



Ausschliessungspatent

Erteilt gemäß § 5 Absatz 1 des Änderungsgesetzes zum Patentgesetz

ISSN 0433-6461

(11)

205 165

Int.Cl.³

3(51) C 07 D487/04

MT FUER ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

1)	AP C 07 D/ 2410 566	(22)	24.06.82	(44)	21.12.83
----	---------------------	------	----------	------	----------

1) siehe (73)

2) Staehle, Helmut, Dr.; Koeppel, Herbert, Dr. Dipl.-Chem.; Kummer, Werner, Dr. Dipl.-Chem.; Stockhaus, Klaus, Dr., DE
GAIDA, WOLFRAM, DR.; HOEFKE, WOLFGANG, DR.: DE

3) BOEHRINGER INGELHEIM KG; INGELHEIM AM RHEIN, DE

4) IPB (INTERNATIONALES PATENTBUERO BERLIN) 61048/11/37 1020 BERLIN WALLSTR. 23/24

4) VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG VON NEUEN IMIDAZO(1,2-A)PYRIMIDINEN

57) Die Erfindung betrifft neue Imidazo[1,2-a]pyrimidine der allgemeinen Formel I, worin R einen in- oder mehrfach durch ein Wasserstoff-, Fluor- Chlor- oder Bromatom, eine Methyl- oder difluormethylgruppe substituierte Phenylrest bedeutet sowie deren Säureadditionssalze. Die neuen Verbindungen können durch Cyclisierung von Verbindungen der Formel II hergestellt werden und sind als Analgetika, Antihypertonika und Herz- und Coronatherapeutika verwendbar.

Formeln I und II

241056 0

-1-

Berlin, den 16.11.1982

AP C 07 D/241 056/6

(61 048/11)

Verfahren zur Herstellung von Imidazo [1,2-a] pyrimidinen

Anwendungsgebiet der Erfindung

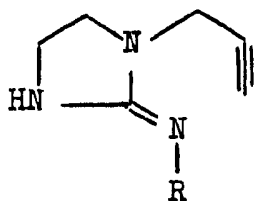
Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von neuen Imidazo [1,2-a] pyrimidinen mit wertvollen pharmakologischen, insbesondere analgetischen, blutdrucksenkenden und herzfrequenzsenkenden Eigenschaften.

Die erfindungsgemäß hergestellten Verbindungen werden angewandt als Arzneimittel, beispielsweise für die Behandlung von Schmerzzuständen, Hypertonien und Herz- und Coronar-erkrankungen.

Charakteristik der bekannten technischen Lösungen

Bekannt sind die Ausgangsverbindungen für die Herstellung der neuen Imidazo [1,2-a] pyrimidine.

Ausgangsverbindungen der allgemeinen Formel II



sind in der DE-OS 2 523 103 beschrieben.

Ausgangsverbindungen der allgemeinen Formel III

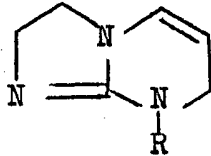
17.NOV.1982*048243

-1a-

16.11.1982

AP C 07 D/241 056/6

(61 048/11)



können durch thermische Cyclisierung von 2-[N-(Subst.-phenyl)-N-propargyl-amino] 2-imidazolinen bei Temperaturen von 60 bis 180 °C hergestellt werden.

In den Formeln bedeutet R einen ein-bis dreifach substituierten Phenylrest.

Ziel der Erfindung

Ziel der Erfindung ist die Bereitstellung von neuen Imidazo [1,2-a]pyrimidinen mit wertvollem pharmakologischen, insbesondere analgetischen, blutdrucksenkenden und herzfrequenzsenkenden Eigenschaften.

Darlegung des Wesens der Erfindung

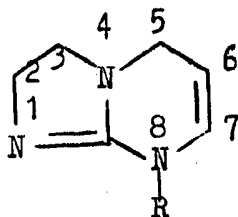
Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, ein Verfahren zur Herstellung von neuen Imidazo [1,2-a]pyrimidinen mit den gewünschten Eigenschaften aus leicht zugänglichen Ausgangsverbindungen aufzufinden.

