



NORGE

[NO]

**STYRET
FOR DET INDUSTRIELLE
RETTSVERN**

[B] (II) UTLEGNINGSSKRIFT Nr. 132761

(51) Int. Cl.² C 07 D 513/04

(21) Patentsøknad nr. 3013/72

(22) Inngitt 23.08.72

(23) Løpedag 23.08.72

(41) Alment tilgjengelig fra 27.02.73

(44) Søknaden utlagt, utlegningsskrift utgitt 22.09.75

(30) Prioritet begjært 24.08.71, Storbritannia, nr. 39585/71

(54) Oppfinnelsens benevnelse Analogifremgangsmåte ved fremstilling av nye terapeutisk aktive thiazolinopyrimidin-5-on-derivater.

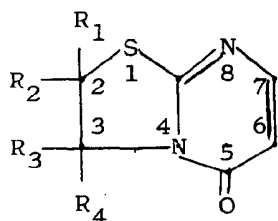
(71)(73) Søker/Patenthaver SEPERIC,
Ryfstrasse 50, 3280 Morat,
Canton de Fribourg,
Sveits.

(72) Oppfinner BAETZ, Jacques, La Garenne-Colombes,
Frankrike.

(74) Fullmektig Tandbergs Patentkontor A-S, Oslo.

(56) Anførte publikasjoner Norsk utl. skrift nr. 126022
Alment tilgjengelig norsk søknad nr. 3028/71

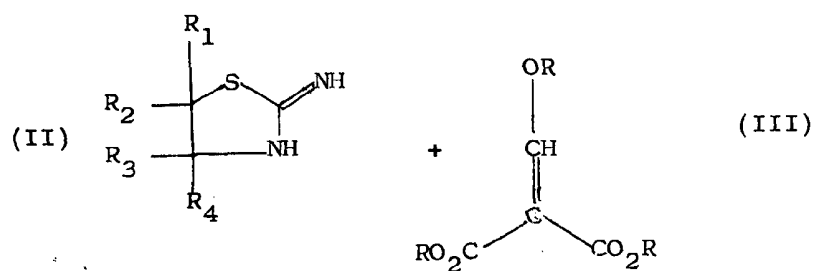
Foreliggende oppfinnelse angår en fremgangsmåte til fremstilling av en gruppe nye kjemiske forbindelser med terapeutisk aktivitet, i særdeleshet analgetisk aktivitet, og som tilsvarer den generelle formel I:



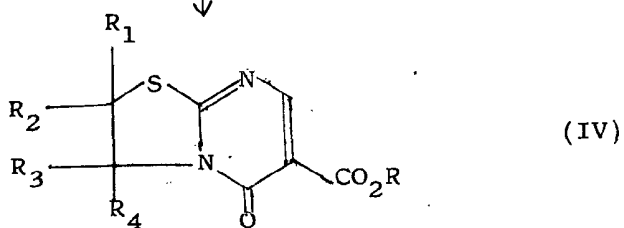
hvor R_1 , R_2 , R_3 og R_4 hver er hydrogen, en lavere alkylgruppe eller en fenyylgruppe, idet minst ett av disse symboler er annet enn hydrogen, eller hvor R_2 og R_3 sammen kan danne en $(CH_2)_n$ gruppe, hvor n er 3, 4 eller 5. Oppfinnelsen omfatter fremstilling av syreaddisjonssalter av disse forbindelser, spesielt med farmasøytisk akseptable syrer.

Forbindelser med den generelle formel I er følgelig 2- og/eller 3-substituerte thiazolino-pyrimidin-5-oner. Det er å merke at slike substitusjoner kan føre til stereoisomere, og oppfinnelsen innbefatter innen dets ramme både de racemiske former og de optisk aktive former.

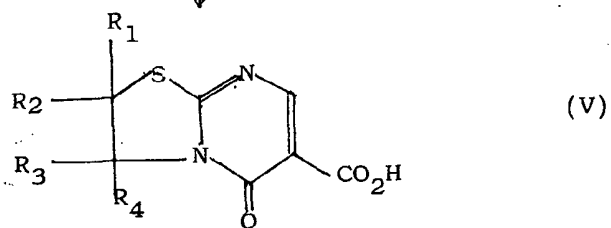
Fremgangsmåten ifølge oppfinnelsen kan illustreres ved følgende reaksjonsskjema:



