

Arch. Pharm. (Weinheim) 316, 002–006 (1983)

## Synthese und $H_2$ -antihistaminische Wirksamkeit von 2-Amidino-1,2-dihydro-3H-pyrazol-3-onen<sup>+</sup>

Kurt Wegner

Fachbereich Pharmazie der Johannes Gutenberg-Universität, Saarstraße 21, 6500 Mainz 1  
Eingegangen am 1. Dezember 1981

---

Es wird über die Synthese und  $H_2$ -antihistaminische Wirksamkeit von 2-Amidino-1,2-dihydro-3H-pyrazol-3-onen berichtet.

### Synthesis and $H_2$ -Antihistaminic Activity of 2-Amidino-1,2-dihydro-3H-pyrazol-3-ones

The synthesis and the  $H_2$ -antihistaminic activity of 2-amidino-1,2-dihydro-3H-pyrazol-3-ones are reported.

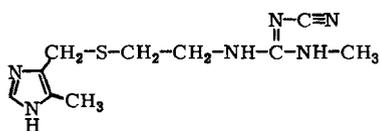
---

Seit der Einführung des Histamin- $H_2$ -Rezeptorenblockers Cimetidin (Tagamet®) sind zahlreiche neue Substanzen synthetisiert worden und zum Teil bis in die klinische Prüfung gelangt. Viele dieser Verbindungen enthalten das Strukturelement Het-CH<sub>2</sub>-S-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-X, wobei Het häufig 5-Methyl-4-imidazolyl, 5-Dimethylaminomethyl-2-furyl oder 2-Guanidino-4-thiazolyl bedeutet. Der Rest X ist in der Regel eine zwar polare aber bei physiologischem pH-Wert nicht protonierte stickstoffhaltige Gruppe, wie z.B. die Cyanoguanidin-Gruppe im Cimetidin (vgl. Abb. 1). Die  $H_2$ -antihistaminische Wirksamkeit bleibt erhalten bzw. kann bei gleichzeitiger Wirkungsverlängerung sogar erhöht sein, wenn die Guanidin-Struktur in ein Isocytosin-System eingebettet ist (Oxmetidin<sup>1</sup>, SK&F 93 479<sup>2</sup>). Auch die den Isocytosinen azaanalogen 3-Amino-1,2,4-triazin-5-one<sup>3</sup> sowie die um ein Ringkohlenstoffatom ärmeren 5-Amino-1,2,4-triazol-3-one<sup>4</sup> zeigen zum Teil gute  $H_2$ -antagonistische Wirksamkeit. Sie besitzen Aminoguanidin als gemeinsame Partialstruktur, das in einen Heterozyklus integriert ist und dessen Basizität durch eine benachbarte Carbonylgruppe abgeschwächt ist (vgl. Abb. 1).

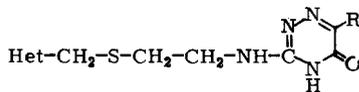
Im Rahmen dieser Arbeit sollte untersucht werden, wie sich die  $H_2$ -antihistaminische Aktivität ändert, wenn die Aminoguanidin-Struktur nur partiell in ein Ringsystem integriert ist. Es wurden zunächst die 2-Amidino-1,2-dihydro-3H-pyrazol-3-one **5a–d** mit einem 5-Methyl-4-imidazolyl-methylthioethyl-Rest als Substituent an der Amidinogruppe untersucht. Dabei wurden am C-4 des Pyrazols Substituenten steigender Lipophilie eingeführt, die sich in der Isocytosin-Reihe als affinitätserhöhend<sup>5</sup> erwiesen hatten.

---

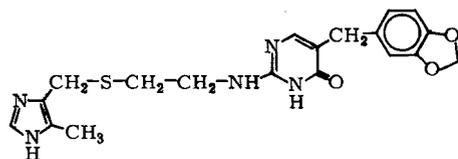
<sup>+</sup> Herrn Prof. Dr. Hans Rochelmeyer zum 75. Geburtstag gewidmet.



