

(19) HU

MAGYAR
NÉPKÖZTÁRSASÁGORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATALSZABADALMI
LEÍRÁS

B

(11)

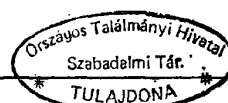
192655

Bejelentés napja: (22) 1984.12.21. (21) (4809/84)

Elsőbbsége: (33) DE: (32) 1983.12.23.
(31) (P 33 46 640.8)

Közzététel napja: (41) (42) 1985.10.28.

Megjelent: (45) 1988.10.05.

Nemzetközi
osztályozás:
(51) NSZÖ
C 07 D 487/04
A 61 K 31/50
A 61 K 31/495
A 61 K 31/53

Feltalálók: (72)

dr. Austel Volkhard, dr. Hauel Norbert,
dr. Reiffen Manfred, dr. van Meel Jacobus
Constantinus Antonius, dr. Diederer Willi,
Biberach, dr. Heider Joachim, Warthausen, DE

Szabadalmas: (73)

dr. Karl Thomae GmbH.,
Biberach/Riss, DE(54) ELJÁRÁS ÚJ, KONDENZÁLT IMIDAZOL-SZÁRMAZÉKOK
ELŐÁLLÍTÁSÁRA

1

(57) KIVONAT

A találmány tárgya eljárás az (I) általános képletű új imidazol-származékok előállítására. A képletben:

A, B és D nitrogénatom, C -CH-csoport, vagy

A és D nitrogénatom, B és C -CH-csoport, vagy

B és C nitrogénatom, A és D -CH-csoport, vagy

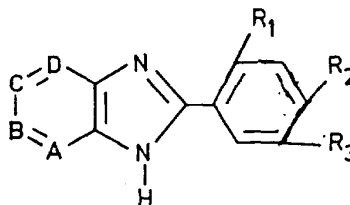
C és D nitrogénatom, A és B -CH-csoport; 15

R₁ 1-3 szénatomos alkoxics csoport;R₂ halogénatom, alkil-, alkoxi-, benziloxi-, alkil-tio-, alkil-szulfonil-, alkil-szulfonil-, amino-szulfonil-, alkil-amino-szulfonil-, dialkil-amino-szulfonil-, alkil-szulfonil-oxi-, alkil-szulfonil-amino-, amino- vagy amino-karbonil-csoport, és az említett csoportokban az alkilrész 1-3 szénatomos, továbbá 3-5 szénatomos alkinil-oxi-csoport és 20R₃ amino-szulfonil-csoport vagy hidrogénatom is lehet, ha R₁ és R₂ a fenti, A, B és D nitrogénatom C -CH-csoport vagy C és D nitro- 30

2

génatom, A és B -CH-csoport; vagy ha R₁ a fenti jelentésű, A és D nitrogénatom, B és C -CH-csoport vagy B és C nitrogénatom, A és D -CH-csoport, R₂ pedig a fenti jelentésű, de alkoxi-, alkiltio-, alkilszulfonil- és alkiniloxi-csoportoktól eltérő.

A találmány tárgyát képezi továbbá az eljárás a fenti vegyületeket hatóanyagként tartalmazó, szívelégtelenségek kezelésére alkalmas gyógyszerkészítmények előállítására.



192655

A találmány tárgya eljárás új imidazol-származékok és ezeket a vegyületeket tartalmazó gyógyszerkészítmények előállítására.

Az A-O 024 290 számú európai szabadalmi leírás ismertetett már 2-fenil-imidazol-származékokat, amelyek értékes farmakológiai tulajdonságokkal rendelkeznek.

Az találtkuk, hogy az új (I) általános képletű imidazol-származékok, ezek tautomerjei és savaddíciós sói, elsősorban szerves savakkal képezett, fiziológiásan elviselhető savaddíciós sói, amelyek az eddigi irodalomból ismert vegyületektől az A, B, C, D, R₁, R₂ és R₃ csoportokban különböznek, előnyösebb farmakológiai tulajdonságokkal rendelkeznek, főképpen a szívizom összehúzó képességére gyakorolt hatással.

Az (I) általános képletben

A, B és D nitrogénatom, C -CH-csoport, vagy

A és D nitrogénatom, B és C -CH-csoport, vagy

B és C nitrogénatom, A és D -CH-csoport, vagy

C és D nitrogénatom, A és B -CH-csoport; R₁ 1-3 szénatomos alkoxics csoport; R₂ halogénatom, alkil-, alkoxi-, benziloxi-, alkil-tio-, alkil-szulfonil-, alkil-szulfonil-, amino-szulfonil-, alkil-amino-szulfonil-, dialkil-amino-szulfonil-, alkil-szulfonil-oxi-, alkil-szulfonil-amino-, amino- vagy

amino-karbonil-csoport, és az említett csoportokban az alkilrész 1-3 szénatomos, vagy 3-5 szénatomos alkinil-oxi-csoport és

R₃ amino-szulfonil-csoport vagy hidrogénatom is lehet, amennyiben R₁ és R₂ a fenti jelentésű, A, B és D nitrogénatom, C -CH-csoport vagy C és D nitrogénatom, A és B pedig -CH-csoport; vagy ha R₁ a fenti jelentésű, A és D nitrogénatom, B és C -CH-csoport vagy B és C nitrogénatom, A és D -CH-csoport, R₂ pedig a fenti jelentésű, de alkoxi-, alkiltio-, alkil-szulfonil- és alkiniloxi-csoportoktól eltérő.

A találmány tárgya tehát az új (I) általános képletű imidazo[4,5-b]pirazinok, imidazo[4,5-c]piridazinok, imidazo[4,5-d]piridazinok és imidazo[4,5-e]-1,2,4-triazinok, ezek tautomerjei, savaddíciós sói, elsősorban szerves savakkal képezett, fiziológiásan elviselhető savaddíciós sói és ezeket a vegyületeket tartalmazó gyógyszerkészítmények előállítása.

A találmány szerint az (I) általános képletű új vegyületeket úgy állítjuk elő, hogy egy (II) általános képletű diamino-vegyületet - A, B, C és D az előzőekben meghatározottak

- vagy savaddíciós sóját egy (III) általános képletű benzoészav-származékkal - R₁ a fenti jelentésű, R₂ jelentése azonos R₂ fenti jelentésével, de ciano- vagy klór-szulfonil-csoport is lehet, R₃ jelentése azonos R₃ fenti jelentésével, de klór-szulfonil-csoportot is jelenthet, Z hidroxil- vagy merkaptocsoport - vagy reakcióképes származékával az egyik aminocsoporton acilezünk és egyidejűleg ciklizáljuk.

