



SZABADALMI LEÍRÁS

177992

Bejelentés napja: 1979. III. 08. (EI-843)

Nemzetközi osztályozás:

Amerikai Egyesült Államok-beli elsőbbsége:
1978. III. 09. (884,884 sz.)

C 07 D 487/04

Közzététel napja: 1981. VII. 28.

Megjelent: 1982. XI. 30.

Feltaláló:

Turner William Wilson vegyész, Indianapolis, Indiana, Amerikai Egyesült Államok

Szabadalmas:

Eli Lilly and Company,
Indianapolis, Indiana,
Amerikai Egyesült Államok

Eljárás szubsztituált 2,3-dihidro-imidazo[1,2-c]pirimidin- származékok előállítására

1

A találmány tárgya eljárás új szubsztituált 2,3-dihidro-imidazo[1,2-c]pirimidinek előállítására, mely vegyületeket hatóanyagként tartalmazó gyógyszerkészítmények hasznos vírus-elleni és immunoregulatív (ellenanyagszabályozó) szerek.

A Gyűrű-index [American Chemical Society, 1960, második kiadás, 155. oldal] a bázikus imidazo[1,2-c]pirimidin szerkezetét jelöli, lásd Ann., 432, 120 (1923). Újabb irodalmi közlemények szubsztituált imidazo[1,2-c]pirimidineket is említenek, például Bartholomew és munkatársai [J. Med. Chem., 19, 814 (1976)] az imidazo[1,2-c]pirimidinekkel analóg arabinosil-hipoxantin és az arabinosil-guanin előállítását, valamint az intermedier vegyületet, a 7-klór-imidazo[1,2-c]pirimidin-5-(6H)-ont is ismerteti. A közlemény szerint azonban egyik vegyület sem mutat in vitro szignifikáns vírus-elleni vagy mikroba-elleni aktivitást. A 2 511 316 számú, 1975. szeptember 18-án kiadott Német Szövetségi Köztársaság-beli [Derwent Abstract 64314W/39, 1975] szabadalmi leírás (Eisai KK) a 2-alkil-5-alkil-merkaptó-7- hidroxil-imidazo[1,2-c]pirimidinek egy csoportját ismerteti, mely vegyületek a szabadalmi leírás szerint mint gyulladásgátló és mint fájdalomcsillapító szerek hasznosak.

A klór-szubsztituált 2,3-dihidro-imidazo[1,2-c]pirimidin-vegyületeket csak egyetlen közlemény ismerteti, azaz a Yanai és munkatársai, Yakugaku Zasshi, 94, 1503 (1974), melyben az 1506. olda-

2

lon a XVII vegyület a 7-klór-2,3-dihidro-imidazo[1,2-c]pirimidin-hidroklorid. A hidrokloridsó és a szabad bázis jellemzői az I. és az V. táblázatban, és az analitikai adatok a VIII. táblázatban találhatóak. A közlemény a megfelelő dehidrogénezett vegyületet (XXXII) is ismerteti, de a vegyületek felhasználását nem.

A jelen találmány értelmében az I általános képletű szubsztituált 2,3-dihidro-imidazo[1,2-c]pirimidinek – ahol

R jelentése valamely 1–5 szénatomos alkil-, fenil-, amino- vagy metilmerkaptocsoport,
R¹ jelentése klóratom vagy metilaminocsoport,
R², R³ és R⁴ jelentése hidrogénatom, metil- vagy fenilcsoport, –

és gyógyászati célra alkalmas savaddíciós sóinak, azzal a megkötéssel, hogyha R¹ jelentése klóratom, akkor a vegyület hidroklorid- vagy trifluormetánszulfonátsó, valamint a 7-(2-klór-etil-amino)-8-nitro-2,3-dihidro-imidazo[1,2-c]pirimidin és gyógyászati-lag alkalmazható savaddíciós sóinak előállítására úgy járunk el, hogy

a) egy II általános képletű vegyületet, ahol R, R², R³ és R⁴ jelentése a fenti, tionilkloriddal vagy trifluormetilszulfonsavval reagáltatunk, és így olyan I általános képletű vegyületet állítunk elő, mely képletben R¹ jelentése klóratom, és kívánt esetben az így nyert vegyületet metilaminnal reagáltatva olyan I általános képletű ve-

gyületet nyerünk, ahol R^1 jelentése metilaminocsoport, és a terméket szabad bázisként, vagy gyógyászatilag alkalmazható savaddíciós sóként állítjuk elő, vagy

b) a 4,6-diklór-5-nitro-pirimidint 2-klór-etilaminnal reagáltatjuk, és így spontán ciklizáció következtében a 7-(2-klór-etil-amino)-8-nitro-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]pirimidint nyerjük, és a terméket szabad bázis formában, vagy gyógyászatilag alkalmazható savaddíciós sóként állítjuk elő.

Az általános képletben R jelentése lehet valamely 1–5 szénatomos alkilcsoport, mely például metil-, etil-, n-propil-, izopropil-, n-butyl-, izobutyl-, szek-butyl-, n-amil-, izoamil-, 1,2-dimetil-propil-, szek-amil-, terc-amil- vagy hasonló csoportok.

