1310, 1250, 1210, 1140, 1110, 1010, 890, 815, 785, 730, 695 cm^{-1} . – $^1\text{H-NMR}$ ($[\text{D}_6]$ DMSO/ CF_3COOD): δ (ppm) = 11.35 (bs, 1H, NH, austauschbar), 9.20 (bs, 2H, Amidin, austauschbar), 8.98 (bs, 2H, Amidin, austauschbar), 7.72 (AA', d, 2H, J = 8 Hz, H-3', H-5', arom.), 7.37 (BB', d, 2H, J = 8 Hz, H-2', H-6', arom.), 3.65 (bs, 1H, CO-CHR-CO, austauschbar), 3.50 (bs, 2H, Ar- CH_2 -CHR₂), 3.06 (s, 3H, N-CH₃). – MS (70 eV): m/z = 274 (77 %, M⁺), 258 (28), 257 (92), 246 (10), 229 (20), 185 (20), 171 (38), 157 (20), 156 (37), 153 (20), 144 (5), 142 (7), 134 (13), 133 (22), 129 (17), 128 (28), 127 (16), 120 (15), 117 (22), 116 (100), 113 (13), 106 (30), 103 (15), 102 (13), 101 (13), 91 (15), 90 (15), 89 (28), 77 (15).

(1-Methyl-2,4,6-trioxo-hexahydropyrimidin-5-yl)-3-methyl-benzamidin (2d)

Aus 2.6 g **6d** in 100 ml Dioxan. Weiße Nadeln (H_2O), Schmp. 320–323°, Ausb.: 73 % d. Th. – $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_3$ (274.3), Ber. C 56.9 H 5.14 N 20.4 Gef. C 56.7 H 5.04 N 20.3. – IR (KBr): 3360, 3170,

1720, 1690, 1670, 1620, 1570, 1450, 1370, 1355, 1310, 1250, 1210, 1145, 1085, 1020, 925, 905, 855, 790, 755, 715, 665 cm^{-1} . – $^1\text{H-NMR}$ ($[\text{D}_6]$ DMSO/ CF_3COOD): δ (ppm) = 11.33 (bs, 1H, NH, austauschbar), 9.26 (bs, 2H, Amidin, austauschbar), 8.93 (bs, 2H, Amidin, austauschbar), 7.76–7.40 (m, 4H, arom.), 3.70 (bs, 1H, CO-CHR-CO, austauschbar), 3.40 (bs, 2H, Ar- CH_2 -CHR $_2$), 3.06 (s, 3H, N-CH $_3$). – MS (70 eV): m/z = 274 (70 %, M $^+$), 258 (20), 257 (100), 254 (9), 246 (10), 245 (9), 229 (22), 185 (25), 174 (15), 172 (20), 171 (60), 157 (27), 156 (50), 153 (10), 146 (10), 145 (10), 144 (10), 143 (10), 134 (22), 129 (30), 128 (40), 127 (27), 120 (37), 117 (19), 116 (85), 113 (15), 103 (24), 102 (22), 101 (20), 90 (15), 89 (35), 77 (20), 76 (18), 75 (18).

(1,3-Dimethyl-2,4,6-trioxo-hexahydropyrimidin-5-yl)-4-methyl-benzamidin (2e)

Aus 2.7 g **6e** in 75 ml Dioxan. Weiße Nadeln (1proz. HCl), Schmp. 290°, Ausb.: 53 % d. Th. – $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_3$ (288.3), Ber. C 58.3 H 5.59 N 19.4 Gef. C 56.4 H 6.05 N 18.8 (stark hygroskopisch!). – IR (KBr): 3370, 3320, 3215, 3120, 1710, 1680, 1670, 1635, 1600, 1585, 1535, 1480, 1420, 1410, 1370, 1300, 1290, 1270, 1250, 1230, 1130, 1090, 1045, 820, 775, 755, 700 cm^{-1} . – $^1\text{H-NMR}$ ($[\text{D}_6]$ DMSO/ CF_3COOD): δ (ppm) = 9.13 (bs, 2H, Amidin, austauschbar), 8.86 (bs, 2H, Amidin, austauschbar), 7.77 (AA', d, 2H, J = 8 Hz, H-3', H-5', arom.), 7.41 (BB', d, 2H, J = 8 Hz, H-2', H-6', arom.), 3.96 (bs, 1H, CO-CHR-CO, austauschbar), 3.40 (bs, 2H, Ar- CH_2 -CHR $_2$), 3.07 (s, 6H, N-CH $_3$). – MS (70 eV): m/z = 288 (100 %, M $^+$), 272 (9), 271 (9), 260 (12), 243 (1), 185 (3), 158 (4), 157 (5), 156 (5), 134 (48), 133 (49), 128 (7), 120 (48), 117 (15), 116 (50), 106 (61), 90 (18), 89 (16), 77 (15).