A monoacilezést és egyidejű ciklizálást célszerűen oldószerben vagy oldószerkeverékben végezzük, ez lehet etanol, izopropanol, jégacetet, benzol, klór-benzol, toluol, xilol, glikol, glikol-monometiléter, dietilenglikol-dimetiléter, szulfolán, dimetil-formamid, tetrálin; vagy végezhetjük a ciklizálást az acilezőszer feleslegében is, például a megfelelő nitrilben, anhidridben, savhalogenidben, észterben, amidban vagy metojodidban, például 0-250 °C hőmérsékleten, előnyösen azonban a reakciókeverék forrási hőmérsékletén, adott esetben kondenzálószer, így foszfor-oxiklorid, tionil-klorid, szulfuril-klorid, kénsav, p-toluolszulfonsav, sósav, foszfor-sav, polifoszforsav, ecetsavanhidrid vagy adott esetben bázis, így kálium-etilát vagy kálium-terc-butilát jelenlétében is. A ciklizálás azonban elvégezhető oldószer és/vagy kondenzálószer nélkül is. Az acilezést savmegkötő jelenlétében is megvalósíthatjuk.

Ha a képződött, (I) általános képletnek megfelelő vegyületben R₂ helyén cianocsoport áll, ezt közvetlenül amino-karbonilcsoporttá hidrolizáljuk.

Ha a képződött, (I) általános képletnek megfelelő vegyületben R₂ és/vagy R₃ helyén klór-szulfonil-csoport, az intermediér egy (VII) általános képletű aminnal - R_s és R_s egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1-3 szénatomos alkilcsoport - reagáltatva olyan (I) általános képletű vegyülettől alakítjuk, amelyben R₂ amino-szulfonil-, alkil-amino-szulfonil- vagy dialkil-amino-szulfonil-csoport és/vagy R₃ amino-szulfonil-csoport.

Olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyek képletében R₂ alkil-szulfonil- vagy alkil-szulfonil-csoport, egy olyan (I) általános képletű vegyületet, amelynek képletében R₂ alkil-tio- vagy alkil-szulfonil-csoport, oxidálhatunk is.

Az oxidációt előnyösen oldószerben vagy oldószerkeverékben például vízben, víz-piridin-keverékben, acetonban, jégacetben, hígított kénsavban vagy trifluor-ecetsavban végezzük, az alkalmazott oxidálószerrel függően, célszerűen -80-100 °C hőmérsékleten.

Egy (I) általános képletű alkil-szulfonil-vegyület előállításához az oxidációt célszerűen az alkalmazott oxidálószer 1 ekvivalens mennyiségével végezzük, például hidrogén-peroxiddal jégacetben, trifluor-ecetsavban vagy hangyasavban 0-20 °C-on vagy acetonban 0-60 °C-on, egy persavval, így perhangyasavval jégacetben vagy trifluor-ecetsav-

ban 0-50 °C-on vagy m-klór-perbenzoesavval metilén-dikloridban vagy kloroformban -20 -60 °C-on, nátrium-metaperjodáttal vizes metanolban vagy etanolban -15 -25 °C-on, brómmal jégecetben vagy vizes ecetsavban, adott esetben bázis, így nátrium-acetát jelenlétében, N-bróm-szukcinimiddal etanolban, terc-butil-hipokloriddal metanolban -80 -30 °C-on, jód-benzodikloriddal vizes piridinben 0-50 °C-on, salétromsavval jégecetben 0-20 °C-on, krómsavval jégecetben vagy acetonban 0-20 °C-on és szulfuril-kloriddal metilén-dikloridban -70 °C-on, az ily módon kapott tioéter-klór-komplexet célszerűen vizes etanollal hidrolizáljuk.

Egy (I) általános képletű alkil-szulfonil-vegyület előállítása céljából az oxidációt célszerűen az alkalmazott oxidálószer 1, illetve 2 vagy több ekvivalens mennyiségével végezzük, például hidrogén-peroxiddal jégecetben, trifluor-ecetsavban vagy hangyasavban 20-100 °C-on vagy acetonban 0-60 °C-on, egy persavval, így perhangyasavval, vagy m-klór-perbenzoesavval jégecetben, trifluor-ecetsavban, metilén-dikloridban vagy kloroformban 0-60 °C hőmérsékleten, salétromsavval jégecetben 0-20 °C-on, krómsavval vagy kálium-permanganáttal jégecetben, víz-kén-sav keverékben vagy acetonban 0-20 °C-on.

Olyan (I) általános képletű vegyületet, amelynek képletében R₂ benziloxi-csoport, olyan, az (I) általános képletnek megfelelő vegyületté alakíthatunk, amelynek képletében R₂ hidroxilcsoport.

Az R₂ helyén hidroxilcsoportot tartalmazó vegyületet vagy alkálifémsóját egy 1-3 szénatomos alkánszulfonsavval vagy reakcióképes származékával olyan (I) általános képletű vegyületté alakíthatjuk, amelyben R₂ alkil-szulfonil-oxi-csoport.

Az R₂ aminocsoportot tartalmazó vegyületet egy 1-3 szénatomos alkánszulfonsavval vagy reakcióképes származékával alakíthatjuk olyan (I) általános képletű vegyületté, amelyben R₂ alkil-szulfonil-amino-csoport.

A reakciót célszerűen oldószerben vagy oldószerelegyenben így metilén-dikloridban, éterben, tetrahidrofuranban, dioxánban, vízben vagy benzolban végezzük, adott esetben savelvonószer, így nátrium-karbonát, nátrium-hidroxid, trietil-amin vagy piridin jelenlétében, amikor is a két utóbbi vegyület egyidejűleg oldószerként is használható, továbbá a savat aktiváló szer vagy vízelvonószer, így tionilklór vagy foszfor-pentaklorid jelenlétében, előnyösen a sav egy reakcióképes származékával, például anhidridjével vagy halogenidjével, így metánszulfonsav-kloriddal vagy etánszulfonsav-kloriddal, előnyösen 0-100 °C hőmérsékleten, például szobahőfok és 50 °C közötti hőmérsékleten.

