

(12)

PATENTCHRIFT

(21) Anmeldenummer: 167/84

(51) Int.Cl.⁵ : A61K 31/505

(22) Anmeldetag: 9. 5.1980

(42) Beginn der Patentdauer: 15. 2.1990

(45) Ausgabetag: 10. 8.1990

(62) Ausscheidung aus Anmeldung Nr.: 2474/80

(30) Priorität:

11. 5.1979 HU CI-1930 beansprucht.

(56) Entgegenhaltungen:

AT 318627

(73) Patentinhaber:

CHINOIN GYOGYSZER- ES VEGYESZETI TERMEKEK GYARA
RT.
BUDAPEST (HU).

(72) Erfinder:

KÖKÖSI JOZSEF DR.
BUDAÖRS (HU).
HERMECZ ISTVAN DIPL.ING.CHEM. DR.
BUDAPEST (HU).
MESZAROS ZOLTAN DIPL.ING.CHEM. DR.
BUDAPEST (HU).
SZASZ GYÖRGY DR.
BUDAPEST (HU).
VASVARI LELLE DR.
BUDAPEST (HU).
HORVATH AGNES DIPL.ING.CHEM. DR.
BUDAPEST (HU).
BREINING TIBOR
BUDAPEST (HU).

(54) VERWENDUNG VON 3-SUBSTITUIERTEN TETRAHYDROPYRROLO(1,2-A)PYRIMIDIN-DERIVATEN SOWIE VON DEREN SÄUREADDITIONS- UND QUATERNÄREN SALZEN ZUR HERSTELLUNG VON PHARMAZEUTISCHEN PRÄPARATEN

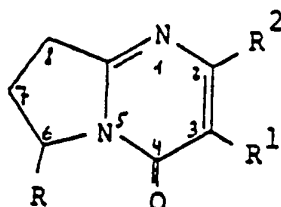
(57) Zur Herstellung von antianginösen pharmazeutischen Präparaten werden neue 3-substituierte Tetrahydro-pyrrolo(1,2-a)pyrimidin-Derivate der allgemeinen Formel I und/oder II, worin R und R² für Wasserstoff und R¹ für Carboxy oderniederes Alkoxy-carbonyl stehen, mit der Maßgabe, daß in der allgemeinen Formel (I) R¹ nicht für Äthoxycarbonyl steht, bzw. pharmazeutisch geeignete Säureadditionssalze oder quaternäre Salze derselben als Wirkstoffe verwendet

AT 391 079 B

Die Erfindung betrifft die Verwendung von neuen 3-substituierten Tetrahydro-pyrrolo[1,2-a]pyrimidin-Derivaten der allgemeinen Formel

5

10



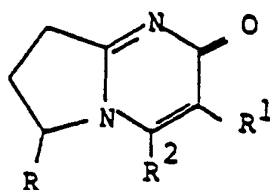
15

20

und/oder

25

30



35

worin

R und R² für Wasserstoff und

R¹ für Carboxy oder niederes Alkoxy-carbonyl stehen, mit der Maßgabe, daß in der allgemeinen Formel (I) R¹ nicht für Äthoxycarbonyl steht, bzw. von pharmazeutisch geeigneten Säureadditionssalzen oder quaternären Salzen derselben als Wirkstoffe zur Herstellung von antianginösen pharmazeutischen Präparaten.

Pyrrolo[1,2-a]pyrimidine wurden bisher hinsichtlich ihrer antianginösen Eigenschaften bzw. auf den Kreislauf ausgeübten Wirkung nicht untersucht. Auch deren Herstellung wurde nicht besonders gründlich studiert (Advances in Heterocyclic Chemistry Band 21, Seiten 3-25 [1977] "Academic Press") und nur einige Publikationen beschäftigen sich mit der Herstellung von 3-substituierten Pyrrolo[1,2-a]pyrimidinen (Chem. Commun. 805 [1966], Khim. Geterosykl. Soedin. 3, 428 [1970] und 6, 765 [1975]; C.R. Hebd. Seances Acad. Sci., Ser. C. 262, 365 [1966] und 265, 249 [1967]; Bull. Soc. Chim. Fr. 9, 3133, 3139 [1969]; Justus Liebigs Ann. Chem. 103 [1973]; Chem. Ber. 103, 1797 [1970] und 107, 270 [1974]; Chem. Pharm. Bull. 21, 1305 [1973]; DE-PS 1 803 758, JP-PS 7 334 897 und HU-PS 167 676).