(1,3-Dimethyl-2,4,6-trioxo-hexahydropyrimidin-5-yl)-3-methyl-benzamidin (2f)

Aus 2.7 g **6f** in 50 ml Dioxan. Weiße Nadeln (H_2O), Schmp. 305°, Ausb.: 45 % d. Th. – $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_3$ (288.3), Ber. C 58.3 H 5.59 N 19.4 Gef. C 58.1 H 5.56 N 19.2. – IR (KBr): 3330, 3270, 3190, 1690, 1670, 1615, 1585, 1535, 1470, 1435, 1420, 1370, 1320, 1310, 1275, 1240, 1120, 1050, 775, 765, 710, 685, 665 cm^{-1} . – $^1\text{H-NMR}$ ($[\text{D}_6]$ DMSO/ CF_3COOD): δ (ppm) = 9.20 (bs, 2H, Amidin, austauschbar), 8.67 (bs, 2H, Amidin, austauschbar), 7.63–7.33 (m, 4H, arom.), 3.87 (bs, 1H, CO-CHR-CO, austauschbar), 3.55 (bs, 2H, Ar- CH_2 -CHR $_2$), 3.05 (s, 6H, N-CH $_3$). – MS (70 eV): m/z = 288 (73 %, M $^+$), 282 (16), 272 (19), 271 (100), 260 (12), 243 (13), 242 (18), 237 (20), 203 (22), 185 (45), 169 (30), 164 (20), 158 (12), 157 (55), 156 (46), 149 (25), 141 (27), 136 (30), 134 (50), 129 (30), 128 (28), 127 (25), 120 (53), 117 (18), 116 (77), 104 (23), 103 (20), 102 (23), 101 (30), 91 (36), 89 (33), 77 (11).

b) Tierexperimentelle Untersuchungen

Prothrombinzeit ex vivo

Zur Bestimmung der Prothrombinzeit wurden ca. 180 g schwere männliche Albinoratten vom Typ Sprague-Dawley verwendet. Die Tiere erhielten Altromin-Standarddiät für Ratten und Mäuse sowie Wasser ad libitum. Die zu testenden Verbindungen **2a–f** wurden im Achatmörser fein zerrieben und in einer 1proz. Methylzelluloselösung unter Zusatz von 1proz. Tween 80 gelöst bzw. suspendiert. Bei Suspensionen wurde eine möglichst feine Verteilung mit Hilfe von Ultraschall erreicht (Sonicator Cell Disruptor W 185, Fa. Ultrasonics). Je 1 ml dieser Lösung/Suspension wurde mittels Schlundsonde bei 6 Tieren pro Dosis appliziert, nachdem ihnen 12 h vorher die feste Nahrung entzogen worden war. Die Dosis betrug jeweils 330 mg/kg.

Die Blutentnahme durch Herzpunktion erfolgte 1, 4, 8, 12, 24 und 48 h nach Applikation in der Weise, daß jedem Tier innerhalb von 24 h nur zweimal Blut entnommen wurde.

c) In vitro-Versuche

Alle in vitro Untersuchungen wurden mit frischem Humancitratplasma von gesunden Spendern durchgeführt. Dem Plasma wurden jeweils 25 µl einer Lösung der Testsubstanz in Trispuffer von pH 7.4 zugesetzt und 10 min bei 37° inkubiert. In der Meßküvette betrug die Konzentration der Substanzen stets $5 \cdot 10^{-4} \text{ mol} \cdot \text{l}^{-1}$. Zur Messung der Prothrombinzeit wurde die Gerinnung mit Simplastin® (Goedecke) eingeleitet. Zur Messung der Thrombinzeit wurde für diesen Zweck Thrombin-Reagens Boehringer-Mannheim verwendet. Zur Bestimmung der partiellen Thromboplastinzeit wurde Aktin ®/Merz und Dade) verwendet. Alle Zeitmessungen wurden mit dem coag-a-pet (General Diagnostics) durchgeführt.

Die Prüfung auf fibrinolytische Aktivitäten wurde mit der Hanging-Clot-Methode nach v. Kaulla⁷⁾ durchgeführt. Die Beeinflussung der durch Collagen induzierten Thrombocytenaggregation wurde nach der Methode von Born⁸⁾ beobachtet, wobei die Collagen-Lösung-Horm (Hormon-Chemie) benutzt wurde.

Literatur

- 1 P. Walsmann und F. Markwardt, *Pharmazie* 23, 597 (1968).
- 2 F. Markwardt und F. Vogel, *Subsidia Med.* 4, 57 (1974).
- 3 F. Markwardt, *Present Problems in Haematology*, S. 251, Ed. J. Libansky und L. Donner, Excerpta Med., Amsterdam 1974.
- 4 F. Markwardt und J. Hauptmann, *Dtsch. Gesundheitswes.* 34, 1999 (1979).
- 5 A. Pinner, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* 16, 1654 (1883); *ibid* 17, 187 (1884).
- 6 R. Bednar, E. Haslinger, U. Herzog und P. Wolschann, *Monatsh. Chem.* 107, 1115 (1976).
- 7 K.N. v. Kaulla, *J. Med. Chem.* 8, 164 (1965).
- 8 G.V.R. Born, *Nature* 194, 927 (1962).

[Ph 437]

Arch. Pharm. (Weinheim) 315, 353–358 (1982)

Synthesen von

3,7-Dioxo-3H,7H-benzo[1,2-c:4,5-c']diisoxazol-4,8-diol-salzen

Richard Neidlein* und Siegfried Throm

Pharmazeutisch-Chemisches Institut der Universitäten Karlsruhe (TH) und Heidelberg,
Im Neuenheimer Feld 364, D-6900 Heidelberg
Eingegangen am 29. April 1981

Es reagierten **1a**, **1b** mit Diisopropyl-ammoniumthiophenolat 2/3 zum Salz **4** und 2 mol Phenyl-thioethylether; **1a** und Triethylamin setzten sich zum Salz **6** um, **1b** mit Triethylamin zu **7**. Mit Pyridin und **1b** wurde **8a** erhalten, **1a** ergab mit Pyridin **8b**, während aus **1b**, Pyridin und 4-Toluolsulfonsäure **8c** und **11** entstanden war. Mit Grignardverbindungen wie Methyl-magnesium-iodid wurde das Magnesiumsalz **10** erhalten.