

Arch. Pharm. (Weinheim) 316, 582–588 (1983)

Zentral dämpfende Wirkstoffe, 2. Mitt.¹⁾

3-Substituierte 4-Hydroxypyrimido[1,2-a]benzimidazol-2-one

Alfred Kreutzberger^{*)***)****)} und Manfred Leger^{***)}

^{**)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 1. Juni 1982

Aus der Umsetzung von 2-Aminobenzimidazol (**1**) mit den Malonestern **2a–g** gehen die 4-Hydroxypyrimido[1,2-a]benzimidazol-2-one **3a–g** hervor, unter denen sich Vertreter mit zentral dämpfenden, hypertensiven, fungiziden und antibakteriellen Eigenschaften finden.

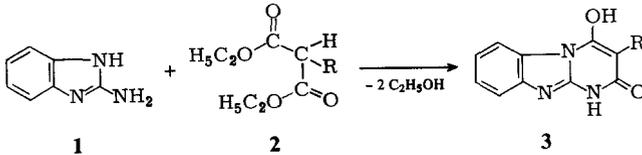
Centrally Dampening Drugs, II: 3-Substituted 4-Hydroxypyrimido[1,2-a]benzimidazol-2-ones

The 4-hydroxypyrimido[1,2-a]benzimidazol-2-ones **3a–g** obtained by reacting 2-aminobenzimidazole (**1**) with the malonic acid esters **2a–g** exhibit centrally dampening, hypertensive, fungicidal, and antibacterial properties.

In Fortsetzung unserer Untersuchungen über Kondensationen an Amidinstrukturen²⁾ haben in jüngster Zeit antivirale³⁾, antimykotische⁴⁾ und insektizide⁵⁾ Wirkstoffe entwickelt werden können. Insbesondere sind bei Einsatz des als Amidin fungierenden 2-Aminobenzimidazols (**1**) narkotische Wirkstoffe hervorgegangen¹⁾. Da sich aus Vorversuchen Anzeichen dafür ergaben, daß in dem resultierenden System der Sauerstofffunktionen tragenden Pyrimido[1,2-a]benzimidazole **3** der 3-Substituent von maßgebendem Einfluß auf die narkotische Wirksamkeit ist, wurden nunmehr die bisherigen Untersuchungen durch Einbeziehung geeigneter Substituenten erweitert.

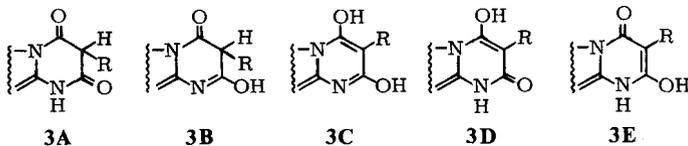
Bei der Durchführung der nach dem Prinzip der Kondensation von **1** mit Malonsäureestern **2** gestalteten Synthese erwies es sich als notwendig, zur Erzielung optimaler Reaktionsbedingungen verschiedene Verfahrenstechniken zu verwenden. So vollzieht sich die Kondensation von **1** mit Methyl- (**2a**), (n-Propyl)- (**2b**), Allyl- (**2d**) und (n-Butyl)malonsäurediethylester (**2e**), ferner mit dem unsubstituierten Malonsäurediethylester (**2g**), am glattesten durch Erhitzen in ethanolscher Natriumethylatlösung. Andererseits läßt sich **1** mit Isopropylmalonsäurediethylester (**2c**) optimal durch Erhitzen in 1,3,5-Trichlorbenzol, mit (n-Pentyl)malonsäurediethylester (**2f**) ohne jegliches Lösungsmittel, kondensieren.