Azokat az (I) általános képletű vegyületeket, amelyek képletében R₂ alkoxi- vagy alkinil-oxicsoport, úgy állítjuk elő, hogy egy, az (I) általános képletnek megfelelő interme-

dier vegyületet - R₂ hidroxilcsoport - egy (IX) általános képletű vegyülettel - a képletben R₁ 1-3 szénatomos alkilcsoport, vagy 3-5 szénatomos alkinilcsoport és U nukleofil kiegészítő csoport, így halogénatom, szubsztituált szulfonil-oxicsoport vagy alkoxi-szulfonil-oxicsoport - reagáltatunk.

A reakciót egy megfelelő alkilezőszerrel, így metil-jodiddal, etil-jodiddal, dietil-szulfáttal, dimetil-szulfáttal, klór-acetonitrillel vagy propargil-bromiddal, célszerűen oldószerben vagy oldószereverékben, így metilén-kloridban, éterben, tetrahidrofuranban, dioxánban, vízben vagy benzolban, adott esetben savelvonószer, így nátrium-karbonát, nátrium-hidroxid, trietil-amin vagy piridin jelenlétében végezzük, amikor is a két utóbbi vegyület egyidejűleg oldószerként is használható. A reakciót 0-100 °C hőmérsékleten, például szobahőfok és 50 °C közötti hőmérsékleten végezzük.

Egy olyan (I) általános képletű vegyületet, amelynek képletében R₂ aminocsoport, diazóniumsóján keresztül olyan megfelelő (I) általános képletű vegyületté alakíthatunk, amelynek képletében R₂ halogénatomot jelent.

A benzilcsoport utólagos eltávolítását előnyösen oldószerben, így vízben, víz-etanol-keverékben, metanolban, jégecetben, etil-acetátban vagy dimetil-formamidban, célszerűen hidrogénnel, hidrogénező katalizátor, így Raney-nikkel, platina vagy palládium/szén jelenlétében, 0-50 °C hőmérsékleten, előnyösen szobahőmérsékleten végezzük.

A diazóniumsó utólagos reakcióját, például a fluoroborátét, a fluoridét 40%-os hidrogén-fluoridban, a hidrogén-szulfátét kén-savban vagy a hidrokloridét szükség esetén réz vagy egy megfelelő réz(I)-só, így réz(I)-klorid/sósav vagy réz(I)-bromid/hidrogénbromid jelenlétében végezzük, kissé magasabb hőmérsékleten, például 15-100 °C-on. A szükséges diazóniumsót célszerűen megfelelő oldószerben, például víz-sósav-, metanol-sósav-, etanol-sósav- vagy dioxán-sósav-keverékben, egy megfelelő aminovegyületnek egy nitrittel, például nátrium-nitrittel vagy a salétromossav egy észterével végzett diazotálásával, alacsony hőmérsékleten, például -10 -5 °C hőmérsékleten állítjuk elő.

Az előállított (I) általános képletű vegyületek ezután kívánt esetben szervesen vagy szerves savakkal fiziológiásan elviselhető savaddíciós sókká alakíthatók. Ilyen savak például a sósav, hidrogénbromid, kén-sav, foszorsav, fumársav, borostyánkősav, borkősav, citromsav, tejsav, maleinsav vagy metánszulfonsav.

A kiindulási vegyületekként használt (II) általános képletű vegyületek részben ismertek a szakirodalomból, illetve az irodalomból ismert eljárásokkal előállíthatók. (810 545 számú belga szabadalmi leírás és az A-0 024 290 számú európai szabadalmi leírás)

Amint azt a bevezetésben már említettük, az új (I) általános képletű vegyületek, ezek tautomerjei és fiziológiásan elviselhető savaddíciós sói kiváló farmakológiai tulajdonságokkal rendelkeznek, elsősorban vérnyomáscsökkentő és/vagy pozitív inotrop hatásúak.

A következő vegyületek biológiai tulajdonságait vizsgáltuk:

- A 2-(2-metoxi-4-metánszulfoniloxi-fenil)-imidazo[4,5-b]pirazin, és
B 2-(2-metoxi-4-metánszulfoniloxi-fenil)-imidazo[4,5-d]piridazin.

A vérnyomáscsökkentő hatás és a pozitív inotrop hatás meghatározása narkotizált macskán:

A kísérleteket pentobarbitál-nátriummal (40 mg/kg i.p.) narkotizált macskákon végeztük. Az állatok spontán lélegeztek. Az artériás vérnyomást az aorta abdominalis-ban Statham-Druckwandler (P 23 Dc) segítségével mértük. A pozitív inotrop hatás megállapítása céljából a nyomást a bal szívkamrában katétertipmanométerrel (Millar PC-350 A) mértük. Ebből analógdifferenciálással kaptuk a dp/dt_{max} összehúzóerő paramétert. A vizsgálandó anyagokat egy vena femoralisba injekcióztuk. Az oldószer polidol 200 volt. Mindegyik anyagot legalább három macskán vizsgáltuk meg.

Az alábbi táblázat az eredmények közepértékét szemlélteti:

Anyag	Dózis mg/kg	A dp/dt_{max} növekedése %-ban	Vérnyomáscsökkentő hatás, mmHg	A hatás időtartama (félértékidő) percekben
A	0,6	54	-24/-21	20
B	0,3	36	-31/-18	38

Az új vegyületek jól elviselhetők, az A vegyület vizsgálatánál semmiféle szívre toxikus hatást, illetve keringési károsodást nem észleltünk.

A találmány szerint előállított (I) általános képletű vegyületek, valamint fiziológiásan elviselhető savaddíciós sóik farmakológiai tulajdonságaik alapján különböző eredetű szívelégtelenségek kezelésére alkalmasak, mivel a szív összehúzóerő képességét fokozzák, illetve járulékos vérnyomáscsökkentéssel a szív kiürülését megkönnyítik.

Az új vegyületek és fiziológiásan elviselhető savaddíciós sóik, adott esetben más hatóanyagokkal kombinálva a szokásos gyógyszerészeti felhasználási formákká, így tablettákká, drasztékká, porokká, kúpokká, szuszpenziókká, ampullákká vagy cseppekké feldolgozhatók. Az egyszeri dózis 1-4-szer naponta 0,1-5 mg/kg testsúly, előnyösen 0,5-2,0 mg/kg testsúly.

A találmány szerinti eljárás kiviteli módját közelebbről a példák szemléltetik.