Nach der HU-PS 167 676 können u. a. Pyrimidinderivate der oben angegebenen allgemeinen Formel (I), worin R Wasserstoff oder Niedrigalkyl bedeutet, R² für Wasserstoff und R¹ für Nitril oder Alkoxy-carbonyl stehen, sowie Salze davon hergestellt werden. Die Herstellung eines solchen Derivates ist allerdings nur in einem einzigen Beispiel erläutert, wobei 2-Methoxy-1-pyrrolin in Gegenwart von Ammoniumacetat mit Diäthyl-äthoxy-methylen-malonat umgesetzt wird. Die Reaktion ist unter Erwärmen nach 8 Stunden beendet. Nach komplizierter Aufarbeitung des Reaktionsgemisches erhält man Äthyl-4-oxo-4,6,7,8-tetrahydro-pyrrolo[1,2-a]pyrimidin-3-carboxylat in einer Ausbeute von 7,1 %, bezogen auf das eingesetzte Pyrrolin. Ein Schmelzpunkt wurde für diese Verbindung nicht angegeben, sie wurde lediglich durch ihr IR- und PMR-Spektrum charakterisiert. Es findet sich in dieser der AT-PS 318 627 entsprechenden Patentschrift auch kein Hinweis auf eine antianginöse Wirkung dieser Wirkstoffe. Nach Khim. Geterosykl. Soedin, 6, 765 (1975) wird Äthyl-2-amino-4,5-dimethyl-thiophen-3-carboxylat mit 2-Methoxy-pyrrolin in Gegenwart von Phosphorylchlorid umgesetzt und aus dem gebildeten 2,3-Dimethyl-4-oxo-5,6-trimethylen-4H-thieno[2,3-d]pyrimidin erhält man

55

60

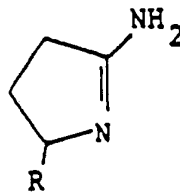
nach Desulfurierung mit Raney-Nickel in alkoholischer Lösung 3-(1-Methyl-propyl)-4-oxo-4,6,7,8-tetrahydro-pyrrolo[1,2-a]pyrimidin. Die komplizierte zweistufige Synthese liefert das Pyrrolo-pyrimidin-derivat in einer Ausbeute von 36,5 % d. Th. In Chem. Pharm. Bull. 21 (6), 1305-1310 (1973) ist die Herstellung von 3-Methyl-4-oxo-4,6,7,8-tetrahydro-pyrrolo[1,2-a]pyrimidin beschrieben.

5 Die 3-substituierten Tetrahydro-pyrrolo[1,2-a]pyrimidinderivate der allgemeinen Formeln I und II sind daher neu.

Die Derivate der allgemeinen Formeln I und II können hergestellt werden, indem ein 2-Amino-pyrrolin-derivat der allgemeinen Formel

10

15



, (III)

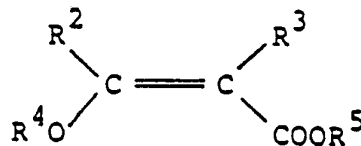
20

25

worin R wie oben definiert ist, mit einem Acrylsäurederivat der allgemeinen Formel

30

35



, (IV)

40

worin

45

R^2 obige Bedeutung hat,

R^3 für niederes Alkoxy-carbonyl steht,

R^4 für Wasserstoff oder niederes Alkyl steht und

R^5 niederes Alkyl bedeutet,

50

umgesetzt wird, gewünschtenfalls ein erhaltenes Gemisch eines 4-Oxo-pyrrolo[1,2-a]pyrimidins der allgemeinen Formel I und eines 2-Oxo-pyrrolo[1,2-a]pyrimidins der allgemeinen Formel II aufgetrennt, eine gegebenenfalls erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I oder II, worin R und R^2 wie oben definiert sind und R^1 für niederes Alkoxy-carbonyl steht, durch Verseifung in eine Carbonsäure der allgemeinen Formel I oder II, worin R und R^2 wie oben definiert sind und R^1 für Carboxy steht, übergeführt und gewünschtenfalls die erhaltene Verbindung weiter verestert wird und gewünschtenfalls eine erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I oder II in ein pharmazeutisch geeignetes Säureadditionssalz oder quaternäres Salz übergeführt wird, immer mit der

55

Maßgabe, daß R^1 im Endprodukt der allgemeinen Formel(I) nicht für Äthoxycarbonyl steht.

Als Alkylester kommen bevorzugt der Methyl-, Äthyl-, Isopropyl- oder der n-Propylester, insbesondere der Äthylester, in Frage.

Der Ausdruck "niederes Alkyl" steht für eine gerade oder verzweigte, 1 bis 4 Kohlenstoffatome enthaltende Alkylgruppe wie Methyl, Äthyl, Isopropyl, n-Propyl, Isobutyl, tert. Butyl.