^{****)} Als Teil eines Referates vorgetragen im Wissenschaftlichen Kolloquium des Instituts für Medizinische Forschung der Chinesischen Akademie der Wissenschaften, Schanghai/China, März 1982.



| | | | |
|------|-------------------------------------|------|--------------------------------|
| 2, 3 | R | 2, 3 | R |
| a | CH ₃ | e | C ₄ H ₉ |
| b | C ₃ H ₇ | f | C ₅ H ₁₁ |
| c | CH(CH ₃) ₂ | g | H |
| d | CH ₂ -CH=CH ₂ | | |

Im Gegensatz zu den Kondensationen mit disubstituierten Malonsäureestern bedürfen die aus den Umsetzungen mit monosubstituierten Malonestern hervorgegangenen Endprodukte **3** wegen eines zusätzlichen aciden Protons einer besonderen Strukturfestlegung. Diese Problemstellung schrumpft unter Berücksichtigung einschlägiger Kriterien⁶⁾ auf die Unterscheidung der 5 Strukturformen **3A–3E** zusammen.



Eine Klärung der Strukturverhältnisse wurde anhand von **3d** auf der Basis der ¹H- und ¹³C-NMR-Spektroskopie in DMSO herbeizuführen versucht.

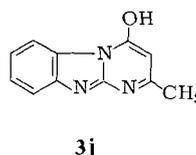
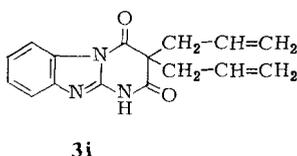
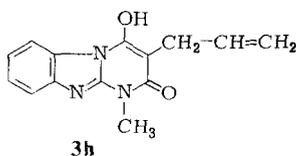
Das ¹H-NMR-Spektrum von **3d** zeigt ein Dublett bei $\delta = 3.18$ ppm, hervorgerufen durch die Methylengruppe des Allylrestes, während die endständige Methylengruppe als Triplett bei $\delta = 5.01$ ppm und die Methingruppe bei $\delta = 5.87$ ppm als Multiplett erscheint. In dem Bereich von $\delta = 7.13$ bis 7.52 ppm findet sich ein Multiplett, dessen Integral 3 Protonen entspricht. Ein weiteres, um etwa 0.8 ppm verschobenes Multiplett zwischen $\delta = 8.32$ und 8.53 ppm entspricht den 4 Protonen des Benzolringes, von denen dasjenige am C-6 wegen eines Entschirmungseffektes ins tiefere Feld verschoben ist^{7,8)}. Diese Tieffeldverschiebung, die vom Substituenten am C-4 abhängig ist, läßt sich zwar zur Unterscheidung einer 2-Oxo- von einer 4-Oxo-Struktur heranziehen, nicht jedoch zur Charakterisierung einer 4-Oxo- bzw. 4-Hydroxy-Struktur⁹⁾. Weiterhin zeigt das ¹H-NMR-Spektrum von **3d** ein breites Singulett um $\delta = 11.9$ ppm, das mit D₂O austauschbar ist und dessen Integral 2 Protonen entspricht. Dieses Signal muß somit der NH- bzw. OH-Gruppierung zugeordnet werden.

Als Ergebnis der Interpretation des ¹H-NMR-Spektrums von **3d** konnten bereits die tautomeren Formen **3A** und **3B** ausgeschlossen werden, begründet durch das Fehlen eines Signals für das Proton am C-3, das bei vergleichbaren Verbindungen zwischen $\delta = 5$ und 6 ppm erscheint¹⁰⁾.

Zur Beweisführung für das Vorhandensein des Protons an N-1 wurde **3d** mit Natriumhydrid und Methyljodid umgesetzt, um die entsprechende N-Methylverbindung **3h** zu erhalten.

Das in DMSO aufgenommene $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von **3h** zeigt neben den Signalen des Allylsubstituenten [$\delta = 3.13$ (d; 2H, $3\text{-CH}_2\text{-CH=CH}_2$), 5.02 (t; 2H, $3\text{-CH}_2\text{-CH=CH}_2$), 5.8 (m; 1H, $3\text{-CH}_2\text{-CH=CH}_2$)] ein Singulett bei $\delta = 3.70$ ppm, dessen Integral 3 Protonen entspricht und somit der Methylgruppierung zuzuordnen ist. Auffallend ist auch ein breites Signal bei $\delta \approx 11.27$ ppm, dessen auslösendes Proton austauschbar mit D_2O ist, und das ein Integral aufweist, dem im Gegensatz zu **3d** nur ein Proton zukommt. Hierdurch wird die N-Methylierung in **3h** bestätigt und damit **3c** als mögliche Struktur der Verbindungen **3a-g** ausgeschlossen.