Azok az I általános képletű vegyületek, ahol R^1 jelentése metilaminocsoport, olyan gyógyászatilag alkalmazható savaddíciós sókat képeznek, melyek szerves és szervetlen savakból is származhatnak, ilyen szervetlen savak például a sósav, salétromsav, foszforsav, kénsav, hidrogénbromid, hidrogénjodid, salétromsav, foszforsav, vagy hasonló savak, e célra alkalmas szerves savak közül legelőnyösebbek a szerves szulfonsavak. Így tehát a találmány szerinti gyógyászatilag alkalmazható sók például a következők: szulfát, piroszulfát, biszulfát, szulfid, biszulfid, nitrát, foszfát, monohidrogénfoszfát, dihidrogénfoszfát, metafoszfát, pirofoszfát, klorid, bromid, jodid, benzolszulfonát, toluolszulfonát, klórbenzolszulfonát, xilolszulfonát, metánszulfonát, trifluormetilszulfonát, propánszulfonát, naftalin-1-szulfonát, naftalin-2-szulfonát, acetát, oxalát vagy laktát.

Az alábbiakban felsorolunk néhány, a találmányhoz tartozó jellemző vegyületet:

3-fenil-7-metilamino-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]pirimidin-hidroklorid,
5-izoamil-7-metilamino-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]pirimidin-hidroklorid.

Azokat az I általános képletű vegyületeket, melyeknél R^1 jelentése klóratom, az A reakcióvázlat szerint állítjuk elő, ahol R, R^2 , R^3 és R^4 jelentése a fenti.

Az A reakcióvázlat szerint a II általános képletű kiindulási anyagokat a következőképpen állítjuk elő: valamely 4,6-diklór-pirimidint, mely vegyület a 2-helyen szubsztituensként a kívánt R csoportot és adott esetben 5-helyen szubsztituensként metil- vagy fenilcsoportot tartalmaz, egy inert, nem-hidroxilos oldószerben, valamely megfelelő alkálikus anyag jelenlétében etanolammal reagáltatunk. Az előállítás céljára alkalmas oldószerek lehetnek, például éterek, így a tetrahidrofurán (THF), dioxán és hasonlók, valamint amidok, így dimetilacetamid és dimetilformamid. A reakciónál mérsékelt alkálikus reakciókörülményeket kell biztosítani, például nátriumkarbonát jelenlétével azért, hogy elkerüljük a pirimidin gyűrűn levő második klóratom hidroxilcsoporttal történő helyettesítését. Szokásosan a reakciónál ekvimolekuláris mennyiségű etanolamint és pirimidint használunk. Továbbá, előnyös az etanolamint adni a pirimidin-oldathoz, hogy a diamini-

no-szubsztituált pirimidin-melléktermék képződését minimalizáljuk.

Az így előállított II általános képletű 4-klór-6-(2-hidroxi-etil-amino)-pirimidint trifluormetilszulfonsavval vagy tionilkloriddal ciklizálva nyerjük a találmány szerinti olyan I általános képletű dihidroimidazopirimidineket, melyeknél R^1 jelentése klóratom. A ciklizációs reakció kivitelezésénél fontos, hogy az oldószer a Friedel-Crafts reakciókörülmények alatt a hidroxietilcsoporttal ne reagáljon. Ha a reagens trifluormetilszulfonsav, akkor olyan oldószereket kell használni, mint a benzol, dezaktivált benzolok, így nitrobenzol és klórbenzol, vagy ciklohexán. Aktivált benzolokat, mint például a toluolt, anizolt és hasonlókat oldószerként nem alkalmazunk. Tionilkloriddal történő ciklizációs reakció esetén általában olyan oldószereket használunk, mint a THF, vagy más relatíve nagy molekulású étereket, beleértve a dialkoxiáknokat, mint például a bisz(2-metoxi-etil)étert. A ciklizációs reakciónál a kívánatos reakcióhőmérséklet 50–110 °C.

Azokat az I általános képletű vegyületeket, melyeknél R^1 jelentése metilaminocsoport, úgy állítjuk elő, hogy valamely I általános képletű vegyületet, ahol R^1 klóratom, metilammal reagáltatunk. Ennek a helyettesítési reakciónak a kivitelezése úgy történik, hogy az amint a savaddíciós só formájában levő 7-klór-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]pirimidinnel egyszerűen elegyítjük. A szóban forgó reakciónál lehet telített nátriumbikarbonát-oldat a reakcióközeg, és alkoholok, melyek lehetnek rövidszénláncú alkanolok, különösen az etilalkohol és amidok, különösen a dimetilformamid és a dimetilacetamid, reakcióközeggé szintén hasznosak. A reakció hőmérséklete előnyösen szobahőmérséklet, azonban 0-tól refluxálási hőmérsékletig terjedő hőmérsékleti intervallumon belül bármilyen hőmérséklet alkalmazható.

Azok a találmány szerinti I általános képletű vegyületek, melyeknél R^3 vagy R^4 jelentése más mint hidrogénatom, egy aszimmetriás szénatomot tartalmaznak. Például a 2,5-dimetil-7-klór-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]pirimidinnél, mely a fenti szintetikus eljárással dl-keverékként vagy racemátként állítható elő, a 2-helyen levő aszimmetriás szénatom jelenléte okozza az optikai izomériát. Ez a dl-keverék a szakemberek által ismert eljárásokkal optikai antipódokká felbontható, vagy – alternatív – egy optikailag aktív etanolammal használhatunk fel a II általános képletű kiindulási vegyület előállítására.

