

**NORGE**



**STYRET  
FOR DET INDUSTRIELLE  
RETTSVERN**

**Utlegningskrift nr. 119270**

Int. Cl. C 07 c 127/16 Kl. 12 o-25  
C 07 c 157/06

Patentsøknad nr. 165.629 Inngitt 17.XI 1966

Løpedag -

Søknaden alment tilgjengelig fra 1.VII 1968

Søknaden utlagt og utlegningskrift utgitt 27.IV 1970

Prioritet begjært fra: 18.XI-65 Sveits,  
nr. 15.909/65

---

J.R. Geigy A.G.,  
Schwarzwaldallee 215, CH-4000 Basel 21, Sveits.

Oppfinnere: Wilhelm Frick, Alter Kirchweg, Pfeffingen og  
André Gagneux, Neubadstr. 65, Basel, Sveits.

Fullmektig: Dr. ing. K. O. Berg.

Fremgangsmåte for fremstilling av nye, terapeutisk virksomme  
substituerte urinstoff-derivater.

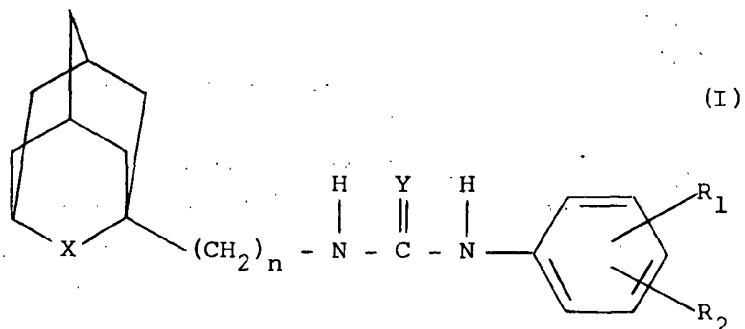
Nærværende oppfinnelse vedrører en fremgangsmåte for frem-  
stilling av nye urinstoff-derivater med verdifulle farmakolo-  
giske egenskaper.

Det ble funnet at de hittil ikke kjente urinstoff-derivater  
med den generelle formel

Kfr. kl. 12 o-17/03

119270

2

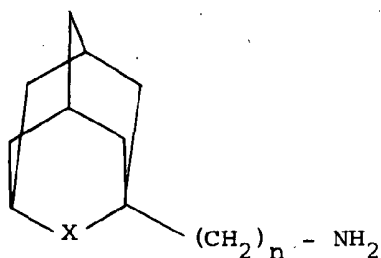


hvor X betyr metylen- eller etylengruppen,  
Y oksygen eller svovel,  
 $R_1$  og  $R_2$  hydrogen, fluor, klor eller brom,  
trifluormetyl eller lavere alkyl- eller  
alkoksygrupper og  
 $n$  0 eller 1,

inrehar fremragende antibakteriell, i særdeleshet tuberkulostatisk virkning. De biologiske egenskapene karakteriserer forbindelsene med den generelle formel I som aktivstoffer i desinfeksjonsmidler såvel som i legemidler for behandling av tuberkulose og lepra.

I forbindelsene med den generelle formel I, hvor  $R_1$  og  $R_2$  er lavere alkyl- og alkoksygrupper, er  $R_1$  og  $R_2$  f.eks. metyl-, etyl-, n-propyl-, isopropyl-, n-butyl-, isobutyl- eller tert.butylgrupper, henh. metoksy-, etoksy-, n-propoksy-, isopropoksy-, n-butoksy- eller isobutoksygrupper.