16.11.1982

AP C 07 D/241 056/6

(61 048/11)

Erfindungsgemäß werden neue substituierte Imidazo [1,2-a] pyrimidine der allgemeinen Formel

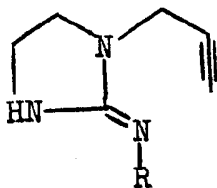


(I)

sowie deren physiologisch verträgliche Säureadditionssalze mit wertvollen therapeutischen Eigenschaften hergestellt. In der Formel I bedeutet R einen ein- bis dreifach substituierten Phenylrest. Die Substituenten, welche gleich oder verschieden sein können, bedeuten ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor- oder Brom atom oder eine Methyl- oder Trifluormethylgruppe.

Die Herstellung der Imidazo 1,2-a pyrimidine der allgemeinen Formel I erfolgt durch

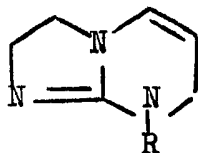
- a) thermische Cyclisierung von Verbindungen der allgemeinen Formel II



(II),

worin der Rest R wie oben angegeben definiert ist, bei Temperaturen zwischen 60 und 180 °C; oder

- b) Isomerisierung von Imidazo [1,2-a] pyrimidinen der allgemeinen Formel III



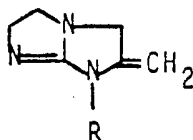
(III)

worin der Rest R wie oben angegeben definiert ist, in Gegenwart einer starken Base, bei Temperaturen von 40 bis 60°C.

Die thermische Cyclisierung nach Verfahren a erfolgt zweckmäßigerweise durch Erhitzen der Verbindungen der allgemeinen Formel II in Gegenwart eines polaren oder unpolaren organischen Lösungsmittels auf Temperaturen von etwa 60 bis 180°C.

Die speziellen Temperaturen hängen von der Reaktivität der jeweiligen Verbindung der Formel II ab.

Bei Verfahren a entstehen neben den erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I zusätzlich auch deren isomere Verbindungen der allgemeinen Formel IV.



IV

(R ist wie oben definiert)

die abgetrennt werden müssen.

Da sich die Isomeren der allgemeinen Formeln I und IV in ihren pK -Werten deutlich voneinander unterscheiden ($pK_I > pK_{IV}$), lassen sie sich aufgrund dieses Unterschiedes gut voneinander trennen. Durch fraktioniertes Extrahieren der wäßrigen Lösung eines Gemisches von Verbindungen der Formeln I und IV bei aufsteigenden pH-Werten können die schwächer basischen Verbindungen der allgemeinen Formel IV zuerst extrahiert werden, während die stärker basischen, erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I noch in der wäßrigen Lösung verbleiben. Die Substanzen mit

dem größten pk-Wert, also die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I, zeigen bei der Dünnschichtchromatografie (Kieselgel) in den Systemen

A = Toluol/Dioxan/Äthanol/konz. Ammoniak (50 : 40 : 5 : 5)

B = Essigester/Isopropanol/konz. Ammoniak (70 : 50 : 20)

C = sek.-Butanol/Ameisensäure (85 %)/H₂O (75 : 15 : 10)

einen tieferen R_F-Wert als die isomeren Verbindungen der allgemeinen Formel IV. Die erfindungsgemäßen Verbindungen lassen sich nach weiterem Alkalisieren der wäßrigen Lösung z.B. mit Natronlauge auf einen höheren pH-Wert ebenfalls in reiner Form extrahieren und somit isolieren, wobei die Reinheit der Extrakte durch Dünnschichtchromatografie geprüft werden kann.

Bei der Isomerisierung der Verbindungen der allgemeinen Formel III (Verfahren b) arbeitet man zweckmäßigerweise in polaren aprotischen Lösungsmitteln in Gegenwart einer starken Base, z.B. Kalium-tertiär-butylat sowie bei erhöhter Temperatur, beispielsweise 40 bis 60°C.

