

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS

PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN

FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 821035 A7**

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

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application 821035

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

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **24.03.1982**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **24.03.1982**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **26.09.1982**

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

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

25.03.1981 FR 8106006

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 •Synthelabo, 58, Rue de la Glaciere, Paris Cedex, RANSKA, (FR)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 •Binet, Jean, France, RANSKA, (FR)

2 •Manoury, Philippe, France, RANSKA, (FR)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Kolster Oy Ab, Salmisaarenaukio 1, 00180 Helsinki

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

Imidatso/1,2-a/pyrimidiini johdannaiset, niiden valmistus ja käyttö tautien hoidossa.

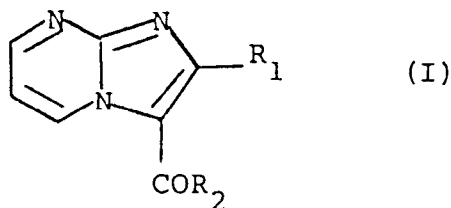
Imidazo/1,2-a/pyrimidinderivat, deras framställning och användning vid sjukvård.

Imidatso [1,2-a]pyrimidiinijohdannaiset, niiden valmistus ja käyttö tautien hoidossa

5 Tämän keksinnön kohteena ovat imidatso[1,2-a]-pyrimidiinijohdannaiset, niiden valmistaminen ja niiden käyttö tautien hoidossa.

Keksinnön mukaisilla yhdisteillä on kaava (I)

10



15

jossa

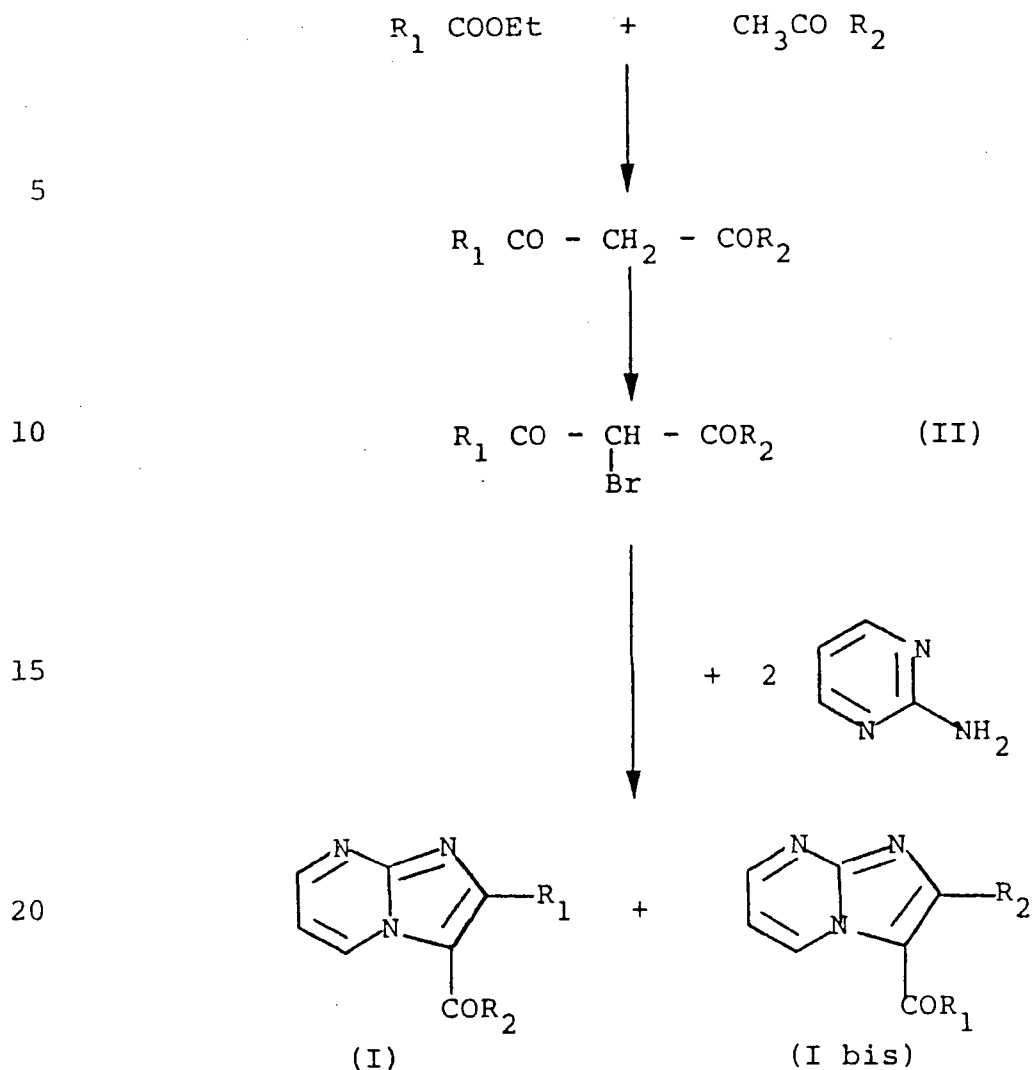
R_1 ja R_2 edustavat toisistaan riippumatta joko (C_{1-4}) -alkyyli-
radikaalia, (C_{3-6}) -sykloalkyyli-
radikaalia, jolla voi olla 1 - 3 halogeeniatomit, hydrok-
syyli-
radikaalin, (C_{1-4}) -alkyyli-
radikaalit, (C_{1-4}) -alkoksi-
20 radikaalit ja $S(O)_m-(C_{1-4})$ -alkyyli-
radikaalit, joissa m on 0
tai 1, käsittävästä ryhmästä valittua substituenttia,
pyridyyli-
radikaalia, furyyli-
radikaalia tai tetrahydrofuryy-
liradikaalia,
ja tällöin jompi kumpi radikaaleista R_1 ja R_2 on substitu-
25 oitu tai substituomaton.

