

[B] (11) KUULUTUSJULKAISU 66870
UTLÄGGNINGSSKRIFT

C (45) Potential release by 10-12-1984
Patent modelat

(51) Kv.³ /Int.Cl.³ C 07 D 487/04

SUOMI—FINLAND
(FI).

Patentti- ja rekisterihallitus
Patent- och registerstyrelsen

(21) Patentshakemus — Patentansöknings 801910

(22) Hakemispälvä — Ansökningsdag 13.06.80

(23) **Alkupäivä — Giltigheiddag** 13.06.80

(41) Tullut julkiseksi — Bilvk offentlig 21.12.80

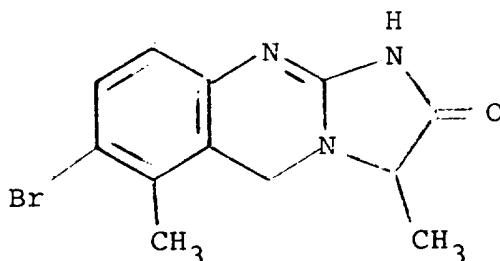
(44) Nähtiräkelpänon ja kuuljulkaisun pvm. — 31.08.84
Ansökan utlagd och utskriften publicerad

(32)(33)(31) Pyydetty etuoikeus — Begärd prioritet 20.06.79

USA(US) 50395, 08.05.80 Sveitsi-Schweiz(CH)
3600/80

- (71) F. Hoffmann-La Roche & Co. Aktiengesellschaft, Grenzacherstrasse 124-184, Basel, Sveitsi-Schweiz(CH)
- (72) Madhukar Subraya Chodnekar, Seltisberg, Ado Kaiser, Lausen, Sveitsi-Schweiz(CH)
- (74) Oy Kolster Ab
- (54) Menetelmä uuden terapeuttisesti käyttökelpoisen 7-bromi-1,5-dihydro-3,6-dimetyyli-imidatso[2,1-b]kinatsolin-2(3H)-onin ja sen johdannaisen valmistamiseksi - Förfarande för framställning av ny terapeutiskt användbar 7-brom-1,5-dihydro-3,6-dimetyl-imidazo[2,1-b]kinazolin-2(3H)-on och derivat därav

Keksinnön kohteena on menetelmä uuden, terapeuttisesti käyttökelpoisen 7-bromi-1,5-dihydro-3,6-dimetyyli-imidazo[2,1-b]kinatsoolin-2(3H)-onin valmistamiseksi D-muotoisena tai rasemaattina ja kaavan I



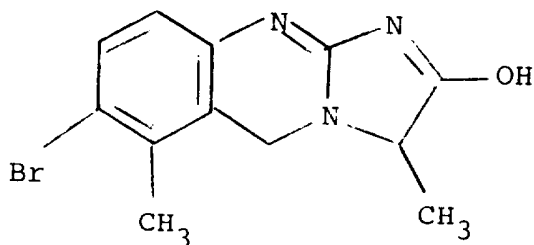
I

66870

mukaisena sekä näiden tautomeerien samoin kuin näiden yhdisteiden mineraalihappojen kanssa muodostamien suolojen valmistamiseksi.

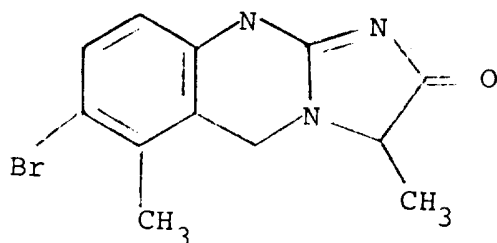
Uusi kaavan I mukainen yhdiste tosin sisältyy yhdistejoukkoon, joka on esitetty suomalaisessa kuulutusjulkaisussa 63409 ja jota siinä on kuvattu yleisellä kaavalla I, mutta sitä ei ole ko. julkaisussa erityisesti mainittu. Lisäksi on havaittu, että uusi, keksinnön mukaisella menetelmällä valmistettu yhdiste on tehokkaampi kuin tunnetut yhdisteet.