Endgültiger Aufschluß über die Stellung der OH-Gruppe im Molekül von **3d** konnte nun durch $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektroskopie erbracht werden. Die Interpretation des in DMSO aufgenommenen Spektrums von **3d** ließ jedoch keine genaue Bestimmung der beiden relevanten C-Atome C-2 und C-4 zu. Zwei im off-resonance-entkoppelten Spektrum als Singulett auftretende Signale bei $\delta = 167.98$ und 161.85 ppm werden jedoch von diesen Kohlenstoffatomen erzeugt. Zu Vergleichszwecken wurde daher das $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum von 3,3-Diallylpyrimido[1,2-a]benzimidazol-2,4-dion (**3i**) herangezogen, aus dem sich für die beiden mit Sauerstoff verknüpften C-Atome die Werte von $\delta = 171.82$ und 169.42 ppm ergaben. Als weiterer Anhaltspunkt wurde ein $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum von dem aus Acetylessigsäureethylester und **1** synthetisierten 4-Hydroxy-2-methylpyrimido[1,2-a]benzimidazol¹⁰⁾ (**3j**) erstellt. Zwei dicht nebeneinanderliegende Singulett bei $\delta = 159.15$ und 158.95 ppm wurden für die Kohlenstoffatome C-4 und C-2 ermittelt.



Ein Vergleich der aus den $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektren von **3h-j** gewonnenen Werte für C-4 und C-2 (Tab. 1) führt zu dem Schluß, daß der Verbindungstyp **3** in DMSO in der tautomeren Struktur **3D** vorliegt.

Tab. 1: Vergleich der $^{13}\text{C-NMR}$ -Daten von 4-Hydroxy-2-methylpyrimido[1,2-a]benzimidazol (**3j**), 3,3-Diallylpyrimido[1,2-a]benzimidazol-2,4-dion (**3i**) und 3-Allyl-4-hydroxypyrimido[1,2-a]benzimidazol-2-on (**3d**)

| Substanz | C-4/C-2 δ (ppm) |
|-----------|---------------------------|
| 3j | ~ 159 |
| 3i | ~ 172/169 |
| 3d | ~ 168/161 |

In diese Schlußfolgerung fließt die durch Vergleich mit **3j** gestützte Zuordnung des Wertes $\delta = 161.85$ ppm von **3d** zu C-4 ein (Abb. 1). Unterstützt wird dieser Schluß durch die Werte des $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrums von **3i**. Das im tieferen Feld liegende Singulett von **3d** läßt sich auf C-2 zurückführen, da es mit $\delta = 168$ ppm der C=O-Gruppierung von **3i**

entspricht. Durch Rückschluß konnten somit auch die mit Sauerstoff verbundenen C-Atome von **3i** als C-2 $\delta = 169$ ppm und C-4 $\delta = 172$ ppm identifiziert werden. Für **3d** ergibt sich daraus in DMSO die Struktur eines 3-Allyl-4-hydroxypyrimido[1,2-a]benzimidazol-2-ons.