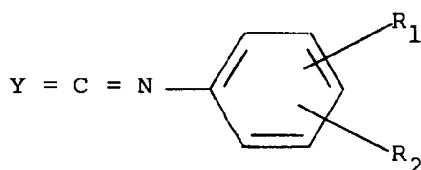
For fremstilling av de nye forbindelser med den generelle formel I omsetter man et amin med den generelle formel



(II)

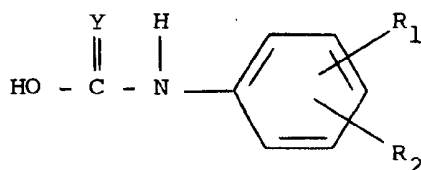
hvor X og n har den under formel I angitte betydning,

med et fenylisocyanat eller -isotiocyanat med den generelle formel



(III)

eller med et reaksjonsdyktig funksjonelt derivat av en karbanilsyre eller tiokarbanilsyre med den generelle formel



(IV)

hvor Y,  $\text{R}_1$  og  $\text{R}_2$  har den under formel I angitte betydning.

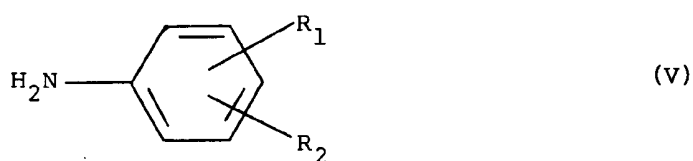
Som funksjonelle derivater av syrer med den generelle formel IV egner seg f.eks. deres lavere alkylestere, fenylestere, amider, N-nitro-amider, N-acetyl-amider, N,N-difenylamider eller spesielt når  $\text{R}_2$  foreligger som lavere alkylrest, også dets klorider.

Gjennomføringen av omsetningen retter seg etter de anvendte utgangsstoffer. Omsetninger med fenylisocyanater eller isotiocyanater med den generelle formel III gjennomføres f.eks. ved temperaturer mellom  $0^{\circ}$  og  $100^{\circ}$ . I stedet for isocyanater eller isotiocyanater kan også forbindelser anvendes, som under reaksjonsbetingelsene som kjent går over til slike, som f.eks. 1,3,3-trifenylurinstoffer, hvis fenylrest i 1-stilling, hvis ønsket, er substituert tilsvarende definisjonen for  $R_1$  og  $R_2$ . I dette tilfelle kommer også høyere reaksjonstemperaturer inntil ca.  $250^{\circ}$  i betraktning. Reaksjonskomponentene kan anvendes i støkiometriske mengdeforhold eller det kan velges et overskudd av en komponent. Tilsetningsrekkefølgen er vilkårlig, fortrinnsvis tilsettes dog isocyanatet til det forelagte amin. Som oppløsnings- eller fortynningsmidler kan for begge reaksjonskomponenter alt etter den nødvendige reaksjonstemperatur tjene f.eks. benzen, toluen, xylen, klorbenzen, kloroform, karbontetraklorid, aceton, acetonitril, tetrahydrofuran, dioksan eller/og dietylenglykoldimetyleter og for aminene også lavere alkanoler.

Omsetninger med lavere alkylestere eller fenylestere av karbanilsyrer eller tiokarbanilsyrer med den generelle formel IV kan gjennomføres ved temperaturer mellom  $0^{\circ}$  og  $250^{\circ}$  i fravær av oppløsningsmidler eller i et av de ovenfor nevnte oppløsningsmidler. Omsetninger med N-nitroamider, dvs. eventuelt tilsvarende definisjonen for  $R_1$  og  $R_2$  substituerte 1-fenyl-3-nitro-urinstoffer finner f.eks. sted i vann eller et vandig-organisk medium, som dioksan/vann, ved dets koketemperatur, og slike med amidene ved temperaturer inntil ca.  $200^{\circ}$  i nær- eller fravær av oppløsningsmidler, som f.eks. iseddik eller fenol. For omsetninger av aminer med den generelle formel II med de ifølge definisjonen substituerte karbanilsyreklorider eller tiokarbanilsyreklorider kommer temperaturområdet mellom  $0^{\circ}$  og ca.  $150^{\circ}$  i betraktning, hvorved som syrebindende middel kan et overskudd av aminene, som skal omsettes, eller en tertiær organisk base, som trietylamin, dimetylanilin eller pyridin, eller endelig en uorganisk base, som natriumhydroksyd, natrium- eller kaliumkarbonat, og som oppløsningsmiddel f.eks. igjen