Uudet yhdisteet voivat esiintyä erilaisissa tautomeerisissa muodoissa, joita voidaan kuvata kaavoilla Ia ja Ib:



Ia

ja



Ib

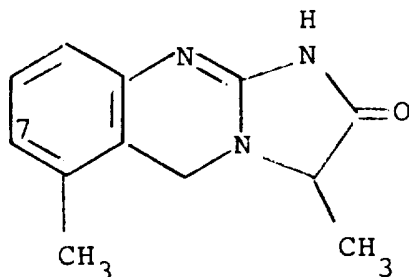
Kaavan I mukainen yhdiste ja sen tautomeerit, esimerkiksi Ia ja Ib voivat edelleen esiintyä rasemaatteina tai optisesti aktiivisina muotoina.

Esimerkkejä fysiologisesti käyttökelpoisista mineraalihappojen suoloista ovat hydrokloridit, hydrobromidit, sulfaatit ja fosfaatit.

Kaavan I mukainen yhdiste D-muotoisena tai rasemaattina, niiden tautomeerit ja tällaisten yhdisteiden mineraalihapposuolat voidaan keksinnön mukaisesti valmistaa siten, että

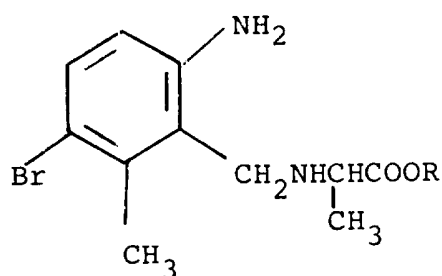
a) yhdiste, jolla on kaava II

66870



II

bromataan 7-asemassa, tai
b) yhdiste, jolla on kaava III



III

jossa R on alempi alkyyli, saatetaan reagoimaan bromisyaanin kanssa, ja saatu kaavan I mukainen yhdiste tai sen tautomeeri eristään tässä muodossa tai sen mineraalihapon kanssa muodostaman suolan muodossa.

Kaavan II mukaisen yhdisteen 7-aseman bromaus suoritetaan tarkoituksenmukaisesti etikkahapossa suunnilleen huoneen lämpötilassa.

Kaavan III mukainen yhdiste saatetaan reagoimaan bromisyaanin kanssa tarkoituksenmukaisesti lämmittämällä liuottimessa, kuten jossain alemmassa alkanolissa, esim. etanolissa.

Kaavojen II ja III mukaiset yhdisteet kuuluvat yleisesti tunnettuun yhdisteryhmään ja niitä voidaan valmistaa analogisesti tunnettujen yhdisteiden kanssa esimerkiksi saksalaisessa hakemuskulkaisussa DE-2 832 138 esitetyillä tavoilla.

Kaavan I mukaiset yhdisteet D-muodossa tai rasemaattina, niiden tautomeerit ja näiden yhdisteiden mineraalihappojen kanssa muodostamat käyttökelpoiset suolat ovat käyttökelpoisia lääkeaineina. Ne estävät verihiutaleiden kasaantumista ja niitä voidaan käyttää veritulppien estämiseen.

Kaavan I mukaista yhdistettä D-muodossa tai rasemaattina tai näiden tautomeereja voidaan käyttää lääkkeinä esimerkiksi farmaseuttis valmisteiden muodossa, jotka sisältävät näitä yhdis-

teitä tai niiden suoloja sekoitettuna enteraaliseen tai parenteraaliseen käyttöön sopiviin kantoaineisiin, kuten veteen, gelatiiniin, arabikumiin, maitosokeriin, tärkkelykseen, magnesiumstearaattiin, talkkiin, kasviöljyihin, polyakryylyglykoliin tai vaseliiniin. Farmaseuttiset valmisteet voivat olla kiinteässä muodossa, esimerkiksi tabletteina, rakeina, peräpuikkoina, kapseleina tai nestemäisinä, esimerkiksi liuoksina, suspensioina tai emulsioina. Ne ovat mahdollisesti steriloituja ja/tai sisältävät apuaineita, kuten säilöntä-, stabilointi-, kosteutus- tai emulgointiaineita, osmoottisen paineen muuttamiseen tarvittavia suoloja tai puskuriaineita. Ne voivat myös sisältää vielä muita terapeuttisesti arvokkaita aineita. Keksinnön mukaisten yhdisteiden antamista suun kautta suositellaan. Aikuiselle tulee kysymykseen 0,5 - 30 mg/kg oraallinen päiväannos ja 0,05 - 10 mg/kg parenteraalinen päiväannos.