60

Man erhält ein Gemisch der Verbindungen der allgemeinen Formeln I und II nach Entfernen des

Lösungsmittels durch Destillation. Das erhaltene Gemisch kann erwünschtenfalls aufgrund der verschiedenen Löslichkeit, Basizität oder des unterschiedlichen chromatographischen Verhaltens der Verbindungen der Formeln I und II getrennt werden.

Zweckmäßig können die Verbindungen der Formeln I und II durch fraktionierte Kristallisation voneinander getrennt werden. Die Verbindungen der allgemeinen Formeln I oder II - worin R, R¹ und R² wie oben definiert sind können gewünschtenfalls mit Säuren umgesetzt werden und man erhält Säureadditionssalze oder durch Umsetzung mit Quaternisierungsmitteln quaternäre Salze. Die Base kann aus erhaltenen Salzen freigesetzt werden und gewünschtenfalls können die Salze in andere Salze übergeführt werden. Bevorzugt sind Hydrochloride, Hydrobromide, Perchlorate, Acetate, Salicylate sowie quaternäre Salze mit Alkylhalogeniden, z. B. Methyljodid, mit Dialkylsulfaten, z. B. Dimethylsulfat, mit p-Toluolsulfonat oder mit Benzolsulfonat.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel IV sind handelsübliche Verbindungen, und die Verbindungen der allgemeinen Formel III können einfach aus in 5-Stellung gegebenenfalls durch niederes Alkyl substituiertem Pyrrolidin-2-on hergestellt werden, indem man zuerst den Ausgangsstoff mit einem Alkylierungsmittel (z. B. Diäthylsulfat) umsetzt und den erhaltenen O-Alkyl-imino-äther mit einem Ammoniak freisetzenden Mittel z. B. Ammoniumacetat, Ammoniumchlorid usw. umsetzt und so eine Verbindung der allgemeinen Formel III erhält.

Bei der erfindungsgemäßen Verwendung in der pharmazeutischen Industrie als Wirkstoffe zur Herstellung von antianginösen pharmazeutischen Präparaten werden die Verbindungen der allgemeinen Formel I oder II mit inerten nicht-toxischen, festen oder flüssigen Verdünnungsmitteln oder Trägerstoffen vermischt und in fester Form, z. B. als Tabletten, Dragees, Kapseln oder in flüssiger Form, z. B. als Lösungen, Suspensionen oder Emulsionen verwendet.

Pharmakologische Testergebnisse

Die antianginöse Wirkung der Verbindungen wurde bei Ratten aus der Hemmung der akuten Coronarinsuffizienz bestimmt, welche letztere durch intravenös verabreichtes Vasopressin hervorgerufen wurde. (Arch. Int. Pharmacodyn. 1966, 160, 147).

Die untersuchten Verbindungen wurden i. v. in Wasser gelöst verabreicht.

| Verbindung | i. v. Dosis | Protektive Wirkung [%] bei der Ratte |
|---|-------------|--------------------------------------|
| Äthyl-4-oxo-4,6,7,8-tetrahydro-pyrrolo[1,2-a]pyrimidin-3-carboxylat | 10 mg/kg | 53,6 |
| Äthyl-2-oxo-2,4,6,8-tetrahydro-pyrrolo[1,2-a]pyrimidin-3-carboxylat | 10 mg/kg | 40,5 |
| 4-Oxo-4,6,7,8-tetrahydro-pyrrolo[1,2-a]pyrimidin-3-carbonsäure | 10 mg/kg | 55,0 |
| Papaverin | 2 mg/kg | 36,9 |

Bei der in der ersten Spalte der obigen Tabelle angegebenen, handelt es sich um eine aus der AT-B-318 617 bekannte Verbindung, die als Vergleichssubstanz getestet wurde.

5

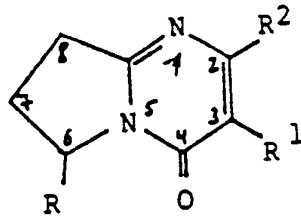
PATENTANSPRUCH

10

Verwendung von neuen 3-substituierten Tetrahydro-pyrrolo[1,2-a]pyrimidin-Derivaten der allgemeinen Formel

15

20



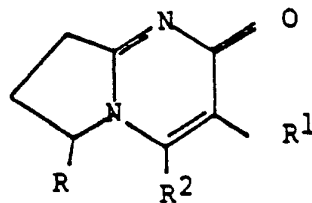
(I)

25

und/oder

30

35



(II)

40

45 worin

R und R² für Wasserstoff und

R¹ für Carboxy oder niederes Alkoxycarbonyl stehen, mit der Maßgabe, daß in der allgemeinen Formel (I)

R¹ nicht für Äthoxycarbonyl steht, bzw. von pharmazeutisch geeigneten Säureadditionssalzen oder quaternären Salzen derselben als Wirkstoffe zur Herstellung von antianginösen pharmazeutischen Präparaten.

50