1. példa

2-(2,4-Dimetoxi-fenil)-imidazo[4,5-c]piridazin-hidroklorid

2,7 g 3,4-diamino-piridazin-hidrokloridot 0,5 órán át 10 ml trietil-aminban forralunk. Ezután a feleslegben lévő trietil-amint ledesztilláljuk, a maradékot 15 ml glikolban feloldjuk, 4,1 g S-metil-2,4-dimetoxi-tiobenzoesav-morfolid-jodidot adunk hozzá, és 2 órán át 120 °C-on melegítjük. Az így képződött metil-merkaptánt vákuumban eltávolítjuk, a visszamaradó oldathoz vizet adunk és

kloroformmal többször extraháljuk. A kloroformos fázist bepároljuk, és a maradékot kovasavgélen kromatografálva tisztítjuk. Az eluens kloroform-metanol 100:0-100:3. A terméket kevés 2 n sósavban feloldjuk és a hidrokloridot tömény sósavval kicsapjuk.

A kitermelés 0,21 g (7%).

Az olvadáspont bomlás közben 245-246 °C.

2. példa

2-(2-Metoxi-4-benziloxi-fenil)-imidazo[4,5-b]pirazin

2,2 g 2,3-diamino-pirazin és 5,16 g 2-metoxi-4-benzil-oxi-benzoesav keverékét dörzstálban finomra eldörzsöljük és 80 ml szuszforoxikloridban szuszpendáljuk. A szuszpenziót 1,5 órán át visszafolyatással melegítjük, majd a reakciókeveréket lehűtjük és jeges vízzel keverjük. Az így kapott oldatot ammóniával semlegesítjük és etil-acetáttal extraháljuk. Az etil-acetátos fázist bepároljuk, és a maradékot acetonnal eldörzsöljük, ekkor a termék tiszta formában marad vissza. Az acetonos fázist bepároljuk és a maradékot kovasavgélen, metiléndiklorid-etanol 100:0-100:4 eluenssel tisztítjuk, így egy második frakciót kapunk.

A kitermelés 3,2 g (48%).

Olvadáspont: 178-180 °C.

3. példa

2-(2-Metoxi-4-metánszulfoniloxi-fenil)-imidazo[4,5-b]pirazin

a) 2-(2-Metoxi-4-hidroxi-fenil)-imidazo[4,5-b]pirazin

3,15 g 2-(2-metoxi-4-benziloxi-fenil)-imidazo[4,5-b]pirazint 100 ml metanolban feloldunk és az oldathoz 2,6 g 10%-os palládium/szén katalizátort adunk. Az elegyet 5 bar nyomáson, szobahőfokon 15 órán át hidrogénnel hidrogénezzük. A kivált terméket a katalizátorral együtt kiszűrjük. A szilárd maradékot egyenlő részarányú víz és dimetilformamid keverékével extraháljuk. Az extraktumot a fenti anyalúggal egyesítjük, bepároljuk és a kristályos maradékot éter-aceton-keverékkel eldörzsöljük és leszivatjuk. A kitermelés: 1,45 g (63 %).

Az olvadáspont 250 °C felett van.

b) 2-(2-Metoxi-4-metánszulfoniloxi-fenil)-imidazo[4,5-b]pirazin

1,4 g 2-(2-metoxi-4-hidroxi-fenil)-imidazo[4,5-b]pirazint 40 ml piridinben szuszpendálunk. A szuszpenzióhoz 10 ml piridinben oldott 1,4 g metánszulfonil-kloridot csepegtetünk. Az elegyet rövid időre 40 °C-ra felmelegítjük, majd éjszakán át szobahőmérsékleten keverjük. A reakciókeveréket vízbe öntjük és etil-acetáttal extraháljuk. Az etil-acetátos fázist bepároljuk és a maradékot 2 n sósavval keverjük. Az így kapott szilárd terméket 95 ml etanolos sósav és 5 ml víz keverékéből átkristályosítjuk. A kitermelés: 1,25 g (68%). Az olvadáspont: 207-209 °C.

4. példa

2-(2,4-Dimetoxi-5-aminoszulfonil-fenil)-imidazo[4,5-b]pirazin

a) 2-(2,4-Dimetoxi-5-klórszulfonil-fenil)-imidazo[4,5-b]pirazin

2,3-diamino-pirazinból és 2,4-dimetoxi-5-klórszulfonil-benzoil-kloridból a 2. példa szerint állítjuk elő. Olvadáspont: 294-296 °C.

b) 2-(2,4-Dimetoxi-5-aminoszulfonil-fenil)-imidazo[4,5-b]pirazin

1,4 g 2-(2,4-dimetoxi-5-klórszulfonil-fenil)-imidazo[4,5-b]pirazint 25 ml tömény ammónia-oldattal 1 órán át keverünk. A képződött csapadékot egyenlő részarányú acetone és etanol keverékével kiforraljuk. A kitermelés: 0,95 g (71%). Az olvadáspont: 250-252 °C.

5. példa

2-(2-Metoxi-4-metilszulfonil-fenil)-imidazo[4,5-b]pirazin

0,7 g 2-(2-metoxi-4-metiltio-fenil)-imidazo[4,5-b]pirazint 28 ml 90%-os ecetsavban szuszpendálunk, és a szuszpenzióhoz 0,45 ml 30%-os hidrogén-peroxidot adunk. A reakciókeverékhez ezután sósavat adunk, addig amíg tiszta oldat képződik. A reakciókeveréket éjszakán át állni hagyjuk, majd a kivált csapadékot leszűrjük. A terméket metanolos sósavval felforraljuk, leszivatjuk és acetonnal és éterrel mossuk. A kitermelés: 0,42 g (58%). Az olvadáspont: 273-276 °C.

6. példa

2-(2-Metoxi-4-metil-fenil)-imidazo[4,5-b]piridazin-hidroklorid

A cím szerinti vegyületet az 1. példában leírtakhoz hasonlóan, 4,5-diamino-piridazinból és S-metil-2-metoxi-4-metil-tiobenzoesav-morfolidból állítjuk elő. Az olvadáspont bomlás közben 216-218 °C.

7. példa

2-(2-Metoxi-4-metánszulfonil-amino-fenil)-imidazo[4,5-b]pirazin

A 2. példa szerint állítjuk elő 2,3-diamino-pirazinból és 2-metoxi-4-metánszulfonil-amino-benzoesavból.

Az olvadáspont: 263-265 °C.