Kasaantumista estävä vaikutus osoitettiin BORNin [Nature 194 (1962) 927] ja MICHALin ja BORNin [Nature 231 (1971) 220] aggregometrinen menetelmällä. Suurin kasaantumisnopeus otettiin koeparametriksi ja tehokas väkevyys (EC_{50}) saatiin selville annos-vaikutuskäyristä. Ihmisen hiutalerikasta plasmaa saatiin sentrifugoimalla sitruunahapolla käsiteltyä laskimoverta. Kokeet suoritettiin testiaineiden suspensioilla 0,9-%:isessa NaCl:ssa tai testiaineiden DMSO-liuoksilla.

A. Testiaineiden suspensiot 0,9-%:isessa NaCl:ssa

0,18 ml sitraattiplasmaa sekoitettiin 10 μ l:aan koeyhdisteidен seosta, inkuboitiin 10 minuuttia 37°C:ssa ja kasauma erotettiin lisäämällä 10 μ l kollageenikuitususpensiota.

B. Testiaineiden DMSO-liuokset

0,5 ml sitraattiplasmaa sekoitettiin 5 μ l:aan koeyhdisteidен suspensiota, inkuboitiin 10 minuuttia 37°C:ssa ja tästä erotettiin kasauma lisäämällä 5 μ l kollageenikuitususpensiota tai 5 μ l: 10^{-4} M adenosiinifosfaattia (ADP)-liuosta. Vertailu oli DMSO:n kanssa inkuvoitu plasma.

Kaniinin hiutalerikasta plasmaa saatiin sentrifugoimalla sitrattua (9mM) valtimoverta. 0,6 ml plasmaa sekoitettiin 5 μ l:aan testiaineen liuosta ja inkuboitiin 10 minuuttia 37°C:ssa ja kasauma erotettiin lisäämällä 5 μ l kollageenikuitususpensiota tai 5 μ l 10^{-4} M ADP-liuosta. Vertailuarvona oli dimetyylisulfoksidin kanssa inkuvoitu plasma.

Tulokset esitetään taulukossa I:

Taulukko I

Kollageeni- ja ADP-indusoitu hiutalekasauma

Yhdiste	Kaninin plasma		Ihmisen plasma	
	Kollageeni ¹ EC ₅₀ /µM	ADP ¹ EC ₅₀ /µM	Kollageeni ¹ EC ₅₀ /µM	ADP ¹ EC ₅₀ /µM
D-7-bromi-1,5-dihydro-3,6-dimetyyli-imidatso[2,1-b]kinatsolin-2(3H)-öni			0,31	
D-7-bromi-1,5-dihydro-3,6-dimetyyli-imidatso[2,1-b]kinatsolin-2(3H)-öni-hydrokloridi	0,78	0,66	0,50	1,2
D-7-bromi-1,5-dihydro-3,6-dimetyyli-imidatso[2,1-b]kinatsolin-2(3H)-öni-hydrobromidi			0,21	
				2,5
				1,3

¹DMSO-liuos

²Suspensio 0,9-%:isessa NaCl:ssa

Vertailukoetulokset

Kaavan I mukaisten yhdisteiden (yhdisteet A ja B) verihiutaleiden kasaantumista estävää vaikutusta verrattiin suomalaisesta kuulutusjulkaisusta 63409 tunnettujen yhdisteiden (yhdisteet X ja Y) vastaavaan vaikutukseen käyttämällä edellä kuvattua menetelmää. Todettiin, että yhdisteillä A ja B oli parempi verihiutaleiden kasaantumista estävä vaikutus kuin yhdisteillä X ja Y (ks. taulukko II).