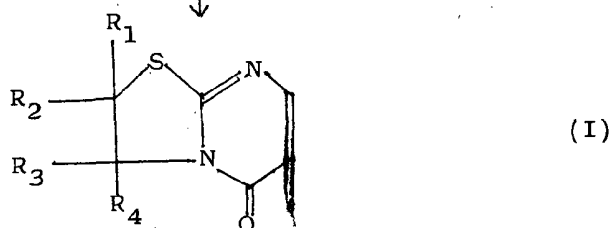
(a)



(b)



(c)



Det karakteristiske hovedtrekk ved oppfinnelsen er altså at et 2-iminothiazolidin (II) hvor R_1 , R_2 , R_3 og R_4 har de ovenfor angitte betydninger kondenseres med et alkylalkoxymethylenmalonat (III) hvor R er en lavere alkylgruppe, spesielt en ethylgruppe, hvorpå den resulterende ester (IV) hydrolyseres til en syre (V) som decarboxyleres, og at den erholdte forbindelse med den generelle formel I, om ønskes, overføres til et syreaddisjonssalt.

Iminothiazolidinet (II) kan anvendes i fri form eller i form av et salt. I det siste tilfelle frigjøres iminet in situ med en alkalisk forbindelse. Kondensasjonen mellom iminothiazolidin (II) og alkylalkoxymethylenmalonat (III) utføres fortrinnsvis i et organisk oppløsningsmiddel som ethanol. Hydrolyse av esteren (IV) utføres på vanlig måte, som f.eks. ved kokning i maursyre under tilbaketilbake i nærvær av methansulfonsyre. Decarboxylering av syren (V) utføres også på kjent måte, som f.eks. ved oppvarming i nærvær av kobberoxyd.

Mellomproduktene (IV) og (V) er i seg selv nye forbindelser.

I sin tidligere patentansøkning nr. 3028/71 har patentsøkeren beskrevet en fremgangsmåte til fremstilling av thiazolino-pyrimidin-5-on-derivater som likeledes har analgetisk aktivitet og som skiller seg fra forbindelsene fra foreliggende fremgangsmåte ved at thiazolino-pyrimidinkjernen er substituert på annen måte, som det vil sees ved sammenligning av ovenstående generelle formel I med den generelle formel I i den tidligere patentansøkning.

Det er nu funnet at den analgetiske aktivitet hos produktene fra foreliggende fremgangsmåte er betydelig sterkere enn hos produktene fra fremgangsmåten ifølge patentsøkerens ovenfor nevnte ansøkning. Således er der ved forsøk påvist at der ved doser på 1 - 20 mg pr. kg legemsvekt av førstnevnte produkter oppnås praktisk talt den samme analgetiske aktivitet som ved doser på 10-60 mg pr. kg legemsvekt av produkter fra fremgangsmåten ifølge patentansøkning nr. 3028/71. Dette fremgår av forsøksrapporten på slutten av denne beskrivelse sammenlignet med forsøksrapporten på slutten av nevnte patentansøknings beskrivelse.

I det følgende beskrives som eksempler noen utførelsesformer for oppfinnelsen.

132761

4

Eksempel 1

Fremstilling av 2,3-dihydro-3-methylthiazol(3.2.a)-pyrimidin-5-on

[Formel (I): $R_1=R_2=R_4=H$; $R_3=CH_3$. Kode nr.: 771]

a) Fremstilling av ethyl-2,3-dihydro-3-methyl-5-oxo-thiazol-(3.2.a)pyrimidin-6-carboxylat [formel (IV): $R_1=R_2=R_4=H$; $R_3=CH_3$; $R=C_2H_5$]

Til en 1 liters kolbe ble tilsatt 58 g 2-imino-4-methylthiazolidin [Formel (II): $R_1=R_2=R_4=H$; $R_3=CH_3$], 108 g ethylethoxymethylenmalonat [formel (III)] og 500 ml ethanol. Den resulterende lysegule oppløsning ble kokt under tilbaketilbake i 4 timer, hvorefter man lot den avkjøle. Den ble derefter satt på et isbad, og man lot den stå natten over i kjøleskapet. Det bunnfaldte materiale ble frafiltrert, vasket 2 ganger med ethylether og derefter tørret, hvorved man fikk 107 g ester med smeltepunkt 140 - 142°C.

