

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS

PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN

FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 810103 A7**

(12) **JULKISEKSI TULLUT PATENTTIHAKEMUS
PATENTANSÖKAN SOM BLIVIT OFFENTLIG
PATENT APPLICATION MADE AVAILABLE TO THE
PUBLIC**

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application 810103

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification
C07D

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **15.01.1981**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **15.01.1981**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **17.07.1981**

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date **12.06.2019**

(32) (33) (31) Etuoikeus - Prioritet - Priority

16.01.1980 FR 8000926

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 •Synthelabo, 1 et 1 bis Avenue de Villars, Paris France, TOWN UNKNOWN, RANSKA, (FR)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 •Fabiani, Paul, TOWN UNKNOWN, RANSKA, (FR)

2 •Rose, Francis, TOWN UNKNOWN, RANSKA, (FR)

3 •Vartanian, Abkar, TOWN UNKNOWN, RANSKA, (FR)

4 •Warolin, Christian, TOWN UNKNOWN, RANSKA, (FR)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Kolster Oy Ab, Salmisaarenaukio 1, 00180 Helsinki

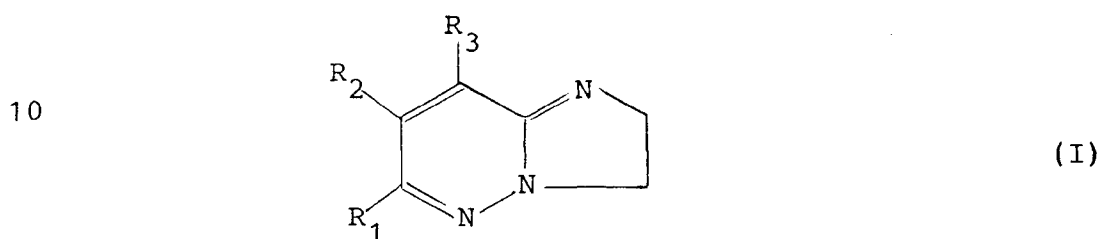
(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning - Title of the invention

Uusia 2,3-dihydroimidatso /1,2-b/ pyridatsiinijohdannaisia, menetelmä niiden valmistamiseksi ja niiden tterapeutinen käyttö.

Nya 2,3-dihydro-imidazo /1,2-b/ pyridazinderivat, förfarande för deras framställning och deras terapeutiska användning.

Menetelmä terapeuttisesti käyttökelpoisten 2,3-dihydroimidatso[1,2-b]pyridatsiinijohdannaisten valmistamiseksi.

Keksinnön kohteena on menetelmä terapeuttisesti käyttökelpoisten 2,3-dihydroimidatso[1,2-b]pyridatsiinijohdannaisten valmistamiseksi, joiden yleinen kaava on (I)



jossa R_1 on fenyyli, halogeenifenyyli, trifluorimetyyli-
 15 fenyyli, (C_{1-4}) alkyylifenyyli, (C_{1-4}) alkoksifenyyli, hydroksifenyyli, nitrofenyyli, aminofenyyli, (C_{1-4}) alkyyliaminofenyyli, di (C_{1-4}) alkyyliaminofenyyli, asetamidofenyyli, tienyyli, pyridyyli, furyyli tai nitrofuryyli, R_2 on vety tai (C_{1-4}) alkyyli ja R_3 on vety, (C_{1-4}) alkyyli, fenyyli tai halogeenifenyyli,
 20 ja niiden additiosuolojen valmistamiseksi farmaseuttisesti hyväksyttävien happojen kanssa.

