

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

226449
(11) (B2)



GRAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

(22) Přihlášeno 23 06 82

(21) [PV 4664-82]

(32) (31) (33) Právo přednosti od 24 06 81
(P 31 24 718.0)
Německá spolková republika

(40) Zveřejněno 29 07 83

(45) Vydáno 15 05 86

(51) Int. Cl.³
C 07 D 487/04

(72)
Autor vynálezu

STÄHLE HELMUT dr., KÖPPE HERBERT dr., KUMMER WERNER dr.,
INGELHEIM,
STOCKHAUS KLAUS dr., BINGEN, GAIDA WOLFRAM dr., INGELHEIM,
HOEFKE WOLFGANG dr., WIESBADEN (NSR)

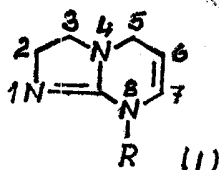
(73)
Majitel patentu

BOEHRINGER INGELHEIM KG, INGELHEIM/RHEIN (NSR)

(54) Způsob výroby nových imidazo[1,2-a]pyrimidinů

1

Vynález se týká způsobu výroby nových substituovaných imidazo[1,2-a]pyrimidinů obecného vzorce I

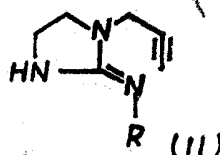


jakož i jejich fyziologicky snášitelných adičních solí s kyselinami, které vykazují cenné terapeutické vlastnosti.

Ve shora uvedeném obecném vzorci I představuje R fenylový zbytek nesoucí 2 až 3 substituenty. Těmito substituenty, které mohou být stejné nebo rozdílné, jsou atomy fluoru, chloru nebo bromu, methylová skupina a trifluormethylová skupina.

Imidazo[1,2-a]pyrimidiny obecného vzorce I se připravují tak, že se sloučenina obecného vzorce II

2



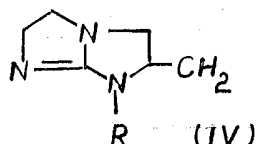
ve kterém

R má shora uvedený význam, termicky cyclizuje při teplotě 60 až 180 °C.

Termická cyclizace (podle vynálezu) se účelně provádí zahřevem sloučeniny obecného vzorce II v přítomnosti polárního nebo nepolárního organického rozpouštědla na teplotu zhruba od 60 do 180 °C.

Konkrétní reakční teploty závisejí na reaktivitě příslušné sloučeniny obecného vzorce II.

Při práci shora popsaným způsobem vznikají vedle sloučenin podle vynálezu ještě i s nimi isomerní sloučeniny obecného vzorce IV



ve kterém

R má shora uvedený význam, které je třeba oddělit.

Protože isomery obecných vzorců I a IV mají výrazně odlišné hodnoty pK ($pK_I > pK_{IV}$), lze je na základě tohoto rozdílu dobře oddělit. Frakční extrakcí vodného roztoku směsi sloučenin obecných vzorců I a IV při stoupajících hodnotách pH je možno nejprve extrahovat slaběji bazické sloučeniny obecného vzorce IV, zatímco silněji bazické sloučeniny obecného vzorce I podle vynálezu ještě zůstávají ve vodném roztoku. Látky s vyšší hodnotou pK , tedy sloučeniny obecného vzorce I podle vynálezu, mají při chromatografii na tenké vrstvě silikage-lu v systémech

A = toluen — dioxan — ethanol — koncentrovaný amoniak (50 : 40 : 5 : 5),

B = ethylacetát — isopropanol — koncentrovaný amoniak (70 : 50 : 20),

C = sek. butanol — 85% kyselina mravenčí — voda (75 : 15 : 10),

nižší hodnoty R_F než isomerní sloučeniny obecného vzorce IV. Sloučeniny podle vynálezu je možno po další alkalizaci vodného roztoku, například louhem sodným, na vyšší hodnotu pH rovněž extrahovat v čisté formě a tím izolovat, přičemž čistotu extraktu lze přezkoumat chromatografií na tenké vrstvě.

Strukturu nových imidazo[1,2-a]pyrimidinů obecného vzorce I potvrzuje analýza jejich 1H -, popřípadě ^{13}C -NMR spekter a hmotnostních spekter.