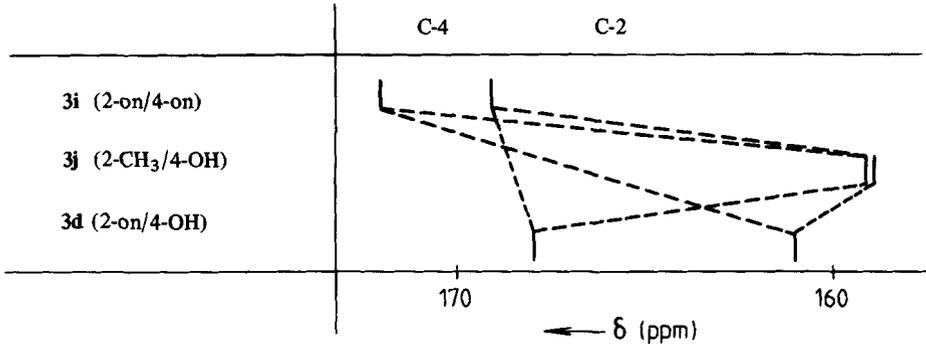


Abb. 1: Veränderung der ^{13}C -Resonanzlinien der Kohlenstoffatome C-4 und C-2 von 3-Allyl-4-hydroxypyrimido[1,2-a]benzimidazol-2-on (**3d**), 3,3-Diallylpyrimido[1,2-a]benzimidazol-2,4-dion (**3i**) und 4-Hydroxy-2-methylpyrimido[1,2-a]benzimidazol (**3j**)

Der chemische Strukturbeweis des nach dem vorliegenden Verfahren dargestellten Strukturtyps **3** liegt in der Identität mit den korrespondierenden, nach anderer Methodik erhaltenen Substanzproben **3e**⁽¹⁾ und **3g**⁽²⁾.

Bei der Prüfung auf Arzneimittelwirkungen erwies sich Strukturtyp **3** als narkotisch wirksam. Nach den bisher vorliegenden Untersuchungsergebnissen erhöht sich die narkotische Wirkung mit zunehmender Kettenlänge des Substituenten in 3-Stellung. So läßt sich in der Dosierung 200 mg/kg bei oraler Applikation an der Maus eine Verlängerung der Hexobarbitalnarkose durch **3a** um 22 %⁽¹⁾, **3b** um 26 %⁽¹⁾ und **3f** um 50 % erzielen. Nach intravenöser Applikation von **3b** in der Konzentration 3 mg/kg wird an der Katze innerhalb 5 min eine Blutdruckerhöhung von 15 % hervorgerufen. Im Test auf fungizide Wirksamkeit zeigte **3f** einen markanten Hemmeffekt gegen *Corticium solani* und *Venturia inaequalis*. Das antibakterielle Screening erbrachte das Ergebnis, daß **3f** Hemmwirkung gegen *Escherichia coli* und *Bacillus subtilis* zu entfalten vermag.

Wir danken dem Fonds der Chemischen Industrie, Frankfurt/M., für die Förderung der vorliegenden Untersuchungen durch Bereitstellung von Forschungsmitteln, der SKW Trostberg AG, Trostberg, speziell für die Überlassung von Grundchemikalien auf Cyanamidbasis.

Experimenteller Teil

Schmp.: (unkorr.): Schmelzpunktapparatur nach Linström. – *IR-Spektren*: Perkin-Elmer 237 und 421. – *UV-Spektren*: Varian 635 M. $^1\text{H-NMR}$: Varian A-60 A und T 60 mit TMS als inn. Stand. – $^{13}\text{C-NMR-Spektren}$: Varian CF T-20. – *Massenspektren*: Varian CH7. – *DC* oder *SC*: Kieselgel (Merck) verschiedener Aktivitätsstufen.

4-Hydroxy-3-methylpyrimido[1,2-a]benzimidazol-2-on (3a)

2,5 g Natrium wurden in 25 ml Ethanol eingebracht, mit 6,0 g (34 mmol) Methylmalonsäurediethylester (**2a**) und einer Lösung von 4,0 g (30 mmol) 2-Aminobenzimidazol (**1**) in 25 ml Ethanol versetzt. Nach 6 h Erhitzen unter Rückfluß wurde die braune Lösung mit 18proz. Essigsäure neutralisiert und der bräunliche Rückstand wiederholt aus *n*-Butanol umkristallisiert. Weißes amorphes Pulver vom Schmp. 324–326°. Ausb. 4,0 g (62 % d. Th.). IR (KBr): 3400 (NH), 3050 (CH), 2980 (CH₃), 1660 (C=O), 1605, 1540 cm⁻¹ (C=C/C=N). – ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 1.9 (s; 3H, 3-CH₃), 7.1–7.5 (m; 3H, H an C-7 bis C-9), 8.3–8.5 (m; 1H, H an C-6), 11.8 (s*; 2H, 4-OH, H an N-1); *breit, austauschbar mit D₂O. – MS (70 eV): *m/e* = 215 (100 %, M⁺), 187 (39 %, 215 – CO), 160 (66 %, 187 – HCN), 133 (31 %, 160 – HCN), 132 (36 %, 133 – H), 105 (31 %, 133 – CO), 104 (53 %, 105 – H), 77 (46 %, 104 – HCN). C₁₁H₉N₃O₂ (215.1) Ber. C 61.4 H 4.22 N 19.5 Gef. C 61.3 H 4.33 N 19.3