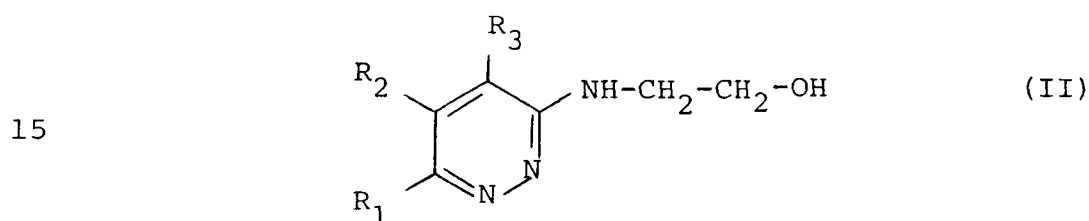
Parhaina pidettyjä yleisen kaavan (I) mukaisia yhdisteitä ovat ne, joissa R_1 on aminofenyyli-, metyyliaminofenyyli-,
 25 aminofenyyli-, etyyliaminofenyyli-, dimetyyliaminofenyyli-, metoksifenyyli-, kloorifenyyli- tai furyyliradikaali,

R_2 on vetyatomi tai metyyliiradikaali ja

R_3 on vetyatomi tai metyyli-, fenyyli- tai kloorifenyyliiradikaali.

5 Aivan erityisen hyvinä pidettyjä yhdisteitä ovat ne, joilla R_2 ja R_3 ovat kumpikin vetyatomeja ja R_1 on amino-fenyyli-, metyyliaminofenyyli-, etyyliaminofenyyli- tai fūryyliradikaali.

Yhdisteitä (I) valmistetaan syklisoimalla yhdiste,
10 jonka yleinen kaava (II) on:



jossa

20 R_1 , R_2 ja R_3 merkitsevät samaa kuin edellä.

Yhdisteisiin (I) johtava syklisaatio suoritetaan joko käsittelemällä yhdistettä (II) polyfosforihapolla 100-250°C:n lämpötilassa, tai käsittelemällä yhdistettä (II) tionyylikloridilla inertissä liuottimessa, kuten
25 kloroformissa, palautusjäähdytyslämpötilassa ja kuumentamalla, haihuttamisen jälkeen palautusjäähdytyslämpötilassa etanolissa kaliumkarbonaatin tai natriumbikarbonaatin läsnäollessa.

Yhdisteitä (I), joissa R_1 on dialkyyliaminofenyyli-
30 radikaali, voidaan myös valmistaa klassisen alkylointimenetelmän mukaan lähtien vastaavasta kaavan (I) mukaisesta yhdisteestä, jossa R_1 on aminofenyyli-
radikaali.

Yhdisteitä (I), joissa R_1 on asetamidofenyyli-
radikaali, voidaan samoin valmistaa lähtien kaavan (I) mukai-
35 sesta yhdisteestä, jossa R_1 on aminofenyyli-
radikaali, klassisen asetylointimenetelmän mukaan.

Seuraavat esimerkit valaisevat keksintöä.

Analyysit ja IR- ja NMR-spektrit osoittivat yhdisteiden rakennekaavat oikeiksi.

Esimerkki 1

6-(4-aminofenyyli)-2,3-dihydroimidatso[1,2-b]pyrid-
5 atsiini ja sen hydrokloridi

Seos, jossa oli 16,1 g (0,07 mol) 6-(4-aminofenyyli)-3-(2-hydroksietyyliamino)pyridatsiinia ja 185 g polyfosforihappoa, kuumennettiin 150°C:seen. Lämpötila pidettiin 150-160°C:ssa 30 minuuttia. Seos jäähdytettiin
10 100°C:seen ja kaadettiin 400 cm³:iin kylmää vettä. Saatu liuos sai jäähtyä jäähauteessa ja se tehtiin alkaliseksi 400 cm³:llä soodaliuosta (noin 10-normaalista). Sakkautunut tuote sentrifugoitiin, pestiin vedellä ja kuivattiin vakuumissa. Puhdistuksen jälkeen saatiin emäs. Sp. 259°C.
15 6,5 g (0,03 mol) tätä tuotetta liuotettiin 350 cm³:iin metanolia palautusjäähdyttäjässä. Kuuma liuos suodatettiin ja sitten lisättiin 1 ekvivalentti etanolista kloorivetyhappoa. Hydrokloridi kiteytyi. Jäähdyttämisen jälkeen sentrifugoitiin tuote, se pestiin metanolilla ja kuivat-
20 tiin. Sp. 302-303°C (haj.).