Ha a reakciónál a II általános képletű vegyületet tionilkloriddal reagáltatjuk, akkor termékként a hidrokloridsót nyerjük, ha trifluormetilszulfonsavat használunk, a termék a trifluormetilszulfonát. Ezek a kiindulási termékek, ha kívánatos, ioncserélő gyantával más sókká is átalakíthatók. Ha a fenti kiindulási terméket tovább reagáltatjuk, ezért, hogy olyan vegyületet nyerjünk, melynél R^1 metilaminocsoport, akkor a termék bármely kívánt só formájában nyerhető úgy, hogy a terméket a megfelelő savval szokásos módon reagáltatjuk, például vizes oldatban, egy inert oldószerben, mely lehet alkohol vagy keton, vagy egy vizes oldószerben.

A 7-(2-klór-etil-amino)-8-nitro-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]pirimidin sói hasonló módon állíthatók elő.

Az alábbi jellemző példák a találmány további magyarázatául szolgálnak.

1. előállítás

100 g 4,6-diklór-2-metil-pirimidint és 37,40 g 2-amino-etanolt visszafolyató hűtő alkalmazásával, THF-ban, feleslegben alkalmazott nátriumbikarbonát jelenlétében, egy éjszakán át forralunk. A reakciókeveréket lehűlés után szűrjük, majd az oldószert vákuumban elpárologtatjuk. A visszamaradó reakcióterméket éterben szuszpendáljuk, az így nyert sűrű szuszpenziót szűrjük, és így módon termékként 98 g 2-metil-4-klór-6-(β -hidroxietil-amino)-pirimidin gyűjthető össze.

1. példa

5-Metil-7-klór-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]pirimidin-hidroklorid

A fenti vegyületet további tisztítás nélkül benzolban feloldjuk, és 238,5 g trifluormetilszulfonsavat adunk hozzá. Az így kialakult 2-fázisú reakcióelegyet visszafolyató hűtő alkalmazásával egy éjszakán át forraljuk, majd lehűlés után vizet adunk hozzá, és a vizes fázist elkülönítjük. A vizes fázist vákuumban bekonzentráljuk, és a visszamaradó olaj tartalmazza az 5-metil-7-klór-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]pirimidint trifluormetilszulfonátsó formájában, súly = 92 g. A sötét éter-etilacetát-oldószerkeverékből kikristályosítjuk, a kristályos sötét vízben oldjuk, majd klorid formájú ioncserélő gyantával kezeljük, és így módon nyerjük az 5-metil-7-klór-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]pirimidin-hidrokloridot. A vegyület olvadáspontja, etilalkohol-etilacetát-oldószerkeverékből való átkristályosítás után, körülbelül 230 °C és a kitermelés 17 g.

Elemanalízis:

számított:	C = 40,80%,	H = 4,40%,
	N = 20,39%,	
mért:	C = 41,05%,	H = 4,44%,
	N = 20,67%.	

2. példa

5-Fenil-7-klór-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]pirimidin-hidroklorid

6,2 g 4-klór-6-(2-hidroxi-etil-amino)-2-fenil-pirimidint 5,8 ml trifluormetilszulfonsavval az 1. példában ismertett eljárás szerint reagáltatunk, és így módon 1,3 g 5-fenil-7-klór-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]pirimidin-hidrokloridot nyerünk, melynek olvadáspontja 230 °C (bomlással).

3. példa

dl-3,5-Dimetil-7-klór-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]pirimidin-hidroklorid

Az 1. példa szerinti eljárással 1,5 g 4-klór-6-(2-hidroxi-propil-amino)-2-metil-pirimidint 23 ml trifluormetilszulfonsavval reagáltatunk, és így módon 0,37 g dl-3,5-dimetil-7-klór-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]pirimidin-hidrokloridot nyerünk, melynek olvadáspontja 150 °C.

4. példa

dl-3-Fenil-5-metil-7-klór-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]pirimidin-hidroklorid

5 g 4-klór-6-(2-hidroxi-2-fenil-etil-amino)-2-metil-pirimidint 1,75 ml trifluormetilszulfonsavval az 1. példában ismertett általános eljárás szerint reagáltatunk, és így módon 0,95 g dl-3-fenil-5-metil-7-klór-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]pirimidin-hidrokloridot nyerünk, kezdeti olvadáspont 180 °C (bomlás).

5. példa

dl-3-Fenil-5-metiltio-7-klór-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]pirimidin-hidroklorid

Az 1. példa szerinti eljárással 2,4 g 4-klór-6-(2-hidroxi-2-fenil-etil-amino)-2-metiltio-pirimidint 2,14 ml trifluormetilszulfonsavval reagáltatunk, és így 0,54 g dl-3-fenil-5-metiltio-7-klór-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]pirimidin-hidrokloridot állítunk elő, melynek kezdeti olvadáspontja 200 °C (bomlás).

6. példa

2-Fenil-5-metil-7-klór-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]pirimidin-hidroklorid

7 g 4-klór-6-(2-hidroxi-1-fenil-etil-amino)-2-metil-pirimidint 5 ml trifluormetilszulfonsavval az 1. példában leírt eljárással reagáltatunk, és így módon 0,43 g 2-fenil-5-metil-7-klór-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]pirimidin-hidrokloridot nyerünk, melynek olvadáspontja 150 °C (bomlással).