Farmaseuttisesti hyväksyttävien happojen avulla muodostetut yhdisteiden (I) suolat kuuluvat myös keksinnön piiriin.

30 Keksinnön mukaisista yhdisteistä ovat suositeltavimpia ne, joissa R_2 on (C_{1-4}) -alkyyli-
radikaali ja R_1 on
fenyyliradikaali, jolla on substituentti para-asemassa ja
aivan erityisesti ne, joissa R_1 on fenyyliradikaali, jolla
on substituenttina para-asemassa halogeeniatomi tai
alkyyli-
radikaali ja R_2 on etyyli-
radikaali.

35

Keksinnön mukaisesti yhdisteet voidaan valmistaa seuraavan reaktiokaavan mukaan:



25 Yhdisteen (II) ja 2-amino-pyrimidiinin välinen reaktio johtaa kahteen yhdisteeseen, joilla on rakenteet (I) ja (I bis).

30 Kondensointi suoritetaan 20 - 100°C:ssa jossakin liuottimessa kuten asetonissa, alkoholissa, DMF:ssä tai HMPT:ssä.

35 Fenyyliytimen substituenttien luonne vaikuttaa syklisoitumisen suuntaan. Jos substituenttina on hydroksyyli-ryhmä, saadaan vain yksi yhdiste. Muissa tapauksissa saadaan erilaisina pitoisuussuhteina isomeerien (I) ja (I bis) seos, josta komponentit voidaan erottaa kromatografisesti tai fraktiokiteytyksellä. Koska toinen

yhdistyksistä liukenee eetteriin paremmin kuin toinen, raakatuotteen peseminen tällä liuottimella saa aikaan isomeerien karkean erottumisen toisen liuetessa ja toisen pysyessä jokseenkin liukenemattomana. Puhdistamista
 5 jatketaan kiteyttämällä erotetut tuotteet joko emäksinä tai suolamuodossa.

Seuraavat esimerkit valaisevat keksintöä. IR- ja NMR-spektrit ja analyysit vahvistavat yhdisteiden rakenteet. HMPT = heksametyylifosforitriamidi.

10 Esimerkki 1

1- $\sqrt{2}$ -(4-kloori-fenyyli)-imidatso $\sqrt{1,2-a7}$ -3-pyrimidinyyli $\sqrt{7}$ -1-propanoni ja sen metaanisulfonaatti ja (4-kloori-fenyyli)(2-etyyli-imidatso $\sqrt{1,2-a7}$ -3-pyrimidinyyli)-metanoni ja sen metaanisulfonaatti

15 Suspensioon, joka sisälsi 10,5 g (0,11 moolia) 2-aminopyrimidiiniä 50 cm³:ssä HMPT:a, lisättiin nopeasti 14,4 g (0,05 moolia) 2-bromi-1-(4-kloori-fenyyli)-pentaani-1,3-dionia.

1) Sekoitettiin suspensiota kunnes liukeneminen oli tapahtunut ja jätettiin liuos seisomaan yön ajaksi huoneen lämpötilaan. Reaktioseos kaadettiin veden ja eetterin seokseen ja sekoitettiin, kunnes kiteytyminen tapahtui. Saostuma erotettiin, pestiin vedellä ja eetterillä ja kuivattiin.

25 Kiteyttämällä tämä saostuma uudelleen vedettömästä asetonista saatiin emäsmuodossa 1- $\sqrt{2}$ -(4-kloori-fenyyli)-imidatso $\sqrt{1,2-a7}$ -3-pyrimidinyyli $\sqrt{7}$ -1-propanoni, joka sulii 198°C:ssa.

Metaanosulfonaatti valmistettiin lisäämällä metaanisulfonihappoa emäkseen kiehuvasa alkoholissa. Sulamispiste = 208°C.