4-Hydroxy-3-propylpyrimido[1,2-a]benzimidazol-2-on (3b)

Zu einer Lösung von 10.1 g (50 mmol) Propylmalonsäurediethylester (**2b**) in Natriumethylat (4.5 g Natrium in 50 ml Ethanol) wurde eine Lösung von 5.3 g (40 mmol) **1** in 50 ml Ethanol unter Rühren zugetropft und anschließend 3 h unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde mit 18proz. Essigsäure versetzt, wobei ein schmutzig-weißer Niederschlag ausfiel. Umkristallisieren aus Ethanol führte zu kleinen weißen Plättchen vom Schmp. 290°. Ausb. 5.3 g (54 % d. Th.). IR (KBr): 3400 (NH), 3050 (CH), 2960, 2930, 2880 (CH₂, CH₃), 1660 (C=O), 1610, 1540 cm⁻¹ (C=C/C=N). – ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 0.9 (t; 3H, 3-CH₂-CH₂-CH₃), 1.5 (m; 2H, 3-CH₂-CH₂-CH₃), 2.4 (t; 2H, 3-CH₂-CH₂-CH₃), 7.2–7.5 (m; 3H, H an C-7 bis C-9), 8.3–8.5 (m; 1H, H an C-6), 11.8 (s*; 2H, 4-OH, H an N-1); *breit, austauschbar mit D₂O. – MS (70 eV): *m/e* = 243 (82 %, M⁺), 214 (100 %, 243 – C₂H₅, m* Gef. 188.5, Ber. 188.46), 201 (51 %, 243 – C₃H₆, m* Gef. 166.5, Ber. 166.26), 186 (8 %, 214 – CO), 159 (12 %, 186 – HCN), 146 (35 %, 214 – C₃O₂, m* Gef. 100, Ber. 99.6), 133 (35 %, 243 – C₆H₆O₂). C₁₃H₁₃N₃O₂ (243.3) Ber. C 64.2 H 5.39 N 17.3 Gef. C 64.2 H 5.46 N 17.3.

4-Hydroxy-3-isopropylpyrimido[1,2-a]benzimidazol-2-on (3c)

Eine Lösung von 8.0 g (40 mmol) Isopropylmalonsäurediethylester (**2c**) und 5.0 g (38 mmol) **1** in 35 ml 1,3,5-Trichlorbenzol wurde 1 h zum Sieden erhitzt und das entstandene Ethanol anschließend über eine Vigreux-Kolonnen abdestilliert. Der beim Abkühlen ausgefallene weiß-braune Niederschlag wurde zunächst aus DMFA/H₂O und aus Ethanol/Benzol mehrfach umkristallisiert. Eierschalenfarbene Nadelchen, Schmp. 309°, Ausb. 6.0 g (65 % d. Th.). IR (KBr): 3300 (NH), 3050, 2950 (CH, CH₃), 1655 (C=O), 1605, 1535 cm⁻¹ (C=C/C=N). – ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 1.25 (d; 6H, 3-CH(CH₂)₂), 3.3 (q; 1H, 3-CH(CH₂)₂), 7.17–7.48 (m; 3H, H an C-7 bis C-9), 8.35–8.52 (m; 1H, H an C-6), 11.7 (s*; 2H, 4-OH, H an N-1); *breit, austauschbar mit D₂O. – MS (70 eV): *m/e* = 243 (100 %, M⁺), 228 (74 %, 243 – CH₃, m* Gef. 214, Ber. 213.93), 201 (50 %, 243 – C₃H₆, m* Gef. 166, Ber. 166.26), 173 (5 %, 201 – CO), 160 (26 %, 228 – C₃O₂, m* Gef. 112.5, Ber. 112.28), 133 (72 %, 201 – C₃O₂, m* Gef. 88.0, Ber. 88.00). C₁₃H₁₃N₃O₂ (243.3) Ber. C 64.2 H 5.39 N 17.3 Gef. C 64.0 H 5.39 N 17.3.