7. példa

5-Metiltio-7-klór-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]pirimidin-hidroklorid

15 g 4-klór-6-(2-hidroxi-etil-amino)-2-metiltio-pirimidint 300 ml tetrahidrofuranban feloldunk, majd cseppenként 16,7 g tionilkloridot adunk hozzá. A keveréket ezután kevertetve, visszafolyató hűtő alkalmazásával, 4 órán át forraljuk, és a szilárd anyagot szűréssel egyesítjük. A szilárd anyagot vízben oldjuk, majd a vizet vákuumban elpárolog-

tatjuk, a visszamaradó terméket etilalkohol-etilacetát-oldószerkeletéből kikristályosítjuk, és ily módon 13 g 5-metiltio-7-klór-2,3-dihidro-imidazo[1,2-c]pirimidin-hidrokloridot nyerünk, melynek kezdeti olvadáspontja 220 °C (bomlással).

8. példa

5-Etil-7-klór-2,3-dihidro-imidazo[1,2-c]pirimidin-hidroklorid

31,5 g 4-klór-2-etil-6-(2-hidroxi-etil-amino)-pirimidint 84 ml tionilkloriddal a 7. példa szerinti általános eljárással reagáltatunk, és így 6,6 g 5-etil-7-klór-2,3-dihidro-imidazo [1,2-c]pirimidin-hidrokloridot állítunk elő. Kezdeti olvadáspontja 220 °C (bomlás).

9. példa

5-Amino-7-klór-2,3-dihidro-imidazo[1,2-c]pirimidin-hidroklorid

A 7. példa szerinti általános eljárással 7,5 g 2-amino-4-klór-6-(2-hidroxi-etil-amino)-pirimidint 10 ml tionilkloriddal reagáltatunk, és így 1,1 g 5-amino-7-klór-2,3-dihidro-imidazo[1,2-c]pirimidin-hidrokloridot állítunk elő, melynek kezdeti olvadáspontja 260 °C (bomlással).

10. példa

5-(n-Amil)-7-klór-2,3-dihidro-imidazo[1,2-c]pirimidin-hidroklorid

29 g 2-(n-amil)-4-klór-6-(2-hidroxi-etil-amino)-pirimidint a 7. példában leírt eljárás szerint 84 ml tionilkloriddal reagáltatunk, és ily módon, 0,33 g 5-(n-amil)-7-klór-2,3-dihidro-imidazo[1,2-c]pirimidin-hidrokloridot nyerünk, melynek kezdeti olvadáspontja 170 °C.

11. példa

5-Metiltio-7-klór-8-fenil-2,3-dihidro-imidazo[1,2-c]pirimidin-hidroklorid

Általánosságban a 7. példa szerinti eljárást követve 15 g 4-klór-6-(2-hidroxi-etil-amino)-2-metiltio-5-fenil-pirimidint 12,1 g tionilkloriddal reagáltatunk, és ily módon 7,3 g 5-metiltio-7-klór-8-fenil-2,3-dihidro-imidazo[1,2-c]pirimidin-hidrokloridot nyerünk. Kezdeti olvadáspont 212 °C (bomlás).

12. példa

5-Metil-7-metilamino-2,3-dihidro-imidazo[1,2-c]pirimidin-hidroklorid

2 g 5-metil-7-klór-2,3-dihidro-imidazo[1,2-c]pirimidin-hidrokloridot szobahőmérsékleten etilalkohol-

ban feloldunk, és az oldatot metilamminnal telítjük úgy, hogy metilamin-gázt buborékoltatunk át rajta. Az oldatot szobahőmérsékleten 3 órán át állni hagyjuk, és az oldószeret vákuumban elpárologtatjuk. A visszamaradó anyagot etilalkoholban felvesszük, híg sósavat adunk hozzá, majd ebből az illékony anyagokat vákuumban elpárologtatjuk. A maradékot etilalkohol-etilacetát-elegyből átkristályosítva 0,35 g 5-metil-7-metilamino-2,3-dihidro-imidazo [1,2-c]pirimidin-hidrokloridot nyerünk, melynek olvadáspontja 250–253 °C.

13. példa

7-(2-Klór-etil-amino)-8-nitro-2,3-dihidro-imidazo[1,2-c]pirimidin

20 g 4,6-diklór-5-nitro-pirimidinnek éterrel készített oldatához 14 g 2-klór-etilamin-hidrokloridot és 24 g nátriumbikarbonátot tartalmazó vizes oldatot adunk, és a keveréket 30 percig rázzuk. Ezután az éteres fázist elkülönítjük, a szeparált fázist vízzel mossuk és szárítjuk. Az éternek vákuumban történő eltávolítása után egy olaj marad vissza, mely legnagyobb részben 4-(2-klór-etil-amino)-5-nitro-6-klór-pirimidint plusz kisszámú 5-nitro-4,6-bisz(2-klór-etil-amino)-pirimidint (a diszubsztituált terméket) és igen kis mennyiségű kiindulási anyagot tartalmaz. Az olajos maradékot kloroformban körülbelül egy napig állni hagyjuk. Ebből a 7-(2-klór-etil-amino)-8-nitro-2,3-dihidro-imidazo[1,2-c]pirimidin-hidroklorid szilárd anyagként kiválik, melyet szűréssel elkülönítünk. Az ily módon előállított 7-(2-klór-etil-amino)-8-nitro-2,3-dihidro-imidazo [1,2-c]pirimidin-hidroklorid, kloroformból való átkristályosítás után 133 °C-on elbomlik, kitermelés 5,378 g.