Esimerkki 2

6-(2-furyyli)-2,3-dihydroimidatso[1,2-b]pyridatsiini ja sen hydrokloridi

500 cm³:n suuruiseen astiaan pantiin - samalla
25 magneettista sekoitinta käyttäen - 200 cm³ kloroformia ja sitten 5,5 g (0,0268 mol) 6-(2-furyyli-2-hydroksietyyli)-3-aminopyridatsiinia. Lisättiin hitaasti 10 minuutin aikana 5 cm³ tionyylikloridia, minkä jälkeen pidettiin palautusjäähdyttäjässä yksi tunti 30 minuuttia. Muodostui ker-
30 mamainen tuote. Haihdutettiin kuiviin pyörivässä haihduttimessa, sitten lisättiin 150 cm³ absoluuttista etanolia. Etanoliliuosta pidettiin edelleen magneettisesti sekoittaen tunnin ajan palautusjäähdyttäjässä yhdessä 10 g:n kanssa kaliumkarbonaattia. Sentrifugoitiin ja etanoliliuos
35 haihdutettiin kuiviin. Saatiin emäs. Sp. 223°C.

Emäs otettiin seokseen, jossa oli 50 cm³ etanolia ja 20 cm³ metanolia, lisättiin 5 cm³ 5-normaalista etano-

lin kloorivetyhappoliuosta. Käsiteltiin hiilellä kuumassa, suodatettiin kuumassa, minkä jälkeen annettiin jäähtyä ensin huoneen lämpötilassa ja sitten jäähdyttimessä yhden yön ajan. Sentrifugoitiin, huuhdeltiin alkoholilla ja kuivattiin kuivatusuunissa 70°C :ssa vakuumissa. Saatiin hydrokloridi. Sp. $265-268^{\circ}\text{C}$.

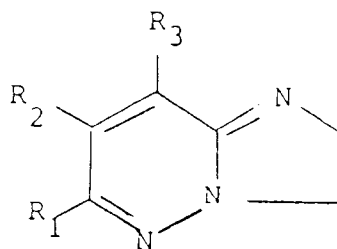
Esimerkki 3

6-(3-dimetyyliaminofenyyli)-2,3-dihydroimidatso-
[1,2-b]pyridatsiini ja sen hydrokloridi

10 Magneettisella sekoittimella varustettuun 100 cm^3 :n suuruiseen astiaan pantiin $1,52\text{ g}$ ($0,0072\text{ mol}$) esimerkin 1 mukaisesti valmistettua 6-(4-aminofenyyli)-2,3-dihydroimidatso-[1,2-b]pyridatsiinia. Lisättiin $6,2\text{ cm}^3$ 37-%:ista formaliiniliuosta. Kun liukeneminen oli tapahtunut täydellisesti, lisättiin $1,37\text{ g}$ ($0,0232\text{ mol}$) natriumsyanoborihydridiä ja sitten tipoittain seitsemän minuutin aikana $0,77\text{ cm}^3$ etikkahappoa. Seoksen lämpötila kohosi. Sekoitettiin kaksi tuntia. Sitten lisättiin $0,77\text{ cm}^3$ etikkahappoa ja sekoitettiin taas yhden tunnin ajan. Haihdutettiin kuivaksi pyörivässä haihduttimessa, otettiin 50 cm^3 :iin kloroformia ja pestiin ensin 50 cm^3 :llä 1-normaalista soodaliuosta ja sitten kaksi kertaa 50 cm^3 :llä vettä. Tuote ekstrahoitettiin 50 cm^3 :llä normaalia kloorivetyhappoa ja pestiin 50 cm^3 :llä kloroformia. Vesifaasi tehtiin alkaliseksi 1-normaalisisällä soodaliuoksella. Sakka sentrifugoitettiin, pestiin vedellä ja kuivattiin. $1,6\text{ g}$ saatua emästä liuotettiin 50 cm^3 :iin laimeaa etanolia, lisättiin yksi ekvivalentti kloorivetyhappoa etanolissa ja sitten 75 cm^3 eetteriä. Sakka sentrifugoitiin ja kuivattiin. Sp. = $259-261^{\circ}\text{C}$.