8. példa

2-(2-Metoxi-4-metánszulfoniloxi-fenil)-imidazo[4,5-e]-1,2,4-triazin

0,75 g 2-(2-metoxi-4-hidroxi-fenil)-imidazo[4,5-e]-1,2,4-triazint és 1 ml metánszulfonsav-kloridot 25 ml piridin és 2 ml 2 n nátrium-hidroxid keverékében 10 órán át 50 °C-on melegítve állítjuk elő a cím szerinti vegyületet. A reakciókeverék feldolgozása céljából az oldószert ledesztilláljuk, a maradékot jeges vízhez adjuk és a kivált nyers terméket kovasavgélen, metiléndiklorid-etanol 50:1-25:1 eluenssel tisztítjuk. A kitermelés: 0,08 g (21%). Az olvadáspont: 217-219 °C.

9. példa

2-(2-Metoxi-4-propargiloxi-fenil)-imidazo[4,5-e]-1,2,4-triazin

A cím szerinti vegyületet a 2-(2-metoxi-4-hidroxi-fenil)-imidazo[4,5-e]-1,2,4-triazin káliumsójából és propargil-bromidból állítjuk elő.

Az olvadáspont: 227-230 °C.

10. példa

2-(2-Metoxi-4-metánszulfoniloxi-fenil)-
-imidazo[4,5-d]piridazin

5

A cím szerinti vegyületet 2-(2-metoxi-4-
-hidroxi-fenil)-imidazo[4,5-d]piridazinból a
3. b) példa szerint állítjuk elő.

Az olvadáspont bomlás közben 202-204 °C.

11. példa

2-(2-Metoxi-4-metánszulfonilamino-fenil)-
-imidazo[4,5-d]piridazin

15

A cím szerinti vegyületet 2-(2-metoxi-
-4-amino-fenil)-imidazo[4,5-d]piridazinból a
3. b) példa szerint állítjuk elő.

Az olvadáspont bomlás közben 253-254 °C.

12. példa

2-(2-Metoxi-4-metilszulfonil-fenil)-imid-
azo[4,5-d]piridazin

30

A cím szerinti vegyületet 2-(2-metoxi-4-
-metiltio-fenil)-imidazo[4,5-d]piridazin jég-
ecetben hidrogén-peroxiddal végzett oxidá-
ciójával állítjuk elő.

13. példa

2-(2-Metoxi-4-aminoszulfonil-fenil)-imid-
azo[4,5-d]piridazin

40

A cím szerinti vegyületet 2-(2-metoxi-4-
-klórszulfonil-fenil)-imidazo[4,5-d]piridazinból
a 4. b) példa szerint állítjuk elő.

Az olvadáspont: 228-230 °C.

14. példa

2-(2-Metoxi-4-metilaminoszulfonil-fenil)-
-imidazo[4,5-d]piridazin

50

A cím szerinti vegyületet 2-(2-metoxi-4-
-klórszulfonil-fenil)-imidazo[4,5-d]piridazinból
és vizes metil-amin-oldatból a 4. b) példa
szerint állítjuk elő.

Az olvadáspont: 245-246 °C.

15. példa

2-(2-Metoxi-4-dimetilaminoszulfonil-fe-
nil)-imidazo[4,5-d]piridazin

60

A cím szerinti vegyületet 2-(2-metoxi-4-

65

-klórszulfonil-fenil)-imidazo[4,5-d]piridazinból
és vizes dimetil-amin-oldatból a 4. b) példa
szerint állítjuk elő.

Az olvadáspont: 219-220 °C.

16. példa

2-(2-Metoxi-4-aminokarbonil-fenil)-imid-
azo[4,5-d]piridazin

A cím szerinti vegyületet 2-(2-metoxi-4-
-ciano-fenil)-imidazo[4,5-d]piridazinból állít-
juk elő, lúgos hidrogén-peroxiddal végzett
részleges elszappanosítással.

17. példa

2-(2-Metoxi-4-metiltio-fenil)-imidazo[4,5-
-c]piridazin

25

3,4-Diamino-piridazinból és 2-metoxi-4-
-metiltio-benzoesavból a 2. példa szerint ál-
lítjuk elő a cím szerinti vegyületet.

Olvadáspont bomlás közben: 190-192 °C.

18. példa

2-(2-Metoxi-4-metilszulfonil-fenil)-imid-
azo[4,5-c]piridazin

35

2-(2-Metoxi-4-metiltio-fenil)-imidazo[4,5-
-c]piridazinból a 12. példa szerint állítjuk
elő a cím szerinti vegyületet.

Az olvadáspont bomlás közben: 213-215 °C.

19. példa

2-(2-Metoxi-4-metilszulfonil-fenil)-imid-
azo[4,5-c]piridazin

45

A cím szerinti vegyületet 2-(2-metoxi-4-
-metiltio-fenil)-imidazo[4,5-c]piridazinból a
12. példa szerint állítjuk elő.

Az olvadáspont bomlás közben: 196-198 °C.

20. példa

2-(2-Metoxi-4-metánszulfoniloxi-fenil)-
-imidazo[4,5-c]piridazin

0,28 g 2-(2-metoxi-4-hidroxi-fenil)-imid-
azo[4,5-c]piridazint és 0,52 g metánszulfon-
sav-kloridot 0,21 g nátrium-hidroxid 100 ml
vizzel készített oldatában szobahőmérsékleten
keverve állítjuk elő a cím szerinti vegyüle-
tet.

A kitermelés: 0,2 g (55%).

Az olvadáspont bomlás közben: 215-217 °C.