40. Elemanalízis:

számított:	C = 34,30%,	H = 3,96%,
	N = 25,00%,	Cl = 25,31%,
mért:	C = 34,42%,	H = 3,82%,
45	N = 25,08%,	Cl = 25,59%.

A jelen találmány szerinti vegyületek tengeri malacoknál bőr Herpes simplex 1 típusú (HSU-1) vírusokkal szembeni aktivitását az alábbi tesztekkel mutattuk ki. Minden egyes tengeri malac hátán három szőrtelenített területet, steril oltótű felhasználásával, körülbelül 1×10^5 foltegységnyi (plaque forming unit) vírussal inokuláltunk. Az így inokulált, egyébként kezeletlen tengeri malacoknál körülbelül 96 óra múlva egyenletes rózsaszínű sebek alakultak ki. Ezután mindegyik tengeri malac hátán levő mindhárom területet gyógyszeresen kezeltük, és ezeket összehasonlítottuk olyan elkülönített kontroll állatokkal, melyeket csak a felhasznált gyógyszer közegével kezeltünk. A pozitív kontroll állatokat a gyógyszer közegével megegyező közegben szuszpendált 0,5–1,0% foszfonoecetsavval (PAA) kezeltük. Az állatokat az 1. nap reggelén oltottuk (inokuláltuk), és az 1. nap délutánján kezeltük. 5 napon át napi két kezelést alkalmaz-

tunk, mely összesen tíz kezelést jelent. Az 5. napon a szőrzetet újból epiláltuk, ekkor kezdtük az eredmények leolvasását, melyet tíz napon át minden nap megismételtünk. A szőrtelenített területeken levő sebeket 0-tól 4+ig jelöltük. 0-nál nem volt seb, 4+ a teljesen kifejlődött gyulladással és gennyes hólyagokkal teli herpatikus sebet jelöli. A kezelt területeknek és a kontroll területeknek mindennap és minden gyógyszernél leolvasott jeléből (számából) egy átlagot számoltunk. Általában 3–6 tengeri malacot kezeltünk egyfajta gyógyszer-

rel. A kísérlet végén a gyógyszeresen kezelt és a kontroll területek jeleiből egy végeredményt, középértéket számítottunk ki. Az alábbi I. táblázat azokat az eredményeket tartalmazza, melyeket a találmány szerinti vegyületeket felhasználva a fentiekben röviden leírt tesztekkel elértünk. A táblázat első oszlopa az alkalmazott gyógyszer hatóanyagát, a második oszlop a közeget, a harmadik a koncentrációt, a negyedik a felhasznált állatok számát és az ötödik oszlop a végeredményt tartalmazza.

I. táblázat

Helyi kezelés

A hatóanyag	Közeg	Koncentráció %	Állatok száma	Vég-eredmény
5-Metiltio-7-klór-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]pirimidin-hidroklorid	R	2,5	4	2,00
5-Metiltio-7-klór-8-fenil-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]pirimidin-hidroklorid	D	2,5	4	1,97
5-Metil-7-klór-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]pirimidin-hidroklorid	K	1,0	4	1,95
	D	1,0	4	1,56
	B	1,0	4	2,06
	R	1,0	4	1,81
3-Fenil-5-metil-7-klór-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]pirimidin-hidroklorid	D	2,5	4	1,72
5-Etil-7-klór-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]pirimidin-hidroklorid	D	2,5	3	1,60
	D	1,0	4	1,09
	D	1,5	4	1,53

II. táblázat

Intravaginális kezelés

A hatóanyag	Közeg	Koncentráció %	Állatok száma	Vég-eredmény
N-(2-Klór-etil)-7-amino-8-nitro-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]pirimidin-hidroklorid	R	2,5	4	1,25
5-Metiltio-7-klór-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]pirimidin-hidroklorid	R	2,5	4	0,92
	D	2,5	4	3,81
5-Metil-7-klór-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]pirimidin-hidroklorid	C	2,5	5	7,9
	D	2,0	5	6,13
	R	2,0	4	3,17
	R	2,0	5	3,57
5-Etil-7-klór-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]pirimidin-hidroklorid	R	2,5	4	2,83