Seuraavassa taulukossa on kuvattu esimerkkeinä valmistetut keksinnön mukaiset tuotteet.

Taulukko I

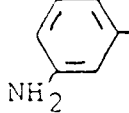
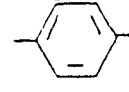
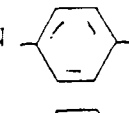
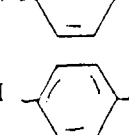
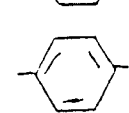
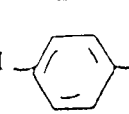
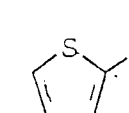
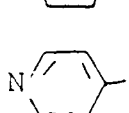
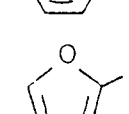
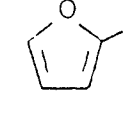
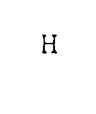
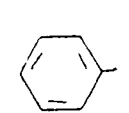
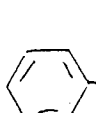


B = emäs

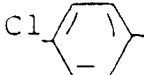
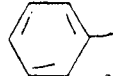
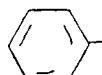
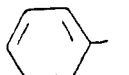
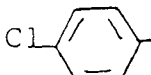
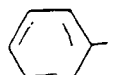
HCl = hydrokloridi

Mro	R ₁	R ₂	R ₃	emäs tai suola	Sp. (°C)
1		H	H	HCl	265-6
2		H	H	HCl	255-7
3		H	H	HCl	302-3 (haj.)
4		H	H	HCl	245-7
5		H	H	HCl	255-60
6		H	H	B	270-2
7		H	H	HCl	275-7
8		H	H	HCl	250-2
9		H	H	HCl	256

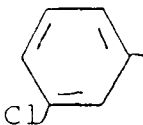
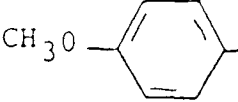
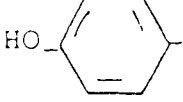
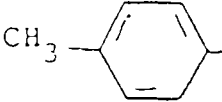
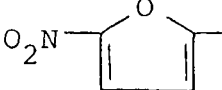
Taulukko I (jatk. 1)

5	Nro	R_1	R_2	R_3	emäs tai suola	Sp. ($^{\circ}\text{C}$)
10	10		H	H	HCl	295-7 (haj.)
	11	CH_3NH 	H	H	HCl	292-4
	12	CH_3 	H	H	HCl	259-61
(esim. 3)	13	CH_3 	H	H	HCl	296-7
15	14	C_2H_5 	H	H	HCl	243-4
20	15	nC_3H_7 	H	H	HCl	230-2
	16		H	H	HCl	268-70 (haj.)
25	17		H	H	HCl	285-90 (haj.)
	18		H	H	HCl	265-8
(esim. 2)	19		H		{ HCl B	285-8 145
30	20		H		HCl	242-4
35						

Taulukko I (jatk. 2)

5	Nro	R_1	R_2	R_3	emäs tai suola	Sp. (°C)
10	21		H		B	144
	22		H		B	143
	23		H		HCl	223-5
15	24		H		HCl	261-5
	25		H		HCl	253-5
20	26		H		HCl	254-5
	27		H	CH_3	HCl	250
25	28		H	C_2H_5	HCl	233-5
	29		CH_3	H	HCl	235
30						

Taulukko I (jatk. 3)

5	Nro	R_1	R_2	R_3	Emäs tai suola	Sp. ($^{\circ}\text{C}$)
10	30		H	CH_3	HCl	240-1
15	31		H	CH_3	HCl	310-2
20	32		H	CH_3	HCl	250
25	33		H	CH_3	HCl	328-30
30	34		H	CH_3	HCl	348
35	35		H	H	HCl	284-286 (haj.)