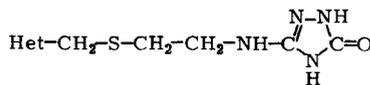
Cimetidin



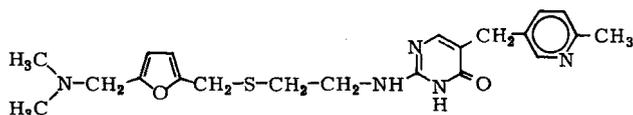
3-Amino-1,2,4-triazin-5-one



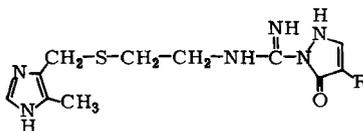
Oxmetidin



5-Amino-1,2,4-triazol-3-one

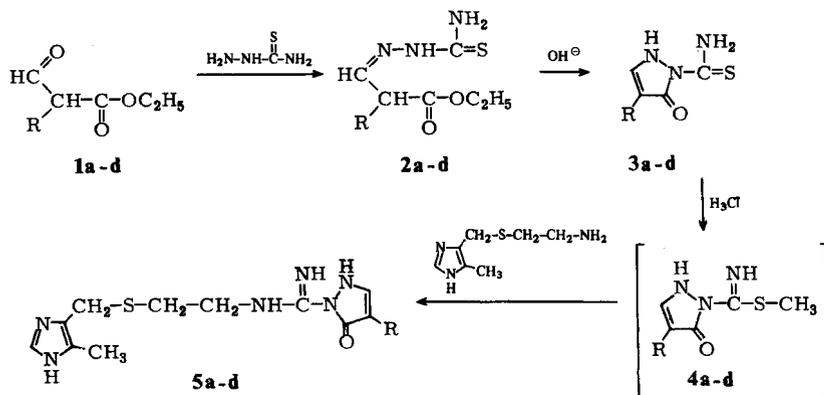


SK&amp;F 93479



2-Amidino-1,2-dihydro-3H-pyrazol-3-one

Abb. 1



	R
a	CH <sub>3</sub>
b	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
c	C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>
d	CH <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>

Die Synthese der Amidinopyrazolinone lehnt sich an die grundlegenden Untersuchungen von *Losse et al.*<sup>6)</sup> an. Ausgehend von den  $\alpha$ -substituierten Formylessigsäureethylestern **1a–d** sind die 3-Thiosemicarbazonopropionsäureethylester **2a–d** durch Erhitzen mit Thiosemicarbazid in Ethanol erhältlich. Diese zyklisieren in ethanolischer Natronlauge bei Raumtemp. zu den 2-Thiocarbamoyl-1,2-dihydro-3*H*-pyrazol-3-onen **3a–d**. S-Alkylierung mit Methyljodid ergibt die 2-Methylthiocarbonimidoyl-1,2-dihydro-3*H*-pyrazol-3-one **4a–d**, deren Isolierung durch Bildung einer Gallerte erschwert ist. Es wurde daher auf Isolierung und Reindarstellung verzichtet und sofort mit 2-[(5-Methyl-4-imidazolyl)-methylthio]-ethylamin zu den 2-Amidino-1,2-dihydro-3*H*-pyrazol-3-onen **5a–d** umgesetzt.

## Pharmakologie

Die  $H_2$ -antagonistische Aktivität der synthetisierten Verbindungen **5a–d** wurde am isolierten, spontan schlagenden Vorhof des Meerschweinchens nach der in <sup>7)</sup> im Detail angegebenen Methode geprüft. **5a** und **5b** zeigten bis zu einer Badkonzentration von  $10^{-5}$  M keine  $H_2$ -antagonistische Wirksamkeit. Die lipophileren **5c** und **5d** erwiesen sich bei einer Badkonzentration von  $10^{-5}$  M als schwache Antagonisten vom kompetitiv/nicht kompetitiven Typ. Bei einer Badkonzentration von  $10^{-6}$  M wurden  $pA_2$ -Werte  $\leq 5,1$  ermittelt. **5c** und **5d** haben somit ca. 5–10% der  $H_2$ -antihistaminischen Aktivität des Cimetidins.

Frau *Edda Sody* danke ich für die Mithilfe bei der Durchführung und Auswertung der Experimente, Herrn *Peter Spengler* für die Überlassung einer optimierten Vorschrift zur Darstellung der Formylessigester.

## Experimenteller Teil

*Schmp.* (unkorr.): Büchi SMP-20. *Elementaranalysen:* Mikroanalytisches Laboratorium der Johannes Gutenberg-Universität, Mainz.