Die Strukturen der neuen Imidazo[1,2-a]pyrimidine der allgemeinen Formel I sind durch ¹H- bzw. ¹³C-Kernresonanz und massenspektroskopische Untersuchungen gesichert.

Ausgangsverbindungen der allgemeinen Formel II sind bekannt und z.B. in der DE-OS 25 23 103 beschrieben.

Ausgangsverbindungen der allgemeinen Formel III können durch thermische Cyclisierung von 2-[N-(Subst.-phenyl)-N-propargyl-amino]-2-imidazolinen bei Temperaturen von 60 bis 180°C hergestellt werden.

Die erfindungsgemäßen Imidazo[1,2-a]pyrimidine der allgemeinen Formel I können auf übliche Weise in ihre physiolo-

gisch verträglichen Säureadditionssalze überführt werden. Zur Salzbildung geeignete Säuren sind beispielsweise Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Jodwasserstoffsäure, Fluorwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Salpetersäure, Essigsäure, Propionsäure, Buttersäure, Capronsäure, Valeriansäure, Oxalsäure, Malonsäure, Bernsteinsäure, Maleinsäure, Fumarsäure, Milchsäure, Weinsäure, Zitronensäure, Äpfelsäure, Benzoesäure, p-Hydroxybenzoesäure, p-Aminobenzoesäure, Phthalsäure, Zimtsäure, Salicylsäure, Ascorbinsäure, Methansulfonsäure, 8-Chlortheophyllin und dergleichen.

Die neuen Verbindungen der allgemeinen Formel I und deren Säureadditionssalze wirken analgetisch, blutdrucksenkend und herzfrequenzsenkend. Die analgetische Wirkung wurde nach dem Writhing-Test an der Maus geprüft. Darüber hinaus wurde bei der blutigen Messung des Blutdrucks am Kaninchen eine blutdrucksenkende Wirkung festgestellt. Die Beeinflussung der Herzfrequenz wurde an Spinalratten sowie intakten narkotisierten Ratten untersucht. Aufgrund dieser Wirkungen kommen die Verbindungen der allgemeinen Formel I als Arzneimittel zur Behandlung von Schmerzzuständen, der Hypertonie und von Coronarerkrankungen in Frage. Die Wirkstoffe können enteral oder parenteral verabreicht werden. Die Dosierung liegt bei 0,1 bis 80 mg, vorzugsweise 1 bis 30 mg.

Die Verbindungen der Formel I bzw. ihre Säureadditionssalze können auch mit andersartigen Wirkstoffen zum Einsatz gelangen. Geeignete galenische Darreichungsformen sind beispielsweise Tabletten, Kapseln, Zäpfchen, Lösungen oder Pulver; hierbei können zu deren Herstellung die üblicherweise verwendeten galenischen Hilfs-, Träger-, Spreng- oder Schmiermittel oder Substanzen zur Erzielung einer Depotwirkung Anwendung finden.

16.11.1982

AP C 07 D/241 056/6

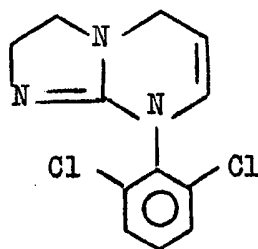
(61 048/11)

Ausführungsbeispiel

Die folgenden Beispiele sollen die Erfindung und die Herstellung der neuen Verbindungen erläutern, ohne sie zu beschränken.

HerstellungsbeispieleBeispiel 1

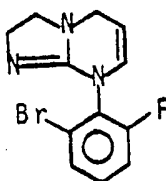
8-(2,6-Dichlorphenyl)-2,3,5,8-tetrahydroimidazo [1,2-a]pyrimidin