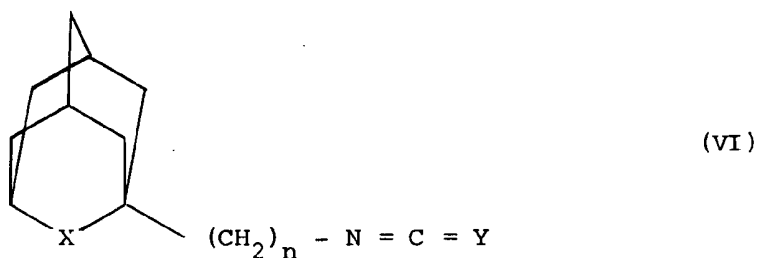
et av de ovenfor nevnte finne anvendelse.

Efter en andre, med den førstnevnte beslektet fremgangsmåte oppnår man forbindelser med den generelle formel I, idet man omsetter et amin med den generelle formel



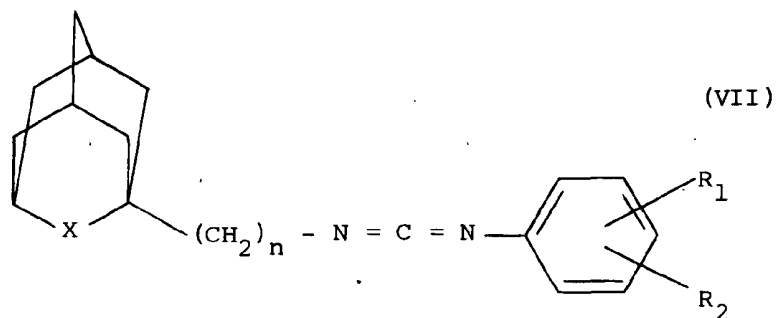
hvor  $R_1$  og  $R_2$  har den under formel I angitte betydning,

med et isocyanat eller isotiocyanat med den generelle formel



hvor X, Y og n har den under formel II henholdsvis formel I angitte betydning.

Efter en tredje fremgangsmåte fremstiller man forbindelser med den generelle formel I, idet man omsetter en forbindelse med den generelle formel



hvor  $X$ ,  $R_1$ ,  $R_2$  og  $n$  har den under formel II  
henholdsvis formel I angitte betydning,  
med en forbindelse med den generelle formel



hvor  $Y$  har den under formel I angitte betydning.

Anleiringen av vann henholdsvis hydrogensulfid finner lett sted ved behandling med vann, fortynnede mineralsyrer eller en blanding av vann henh. fortynnede mineralsyrer og et med vann blandbart organisk oppløsningsmiddel, som tetrahydrofuran eller dioksan, henholdsvis ved innledning av hydrogensulfid i en oppløsning, som inneholder forbindelser med den generelle formel VII i et organisk oppløsningsmiddel, som f.eks. dioksan, eller ved behandling av en slik oppløsning med en hydrogensulfidion-avgivende reagens, som natriumhydrogensulfid eller natriumsulfid.

De foran nevnte omsetninger gjennomføres alt etter reaksjons-  
evnen til de anvendte reagenser og koketemperaturen for de  
eventuelt anvendte oppløsnings- eller fortynningsmidler ved  
temperaturer mellom  $0^{\circ}$  og  $150^{\circ}$ .

En delig lar visse forbindelser med den generelle formel I,  
som oppnås etter en av de foran nevnte fremgangsmåter, seg  
overføre til andre forbindelser med denne generelle formel.  
I særdeleshet kan man omdanne tiourinstoffer, dvs. forbindelser

med den generelle formel I, hvor Y er svovel og X, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> og n har den under formel I angitte betydning, til de tilsvarende urinstoffer.