Výchozí látky shora uvedeného obecného vzorce II jsou známé a jsou popsány například v DOS č. 25 23 103.

Imidazo[1,2-a]pyrimidiny obecného vzorce I podle vynálezu je možno obvyklým způsobem převádět na fyziologicky snášitelné adiční soli s kyselinami. Kyselinami vhodnými k přípravě solí jsou například kyselina chlorovodíková, kyselina bromovodíková, kyselina jodovodíková, kyselina fluorovodíková, kyselina sírová, kyselina fosforečná, kyselina dusičná, kyselina octová, kyselina propionová, kyselina másečná, kyselina kapronová, kyselina valerová, kyselina šťavelová, kyselina malonová, kyselina jantarová, kyselina maleinová, kyselina fumarová, kyselina mléčná, kyselina vinná, kyselina citronová, kyselina jablečná, kyselina benzoová, kyselina p-hydroxybenzoová, kyselina p-aminobenzoová, kyselina ftalová, kyselina skořicová, kyselina salicylová, kyselina as-

korbová, kyselina methansulfonová, 8-chlor-theofyllin apod.

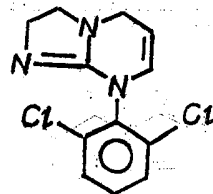
Nové sloučeniny obecného vzorce I a jejich adiční soli s kyselinami působí analgeticky, snižují krevní tlak a srdeční frekvenci. Analgetický účinek byl zkoušen testem na myších v bolestivých křečích. Účinek na snižování krevního tlaku byl potvrzen měřením (krvavou cestou) krevního tlaku králíků. Vliv na srdeční frekvenci byl zkoumán na spinálních kryších a na intaktních narkotizovaných kryších. Na základě těchto účinků je možno sloučeniny obecného vzorce I používat jako léčiva k ošetřování bolestivých stavů, hypertonie a koronárních chorob. Účinné látky je možno aplikovat enterálně nebo parenterálně. Dávkování se pohybuje od 0,1 do 80 mg, s výhodou od 1 do 30 mg.

Sloučeniny obecného vzorce I, popřípadě jejich adiční soli s kyselinami, je možno používat rovněž společně s účinnými látkami jiného druhu. Vhodnými lékovými formami jsou například tablety, kapsle, čípky, roztoky nebo prášky. Při výrobě těchto lékových forem se používají obvyklé galenické pomocné látky, nosiče, desintegrační činidla, kluzné látky nebo látky k dosažení depotního účinku.

Vynález ilustrují následující příklady provedení, jimiž se však rozsah vynálezu v žádném směru neomezuje.

Příklad 1

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

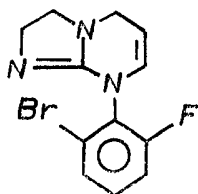


5,4 g 1-propargyl-2-(2,6-dichlorfenylimino)imidazolidinu se ve 40 ml ethanolu 10 hodin zahřívá za míchání k varu pod zpětným chladičem, načež se reakční směs odpaří ve vakuu k suchu. Zbytek se rozpustí v 1N kyselině chlorovodíkové a roztok se při stoupajícím pH (alkalizace 2N louhem sodným) frakčně extrahuje etherem. Extrakcí při nižších hodnotách pH je možno izolovat výchozí imidazolidin a isomerní sloučeninu odpovídající obecnému vzorci IV (podle chromatografie na tenké vrstvě). Jakmile je ve vodné fázi přítomen čistý žádaný imidazo[1,2-a]pyrimidin, pokračuje se v alkalizaci pomocí 2N louhu sodného a vzniklá nová sloučenina se extrahuje etherem (obsah etherických extraktů se sleduje chromatografií na tenké vrstvě). Po odpaření ethe-

ru ve vakuu se ve výtěžku 1,1 g (20,5 % teorie) získá žádaný produkt o teplotě tání 156 až 166 °C. Hydrochlorid tohoto produktu taje při 203 až 204 °C, hydrobromid má teplotu tání 263 až 264 °C.

Příklad 2

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



8,9 g 1-propargyl-2-(2-brom-6-fluorfenyl-imino)imidazolidinu se v 60 ml absolutního

ethanolu cca 11 hodin zahřívá k varu pod zpětným chladičem. Rozpouštědlo se odpaří ve vakuu a zbytek obsahující výchozí imidazolidin, 1-(2-brom-6-fluorfenyl)-2,3,5,6-tetrahydro-2-methylen-1H-imidazo[1,2-a]-imidazol, jakož i žádaný imidazo[1,2-a]pyrimidin, se rozpustí v 1N kyselině chlorovodíkové.