5,4 g 1-Progargyl-2-(2,6-dichlorphenylimino)-imidazolidin werden in 40 ccm Äthanol 10 Stunden lang unter Rühren am Rückfluß erhitzt. Sodann wird die Reaktionsmischung im Vakuum zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird in 1 N Salzsäure gelöst und die erhaltene Lösung bei aufsteigenden pH-Werten (Alkalisieren mit 2 N NaOH) fraktioniert mit Äther extrahiert. Das Ausgangsimidazolidin sowie eine isomere Verbindung der Formel IV können durch Extraktion bei niederen pH-Werten abgetrennt werden (Dünnschichtchromatogramm-Kontrolle). Sobald das gewünschte Imidazo[1,2-a]-pyrimidin in der wäßrigen Phase rein vorliegt, alkalisiert man mit 2-N Natronlauge nach und extrahiert die neue Verbindung mit Äther (Dünnschichtchromatogramm-Kontrolle der Ätherfraktionen). Nach Abziehen des Äthers im Vakuum erhält man eine Ausbeute von 1,1 g entsprechend 20,5 % der Theorie.

Schmelzpunkt: 156 bis 166 °C.

Das Hydrobromid schmilzt bei 203 bis 204 °C.

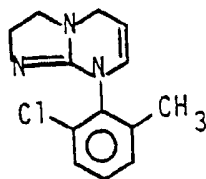
Beispiel 28-(2-Brom-6-fluor-phenyl)-2,3,5,8-tetrahydro-imidazo-
[1,2-a]pyrimidin

8,9 g 1-Propargyl-2-(2-brom-6-fluorphenylimino)-imidazolidin werden in 60 ml absolutem Äthanol etwa 11 Stunden lang am Rückfluß erhitzt. Anschließend zieht man das Lösungsmittel im Vakuum ab und löst den verbleibenden Rückstand, bestehend aus Ausgangsimidazolidin, 1-(2-Brom-6-fluor-phenyl)-2,3,5,6-tetrahydro-2-methylen-1H-imidazo[1,2-a]imidazol sowie dem gewünschten Imidazo[1,2-a]pyrimidin, in verdünnter 1N Salzsäure.

Bei aufsteigenden pH-Werten (Alkalisieren mit 2 N NaOH) entfernt man sodann durch fraktionierte Extraktion mit Essigester die beiden zuerst erwähnten Verbindungen. Sobald die wäßrige Lösung nur noch das neue Imidazo[1,2-a]pyrimidin enthält (Dünnschichtchromatogramm-Kontrolle) wird erneut alkalisiert und die neue Verbindung mit Essigester extrahiert.

Ausbeute:(nach dem Einengen im Vakuum) : 0,9 g (10,1 % der Theorie)

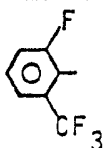
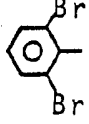
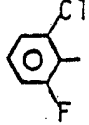
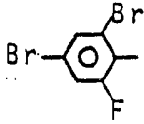
Schmelzpunkt: 116 bis 120°C.

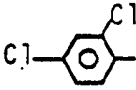
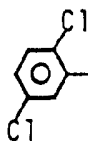

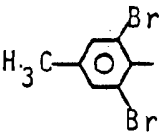
Beispiel 38-(2-Chlor-6-methyl-phenyl)-2,3,5,8-tetrahydro-imidazo-
[1,2-a]pyrimidin

620 mg 8-(2-Chlor-6-methyl-phenyl)-2,3,7,8-tetrahydro-imidazo[1,2-a]pyrimidin werden in 5 ccm Dimethylsulfoxid gelöst und dieser Lösung 280 mg Kalium-tert.-butylat unter Rühren zugegeben. Die Mischung wird sodann 48 Stunden bei 50 bis 60°C erwärmt. Nach dieser Zeit ist ein Teil des eingesetzten 2,3,7,8-Tetrahydro-imidazo[1,2-a]pyrimidins zum 2,3,5,8-Tetrahydro-imidazo[1,2-a]pyrimidin isomerisiert. Eine Trennung kann nach Eindampfen des Lösungsmittels und nach Lösen des vorliegenden Isomeren-Gemisches in verdünnter 1N HCl Salzsäure, wie bei den Beispielen Nr. 1 und 2 beschrieben, durch fraktionierte Extraktion bei aufsteigenden pH-Werten vorgenommen werden (Dünnschichtchromatogramm-Kontrolle).

Schmelzpunkt: 107 bis 113°C.