21. példa
2-(2-Metoxi-4-klór-fenil)-imidazo[4,5-e]-1,2,4-triazin-hidroklorid
0,2 g 5,6-diamino-1,2,4-triazin-hidrokloridot és 0,25 g 2-metoxi-4-klór-benzoetsavat 25 g polifoszforsavban 105-120 °C-on 3 órán át melegítve állítjuk elő a cím szerinti vegyületet.
A kitermelés: 0,65 g (16%).
Az olvadáspont: 220-222 °C.
22. példa
2-(2-Metoxi-4-metiltio-fenil)-imidazo[4,5-e]-1,2,4-triazin
5,6-Diamino-1,2,4-triazinból és 2-metoxi-4-metiltio-benzoetsavból a 2. példa szerint állítjuk elő a cím szerinti vegyületet.
Az olvadáspont: 240-241 °C.
23. példa
2-(2-Metoxi-4-metilszulfonil-fenil)-imidazo[4,5-e]-1,2,4-triazin
2-(2-Metoxi-4-metiltio-fenil)-imidazo[4,5-e]-1,2,4-triazinból, brómmal ecetsavban, nátrium-acetát jelenlétében végzett oxidációval állítjuk elő a cím szerinti vegyületet.
24. példa
2-(2-Metoxi-4-metilszulfonil-fenil)-imidazo[4,5-e]-1,2,4-triazin
2-(2-Metoxi-4-metiltio-fenil)-imidazo[4,5-e]-1,2,4-triazinból a 12. példa szerint állítjuk elő a cím szerinti vegyületet.
Az olvadáspont: 261-264 °C.
25. példa
2-(2-Metoxi-4-dimetilaminoszulfonil-fenil)-imidazo[4,5-c]piridazin
3,4-Diamino-piridazin-hidrokloridból és 2-metoxi-4-dimetilaminoszulfonil-benzoetsavból a 21. példa szerint állítjuk elő a cím szerinti vegyületet.
Az olvadáspont: 220-225 °C.
26. példa
2-(2-Metoxi-4-benziloxi-fenil)-imidazo[4,5-c]piridazin
3,4-Diamino-piridazin-hidrokloridból és 2-metoxi-4-benziloxi-benzoetsavból a 2. példa szerint állítjuk elő a cím szerinti vegyületet.
Az olvadáspont: 196-197 °C.
27. példa
2-(2-Metoxi-4-amino-fenil)-imidazo[4,5-d]piridazin
4,5-Diamino-piridazinból és 2-metoxi-4-amino-benzoetsavból a 2. példa szerint állítjuk elő a cím szerinti vegyületet.
Az olvadáspont: 270-271 °C.
28. példa
2-(2-Metoxi-4-kur-fenil)-imidazo[4,5-d]piridazin
2-(2-Metoxi-4-amino-fenil)-imidazo[4,5-d]piridazint tömény sósavban diazotálunk és a diazóniumcsoportot réz(I)-klorid jelenlétében kicseréljük.
Az olvadáspont: 260-262 °C.
29. példa
2-(2-Metoxi-4-propargiloxi-fenil)-imidazo[4,5-e]-1,2,4-triazin
2-Metoxi-4-propargiloxi-benzoetsavból és 5,6-diamino-1,2,4-triazinból a 2. példa szerint állítjuk elő a cím szerinti vegyületet.
Az olvadáspont: 227-230 °C.
30. példa
2-(2-Metoxi-4-amnokarbonil-fenil)-imidazo[4,5-c]piridazin
3,4-Diamino-piridazin-hidrokloridból és 2-metoxi-4-ciano-benzoetsavból a 21. példa szerint állítjuk elő a cím szerinti vegyületet.
Az olvadáspont bomlás közben: 275-285 °C, ezután az anyag újra megszilárdul és bomlás közben 315-323 °C-on megolvad.
- Az alábbi példák néhány gyógyszerkészítmény összetételét és előállítását szemléltetik.
- A* példa
Tabletták
100 mg 2-(2-metoxi-4-metilszulfoniloxi-fenil)-imidazo[4,5-b]piridazin
Összetétel:
1 tabletta tartalma:
hatóanyag 100,0 mg

tejcukor	50,0 mg
polivinilpirrolidon	5,0 mg
karboximetilcellulóz	19,0 mg
magnézium-sztearát	1,0 mg
	175,0 mg

A nedves szitálást 1,5 mm lyukbőségű szitán végezzük, a szárítást keringtető szellőzésű szárítószekrényben 50 °C-on. A száraz szitálást 1 mm lyukbőségű szitán végezzük.

A granulátumhoz keverjük a maradék segédanyagokat, és a végső keveréket tablettákká préseljük.

Egy tablettá súlya: 175 mg

A tabletták átmérője: 8 mm.

B példa

Drazsék

50 mg 2-(2-metoxi-4-metánszulfoniloxi-fenil)-imidazo[4,5-b]pirazinnal

Összetétel:

1 drazsémag tartalma:

hatóanyag	50,0 mg
kukoricakeményítő,	
száritott	20,0 mg
oldható keményítő	2,0 mg
karboximetilcellulóz	7,0 mg
magnézium-sztearát	1,0 mg
	80,0 mg

A hatóanyagot és a keményítőt az oldható keményítő vizes oldatával egyenletesen átnedvesítjük. A nedves szitálást 1,0 mm lyukbőségű szitán, a száraz szitálást is 1,0 mm lyukbőségű szitán végezzük. A szárítást keringtető szellőzésű szárítószekrényben végezzük 50 °C-on.

A granulátumot és a maradék segédanyagokat összekeverjük és ebből a keverékből drazsémagokat préselünk.

Egy drazsémag súlya: 80 mg

A drazsémagok átmérője: 6 mm

A domborulat rádiusza: 5 mm

A kész magokat a szokásos módon drazsrozó üstben cukorbevonattal látjuk el.

Egy drazsé súlya 120 mg.

C példa

Kúpok

75 mg 2-(2-metoxi-4-metánszulfoniloxi-fenil)-imidazo[4,5-b]pirazinnal

1 kúp tartalma:

hatóanyag	75,0 mg
kúpmassza (pl.	
Witepsol H 19 és	

Witepsol W 45)	1625,0 mg
	1700,0 mg

- 5 Előállítási eljárás:
a kúpmasszát megolvasztjuk és a megőrölt hatóanyagot az olvadékban 38 °C-on homogénen diszpergáljuk. A keveréket 35 °C-ra lehűtjük és előhűtött kúpformákba kiöntjük.
- 10 Egy kúp súlya: 1,7 g.

D példa

15 Ampullák

50 mg 2-(2-metoxi-4-metánszulfoniloxi-fenil)-imidazo[4,5-b]pirazinnal

1 ampulla tartalma:

20 hatóanyag	50,0 mg
etoxilezett hidroxisztearinsav	750,0 mg
1,2-propilén-glikol	1000,0 mg
desztillált víz	5,0 ml-re

25

Előállítási eljárás:

a hatóanyagot az 1,2-propilén-glikolban és az etoxilezett hidroxisztearinsavban feloldjuk, majd a vízzel a megadott térfogatra feltöltjük és sterilre szűrjük.

Töltési mennyiség: ampullánként 5 ml.

Sterilizálás: 120 °C-on 20 percig.