3-Allyl-4-hydroxypyrimido[1,2-a]benzimidazol-2-on (3d)

Zu einer Lösung von 2.5 g Natrium in 50 ml Ethanol wurden 18 g (90 mmol) Allylmalonsäurediethylester (**2d**) sowie eine Lösung von 10 g (75 mmol) **1** in 50 ml Ethanol hinzugegeben und 7 h unter Rückfluß erhitzt. Neutralisieren mit 18proz. Essigsäure führte zu einem hellbraunen Niederschlag, der nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Ethanol/H₂O weiße Nadelchen vom Schmp. 281° ergab. Ausb. 16.3 g (90 % d. Th.). IR (KBr): 3400 (NH), 3060, 2970, (CH, CH₂), 1660 (C=O), 1605, 1540 cm⁻¹ (C=C/C=N). – ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 3.18 (d; 2H, 3-CH₂-CH=CH₂), 5.01 (t;

2H, 3-CH₂-CH=CH₂), 5.87 (m; 1H, 3-CH₂-CH=CH₂), 7.13–7.52 (m; 3H, H an C-7 bis C-9), 8.32–8.53 (m; 1H, H an C-6), 11.9 (s*; 2H, 4-OH, H an N-1); *breit, austauschbar mit D₂O. – MS (70 eV): m/e = 241 (100 %, M⁺), 226 (23 %, 241 – CH₃), 214 (24 %, 241 – C₂H₃), 186 (19 %, 214 – CO), 160 (50 %, 186 – CN), 133 (46 %, 160 – HCN). C₁₃H₁₁N₃O₂ (241.3) Ber. C 64.7 H 4.60 N 17.4 Gef. C 64.8 H 4.66 H 17.4.

3-*n*-Butyl-4-hydroxypyrimido[1,2-*a*]benzimidazol-2-on (3e)

8.0 g (37 mmol) *n*-Butylmalonsäurediethylester (2e) wurden in 25 ml einer 10proz. Natriumethylatlösung eingebracht, tropfenweise mit einer Lösung von 2.5 g (19 mmol) 1 in 25 ml Ethanol versetzt und 3 h unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Neutralisieren mit 18proz. Essigsäure erfolgte mehrfaches Umkristallisieren aus Nitrobenzol und DMFA/H₂O, worauf weiße glänzende Plättchen vom Schmp. 270° erhalten wurden. Ausb. 2.6 g (54 % d. Th.). IR (KBr): 3400 (NH), 3055, 2955, 2920, 2860 (CH, CH₃, CH₂), 1650 (C=O), 1620, 1605 cm⁻¹ (C=C/C=N). – ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 0.9 (t; 3H, 3-CH₂-(CH₂)₂-CH₃), 1.5 (m; 4H, 3-CH₂-(CH₂)₂-CH₃), 2.4 (m; 2H, 3-CH₂-(CH₂)₂-CH₃), 7.0–7.4 (m; 3H, H an C-7 bis C-9), 8.3–8.5 (m; 1H, H an C-6), 11.7 (s*; 2H, 4-OH, H an N-1); *breit, austauschbar mit D₂O. – MS (70 eV): m/e = 257 (95 %, M⁺), 214 (100 %, 257 – C₃H₇, m* Gef. 178, Ber. 178.19), 201 (65 %, 257 – C₄H₈, m* Gef. 157, Ber. 157.20), 146 (24 %, 214 – C₃O₂, m* Gef. 100, Ber. 99.6), 133 (54 %, 201 – C₃O₂, m* Gef. 88, Ber. 88.00). C₁₄H₁₅N₃O₂ (257.3) Ber. C 65.4 H 5.88 N 16.3 Gef. C 65.4 H 5.97 N 16.3.