Hiirillä suoritettujen myrkyllisyyskokeiden perusteella todettiin, että yhdisteet A ja B olivat vähemmän myrkyllisiä tai yhtä myrkyllisiä kuin tunnetut yhdisteet X ja Y. Nämä LD₅₀-arvot (mg/kg p.o.) on esitetty taulukossa II.

Sydämen lyöntitiheyden prosentuaalista muutosta sekä lihas-supistuman prosentuaalista muutosta tutkittiin antamalla yhdisteitä A, B, X ja Y oraalisesti (3 mg/kg) koe-eläimille käyttämällä DE-hakemusjulkaisussa 28 32 138, sivun 11 viimeisessä kappalessa kuvattua menettelyä (DE-hakemusjulkaisu 28 32 138 vastaa suomalaista kuulutusjulkaisua 63409). Todettiin, että tunnetut yhdisteet X ja Y aiheuttavat ainakin kaksi kertaa niin suuren takykardian eli sydämen lyöntitiheyden nousun kuin uudet yhdisteet A ja B.

Suoritettujen kokeiden perusteella on siis ilmeistä, että uusilla yhdisteillä on paljon edullisempi vaikutus kuin tunnetuilla yhdisteillä.

Vertailukoetulokset ilmenevät taulukosta II:

Taulukko II

Yhdiste ¹⁾	LD ₅₀	EC ₅₀	Sydämen Δ%lyöntitiheys	Lihas- Δ%supistus	Δ%Sydämen lyönti- tiheys Δ%Lihas-supistus
A	5000	0,5	25	50	~ 0,5
B	5000	0,7	24	49	~ 0,5
X	625	1,9	53	27	~ 2
Y	5000	2,3	60	45	~ 1,3

¹⁾ A = kaavan I mukainen yhdiste D-muotoisena

B = kaavan I mukainen yhdiste rasemaattina

X = suomalaisesta kuulutusjulkaisusta 63 409 tunnettu yhdiste:

D-7-bromi-1,5-dihydro-3-metyyli-imidatso[2,1-b]kinatsolin-2(3H)-oni

Y = suomalaisesta kuulutusjulkaisusta 63 409 tunnettu yhdiste:

D-1,5-dihydro-3,6-dimetyyli-imidatso[2,1-b]kinatsolin-2(3H)-oni

Esimerkki 1: D-7-bromi-1,5-dihydro-3,6-dimetyyli-imidatso-
[2,1-b]kinatsolin-2(3H)-oni-hydrobromidi

Liuos, jossa on 52 g bromia 200 ml:ssa jääetikkaa, lisätään sekoittaen suspensioon, jossa on 64 g D-1,5-dihydro-3,6-dimetyyli-imidatso[2,1-b]kinatsolin-2(3H)-onia 400 ml:ssa jääetikkaa. Kahden tunnin kuluttua seos suodatetaan ja sakka (97,4 g, sp. 250-255°C) pestään jääetikalla, kuivataan ja kiteytetään uudelleen metanolista ja dietyylieetteristä. Saadaan 64,8 g D-7-bromi-1,5-dihydro-3,6-dimetyyli-imidatso[2,1-b]kinatsolin-2(3H)-oni-hydrobromidia, sp. 277-279°C (haj.), $[\alpha]_D^{25} = 21,3^\circ$ (c = 1 %, DMSO).

25 g tätä suolaa jauhetaan ja suspendoidaan 2 litraan vettä. Suspensiota sekoitetaan viisi tuntia ja sitten se suodatetaan, jäänös pestään vedellä ja kuivataan. Saadaan 17,25 g vapaata emästä, sp. 300°C yläpuolella, $[\alpha]_D^{25} = -38^\circ$ (trifluorietikkahapossa).