For gjennomføringen av denne fremgangsmåtevariant egner seg oksydasjonsmidler, som f.eks. hydrogenperoksyd i med vann blandbare oppløsningsmidler, natriumperoksyd i alkalisk-vandig oppløsning, kaliumferricyanid, ferriklorid, kaliumpermanganat, natrium- eller kaliumhypoklorit i vandig eller vandig-organisk medium.

Utgangsstoffene med den generelle formel II, 1-adamantanaminet og tricyklo[4,3,1,1<sup>3,8</sup>]undekan-3-aminet (homoadamantan-1-amin) er kjent.

Administrasjonen av de nye substituerte urinstoffderivater med den generelle formel I for terapi av tuberkuløse sykdommer såvel som lepra kan finne sted i de vanlige doseenhetsformer oralt, som også parenteralt. Egnede administrasjonsformer for den perorale anvendelse er f.eks. tabletter, drageer og gelatinkapsler. For den parenterale administrasjon kommer f.eks. oppløsninger og dispersjoner i blandinger av vann med egnede oppløsningsformidlere og/eller emulgatorer, og i særdeleshet for intramuskulær administrasjon også oppløsninger i egnede fett-oljer i betraktning. Av spesiell betydning er forbindelsene med den generelle formel I i den lokale terapi av nevnte sykdommer, hvorved også ikke-enkelt doserte administrasjonsformer, som salver, pudder og aerosoler, kommer på tale.

Det er kjent fra J.Med.Chem. 6, 452 - 455 (1963), at symmetriske og usymmetriske diaryltiourinstoffer oppviser antibakteriell virkning. Således viser en hel rekke av undersøkte forbindelser vektshemmende egenskaper i.v. på i Youmans medium dyrkede Mycobakterium tuberculosis H 37 Rv Typ humanus, i konsentrasjoner på 5 - 100 µg/ml. Derimot kan det vises at den ifølge oppfinnelsen fremstilte forbindelse 1-(1-adamantyl)-3-(3,4-diklorfenyl)-urinstoff i en analog forsøksanordning allerede i en konsentrasjon på 0,3 µg/ml virker veksthemmende.

Den tuberkulostatisk virkning in vitro av følgende forbindelser, fremstillbare ifølge oppfinnelsen, og isonikotinsyrehydrazid sammenlignes.

- 1) 1-(1-adamantyl)-3-(3,4-diklorfenyl)-urinstoff
- 2) 1-(1-adamantyl)-3-(4-klorfenyl)-urinstoff
- 3) 1-(1-adamantyl)-3-(p-tolyl)-urinstoff
- 4) 1-(1-adamantyl)-3-( $\alpha, \alpha, \alpha$ -trifluor-4-klor-m-tolyl)-urinstoff
- 5) 1-(adamant-1-yl-metyl)-3-(3,4-diklorfenyl)-urinstoff
- 6) isonikotinsyrehydrazid.

Forbindelsene 1 - 5 oppløses i metylcellosolve og forbindelse 6 i fysiologisk koksaltoppløsning. Disse forbindelser fortynnes så videre med de tilsvarende oppløsningsmidler. Konsentrasjonen av prøveforbindelsene i oppløsningsmidlet velges således at ved tilsetning til næringsbunnene oppnås den ønskede sluttkonsentrasjon.

Oppløsningen av forbindelsene tilføyes den ennå flytende næringsbunn (Youmans Semisolid) og påfylles å 5 ml i kultur-rørene. Efter storkning podes rørene med 0,1 ml tuberkelbakteriesuspensjoner av forskjellige stammer av tetthet McFarland 1. De podede rør dyrkes i 18 dager ved 37°. Deretter bestemmes den laveste konsentrasjon, som fullstendig hemmer prøvestammen i vekst.