4-Hydroxy-3-*n*-pentylpyrimido[1,2-*a*]benzimidazol-2-on (3f)

20.0 g (150 mmol) 1 und 80.0 g (348 mmol) *n*-Pentylmalonsäurediethylester (2f) wurden 5 h unter Rühren erhitzt und der Rückstand zunächst aus Nitrobenzol und anschließend wiederholt aus Ethanol umkristallisiert. Blaßgelbe Nadeln; Schmp. 280°; Ausb. 32.0 g (79 % d. Th.). IR (KBr): 3400 (NH), 3025, 2950, 2920 (CH, CH₂, CH₃), 1660 (C=O), 1620, 1605 cm⁻¹ (C=C/C=N). – ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 0.9 (m; 3H, 3-CH₂-(CH₂)₃-CH₃), 1.35 (m; 6H, 3-CH₂-(CH₂)₃-CH₃), 2.5 (m; 2H, 3-CH₂-(CH₂)₃-CH₃), 7.1–7.4 (m; 3H, H an C-7 bis C-9), 8.3–8.5 (m; 1H, H an C-6), 11.9 (s*; 2H, 4-OH, H an N-1); *breit, austauschbar mit D₂O. – MS (70 eV): m/e = 271 (86 %, M⁺), 214 (100 %, 271 – C₄H₉, m* Gef. 169, Ber. 168.98), 201 (70 %, 271 – C₅H₁₀, m* Gef. 149, Ber. 149.08), 146 (20 %, 214 – C₃O₂, m* Gef. 99.5, Ber. 99.6), 133 (61 %, 201 – C₃O₂, m* Gef. 88, Ber. 88.00). C₁₅H₁₇N₃O₂ (271.3) Ber. C 66.4 H 6.32 N 15.5 Gef. C 66.4 H 6.32 N 15.6.

4-Hydroxypyrimido[1,2-*a*]benzimidazol-2-on (3g)

Zu einer Lösung von 2.5 g Natrium in 25 ml Ethanol wurden 6.0 g (45 mmol) Malonsäuredimethylester (2g) sowie 2.0 g (15 mmol) 1 in 25 ml Ethanol unter Rühren hinzugefügt. Nach 5 h Rühren und Erhitzen unter Rückfluß wurde mit 18proz. Essigsäure neutralisiert und 3mal aus DMFA/H₂O umkristallisiert, wobei ein nahezu weißes amorphes Pulver vom Schmp. > 350° erhalten wurde. Ausb. 1.5 g (50 % d. Th.). IR (KBr): 3300 (NH), 3050 (CH), 1675 (C=O), 1580, 1560 cm⁻¹ (C=C/C=N). – ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 5.1 (s; 1H, H an C-3), 7.1–7.5 (m; 3H, H an C-7 bis C-9), 8.3–8.5 (m; 1H, H an C-6), 11.8 (s*; 2H, 4-OH, H an N-1); *breit, austauschbar mit D₂O. – MS (70 eV): m/e = 201 (61 %, M⁺), 173 (5 %, 201 – CO), 159 (5 %, 201 – C₂H₂O), 133 (100 %, 159 – CN), 106 (12 %, 133 – HCN), 105 (10 %, 106 – H), 104 (8 %, 105 – H), 77 (9 %, 104 – HCN). C₁₀H₇N₃O₂ (201.2) Ber. C 59.7 H 3.51 N 20.9 Gef. C 59.5 H 3.60 N 20.9.