### 3-Thiosemicarbazono-propionsäureethylester **2a–d**

Äquimolare Mengen Formylessigsäureethylester **1a–d**<sup>9)</sup> und Thiosemicarbazid werden in der dreifachen Menge Ethanol 1–2 h unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen wird von nicht umgesetztem Thiosemicarbazid abfiltriert und der Alkohol i. Vak. abdestilliert. Die zurückbleibende ölige Substanz kristallisiert im Kühlschrank. Die Reinigung von **2a–d** erfolgt durch Umkristallisation aus folgenden Lösungsmitteln: **2a** Wasser, **2b** Benzol/Petrolether, **2c** Ethanol/Wasser, **2d** Methanol/Wasser.

### 2-Thiocarbamoyl-1,2-dihydro-3*H*-pyrazol-3-one **3a–d**

**2a–d** werden mit einer äquimolaren Menge 0,1 M-ethanol. NaOH 2–5 h bei Raumtemp. gerührt. Nach Beendigung der Reaktion (dc-Prüfung mit Methanol/Chloroform/Essigester (1+1+3) auf Kieselgelplatten) wird die Lösung auf ein Viertel ihres Vol. eingeeengt und mit dem gleichen Vol. Wasser verdünnt. Beim Ansäuern der Lösung mit Eisessig auf pH 6 fallen **3a–d** aus. Umkristallisation von **3a–c** aus Ethanol/Wasser, von **3d** aus Methanol.

2-{2-[(5-Methyl-4-imidazolyl)-methylthio]-ethylamidino}-1,2-dihydro-3H-pyrazol-3-one **5a-d**

**3a-d** werden in einer äquimolaren Menge 0,2M Natriumhydroxid in Ethanol/Wasser (1+1) gelöst bzw. aufgeschlämmt und mit der vierfachen molaren Menge Methyljodid versetzt. Unter Rühren wird für die quantitative Umsetzung zu **4a-d** eine Reaktionszeit von 2-14h benötigt (dc-Prüfung mit Methanol/Chloroform/Essigester (1+1+3) auf Kieselgelplatten). Während dieser Zeit gehen ungelöste Ausgangsverbindungen in Lösung. Das Vol. wird i. Vak. auf ca. die Hälfte eingedampft. Anschließend werden äquimolare Mengen 2-[(5-Methyl-4-imidazolyl)-methylthio]-ethylamin-dihydrobromid und Natriumhydroxid hinzugefügt und 24 h bei Raumtemp. gerührt. Das frei werdende Methylmercaptan wird durch Unterdruck kontinuierlich entfernt. Nach Beendigung der Reaktion (dc-Prüfung mit Chloroform/Ethanol (4+1) auf Kieselgelplatten und Anfärbung mit 0,5 proz. wäbr. Echtblausalz) wird das Ethanol i. Vak. abdestilliert. Aus der wäbr. Lösung kristallisieren **5a-d** dc-rein aus. **5a,b** werden aus Wasser, **5c** aus Ethanol/Wasser und **5d** aus Methanol/Wasser umkristallisiert.

Substanz	Ausb. % d. Th.	Schmp.°	Summenformel (Mol.-Masse)	Ber.: Gef.:		
				C	H	N
<b>2a</b>	37	92	C <sub>7</sub> H <sub>13</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> S (203,3)	41,4	6,45	20,7
				41,7	6,47	20,7
<b>2b</b>	80	82	C <sub>8</sub> H <sub>15</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> S (217,3)	44,2	6,96	19,3
				44,4	6,75	19,7
<b>2c</b>	76	108	C <sub>10</sub> H <sub>19</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> S (245,3)	49,0	7,81	17,1
				49,4	7,92	17,3
<b>2d</b>	82	93	C <sub>13</sub> H <sub>17</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> S (279,4)	55,9	6,13	15,0
				56,0	6,05	15,1
<b>3a</b>	77	177	C <sub>5</sub> H <sub>7</sub> N <sub>3</sub> OS (157,2)	38,2	4,49	26,7
				37,9	4,48	26,4
<b>3b</b>	38	163	C <sub>6</sub> H <sub>9</sub> N <sub>3</sub> OS (171,2)	42,1	5,30	24,5
				42,2	5,31	24,5
<b>3c</b>	76	149	C <sub>8</sub> H <sub>13</sub> N <sub>3</sub> OS (199,3)	48,2	6,58	21,1
				48,7	6,66	21,3
<b>3d</b>	79	171	C <sub>11</sub> H <sub>11</sub> N <sub>3</sub> OS (233,3)	56,6	4,75	18,0
				56,6	4,72	18,1
<b>5a</b>	87	227	C <sub>12</sub> H <sub>18</sub> N <sub>6</sub> OS (294,4)	49,0	6,16	28,5
				49,1	6,08	28,6
<b>5b</b>	42	206	C <sub>13</sub> H <sub>20</sub> N <sub>6</sub> OS (308,4)	50,6	6,54	27,2
				50,6	6,55	27,2
<b>5c</b>	62	175	C <sub>15</sub> H <sub>24</sub> N <sub>6</sub> OS (336,5)	53,5	7,19	25,0
				53,6	7,19	24,9
<b>5d</b>	76	196	C <sub>18</sub> H <sub>22</sub> N <sub>6</sub> OS (370,5)	58,4	5,99	22,7
				58,8	5,95	22,4