S t a m m e r	Minimalt hemmende konsentrasjon i deler/million					
	Forbindelse nr. 1	nr. 2	nr. 3	nr. 4	nr. 5	nr. 6
A 5 Typ. humanus	0,03	1	1	0,1	1	0,1
H37Rv Typ. humanus (INH-res.Mutente)	0,03	1	1	0,1	1	10



Den akutte toksisitet bestemmes ved engangs peroral administrasjon av prøveforbindelsen på hvite mus av begge arter. Dyrene administreres prøveforbindelsen som suspensjon i tragantoppløsning pr. svelgsonde. Pr. dose anvendes en serie på 5 mus. Dyrene iakttas så i 8 dager og man noterer prosentvise av letaltillfellene pr. dose.  $DL_{50}$  som har til følge døden av 50% av dyrene, regnes så ut ved interpolasjon fra de erholdte resultater.

Forbindelse	$DL_{50}$ p.o. mus mg/kg
3	> 400
4	> 400

De etter fremgangsmåten ifølge oppfinnelsen fremstilte forbindelser 1 - 5 hemmer ved lav toksisitet den isonikotinsyrehydrazidresistente og -sensible humane tuberkelbakteriestamme A 5 og H 37 Rv.

De etterfølgende eksempler redegjør for fremstillingen av de nye substituerte urinstoff-derivater med den generelle formel I og av hittil ikke kjente mellomprodukter. Temperaturene er angitt i Celsiusgrader.

#### E K S E M P E L 1

5,5 g (36,5 mmol) 1-adamantanamin i 100 ml absolutt benzen og 6,25 g (33,3 mmol) 3,4-diklorfenylisocyanat i 100 ml av det samme oppløsningsmiddel føres sammen, hvorved oppvarming og krystallisasjon finner sted. Man oppvarmer blandingen i 1 time til  $80^{\circ}$ , avkjøler og filtrerer. Filtergodset røres i 1 time i 100 ml 1-n saltsyre, filtreres, vaskes nøytralt med vann og tørkes over fosforpentoksyd, hvoretter man oppnår 1-(1-adamantyl)-3-(3,4-diklorfenyl)-urinstoff med smeltepunkt  $220 - 221^{\circ}$ .

Analogt fremstilles under anvendelse av de tilsvarende substituerte fenyliocyanater og 1-adamantanamin henh. N-metyl-1-

adamantanamin henh. tricyklo[4,3,1,1<sup>3,8</sup>]undekan-3-amin de følgende urinstoffer:

- a) 1-(1-adamantyl)-3-(p-tolyl)-urinstoff, smp. 252 - 256<sup>o</sup>;
- b) 1-(1-adamantyl)-3-(p-klorfenyl)-urinstoff, smp. 242 - 243<sup>o</sup>;
- c) 1-(1-adamantyl)-3-(2,4-diklorfenyl)-urinstoff, smp. 221 - 222<sup>o</sup>;
- d) 1-(1-adamantyl)-3-(6-klor- $\alpha, \alpha, \alpha$ -trifluor-m-tolyl)-urinstoff, smp. 233 - 234<sup>o</sup>;
- e) 1-(1-adamantyl)-3-(p-metoksyfenyl)-urinstoff, smp. 234 - 236<sup>o</sup>;
- f) 1-(1-adamantyl)-3-(p-metoksyfenyl)-urinstoff, smp. 235 - 238<sup>o</sup>;
- g) 1-(1-adamantyl)-3-(2,5-dimetoksyfenyl)-urinstoff, smp. 240 - 242<sup>o</sup>;
- h) 1-(tricyklo[4,3,1,1<sup>3,8</sup>]undek-3-yl)-3-(3,4-diklorfenyl)-urinstoff, smp. 233 - 236<sup>o</sup>.

#### E K S E M P E L 2

5,0 g (33 mmol) 1-adamantanamin i 50 ml absolutt toluen tilsettes til 5,70 g (28 mmol) 3,4-diklorfenylisotiocyanat i 50 ml absolutt toluen, hvorved oppvarming og krystallisasjon finner sted. Man oppvarmer i 1 time på dampbad, avkjøler, filtrerer og vasker bunnfallet med eter. Den faste fase røres deretter i 100 ml 1-n saltsyre og 20 ml metanol, filtreres fra, vaskes nøytral med vann og omkrystalliseres deretter fra dioksan/etanol: 1-(1-adamantyl)-3-(3,4-diklorfenyl)-2-tiourinstoff, smp. 193 - 195<sup>o</sup>.