35

E példa

Cseppek

100 mg 2-(2-metoxi-4-metánszulfoniloxi-fenil)-imidazo[4,5-b]pirazinnal

Összetétel:

hatóanyag	1,0 g
p-hidroxibenzoésav-	
metilészter	0,035 g
45 p-hidroxibenzoésav-	
propilészter	0,015 g
ánizsolaj	0,05 g
mentol	0,06 g
szacharin-nátrium	1,0 g
50 glicerín	10,0 g
etanol	40,0 g
desztillált víz	100,0 ml-re

Előállítási eljárás:

- 55 a benzoésav-észtereket az etanolban feloldjuk és az oldathoz adjuk az ánizsolajat és a mentolt. Ezután a keverékhez adjuk a hatóanyagot, a glicerint és a vízben oldott szacharin-nátriumot, majd az oldatot tisztára szűrjük.
- 60 szűrjük.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Eljárás az (I) általános képletű imidazol-származékok - a képletben

A, B és D nitrogénatom, C -CH-csoport, vagy

A és D nitrogénatom, B és C -CH-csoport, vagy

B és C nitrogénatom, A és D -CH-csoport, vagy

C és D nitrogénatom, A és B -CH-csoport; R₁ 1-3 szénatomos alkoxics csoport; R₂ halogénatom, alkil-, alkoxi-, benzil-oxi-, alkil-tio-, alkil-szulfonil-, alkil-szulfonil-, amino-szulfonil-, alkil-amino-szulfonil-, dialkil-amino-szulfonil-, alkil-szulfonil-oxi-, alkil-szulfonil-amino-, amino- vagy amino-karbonil-csoport, és az említett csoportokban az alkilrész 1-3 szénatomos, továbbá 3-5 szénatomos alkinil-oxi-csoport és

R₃ amino-szulfonil-csoport vagy hidrogénatom is lehet, amennyiben R₁ és R₂ a fenti, A, B és D nitrogénatom C -CH-csoport vagy C és D nitrogénatom, A és B pedig -CH-csoport; vagy ha R₁ a fenti jelentésű, A és D nitrogénatom, B és C -CH-csoport vagy B és C nitrogénatom, A és D -CH-csoport, R₂ pedig a fenti jelentésű, de alkoxi-, alkiltio-, alkilszulfonil- és alkiniloxi-csoportoktól eltérő jelentésű -

valamint savaddíciós sóik előállítására, azzal jellemezve, hogy egy (II) általános képletű diámino-vegyületet - A, B, C és D a fenti jelentésűek - vagy savaddíciós sóját egy (III) általános képletű benzoészav-származékkal - R₁ a fenti jelentésű, R₂ jelentése azonos R₂ fenti jelentésével, de ciano- vagy klór-szulfonil-csoportot is jelenthet, R₃ jelentése azonos R₃ fenti jelentésével, de klór-szulfonil-csoportot is jelenthet, Z hidroxil- vagy merkaptocsoport - vagy reakcióképes származékával, előnyösen savhalogénidjével, alkilészterével monoacilezünk és ciklizálunk, miközben az R₂ helyen adott esetben jelenlévő cianocsoportot amino-karbonil-csoporttá hidrolizáljuk, és egy olyan kapott, az (I) általános képletnek megfelelő vegyületet, amelynek képletében R₂ és/vagy R₃ helyén klór-szulfonil-csoport van, egy (VII) általános képletű aminnal - R₅ és R₆ egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1-3 szénatomos alkilcsoport - reagáltatva olyan (I) általános képletű vegyülettől alakítunk, amelynek képletében R₂ amino-szulfonil-, alkil-amino-szulfonil- vagy dialkil-amino-szulfonil-csoport és/vagy R₃ amino-szulfonil-csoport,

kivánt esetben egy olyan kapott (I) általános képletű vegyületet, amelynek képletében R₂ alkil-tio- vagy alkil-szulfonil-csoport, olyan (I) általános képletű vegyülettől oxidálunk, amelynek képletében R₂ alkil-szulfonil- vagy alkil-szulfonil-csoport; vagy

5 kivánt esetben egy olyan kapott (I) általános képletű vegyületet, amelynek képletében R₂ benziloxi-csoport, olyan, az (I) általános képletnek megfelelő vegyülettől alakítunk, amelynek képletében R₂ hidroxilcsoport; és

egy így kapott vegyületet - adott esetben alkálifémsója alakjában - egy 1-3 szénatomos alkánszulfonsavval vagy reakcióképes származékával, előnyösen halogénidjével olyan (I) általános képletű vegyülettől alakítunk, amelynek képletében R₂ alkil-szulfonil-oxi-csoport, vagy egy (IX) általános képletű vegyülettel - R₁ 1-3 szénatomos alkil- vagy 3-5 szénatomos alkinilcsoport és U nukleofil kilepőcsoport, előnyösen halogénatom - olyan (I) általános képletű vegyülettől alakítunk, amelynek képletében R₂ alkoxi- vagy alkinil-oxi-csoport; vagy

25 kivánt esetben egy olyan kapott (I) általános képletű vegyületet, amelynek képletében R₂ aminocsoport, egy 1-3 szénatomos alkánszulfonsavval vagy reakcióképes származékával, előnyösen halogénidjével olyan (I) általános képletű vegyülettől alakítunk, amelynek képletében R₂ alkil-szulfonil-amino-csoport, vagy diazóniumsóján keresztül olyan (I) általános képletű vegyülettől alakítunk, amelynek képletében R₂ halogénatom, és/vagy

kivánt esetben egy kapott (I) általános képletű vegyületet savaddíciós sójává alakítunk.

40 (Elsőbbsége: 1984.12.21.)

2. Eljárás az (I) általános képletű imidazol-származékok - a képletben

A, B és D nitrogénatom, C -CH-csoport, vagy

45 A és D nitrogénatom, B és C -CH-csoport, vagy

B és C nitrogénatom, A és D -CH-csoport, vagy

50 C és D nitrogénatom, A és B -CH-csoport; R₁ 1-3 szénatomos alkoxics csoport; R₂ halogénatom, alkil-, alkoxi-, benzil-oxi-, alkil-tio-, alkil-szulfonil-, alkil-szulfonil-, amino-szulfonil-, alkil-amino-szulfonil-, dialkil-amino-szulfonil-, alkil-szulfonil-oxi-, alkil-szulfonil-amino-, amino- vagy amino-karbonil-csoport, és az említett csoportokban az alkilrész 1-3 szénatomos, továbbá 3-5 szénatomos alkinil-oxi-csoport és