**Literatur**

- 1 R.C. Blakemore, T.H. Brown, G.J. Durant, J.C. Emmett, G.R. Ganellin, M.E. Parsons und A.C. Rasmussen, *Br. J. Pharmacol.* **70**, 105 (1980).
- 2 R.C. Blakemore, T.H. Brown, G.J. Durant, C.R. Ganellin, M.E. Parsons, A.C. Rasmussen und D.A. Rawlings, *Br. J. Pharmacol.* **74**, 200 (1981).
- 3 Smith Kline & French Laboratories Ltd (Erf. T.H. Brown, R.J. Iffe) DE 28 11 477 (16.3.78); C.A. **89**, 215 441t (1978).
- 4 Glaxo Group Limited (Erf. J.W. Clitherow et al.) EP 0016565 (1.10.80); C.A. **94**, 192 345b (1981).
- 5 Dissertation P. Spengler, Mainz, in Vorbereitung.
- 6 G. Losse, W. Hessler und A. Barth, *Chem. Ber.* **91**, 150 (1958).
- 7 W. Schunack, H. Engler und E. Fritschi, *Arzneim.-Forsch.* **29**, 595 (1979).

[Ph 535]

---

Arch. Pharm. (Weinheim) **316**, 006–009 (1983)

**Antineoplastika, 14. Mitt.<sup>1)</sup>****Cyclohexylderivate der 5-aminomethinylierten Barbitursäure**

Alfred Kreutzberger\* und Elfriede Kreutzberger

Institut für Pharmazie der Johannes Gutenberg-Universität Mainz, Saarstraße 21, 6500 Mainz,  
und Institut für Pharmazie der Freien Universität Berlin, Königin-Luise-Straße 2+4,  
1000 Berlin 33 (Dahlem)

Eingegangen am 7. Dezember 1981

---

Aus der mit s-Triazin (**1**) durchführbaren Aminomethinylierung der 1-Cyclohexyl- (**2a**) und 1,3-Dicyclohexylbarbitursäure (**2b**) gehen die korrespondierenden Cyclohexylderivate der 5-aminomethinylierten Barbitursäure **4a** und **4b** hervor. Insbesondere **4b** vermag antineoplastische Effekte auszulösen.

**Antineoplastic Agents, XIV: Cyclohexyl Derivatives of 5-(Aminomethyl)-barbituric Acid**

The aminomethinylation of 1-cyclohexyl- (**2a**) and 1,3-dicyclohexylbarbituric acid (**2b**) succeeds by means of s-triazine (**1**). It leads to the cyclohexyl derivatives **4a** and **4b** of 5-(aminomethyl)barbituric acid. Particularly **4b** is capable of exerting antineoplastic effects.

---

Oxoheterocyclen stellen das gemeinsame Strukturcharakteristikum einer Reihe von Antineoplastika wie 5-Fluoruracil<sup>2)</sup>, Hycanthon<sup>3)</sup>, Bleomycin A<sub>2</sub><sup>4)</sup> und Etoposid<sup>5)</sup> dar. Dasselbe Strukturprinzip liegt auch den in jüngerer Zeit entwickelten 5-aminomethinylierten Barbitursäuren zugrunde, von denen insbesondere die 5-Aminomethylen-1,3-dimethylbarbitursäure<sup>6)</sup> und 5-Aminomethylen-1-propylbarbitursäure<sup>7)</sup> auffallende antineoplastische Effekte auszulösen vermögen.