Analogt fremstilles f.eks. under anvendelse av de tilsvarende substituerte fenylisotiocyanater og 1-adamantanamin de følgende 2-tiourinstoffer:

- a) 1-(1-adamantyl)-3-(p-klorfenyl)-2-tiourinstoff, smp. 172 - 173<sup>o</sup>;
- b) 1-(1-adamantyl)-3-(2,4-diklorfenyl)-2-tiourinstoff, smp. 181 - 183<sup>o</sup>;
- c) 1-(1-adamantyl)-3-(4-klor- $\alpha, \alpha, \alpha$ -trifluor-m-tolyl)-2-tiourinstoff, smp. 169 - 171<sup>o</sup>.

E K S E M P E L 3

En oppløsning av 1,13 g (6 mmol) 3,4-diklorfenyl-isocyanat i 10 ml absolutt toluen tilsettes en oppløsning av 0,99 g (6 mmol) 1-adamantanmetylamin. Etter 2 timers oppvarming på dampbad avkjøles den, hvorved krystaller skiller seg ut. Disse filtreres fra, vaskes med toluen og omkrystalliseres fra etanol. Det således erholdte 1-(1-adamantanmetyl)-3-(3,4-diklorfenyl)-urinstoff smelter ved 189 - 191<sup>o</sup>.

E K S E M P E L 4

885 g (5 mmol) 1-adamantanisocyanat og 535 mg (5 mmol) p-toluidin oppløses i 25 ml absolutt benzen og kokes i 15 timer under tilbakelöp. De krystallene som skiller seg ut, suges fra etter avkjöling til værelsetemperatur og ettervaskes med benzen. 1-(1-adamantyl)-3-(p-tolyl)-urinstoff smelter ved 254 - 255<sup>o</sup>.

E K S E M P E L 5

Til suspensjonen av 710 mg 1-(1-adamantyl)-3-(3,4-diklorfenyl)-tiourinstoff i 10 ml metanol tilsettes 680 mg 30%'ig hydrogenperoksyd, opplöst i 10 ml metanol. Blandingen oppvarmes under tilbakelöp, hvorved en klar opplösning oppstår etter 30 minutter. Etter ytterligere 30 minutter tildryppes til den varme opplösning 10 ml vann. Det utfelte produkt, 1-(1-adamantyl)-3-(3,4-diklorfenyl)-urinstoff, frafiltreres varm og omkrystalliseres fra 80%'ig etanol, smp. 218 - 221<sup>o</sup>.

E K S E M P E L 6

1,77 g (5 mmol) 1-(1-adamantyl)-3-(3,4-diklorfenyl)-tiourinstoff oppløses ved 30<sup>o</sup> i 180 ml rent dioksan, deretter tilsettes 18 ml vann og tilslutt 9 g blyoksyd (PbO) (40 mmol). Først röres i 15 timer ved værelsetemperatur og deretter i 3 timer ved tilbakelöpstemperatur. Reaksjonsblandingen filtreres varm gjennom "Hyflo". Det varme filtrat tilsettes inntil blivende blakking vann (220 ml). Ved avkjöling utskilles krystaller; etter omkrystallisasjon fra etanol smelter 1-(1-adamantyl)-3-(3,4-diklorfenyl)-urinstoffet ved 215 - 220<sup>o</sup>.

E K S E M P E L 7

200 mg (0,62 mmol) 1-(1-adamantyl)-3-(3,4-diklorfenyl)-karbodiimid, 15 ml dioksan og 5 ml 0,1-n saltsyre kokes sammen i 1 time under tilbakelöp. Etter avkjöling tilsettes lite vann, og de krystallene som derved skiller seg ut, frafiltreres. Omkrystallisasjon fra etanol gir 1-(1-adamantyl)-3-(3,4-diklorfenyl)-urinstoff med smp. 220 - 224<sup>o</sup>.