Analyse: Totalt nitrogen: Beregnet 11,66 %

Funnet 11,67 %

b) Fremstilling av 2,3-dihydro-3-methyl-5-oxo-thiazol-(3.2.a)-pyrimidin-6-carboxylsyre [Formel (V):

$R_1 = R_2 = R_4 = H$; $R_3 = CH_3$]

I en 2 liters kolbe ble tilsatt 100 g av den ovenfor angitte ester, 77 g methansulfonsyre og 800 ml 90 % maursyre. Den erholdte oppløsning ble kokt under tilbaketilbake i 4 timer. Etter avkjøling ble den under omrøring heldt i en 5 liters Erlenmeyer-kolbe, til hvilken der ble tilsatt 3 liter vann. Omrøringen ble fortsatt i ytterligere 1 time, hvorpå man lot den stå i kjøleskap i 48 timer. Det utfaldte materiale ble frafiltrert, vasket med iskoldt destillert vann og tørret i vakuum ved 50°C, hvorved der ble erholdt 61 g av syren med smeltepunkt 159 - 160°C.

Analyse: Totalt nitrogen: Beregnet 13,20 %

Funnet 13,25 %

c) Fremstilling av 2,3-dihydro-3-methylthiazol(3.2.a)-pyrimidin-5-on

60 g av den ifølge (b) fremstillede syre og 11 g kobberoxyd ble blandet intimt i en 250 ml kolbe, og blandingen anbragt i et meltebad ved 170°C. Etter at blandingen var fullstendig smeltet,

ble temperaturen på badet hevet til 270°C i løpet av 15 minutter. Reaksjonen var fullstendig innen 5 minutter ved 270°C. Temperaturen ble holdt på 270 - 280°C i ytterligere 10 minutter, hvorefter man lot reaksjonsblandingen avkjøle. Den ble derefter tatt opp i 200 ml kloroform, og den varme oppløsning behandlet med benkull, filtrert gjennom hyflosupercel, vasket 4 ganger med varm kloroform. Så meget som mulig av kloroformen ble derpå fjernet ved anvendelse av en ro-tasjonsfordamper. Det herved erholdte brune produkt ble destillert ved 245 - 250°C, og derefter oppløst i ethanol, behandlet med benkull, filtrert og vasket med ethanol, hvorpå man lot det stå i kjøleskap i 2 1/2 time. Blandingen ble så filtrert, vasket med ethanol og tørret. Man fikk 27 g materiale med smeltepunkt 99°C.

Analyse: Totalt nitrogen: Beregnet 16,65 %

Funnet 16,52 %

d) Fremstilling av 2,3-dihydro-3-methylthiazol(3.2.a)-pyrimidin-5-on d-kamfersulfonat (Kode nr. 882)

4,2 g av det ifølge eksempel 1(a) erholdte produkt (kode nr. 771) ble oppløst i 20 ml aceton ved 35 - 40°C. 5,8 g d-kamfersulfonsyre ble tilsatt dråpevis til oppløsningen. Man fikk først en homogen oppløsning som derefter gikk over til en masse. Det således erholdte materiale ble avkjølet i løpet av 4 timer på isbad, hvorefter det ble filtrert under sug, vasket 2 ganger med aceton og derefter tørret i en eksikator over kaliumhydroxyd. Man fikk 7,6 g materiale med smeltepunkt 147°C.

Analyse: Totalt nitrogen: Beregnet 6,99 %

Funnet 7 %

$[\alpha]_D^{20} = +25,08^\circ$ ($c = 3,5$ %, ethanol).

Eksempel 2

Fremstilling av 2,3-dihydro-2-methylthiazol(3.2.a)-pyrimidin-5-on

[Formel (I): $R_1=R_3=R_4=H$; $R_2=CH_3$. Kode nr. 812]

a) Fremstilling av ethyl-2,3-dihydro-2-methyl-5-oxo-(3.2.a)pyrimidin-6-carboxylat [Formel (IV):
 $R_1=R_3=R_4=H$; $R_2=CH_3$; $R=C_2H_5$]

18 g 2-imino-5-methylthiazolidin [Formel (II): $R_1=R_3=R_4=H$; $R_2=CH_3$; HBr] ble oppløst i 50 ml methanol under oppvarming. Da alt var oppløst, ble oppløsningen tilsatt 39 ml 2,24N alkoholisk kali-

132761

6

umhydroxyd i løpet av 30 minutter under omrøring. Reaksjonsblandingen ble derefter avkjølet, og det utfeldte kaliumbromid ble frafiltrert. Ethanoloppløsningen ble konsentrert til 70 ml. 20 ml ethylethoxymethylenmalonat ble tilsatt, og blandingen ble derefter kokt under tilbakeløp i 2 1/2 time. Krystallisasjonen fant sted ved avkjøling. Man lot blandingen stå natten over i kjøleskap, hvorpå den ble filtrert, vasket med ethylether og tørret, hvorved der ble erholdt 16 g av produktet med smeltepunkt 129 - 130°C.