III. táblázat

A hatóanyag neve	Foltok gátlása (%-ban) gyógyszerkoncentrációknál					
	100 mcg/ml	50 mcg/ml	25 mcg/ml	12 mcg/ml	6 mcg/ml	3 mcg/ml
5-Metil-7-klór-2,3-dihidro- imidazo[1,2-c]pirimidin- hidroklorid	T	85	0	0	0	
	T	82	11			
5-(n-Amil)-7-klór-2,3-dihidro- imidazo[1,2-c]pirimidin- hidroklorid	T	100 (ST)	29	0	0	0
	T	100 (ST)	87	41	0	
5-Etil-7-klór-2,3-dihidro- imidazo[1,2-c]pirimidin- hidroklorid	T	100	50	10	0	0
	100 (ST)	76	33	30	33	0
5-Amino-7-klór-2,3-dihidro- imidazo[1,2-c]pirimidin- hidroklorid	11	0	0	0	0	0
N,5-Dimetil-7-amino-2,3-dihidro- imidazo[1,2-c]pirimidin- dihidroklorid	30	18	27	0	0	
5-Metiltio-7-klór-2,3-dihidro- imidazo[1,2-c]pirimidin- hidroklorid	T	T	T	100	49	
	T	T	T	T	48	30
5-Metiltio-7-klór-8-fenil-2,3- dihidroimidazo[1,2-c] pirimidin-hidroklorid	T	T	T	T	T	100 (ST)
	T	T	T	T	T	58
(±)-3-fenil-5-metil-7-klór- -2,3-dihidroimidazo [1,2-c]pirimidin-hidroklorid	T	100 (ST)	78	4	0	0
	T	95	68	23	0	0
(±)-2-Fenil-5-metil-7-klór-2,3- dihidroimidazo[1,2-c]pirimidin- hidroklorid	T	100 (ST)	87	41		0
	T	89	83	50	13	0
(±)-3,5-Dimetil-7-klór-2,3- dihidroimidazo[1,2-c]pirimidin- hidroklorid	T	74	12	0	0	
(±)-3-Fenil-5-metiltio-7-klór- -2,3-dihidroimidazo[1,2-c] pirimidin-hidroklorid	T (LV)	T	T	T	100	57
	T (HV)	T	T	T	84	23
N-(2-Klór-etil)-7-amino-8- nitro-2,3-dihidroimidazo- [1,2-c]pirimidin-hidroklorid	MT	MT	68 (MT)	41	33	

MT – mérsékelten toxikus

T – toxikus

ST – gyengén toxikus

LV – kevés vírus bevitel

HV – sok vírus bevitel

Egy második tesztet is végeztünk az I típusú Herpes simplex vírussal, és a II típusú Herpes simplex vírussal szemben, melynek kivitelezése a következőképpen történt. Tengeri malacokat intravaginálisan inokuláltuk úgy, hogy a vaginát 2×10^4 folt-egységnyi (plaque forming unit) vírust tartalmazó higroszkópos vatta-csomóval tamponáltuk. A vírussal történő inokuláció előtt a vaginát fiziológiai sóoldatot tartalmazó vattával tamponáltuk azért, hogy a potenciális vírusinhibitorokat eltávolítsuk. A kezelést az inokuláció után négy nappal kezdtük, és további négy napon át folytattuk. A gyógyszert is egy megfelelő vivőanyagban higroszkópos tampon segítségével vittük be a vaginába. A kontroll állatokat csak a vivőanyagot tartalmazó vattával tamponáltuk. Az állatok megfigyelését az inokuláció utáni 5. napon kezdtük, és a 10. napig folytattuk, mely megfigyeléseket 0-tól 4+ig jelöltük vagyis a váladékképződést, gyulladást, hólyagosodást és a szövet elhalását (üszkösödését), így minden tengeri malacnál a jelek lehetséges felső határa +16. Ezeket az eredményeket a II. táblázatban összegeztük. A táblázatban az első oszlop a gyógyszer hatóanyagát, a második a közeget, a harmadik a koncentrációt, a negyedik a kísérletnél felhasznált állatok számát és az ötödik oszlop a végeredményt tartalmazza.

A találmány szerinti vegyületek a Herpes simplex vírus ellen in vitro alkalmazva is mutatnak vírus-elleni aktivitást. Az ilyen típusú aktivitás bizonyítása céljából a következő tesztet végeztük.

Afrikai kabócamajom vese-sejteket (BSC-1) vagy Hela-sejteket 25 cc. Falcon edényben, 37°C hőmérsékleten, 199-es közegben, mely 5% főtális bovin-szérumot (FBS), penicillint (150 egység/ml) és streptomocint (150 mg/ml) tartalmazott, tenyésztettük. Mikor összefolyó monorétegek alakultak ki, a szupernatáns növekedési közeget eltávolítottuk, és minden edényhez a Herpes simplex vírusnak egy megfelelően híg oldatából 0,3 ml-t adtunk. Szobahőmérsékleten az adszorpció egy óra alatt végbement, ezután a vírussal fertőzött sejtréteget befedtük egy közeggel, mely egy rész 1%-os 2 számú Ionagart és FCS-sel (főtális borjúszérummal), penicillinnel és sztreptomocinnal együtt egy rész dupla erősségű 199-es közeget, valamint 100, 50, 25, 12, 6 és 3 mikrogramm/ml (mcg/ml) koncentrációjú gyógyszert is tartalmazott. A kontroll edény nem tartalmazott gyógyszert. A törzsoldat 10^4 mcg/ml koncentrációjú 2,3-dihidro-imidazo-[1,2-c]pirimidin-vegyületek dimetil-szulfoxidos oldata volt. Az edényeket 37°C hőmérsékleten, 72 órán át inkubáltuk. Azokon a területeken, ahol a vírus megfertőzte a sejteket, és a sejtekben szaporodott, foltok megjelenését tapasztaltuk. Minden edényhez 10% formalint és 2% nátriumacetátot tartalmazó oldatot adtunk, hogy a vírust inaktíváljuk, és a sejtréteget az edény falán fixáljuk. A vírusfoltokat a mérettől függetlenül megszámláltuk, miután a keretezett sejtrétegeket kristályibolyával megfestettük. A foltok számát minden gyógyszer-koncentrációnál összehasonlítottuk a kontroll foltok számával, és a tesztvegyület aktivitását a foltok gátlásának mértékével (%-os) fejeztük ki. A III.

táblázatban ezeket az eredményeket összegeztük úgy, hogy az első oszlop a hatóanyag nevét, és a 2-6. oszlop a különböző mcg/ml koncentrációjú gyógyszeradagolás esetén tapasztalt herpes simplex foltok gátlását (%-ban kifejezve) tartalmazza.