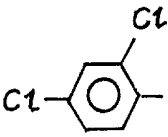
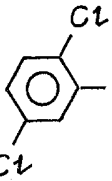
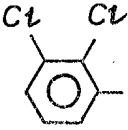
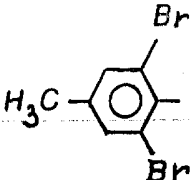
Frakční extrakcí ethylacetátem při stoupajících hodnotách pH (alkalizace 2N louhem sodným) se odstraní nejprve obě první jmenované sloučeniny a jakmile vodný roztok obsahuje již pouze žádaný nový imidazo[1,2-a]pyrimidin (podle chromatografie na tenké vrstvě), pokračuje se v alkalizaci a nová sloučenina se extrahuje ethylacetátem.

Po odpaření ve vakuu činí výtěžek produktu 0,9 g (10,1 % teorie).

Produkt taje při 116 až 120 °C.

Další příklady sloučenin obecného vzorce I, vyrobených způsobem podle vynálezu, jsou uvedeny v následující tabulce:

Příklad číslo	R	výtěžek (% teorie)	teplota tání (°C)
3		15,9	107—113
4		12,0	115—117
5		22,4	144—146
6		18,9	146—151
7		17,8	104—108

Příklad číslo	7 R	výtěžek [% teorie]	8 teplota tání [°C]
8		19,6	91—94
9		16,0	113—117
10		26,0	134—138
11		21,9	120—123

V následující části jsou uvedeny příklady složení a přípravy lékových forem obsahujících jako účinné složky sloučeniny vyrobené způsobem podle vynálezu.

Příklad A

Dražé

účinná látka podle vynálezu	5 mg
mléčný cukr	65 mg
kukuřičný škrob	130 mg
monohydrogenfosforečnan vápenatý	40 mg
rozpustný škrob	3 mg
stearát hořečnatý	3 mg
koloidní kyselina křemičitá	4 mg

celkem 250 mg

Příprava:

Účinná látka se smísí s částí pomocných látek, intenzívně se prohněte s vodným roztokem rozpustného škrobu a obvyklým způsobem se granuluje přes síto. Granulát se smísí se zbývajícím částí pomocných látek a vylisují se z něj jádra dražé o hmotnosti 250 mg, které se pak obvyklým způsobem

povlékají za použití cukru, mastku a arabské gumy.

Příklad B

Ampule

účinná látka podle vynálezu	1,0 mg
chlorid sodný	18,0 mg
destilovaná voda	do 2,0 ml

Příprava:

Účinná látka a chlorid sodný se rozpustí ve vodě a roztokem se pod dusíkem plní skleněné ampule.

Příklad C

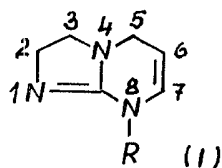
Kapky

účinná látka podle vynálezu	0,02 g
methylester p-hydroxybenzoové kyseliny	0,07 g
propylester p-hydroxybenzoové kyseliny	0,03 g
demineralizovaná voda	do 100,00 ml

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

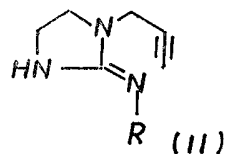
1. Způsob výroby nových imidazo[1,2-a]-pyrimidinů obecného vzorce I

čující se tím, že se sloučenina obecného vzorce II



ve kterém

R znamená fenylový zbytek substituovaný dvěma nebo třemi stejnými či rozdílnými substituenty vybranými ze skupiny zahrnující atomy fluoru, chloru a bromu, methylovou skupinu a trifluormethylovou skupinu, a jejich adičních solí s kyselinami, vyzna-



ve kterém

R má shora uvedený význam, cyklizuje při teplotě 60 až 180 °C, načež se popřípadě získaný produkt ve formě volné báze převede na svoji adiční sůl s kyselinou.

2. Způsob podle bodu 1 vyznačující se tím, že se reakce provádí v přítomnosti polárního nebo nepolárního organického rozpouštědla.