Lähtöaine voidaan valmistaa seuraavasti:

Liuos, jossa on 302 g 3-nitro-o-ksyleeniä 200 ml:ssa hiili-tetrakloridia lisätään sekoittaen suspensioon, jossa on 391 g N-bromi-sukkinimidiä ja 10 g dibentsoyyliperoksidia 1 000 ml:ssa hiili-tetrakloridia. Seosta kuumennetaan 3-4 tuntia palautuslämpötilassa, sitten jäädytetään huoneen lämpötilaan ja suodatetaan. Suodos haihdutetaan kuiviin. Saadaan 480 g 2-metyyli-6-nitrobentsyylibromidin ja 2-metyyli-3-nitrobentsyylibromidin isomeerien seosta.

Liuos, jossa 900 ml trietyyliamiinia 1 l:ssa etanolia, lisätään tiputtaen liuokseen, jossa on 380 g D-alaniinietyyliesteri-hydrokloridia 1,5 l:ssa etanolia. 70°C lämmitetty reaktioseos sekoitetaan liuokseen, jossa 480 g yllä mainittua isomeerien seosta 1 l:ssa etanolia. Seosta käsitellään 3-4 tuntia palautuslämpötilassa ja haihdutetaan kuiviin. Tuote sekoitetaan 1,5 litraan vettä ja uutetaan vedellä ja metyleenikloridilla. Uutteet pestään vedellä, kuivataan ja haihdutetaan pieneen tilavuuteen. Saadaan 534 g N-(2-metyyli-6-nitrobentsyyli)- ja N-(2-metyyli-3-nitrobentsyyli)-D-alaniini-etyyliesterin isomeerien seosta.

Liuos, jossa on tämä seos litrassa etanolia, hydrataan 50 g:lla Pd/C-katalysaattoria. Hydrauksen päätyttyä katalysaattori suodatetaan pois. Suodokseen, joka sisältää N-(2-amino-6-metyyli-bentsyyli)- ja N-(2-amino-3-metyylibentsyyli)-D-alaniini-etyyli-esteriä, lisätään 186 g bromisyaania. Seosta sekoitetaan 48 tuntia,

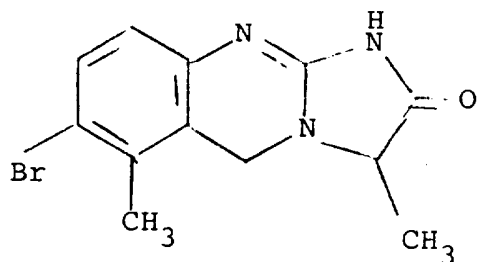
sitten se tehdään alkaliseksi lisäämällä 300 ml väkevöityä ammoniakkia, ja sitä sekoitetaan 1-2 tuntia. Sakka suodatetaan, pestään vedellä ja kuivataan. Saadaan 54,4 g D-1,5-dihydro-3,6-dimetyyli-imidatso[2,1-b]kinatsolin-2(3H)-onia.

Esimerkki 2: D,L-7-bromi-1,5-dihydro-3,6-dimetyyli-imidatso[2,1-b]kinatsolin-2(3H)-oni

Esimerkin 1 kanssa analogisella tavalla valmistetaan D,L-7-bromi-1,5-dihydro-3,6-dimetyyli-imidatso[2,1-b]kinatsolin-2(3H)-oni, sp. 305°C (hajoaminen), hydrobromidin sp. 272-276°C, hydrokloridin sp. 300°C:n yläpuolella.

Patenttivaatimukset

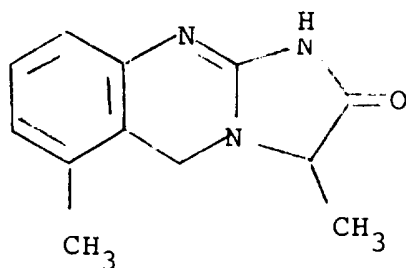
1. Menetelmä uuden terapeuttisesti käyttökelpoisen 7-bromi-1,5-dihydro-3,6-dimetyyli-imidatso[2,1-b]kinatsolin-2(3H)-onin valmistamiseksi D-muotoisena tai rasemaattina ja kaavan I



I

mukaisena sekä näiden tautomeerien samoin kuin näiden yhdisteiden minaraalihappojen kanssa muodostamien suolojen valmistamiseksi, tunnettu siitä, että