Analyse: Totalt nitrogen: Beregnet 11,66 %

Funnet 11,64 %

- b) Fremstilling av 2,3-dihydro-2-methyl-5-oxothiazol-(3.2.a)pyrimidin-6-carboxylsyre [Formel (V):
 $R_1=R_3=R_4=H$; $R_2=CH_3$]

Man gikk frem som angitt i eksempel 1(b) under anvendelse av 16 g av den ovenfor angitte ester, 13 g methansulfonsyre og 130 ml maursyre og fikk 12 g av denne syre med smeltepunkt 153 - 155°C.

Analyse: Totalt nitrogen: Beregnet 13,20 %

Funnet 13,06 %

- c) Fremstilling av 2,3-dihydro-2-methylthiazol(3.2.a)-pyrimidin-5-on

Man gikk frem som angitt i eksempel 1(c) under anvendelse av 11 g av den ovenfor angitte syre og 2,2 g kobberoxyd og fikk 4 g av dette produkt med smeltepunkt 106 - 107°C.

Analyse: Totalt nitrogen: Beregnet 16,65 %

Funnet 16,60 %

Eksempel 3

Fremstilling av 2,3-dihydro-2-fenylthiazol(3.2.a)-pyrimidin-5-on

[Formel (I): $R_1=R_3=R_4=H$; $R_2=C_6H_5$. Kode nr. 815]

- a) Fremstilling av ethyl-2,3-dihydro-2-fenyl-5-oxothiazol-(3.2.a)pyrimidin-6-carboxylat [Formel (IV):
 $R_1=R_3=R_4=H$; $R_2=C_6H_5$; $R=C_2H_5$]

45 g 2-imino-5-fenylthiazolidinhydroklorid [formel (II):
 $R_1=R_3=R_4=H$; $R_2=C_6H_5.HCl$] ble suspendert i 200 ml ethanol. 100 ml 2N alkoholisk kaliumhydroxyd ble tilsatt suspensjonen, og blandingen ble omrørt i 45 minutter. Det utfeldte kaliumklorid ble frafiltrert

og vasket med ethanol. 44 g ethylethoxymethylenmalonat ble tilsatt til filtratet som derefter ble kokt under tilbakelöp 2 timer, hvorpå man lot det stå natten over i kjøleskap. Materialet ble frafiltrert, vasket med ethanol og tørret i varmeskap ved 45°C. Det ble derefter omkrystallisert fra ethanol, hvorved man fikk 47 g av esteren med smeltepunkt 120 - 122°C.

Analyse: Totalt nitrogen: Beregnet 9,26 %

Funnet 9,10 %

- b) Fremstilling av 2,3-dihydro-2-fenyl-5-oxothiazol-(3.2.a)pyrimidin-6-carboxylsyre [Formel (V):
 $R_1 = R_3 = R_4 = H; R_2 = C_6H_5$]

40 g av den ovenfor angitte ester ble opplöst i 550 ml 90 % maursyre og 26 g methansulfonsyre. Den erholdte oppløsning ble kokt under tilbakelöp 4 timer. Man lot den derpå avkjöle til romtemperatur, hvorefter den ble tilsatt 1500 ml destillert vann under omröring. Krystallisasjon fant sted. Man lot blandingen stå natten over i kjøleskap, hvorefter den ble filtrert, bunnfallet vasket med vann, med ethanol og tørret i varmeskap ved 70°C over kaliumhydroxyd. Etter omkrystallisasjon fra ethanolaceton ble det erholdte materiale frafiltrert, vasket 2 ganger med ethanol og tørret i varmeskap ved 70°C. Man fikk 26 g av syren med smeltepunkt 166 - 168°C.