30 Keksinnön mukaisilla yhdisteillä on tehty farmakologisia kokeita, jotka ovat todistaneet näiden depressiota poistavat ominaisuudet.

Yhdisteiden myrkyllisyys määritettiin hiirellä antamalla niitä suonensisäisesti. DL 50 (DL = dosis letalis =
35 kuolettava annos) oli noin 50-60 mg/kg.

Antidepressiivinen vaikutus määritettiin kokeilemalla reserpiinin aiheuttamaa riippuluomea vastustava vaikutus.

Hiiret (koiraat, CDI Charles River, Ranska, 18-22 g) saivat samanaikaisesti tutkittavia tuotteita tai liuotinta [i.p. (= vatsaontelon sisään)] ja reserpiiniä [4 mg/kg, s.c. (= ihon alle)].

- 5 60 minuutin kuluttua silmäluomen riippumisen aste määriteltiin jokaisella hiirellä arvosteluasteikon avulla (0-4).

Jokaista annosta kohti laskettiin arvostelujen keskiarvo ja variaatioprosentti suhteessa kontrollierään.

- 10 Jokaisesta tuotteesta DA (hoitava annos) 50 eli annos, joka pienentää 50 %:lla silmäluomen riippumisen keskimääräistä pistemäärää, määritettiin graafisesti.

DA 50 vaihteli 0,05 mg:sta 1 mg:aan kg kohti i.p. (vatsaontelon sisäisesti annettuna).

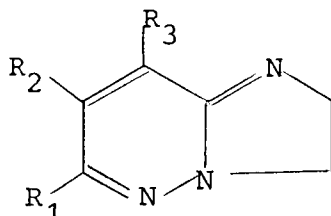
- 15 Farmakologisten kokeiden tulokset osoittavat, että keksinnön mukaisia tuotteita voidaan käyttää depression hoitoon ihmislääkinnässä.

- 20 Keksinnön mukaiset tuotteet voivat esiintyä kaikissa suun tai peräaukon kautta tai parenteraalisesti (ruoansulatuskanavan ulkopuolella) käytettäviksi sopivissa muodoissa, kuten esimerkiksi tabletteina, rakeina, geeleinä, juotaviksi tai injektoitaviksi tarkoitettuina liuoksina jne. yhdistettyinä mihin tahansa sopivaan lisäaineeseen.

Päiväannos voi vaihdella 50 mg:sta 500 mg:aan.

Patenttivaatimus

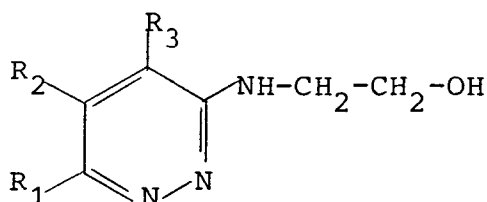
Menetelmä terapeuttisesti käyttökelpoisten 2,3-dihydro-
imidatso[1,2-b]pyridiini johdannaisten valmistamiseksi,
5 joiden yleinen kaava on (I)



(I)

jossa R_1 on fenyyli, halogeenifenyyli, trifluorimetyyli-
fenyyli, (C_{1-4}) alkyylifenyyli, (C_{1-4}) alkoksifenyyli, hyd-
roksifenyyli, nitrofenyyli, aminofenyyli, (C_{1-4}) alkyyli-
15 aminofenyyli, di (C_{1-4}) alkyyliaminofenyyli, asetamidofenyy-
li, tienyyli, pyridyyli, furyyli tai nitrofuryyli, R_2 on
vety tai (C_{1-4}) alkyyli ja R_3 on vety, (C_{1-4}) alkyyli, fenyy-
li tai halogeenifenyyli,

ja niiden additiosuolojen valmistamiseksi farmaseutti-
20 sesti hyväksyttävien happojen kanssa, t u n n e t t u
siitä, että yhdiste, jonka yleinen kaava on (II)



(II)