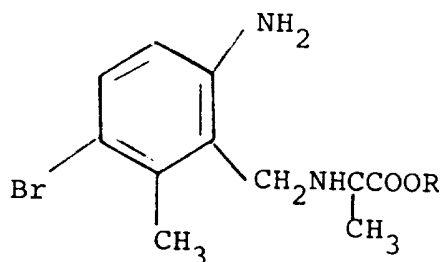
a) yhdiste, jolla on kaava II



II

bromataan 7-asemassa, tai

b) yhdiste, jolla on kaava III



III

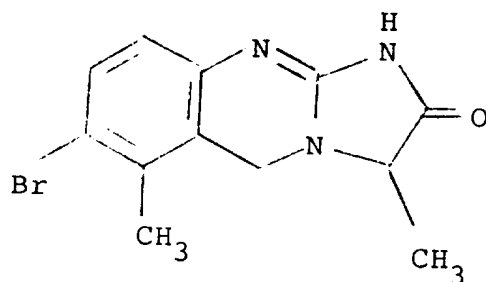
jossa R on alempi alkyyli, saatetaan reagoimaan bromisyaanin kanssa, ja saatu kaavan I mukainen yhdiste tai sen tautomeeri eristään tässä muodossa tai sen mineraalihapon kanssa muodostaman suolan muodossa.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t -
t u siitä, että valmistetaan D,L-7-bromi-1,5-dihydro-3,6-dimetyyli-imidatso[2,1-b]kinatsolin-2(3H)-onia, sen tautomeereja tai sen mineraalihappojen kanssa muodostamia suoloja.

3. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t -
t u siitä, että valmistetaan D-7-bromi-1,5-dihydro-3,6-dimetyyli-imidatso[2,1-b]kinatsolin-2(3H)-onia, sen tautomeereja tai sen mineraalihappojen kanssa muodostamia suoloja.

Patentkrav

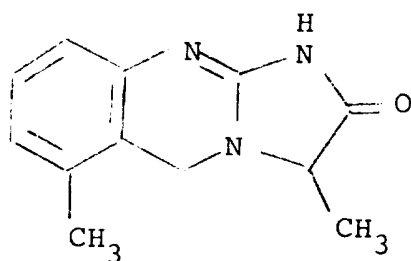
1. Förfarande för framställning av ny, terapeutiskt användbar 7-brom-1,5-dihydro-3,6-dimetyl-imidazo[2,1-b]kinazolin-2(3H)-on i D-form eller som racemat och med formeln I



I

och deras tautomerer jämte salt av dylika föreningar med mineral-syror, k ä n n e t e c k n a t därav, att man

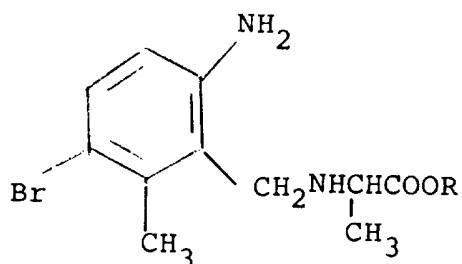
a) bromerar en förening med formeln II



II

i 7-ställningar, eller

b) omsätter en förening med formeln III



III

vari R är lägre alkyl, med bromcyan, och isolerar en erhållen förening med formeln I eller en tautomer därav i denna form eller i form av ett salt med en mineralsyra.

2. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k - n a t därav, att man framställer D,L-7-brom-1,5-dihydro-3,6-dimetyl-imidazo[2,1-b]kinazolin-2(3H)-on, dess tautomerer eller salt därav med mineralsyror.

3. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k - n a t därav, att man framställer D-7-brom-1,5-dihydro-3,6-dimetyl-imidazo[2,1-b]kinazolin-2(3H)-on, dess tautomerer eller salt därav med mineralsyror.

Viitejulkaisuja-Anförda publikationer

Kuulutusjulkaisuja:-Utläggningsskrifter: Suomi-Finland(FI) 63 409 (C 07 D 487/04).

Patenttijulkaisuja:-Patentskrifter: EP 718 (C 07 D 487/04).