Analyse: Totalt nitrogen: Beregnet 10,21 %

Funnet 10,04 %

- c) Fremstilling av 2,3-dihydro-2-fenylthiazol(3.2.a)-pyrimidin-5-on

20 g av den ovenfor angitte syre og 3 g kobberoxyd ble intimt blandet i en 50 ml kolbe. Blandingene ble oppvarmet i et bad av smeltet legering som følger: Kolben ble anbragt i badet ved 130°C, efter 5 minutter var temperaturen 150°C; efter 10 minutter 200°C; efter 15 minutter 240°C; efter 20 minutter 260°C, ved hvilken temperatur der ble utviklet en betydelig mengde gass; efter 25 minutter 280°C, hvor oppvarmningen ble avbrutt. Residuet ble tatt opp i 500 ml kloroform, oppløsningen behandlet med carbon black og filtrert. Filtratet ble inndampet til tørrhet. Den herved erholdte olje ble destillert på et bad av smeltet legering ved 250 - 260°C. Destillasjonstemperaturen var 210 - 214°C. Man fikk 12 g produkt med smeltepunkt 99 - 101°C.

se: Totalt nitrogen: Beregnet 12,16 %

Funnet 12,03 %

132761

Eksempel 4

Fremstilling av 5a,6,7,8,9,9a-hexahydro-4-oxo-4H-pyrimido(2.1.b)-benzothiazol

[Formel (I): $R_1=R_4=H$; $R_2+R_3=-(CH_2)_4$. Kode nr. 846]

a+b) Fremstilling av 5a,6,7,8,9,9a-hexahydro-4-oxo-4H-pyrimido(2.1.b)benzothiazol-3-carboxylsyre

[Formel (V): $R_1 = R_4 = H$; $R_2 + R_3 = -(CH_2)_4$]

1,92 g 2-aminohexahydrobenzothiazolhydroklorid fremstillet på kjent måte ble oppløst i 20 ml ethanol, og oppløsningen ble tilsatt 19,5 ml 0,5N alkoholisk kaliumhydroxyd. Kaliumklorid ble utfeldd, frafiltrert og vasket med alkohol. Filtratet ble tilsatt 2,16 g ethylethoxymethylenmalonat, og den erholdte blanding ble kokt under tilbakeløp 2 timer. Den ble derefter inndampet til tørrhet i vakuum. Man fikk en olje som ble tilsatt 25 ml 90 %'s maursyre og 2,175 g methansulfonsyre, og blandingen ble kokt under tilbakeløp 2 timer. Den ble derefter tørret under vakuum, og derefter tilsatt 40 ml 2,5 %'s vandig natriumacetatoppløsning. Bunnfallet ble frafiltrert, vasket med vann og tørret i vakuum, hvorved man fikk 1,98 g av produktet med smeltepunkt 181 - 182°C.

Analyse: Totalt nitrogen: Beregnet 11,10 %

Funnet 11,02 %

c) Fremstilling av 5a,6,7,8,9,9a-hexahydro-4-oxo-4H-pyrimido(2.1.b)benzothiazol

Til en kolbe ble der tilsatt en blanding av 8,9 g av den ovenfor angitte carboxylsyre og 1,4 g kobber-II-oxyd. Kolben ble anbragt i et bad av smeltet legering ved 160 - 180°C. Temperaturen ble bragt opp til 240°C i løpet av 5 - 7 minutter. Decarboxyleringen begynte ved ca. 240 - 250°C, og reaksjonsblanding ble holdt på en temperatur mellom 260 og 290°C i 5 minutter, hvorefter den ble avkjølet. Residuet ble tatt opp i 50 ml kloroform, oppløsningen filtrert over clarcel og vasket med kloroform. Den ble derefter destillert i vakuum på et bad av smeltet legering ved 210 - 250°C. Destillatet stivnet til en beigefarvet masse som ble oppløst i 45 ml kokende ethanol. Ved inndampning i vakuum krystalliserte produktet ut, hvorefter man lot det stå natten over i kjøleskap. Det ble derpå frafiltrert, vasket med kald ethanol og tørret i vakuum over kaliumhydroxyd. Man fikk 5,3 g produkt med smeltepunkt 135°C.

Analyse: Totalt nitrogen: Beregnet 13,45 %

Funnet 13,25 %

Eksempel 5

Fremstilling av (-)-2,3-dihydro-3-methylthiazol(3.2.a)-pyrimidin-5-on (Kode nr. 855)

19,9 g racemat kode nr. 771 erholdt ifølge eksempel 1 ble oppløst i 135 ml lunken ethanol. 16,9 g ren krystallinsk L(+)-vin-syre ble tilsatt porsjonsvis til oppløsningen. Den herved erholdte oppløsning ble filtrert og vasket med ethanol. Den ble derefter avkjølet, og man lot den stå 71 timer ved -25°C. Den ble derefter tørret i vakuum ved romtemperatur, hvorved der ble erholdt 9 g av produktet med smeltepunkt 102 - 104°C.