55 R₃ amino-szulfonil-csoport vagy hidrogénatom is lehet, amennyiben R₁

és R₂ a fenti jelentésű, A, B és D nitrogénatom C -CH-csoport vagy C és D nitrogénatom, A és B pedig -CH-csoport; vagy ha R₁ a fenti jelentésű, A és D nitrogénatom, B és C -CH-csoport vagy B és C nitrogénatom, A és D -CH-csoport, R₂ pedig a fenti jelentésű, de halogénatomtól, amino-, alkoxi-, alkiltio-, alkilszulfonil- és alkiniloxi-csoportoktól eltérő jelentésű -,

valamint savaddíciós sóik előállítására, azzal jellemezve, hogy egy (II) általános képletű diamino-vegyületet - A, B, C és D a fenti jelentésűek - vagy savaddíciós sóját egy (III) általános képletű benzoészav-származékkal - R₁ a fenti jelentésű, R'₂ jelentése azonos R₂ fenti jelentésével, de ciano- vagy klór-szulfonil-csoportot is jelenthet, R'₃ jelentése azonos R₃ fenti jelentésével, de klór-szulfonil-csoportot is jelenthet, Z hidroxil- vagy merkaptocsoport - vagy reakcióképes származékával, előnyösen savhalogénidjével, alkilészterével monoacilezünk és ciklizálunk, miközben az R₂ helyen adott esetben jelenlévő cianocsoportot amino-karbonil-csoporttá hidrolizáljuk, és egy olyan kapott, az (I) általános képletnek megfelelő vegyületet, amelynek képletében R₂ és/vagy R₃ helyén klór-szulfonil-csoport van, egy (VII) általános képletű aminnal - R_s és R_t egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1-3 szénatomos alkilcsoport - reagáltatva olyan (I) általános képletű vegyülettől alakítunk, amelynek képletében R₂ amino-szulfonil-, alkil-amino-szulfonil- vagy dialkil-amino-szulfonil-csoport és/vagy R₃ amino-szulfonil-csoport,

kívánt esetben egy olyan kapott (I) általános képletű vegyületet, amelynek képletében R₂ alkil-tio- vagy alkil-szulfonil-csoport, olyan (I) általános képletű vegyülettől oxidálunk, amelynek képletében R₂ alkil-szulfonil- vagy alkil-szulfonil-csoport; vagy

kívánt esetben egy olyan kapott (I) általános képletű vegyületet, amelynek képletében R₂ benziloxi-csoport, olyan, az (I) általános képletnek megfelelő vegyülettől alakítunk, amelynek képletében R₂ hidroxilcsoport; és egy így kapott vegyületet - adott esetben alkálifémsója alakjában - egy 1-3 szénatomos alkánszulfonsavval vagy reakcióképes származékával, előnyösen halogénidjével olyan (I) általános képletű vegyülettől alakítunk,

amelynek képletében R₂ alkil-szulfonil-oxi-csoport; vagy

5 kívánt esetben egy olyan kapott (I) általános képletű vegyületet, amelynek képletében R₂ aminocsoport, egy 1-3 szénatomos alkánszulfonsavval vagy reakcióképes származékával, előnyösen halogénidjével olyan (I) általános képletű vegyülettől alakítunk, amelynek képletében R₂ alkil-szulfonil-amino-csoport, vagy diazóniumsóján keresztül olyan (I) általános képletű vegyülettől alakítunk, amelynek képletében R₂ halogénatom, és/vagy

15 kívánt esetben egy kapott (I) általános képletű vegyületet savaddíciós sójává alakítunk.

(Elsőbbsége: 1983.12.23.)

3. Az 1. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a reakciót oldószerben végzzük.

(Elsőbbsége: 1984.12.21.)

20 4. Az 1. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a ciklizálást acilezőszer, kondenzálószer vagy bázis jelenlétében végzzük.

(Elsőbbsége: 1984.12.21.)

25 5. Az 1. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a ciklizálást 0-250 °C hőmérsékleten, előnyösen a reakciókeverék forrási hőmérsékletén végzzük.

(Elsőbbsége: 1984.12.21.)

30 6. Az 1. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy az oxidációt -80 -100 °C, előnyösen 0-60 °C hőmérsékleten végzzük.

(Elsőbbsége: 1984.12.21.)

35 7. Az 1. vagy 6. igénypont szerinti eljárás azzal jellemezve, hogy egy mólegyenérték oxidálószerrel alkalmazunk.

(Elsőbbsége: 1984.12.21.)

40 8. A 2. igénypont szerinti eljárás 2-(2-metoxi-4-metánszulfoniloxi-fenil)-imidazo[4,5-d]piridazin előállítására azzal jellemezve, hogy 2-(2-metoxi-4-hidroxi-fenil)-imidazo[4,5-d]piridazint metán-szulfonsav-halogéniddel reagáltatunk.

(Elsőbbsége: 1983.12.23.)

45 9. Eljárás hatóanyagként (I) általános képletű imidazol-származékot vagy gyógyszeriatilag elfogadható savaddíciós sóját - A, B, C, D, R₁, R₂ és R₃ az 1. igénypontban meghatározott - tartalmazó gyógyszerkészítmények előállítására, azzal jellemezve, hogy az 1. igénypont szerinti eljárással előállított hatóanyagot gyógyszerkészítménnyé feldolgozunk.

(Elsőbbsége: 1984.12.21.)

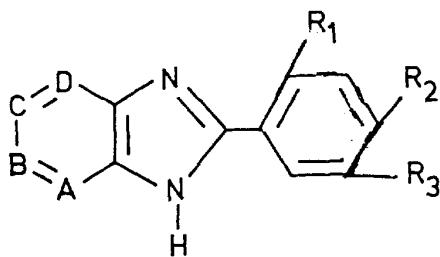
1 lap képletekkel

A kiadásért felel a Közgazdasági és Jogi Könyvkiadó igazgatója

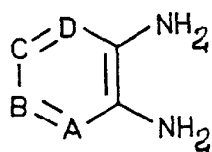
88.554.66-4 Alföldi Nyomda Debrecen - Felelős vezető: Benkő István vezérigazgató

11

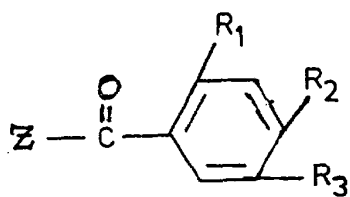
192655
 Nemzetközi osztályozás:
 C 07 D 487/04
 A 61 K 31/50
 A 61 K 31/495
 A 61 K 31/53



(I)



(II)



(III)

R₇—U

(IX)