3-Allyl-4-hydroxy-1-methylpyrimido[1,2-*a*]benzimidazol-2-on (3h)

Eine Lösung von 1.9 g (8 mmol) 3d in 125 ml DMFA wurde mit 0.4 g 50proz. NaH-Suspension in Toluol 30 min bei 60° gerührt, dann eine Lösung von 1.2 g Methyljodid in 18 ml DMFA zugetropft

und 1 h bei Raumtemp. gerührt. Nach einer weiteren h bei 60° wurde zur Trockne eingedampft, der Rückstand mit Eis geschüttelt und aus DMFA/H₂O umkristallisiert. Weiße Nadelchen; Schmp. 239°; Ausb. 0.8 g (40 % d. Th.). IR (KBr): 3040, 2980, 2920 (CH, CH₂, CH₃), 1665 (C=O), 1610, 1560 cm⁻¹ (C=C/N). - ¹H-NMR ([D₆]DMSO): δ (ppm) = 3.13 (d; 2H, 3-CH₂-CH=CH₂), 3.70 (s; 3H, CH₃ an N-1), 5.02 (t; 2H, 3-CH₂-CH=CH₂), 5.8 (m; 1H, 3-CH₂-CH=CH₂), 7.3–7.7 (m; 3H, H an C-7 bis C-9), 8.35–8.5 (m; 1H, H an C-6), 11.3 (s*; 1H, 4-OH); *breit, austauschbar mit D₂O. - MS (70 eV): m/e = 255 (46 %, M⁺), 240 (8 %, 255 - CH₃, m* Gef. 226, Ber. 225.88), 228 (11 %, 255 - C₂H₃), 200 (3 %, 228 - CO), 174 (100 %, 200 - CN), 147 (12 %, 174 - HCN). C₁₄H₁₃N₃O₂ (255.3) Ber. C 65.9 H 5.13 N 16.5 Gef. C 65.8 H 5.18 N 16.4.

Literatur

- 1 1. Mitt. A. Kreutzberger und M. Leger, Arch. Pharm. (Weinheim) 315, 651 (1982).
- 2 A. Kreutzberger, Fortschr. Arzneim. Forsch. 11, 356 (1968).
- 3 A. Kreutzberger und S. Leyke-Röhling, Arch. Pharm. (Weinheim) 314, 897 (1981).
- 4 A. Kreutzberger und H. Schimmelpfennig, Justus Liebigs Ann. Chem. 1981, 532.
- 5 A. Kreutzberger und B. Richter, Chem.-Ztg. 105, 229 (1981).
- 6 F. Troxler und H. P. Weber, Helv. Chim. Acta 57, 2356 (1974).
- 7 E. C. Taylor und A. McKillop, J. Am. Chem. Soc. 87, 1986 (1965).
- 8 K. Nayarajan, M. D. Nair und P. M. Pillai, Tetrahedron 23, 1683 (1967).
- 9 A. W. Chow, D. R. Jakas, B. P. Trotter, N. M. Hall und J. R. E. Hoover, J. Heterocycl. Chem. 10, 71 (1973).
- 10 L. M. Werbel, A. Curry, E. F. Elslager, C. A. Hess, M. P. Hutt und C. Youngstrom, J. Heterocycl. Chem. 6, 787 (1969).
- 11 M. Ridi, S. Checchi und P. Papini, Ann. Chim. (Rome) 44, 769 (1954).
- 12 A. de Cat und A. van Dormael, Bull. Soc. Chim. Belg. 59, 573 (1950).

[Ph 624]

Arch. Pharm. (Weinheim) 316, 588–597 (1983)

Nichtsteroidale Entzündungshemmer, 10. Mitt.¹⁾

Antiphlogistische Pyrazolderivate, II²⁾

Helmut Biere*, Irmgard Böttcher und Joachim-Friedrich Kapp.

Aus den Forschungslaboratorien der Schering AG Berlin/Bergkamen, Müllerstraße 170–178,
1000 Berlin 65

Eingegangen am 2. Juni 1982

Molekülvarianten der klinischen Prüfverbindung **1f** (Pirazolac) mit verändertem Substituenten in Position 3 am Pyrazolring wurden dargestellt. Die Testergebnisse dieser Verbindungen in Entzündungsmodellen (Ratte) werden diskutiert. Im Zusammenhang mit den in einer folgenden Mitt. beschriebenen Resultaten ermöglichen sie einen wichtigen Einblick in die Struktur-Aktivitätsbeziehung.