Det for den ovenfor beskrevne reaksjon nödvendige 1-(1-adamantyl)-3-(3,4-diklorfenyl)-karbodiimid fremstilles på fölgende måte:

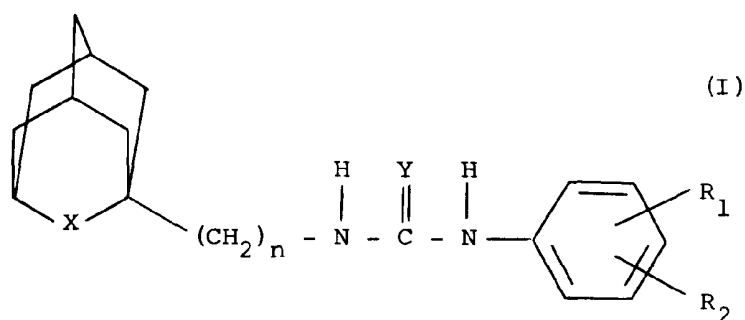
5,32 g (15 mmol) 1-(1-adamantyl)-3-(3,4-diklorfenyl)-tio-urinstoff opplöses ved værelsetemperatur i 600 ml absolutt dioksan. Deretter tilsettes 6 g (50 mmol) vannfritt magnesiumsulfat og tilslutt 26,8 g (120 mmol) blyoksyd (PbO). Det hele röres i 15 timer ved 60<sup>o</sup>, deretter avkjöles det og frafiltreres gjennom Hyflo. Det klare, fargelöse filtrat konsentreres i vakuum til törrhet. Den oljelignende rest opptas i 300 ml pentan. Den blakke opplösning gjöres klar ved hjelp av filtrering gjennom aktivkull og konsentrering, hvorved rå 1-(1-adamantyl)-3-(3,4-diklorfenyl)-karbodiimid utkrystalliserer. Etter omkrystallisasjon fra pentan ved -15<sup>o</sup> oppnär man rent produkt med smp. 60 - 61<sup>o</sup>.

E K S E M P E L 8

I den kokende opplösning av 321 mg (1 mmol) 1-(1-adamantyl)-3-(3,4-diklorfenyl)-karbodiimid i 10 ml absolutt dioksan innledes hydrogensulfid i 3 timer. Den gule reaksjonsopplösning konsentreres til törrhet. Den gule rest vaskes to ganger hver gang med 5 ml etanol, hvorpå den uopplöste del, 1-(1-adamantyl)-3-(3,4-diklorfenyl)-tiourinstoff krystalliseres, smp. 189 - 192<sup>o</sup>.

## P a t e n t k r a v

Frømgangsmåte for fremstilling av nye terapeutisk virksomme substituerte urinstoffderivater med antibakteriell og særlig tuberkulostatisk virkning med den generelle formel



hvor X betyr metylen- eller etylengruppen,

Y oksygen eller svovel,

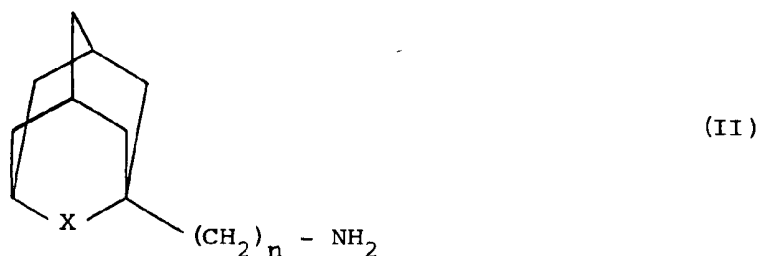
$R_1$  og  $R_2$  hydrogen, fluor, klor eller brom,