Analyse: Totalt nitrogen: Beregnet 16,65 %
Funnet 16,61 %

$[\alpha]_D^{25} = -2,2^\circ$ ($c = 4,3$ %, methanol).

Konstitusjon og fysikalske egenskaper hos forbindelser med den generelle formel I, erholdt ifølge de foran angitte eksempler, samt for andre forbindelser tilsvarende denne generelle formel I og fremstillet på lignende måte, er oppført i nedenstående tabell. I denne tabell er også angitt data vedrørende den analgetiske aktivitet hos disse forbindelser, bestemt ved en av de vanlige testmetoder for slik aktivitet, nemlig "krampetesten" ("writhing test").

Mus gis en enkelt intraperitoneal injeksjon på 0,2 ml 6 o/oo eddiksyre. Den forbindelse som skal testes, administreres oralt i en dose fra 1 til 20 mg/kg en halv time før eddiksyren injiseres. Antall karakteristiske vridningsmomenter induisert av smerter telles i løpet av 15 minutter efter eddiksyreinjeksjonen.

Hver forbindelses virkningsgrad er i tabellen uttrykt med fra ett til fire +, idet fire + representerer maksimal aktivitet.

132761

10

Kode nr.	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	sm.p. (rör), °C	Aktivitet
771	H	H	CH ₃	H	99	+ + + +
786	H	H	C ₂ H ₅	H	60 - 62	+ + +
812	H	CH ₃	H	H	106 - 107	+ + + +
815	H	C ₆ H ₅	H	H	99 - 101	+ +
820	H	C ₆ H ₅	CH ₃	H	98 - 100	+
834	CH ₃	CH ₃	H	H	116 - 118	+ +
846	H	CH ₂ CH ₂	CH ₃ CH ₃	H	135	+ + +
855	H	H		H	102 - 104	+ + + +
enantiomor (-) av derivat nr. 771						
882	H	H	CH ₃	H	147	+ + + +
d-kamfersulfonsalt av derivat nr. 771						

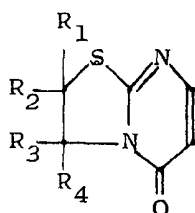
Den analgetiske aktivitet hos disse nye forbindelser gjør dem anvendbare som medisiner. Forbindelsene kan herved administreres oralt, parenteralt eller rektalt i daglige doser som vanligvis ligger mellom 100 og 900 mg.

For slik anvendelse opparbeides forbindelsene til terapeutiske komposisjoner med de bærere eller eksipienter som er egnet til vedkommende administreringsformer.

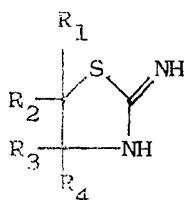
Enhetsdoser, som tabletter, stikkpiller og ampuller inneholdes fortrinnsvis fra 100 til 300 mg av forbindelser tilsvarende den generelle formel I.

P a t e n t k r a v

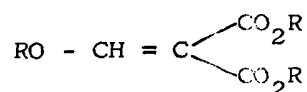
Analogifremgangsmåte ved fremstilling av nye, terapeutisk aktive thiazolino-pyrimidin-5-on-derivater med den generelle formel:



hvor R_1 , R_2 , R_3 og R_4 hver er hydrogen, en lavere alkylgruppe eller en fenylgruppe, idet minst ett av disse symboler er annet enn hydrogen, eller hvor R_2 og R_3 sammen kan danne en $-(CH_2)_n$ gruppe, og hvor n er 3, 4 eller 5, og deres syreaddisjonssalter, k a r a k t e r i s e r t v e d a t e t 2-iminothiazolidin med den generelle formel:



eller fortrinnsvis et salt av en sådan forbindelse hvorved basen frigjøres in situ med en alkalisk forbindelse, kondenseres fortrinnsvis i et organisk oppløsningsmiddel, med et alkylalkoxymethylenmalonat med den generelle formel:



i hvilke formler R_1 , R_2 , R_3 og R_4 har de ovenfor angitte betydninger, mens R er en lavere alkylgruppe, hvorpå den resulterende ester hydrolyseres, fortrinnsvis ved kokning under tilbakelöp i maursyre i nærvær av methansulfonsyre, til en syre som derefter decarboxyleres, fortrinnsvis ved oppvarming i nærvær av kobberoxyd, idet, om ønskes, den erholdte forbindelse omdannes til et syreaddisjonssalt.