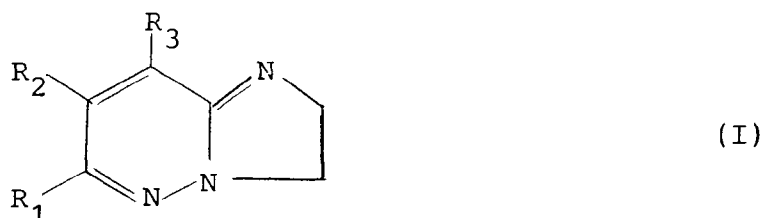
jossa R_1 , R_2 ja R_3 tarkoittavat samaa kuin edellä, sykli-
soidaan joko käsittelemällä polyfosforihapolla korostetussa
30 lämpötilassa, tai käsittelemällä tionyylikloridilla iner-
tissä liuottimessa, kuten kloroformissa, palautusjäähdytys-
lämpötilassa, ja sitten, haihdutuksen jälkeen, kuumenta-
malla etanolissa palautusjäähdytyslämpötilassa alkalime-
tallikarbonaatin läsnäollessa.

35

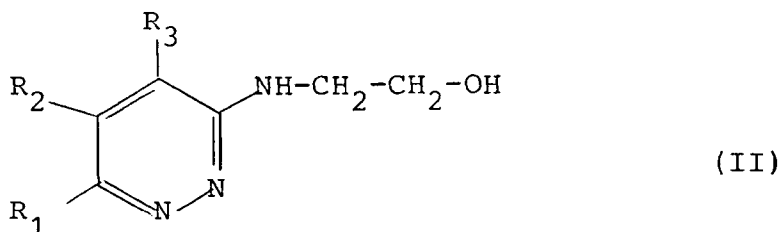
tai bikarbonaatin

Patentkrav

Förfarande för framställning av terapeutiskt använd-
bara 2,3-dihydroimidazo[1,2-b]pyridin ^{ida}zinderivat med den all-
männa formeln (I)



vari R₁ är fenyl, halogenfenyl, trifluormetylfenyl, (C₁₋₄)-
alkylfenyl, (C₁₋₄)alkoxifenyl, hydroxifenyl, nitrofenyl,
aminofenyl, (C₁₋₄)alkylaminofenyl, di(C₁₋₄)alkylaminofenyl,
acetamidofenyl, tienyl, pyridyl, furyl eller nitrofuryl,
R₂ är väte eller (C₁₋₄)alkyl och
R₃ är väte, (C₁₋₄)alkyl, fenyl eller halogenfenyl,
och deras additionssalter med farmaceutiskt godtagbara syror,
k ä n n e t e c k n a t därav, att en förening med den
allmänna formeln (II)



vari R₁, R₂ och R₃ har ovan angiven betydelse, cykliseras
antingen genom behandling med polyfosforsyra vid förhöjd
temperatur, eller genom behandling med tionylklorid i ett
inert lösningsmedel, såsom kloroform, vid återflödestemp-
eratur, och sedan, efter indunstning, genom upphettning
i etanol vid återflödestemperatur i närvaro av ett alkali-
metallkarbonat eller -bikarbonat.

Viitejulkaisuja - Anförda publikationer

Julkisia suomalaisia patenttihakemuksia: - Offentliga finska patentansökningar:

Hakemus-, kuulutus- ja patenttijulkaisuja: - Ansökningspublikationer, utläggnings- och patentskrifter:

Suomi - Finland _____

Iso-Britannia - Storbritannien 1135893 Cord 57/00

Norja - Norge _____

Ranska - Frankrike _____

Ruotsi - Sverige _____

Saksa - BRD - Tyskland 2208830 lk Cord 57/04

Sveitsi - Schweiz _____

Tanska - Danmark _____

USA 3828041 Cord 57/04, 3905974 lk Cord 232/26, 4061757 A61C 31/3

Japani 40-22263-7
Pat.

Muita julkaisuja: - Andra publikationer:

Merkitse hakemusjulkaisun (esim. saksal. Offenlegungsschrift) numeron eteen H ja vastaavasti kuulutus- ja patenttijulkaisun numeron eteen K ja P.

12.6.85

Olli Pantikainen
Allekirjoitus