trifluormetyl eller lavere alkyl- eller alkoksygrupper og

$n$  0 eller 1,

k a r a k t e r i s e r t v e d a t m a n

a) omsetter et amin med den generelle formel

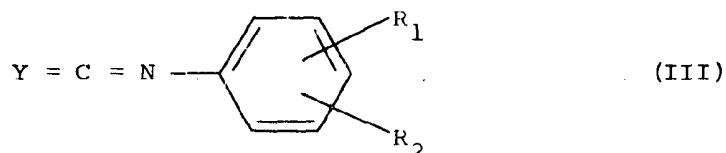


hvor X og  $n$  har den under formel I angitte

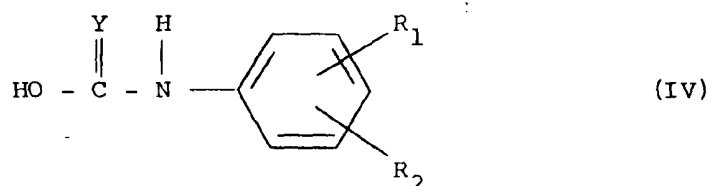
betydning,

med et fenylisocyanat eller -isotiocyanat med den generelle

formel



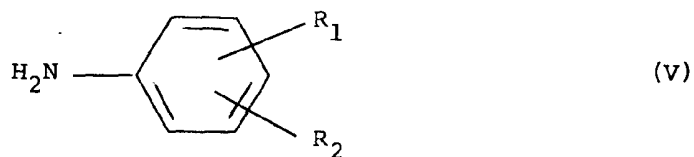
eller med et reaksjonsdyktig funksjonelt derivat av en karbanilsyre eller tiokarbanilsyre med den generelle formel



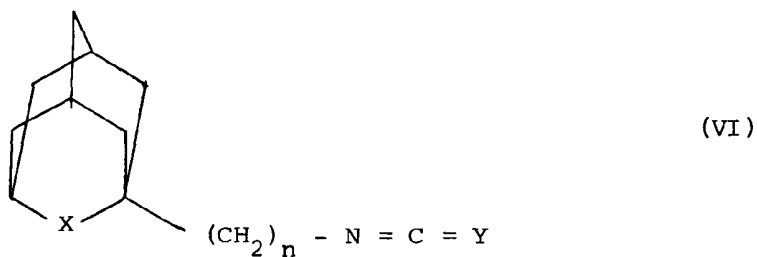
idet Y, R<sub>1</sub> og R<sub>2</sub> har den under formel I angitte betydning,

eller

b) at man omsetter et amin med den generelle formel

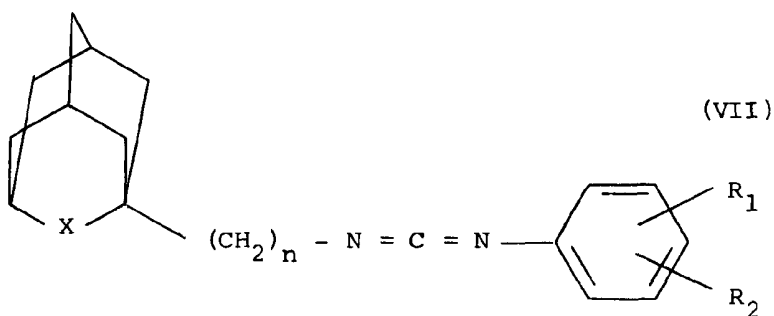


hvor R<sub>1</sub> og R<sub>2</sub> har den foran angitte betydning, med et isocyanat eller isotiocyanat med den generelle formel



idet X, Y og n har den foran angitte betydning,  
eller

c) at man omsetter en forbindelse med den generelle formel



hvor X, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> og n har den foran angitte  
betydning,

med en forbindelse med den generelle formel



hvor Y har den foran angitte betydning,

eller

d) at man omdanner et tiourinstoffderivat med den generelle  
formel I på kjent måte til det tilsvarende urinstoffderivat.

Anførte publikasjoner:

J. Med. Chem. 6, s 452-55 (1963)