A fenti táblázat adataiból kitűnik, hogy azok az I általános képletű vegyületek, melyeknél R^1 jelentése klóratom, a találmány szerinti vegyületek egy előnyös csoportját alkotják, és azok az I általános képletű vegyületek, melyeknél R^1 jelentése klóratom és R jelentése valamely 1-5 szénatomos alkil- vagy metilmerkaptó-csoport, a szóban forgó vegyületeknek egy különösen előnyös csoportját alkotják.

A találmányhoz tartozó I általános képletű vegyületek meg tudják gátolni a Herpes simplex vírus növekedését azokon a felületeken, ahol a szóban forgó vírus egyébként szaporodna. Ilyen felületek lehetnek például bizonyos tárgyak, így kórházi üvegáruk, kórházi dolgozó felületek és hasonlók. A vegyületeket hatóanyagként tartalmazó készítmények emlíősknél helyileg, bőrfelületek kezelésére és különösen a szájüregben és a vaginában jelenlevő nyálkahártyák kezelésére is alkalmazhatók. Helyi alkalmazás esetén például a IV. táblázatban felsorolt közegek használhatók. Nyálkahártyák kezelésénél különösen alkalmas az R jelű közeg, mely krémszerű vivőanyag.

IV. táblázat

A = 75% DMSO
B = víz
C = krém, mely a következőket tartalmazza:

	Közeg összetétele
40 izopropil-mirisztát	3%
sztearilalkohol polietilénétere (Polawax)	8%
squalen	3%
méhviasz (fehér)	1,5%
45 glicerin	5%
tartósítószer	

tisztított víz mennyisége, mely 100%-ra kiegészíti a fentieket:

D = Metiolát-krém, mely a következőket tartalmazza:

Közeg összetétele:

55 1 rész timerasol (adott esetben)	
150 rész sztearinsav	
25 rész cetilalkohol	
40 rész ásványolaj	
60 100 rész glicerin	
125 rész trietanolamin	
10 rész polioxietilénszorbítán-monosztearát és tisztított víz mennyisége, mely 1000 részre kiegészíti a fentieket.	
65 F = cinkoxid bőrbe felszívódó kenőcs	

G = zselé, mely a következőket tartalmazza:

(közeg összetétele)

50 rész csersav (adott esetben)

100 rész propilén-glikol

22,55 rész tragakant

0,2 rész timerosal

1000 részhez szükséges tisztított víz,

I = kúpok

P = Mem hanksókkal, 1% FCS és glutamin

O = 199-es közeg FCS-mal

R = krémalapanyag metiolát nélkül.

Az I általános képletű vegyületeket hatóanyagként tartalmazó vírus-elleni szereknél oly közegeket¹⁵ vagy hordozókat alkalmazunk, melyek nem irritálják a bőrt vagy a nyálkahártyát. Nyilvánvaló, hogy a bőr általában nagyobb mértékű irritáló hatást képes elviselni, mint a nyálkahártya, de a hordozó kiválasztásánál gondolni kell arra, hogy az a testfelületet (kívül vagy belül), amelyenél alkalmazzuk, ne irritálja.

A bőr- vagy nyálkahártyafelületek Herpes simplex vírusos fertőzésének kezelésére valamely találmány szerinti, fenti I általános képletű só formájú²⁵ vegyület 0,5–5,0%-os oldatát vagy szuszpenzióját alkalmazzuk. A gyógyszerben a hatóanyag koncentrációjának olyannak kell lennie, hogy alkalmazáskor a fertőzött bőrfelületen a Herpes vírus-elleni mennyiség könnyen felszívódjon a gyógyszer-tartalmú közeg egy vékony rétegének felvitelével, akár krémmel, zselével, vagy nagy viszkozitási vizes közegű szerrel végezzük is a kezelést.

A jelen találmány szerinti helyi kezelésre felhasználható készítmények hatóanyagként valamely³⁵ I általános képletű vegyületet, valamint egy gyógyászati célra alkalmas hordozót tartalmaznak. A fenti leírt közegek jellegzetes hordozóanyagok.

Szabadalmi igénypontok:

1. Eljárás I általános képletű vegyületek, ahol

R jelentése valamely 1–5 szénatomos alkil-, fe-

nil-, amino- vagy metilmerkaptocsoport,

R¹ jelentése klóratom vagy metilaminocsoport, és

R², R³ és R⁴ jelentése hidrogénatom, metil- vagy fenilcsoport,

és gyógyászati algalmas savaddíciós sóinak elő-⁵⁰ állítására, azzal, hogy amennyiben R¹ klóratom, a vegyület a hidroklorid- vagy trifluorometánszulfonát-só, valamint a 7-(2-klór-etil-amino)-8-nitro-2,3-dihidro-imidazo[1,2-c]pirimidin és gyógyászati algalmas savaddíciós sóinak előállítására, azzal jelle-⁵⁵ mezve, hogy

a) egy II általános képletű vegyületet, ahol

R, R², R³ és R⁴ jelentése a fenti,

tionilkloriddal vagy trifluorometilszulfonsavval reagáltatunk, és így olyan I általános képletű vegyületet állítunk elő, ahol R¹ klóratom, és kívánt esetben az így nyert vegyületet metilaminnal reagáltatva olyan I általános képletű vegyületet nyerünk, mely-⁵ nél R¹ metilaminocsoport, és a terméket szabad bázisként, vagy gyógyászati algalmas savaddíciós sóként nyerjük ki, vagy

b) a 4,6-diklór-5-nitro-pirimidint 2-klór-etilaminnal reagáltatjuk, és így a 7-(2-klór-etil-amino)-8-nitro-2,3-dihidro-imidazo[1,2-c]pirimidint nyerjük, és a terméket szabad bázisként, vagy gyógyászati algalmas savaddíciós sóként nyerjük ki.

2. Az 1. igénypont szerinti a) eljárás fogantatási módja, azzal jellemezve, hogy valamely II általános képletű vegyületet tionilkloriddal reagáltatunk.

3. Az 1. igénypont szerinti a) eljárás fogantatási módja, azzal jellemezve, hogy valamely II általános képletű vegyületet trifluorometilszulfonsavval reagáltatunk.

4. Az 1. igénypont szerinti a) eljárás fogantatási módja az 5-metil-7-klór-2,3-dihidro-imidazo[1,2-c]pirimidin előállítására, azzal jellemezve, hogy 2-metil-4-klór-6-(2-hidroxi-etil-amino)-pirimidint trifluorometilszulfonsavval reagáltatunk.

5. Az 1. igénypont szerinti a) eljárás fogantatási módja az 5-metil-7-klór-2,3-dihidro-imidazo[1,2-c]pirimidin előállítására, azzal jellemezve, hogy a 4-klór-6-(2-hidroxi-etil-amino)-2-metil-pirimidint tionilkloriddal reagáltatjuk.

6. Az 1. igénypont szerinti a) eljárás fogantatási módja az 5-metil-7-klór-8-fenil-2,3-dihidro-imidazo[1,2-c]pirimidin előállítására, azzal jellemezve, hogy a 4-klór-6-(2-hidroxi-etil-amino)-2-metil-5-fenil-pirimidint tionilkloriddal reagáltatjuk.

7. Az 1. igénypont szerinti a) eljárás fogantatási módja, a dl-3-fenil-5-metil-7-klór-2,3-dihidro-imidazo[1,2-c]pirimidin előállítására, azzal jellemezve, hogy a 4-klór-6-(2-hidroxi-2-fenil-etil-amino)-2-metil-pirimidint trifluorometilszulfonsavval reagáltatjuk.

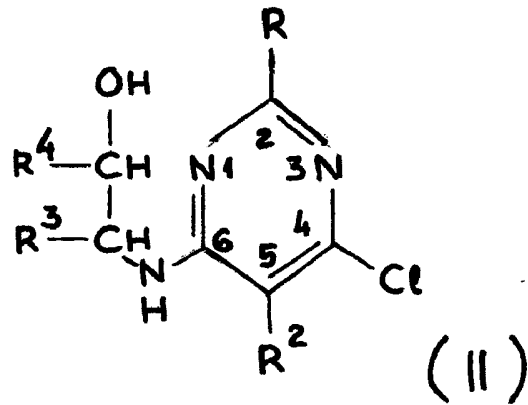
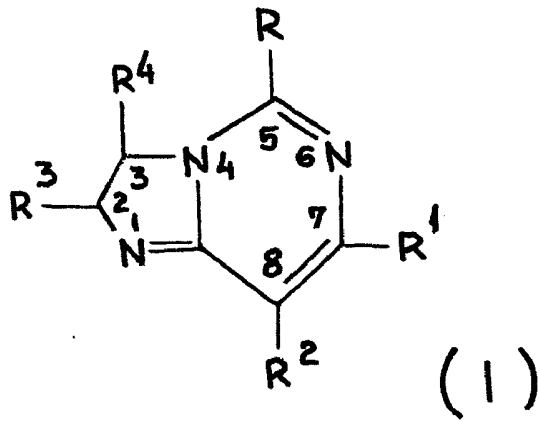
8. Az 1. igénypont szerinti a) eljárás fogantatási módja az 5-etil-7-klór-2,3-dihidro-imidazo[1,2-c]pirimidin előállítására, azzal jellemezve, hogy a 4-klór-2-etil-6-(2-hidroxi-etil-amino)-pirimidint tionilkloriddal reagáltatjuk.

9. Az 1. igénypont szerinti b) eljárás fogantatási módja, a 7-(2-klór-etil-amino)-8-nitro-2,3-dihidro-imidazo[1,2-c]pirimidin előállítására, azzal jellemezve, hogy a 4,6-diklór-5-nitro-pirimidint 2-klór-etil-aminnal reagáltatjuk.

10. Az 1–9. igénypontok bármelyike szerinti eljárás az I általános képletű vegyületek, hidrokloridsóinak előállítására, azzal jellemezve, hogy az a) vagy b) eljárással előállított I általános képletű vegyületet hidrokloridsó formájában nyerjük ki.

1 lap képletekkel

1/1



A