Weitere Beispiele von Verbindungen der allgemeinen Formel I finden sich in der folgenden Tabelle:

Beispiel Nr.	R	Ausbeute (% der Theorie)	Schmp. (°C)
4		12,0	115-117
5		22,4	144-146
6		18,9	146-151
7		17,8	104-108

Beispiel Nr.	R	Ausbeute (% der Theorie)	Schmp. (°C)
8		19,6	91-94
9		16,0	113-117
10		26,0	134-138
11		21,9	120-123

FormulierungsbeispieleBeispiel A: Dragées

Wirkstoff gemäß Erfindung	5 mg
Milchzucker	65 mg
Maisstärke	130 mg
sek. Calciumphosphat	40 mg
lösliche Stärke	3 mg
Magnesiumstearat	3 mg
kolloidale Kieselsäure	4 mg
	insgesamt 250 mg

Herstellung:

Der Wirkstoff wird mit einem Teil der Hilfsstoffe vermischt, intensiv mit einer wäßrigen Lösung der löslichen Stärke durchgeknetet und in üblicher Weise mit Hilfe eines Siebes granuliert. Das Granulat wird mit dem Rest der Hilfsstoffe vermischt und zu Dragéekernen von 250 mg Gewicht verpreßt, die dann in üblicher Weise mit Hilfe von Zucker, Talkum und Gummi arabicum dragiert werden.

Beispiel B: Ampullen

Wirkstoff gemäß Erfindung		1,0 mg
Natriumchlorid		18,0 mg
dest. Wasser	ad	2,0 ml

Herstellung:

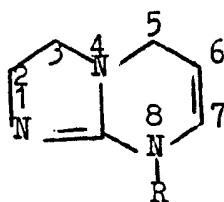
Wirkstoff und Natriumchlorid werden in Wasser gelöst und unter Stickstoff in Glasampullen abgefüllt.

Beispiel C: Tropfen

Wirkstoff gemäß Erfindung		0,02 g
p-Hydroxybenzoesäuremethylester		0,07 g
p-Hydroxybenzoesäurepropylester		0,03 g
entmineralisiertes Wasser	ad	100 ml

Erfindungsanspruch

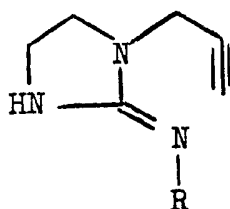
1. Verfahren zur Herstellung von neuen Imidazo[1,2-a]pyrimidinen der allgemeinen Formel



(I),

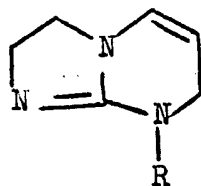
worin R einen ein- bis dreifach durch ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor- oder Bromatom, eine Methyl- oder Trifluor-methylgruppe substituierten Phenylrest, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können, bedeutet, sowie deren Säureadditionssalzen, gekennzeichnet dadurch, daß

- a) eine Verbindung der allgemeinen Formel



(II),

- worin R wie oben angegeben definiert ist, bei Temperaturen von 60 bis 180 °C cyclisiert; oder
b) ein Imidazo [1,2-a]pyrimidin der allgemeinen Formel



(III),

worin R wie oben angegeben definiert ist, in Gegenwart einer starken Base bei Temperaturen von 40 bis 60 °C iso-

16.11.1982

AP C 07 D/241 056/6

(61 048/11)

merisiert und gegebenenfalls die erhaltene Base in ein Säureadditionssalz überführt.

2. Verfahren nach Punkt 1, gekennzeichnet dadurch, daß man die Umsetzung in Gegenwart eines polaren oder unpolaren organischen Lösungsmittels durchführt.
3. Verfahren zur Herstellung von Arzneimittel, gekennzeichnet dadurch, daß man eine oder mehrere Verbindungen nach Punkt 1 mit üblichen galenischen Hilfs-, Träger-, Spreng- oder Schmiermitteln bzw. Substanzen zur Erzielung einer Depotwirkung zu Tabletten, Kapseln, Zäpfchen, Lösungen oder Pulver formuliert.