2) Ensimmäisten kiteiden erottamisesta jääneet orgaaniset suodokset koottiin ja kuivattiin MgSO₄:llä. Liuos konsentroitiin. Sitten liuos tehtiin happamaksi lisäämällä 10 cm³ metaanisulfonihapon 2N metanoliliuosta.
 35 Muodostuneet kiteet erotettiin. Ne kiteytettiin uudestaan

absoluuttisesta alkoholista. Näin saatiin (4-kloori-fenyyli) (2-etyyli-imidatso[1,2-a]-3-pyrimidinyyli)-metanoni metaanisulfonaatti.

Sulamispiste = 224°C.

5 Emäs vapautettiin tekemällä alkaaliseksi NaHCO₃:lla metaanisulfonaatin metanoliliuos.

Sulamispiste = 158°C.

Esimerkki 2

10 1-[2-(3,4,5-trimetoksi-fenyyli)-omidatso[1,2-a]-3-pyrimidinyyli]-1-propanoni ja (2-etyyli-imidatso[1,2-a]-3-pyrimidinyyli)-(3,4,5-trimetoksi-fenyyli)-metanoni

Lisättiin pieninä erinä 69 g (0,2 moolia) 2-bromi-1-(3,4,5-trimetoksi-fenyyli)-pentaani-1,3-dionia suspensioon, joka sisälsi 38 g (0,4 moolia) 2-aminopyrimidiiniä 150 cm³:ssä HMPT:a. Reaktioseosta sekoitettiin, kunnes saatiin 15 liuos, minkä jälkeen sen annettiin seistä 2 tuntia.

Reaktioseokseen kaadettiin vettä ja eetteriä. Suodatettiin muodostuneet kiteet, pestiin ne vedellä ja sitten eetterillä. Uudelleen kiteyttämällä asetonista saatiin 20 1-[2-(3,4,5-trimetoksi-fenyyli)-imidatso[1,2-a]-1-propanoni, joka sulii 195°C:ssä.

Eetterisuodos haihdutettiin kuiviin, liuotettiin haihdutusjäännös asetoniin, tehtiin näin saatu liuos hap-pamaksi kloorivetyeetterillä. Muodostuneet kiteet ero- 25 tettiin suodattamalla ja vapautettiin emäs metanoliliuoksessa natriumkarbonaatin avulla. Näin saatiin uudelleen kiteyttämällä (2-etyyli-imidatso[1,2-a]-3-pyrimidinyyli)-(3,4,5-trimetoksi-fenyyli)-metanoni, joka sulii 130°C:ssä.

Esimerkki 3

30 (4-kloori-fenyyli)-[2-(2-pyridinyyli)-imidatso[1,2-a]-3-pyrimidinyyli]-metanoni ja [2-(4-kloori-fenyyli)-imidatso[1,2-a]-3-pyrimidinyyli]-metanoni

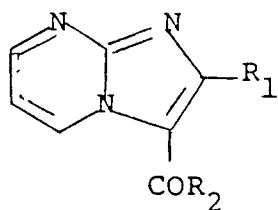
Sekoitettiin 24 tunnin ajan seosta, joka sisälsi 28,5 g (0,3 moolia) 2-amino-pyrimidiiniä ja 52 g (0,15 moolia) 2-bromi-3-(4-kloori-fenyyli)-1-(2-pyridinyyli)-propaani- 35 1,3-dionia 150 cm³:ssä HMPT:a. Liuos kaadettiin veden ja

eetterin seokseen. Saatu saostuma erotettiin suodattamalla ja pestiin vedellä ja eetterillä. Tuote liuotettiin etanoliiin, tehtiin liuos happamaksi kloorivedyn etanoliliuoksella ja suodatettiin näin saadut kiteet. Emäs vapautettiin metanoliliuoksessa lisäämällä l-normaalista natriumbikarbonaatin vesiliuosta. Etanolista uudelleen kiteyttämällä saatiin (4-kloori-fenyyli)- β -(2-pyridinyyli)-imidatso β 1,2-a γ -3-pyrimidinyyli γ -metanoni, joka sulii 201°C:ssa.

Edellä saatuun etanolia sisältävään suodokseen lisättiin yhtä suuri tilavuus eetteriä ja suodatettiin saadut kiteet, kun seos oli ensin saanut seistä 2 vuorokautta. Emäs vapautettiin metanoliliuoksessa lisäämällä l-normaalista natriumbikarbonaatin vesiliuosta. Näin saatiin β -(4-kloori-fenyyli)-imidatso β 1,2-a γ -3-pyrimidinyyli γ -(2-pyridinyyli)-metanoni, joka metanolista uudelleen kiteytettynä sulii 214°C:ssa.

Seuraavassa taulukossa on esitetty keksinnön mukaisella menetelmällä esimerkkeinä valmistetut yhdisteet.

Taulukko



5

10

15

20

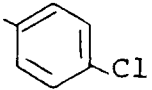
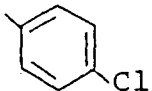
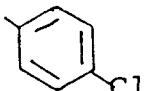
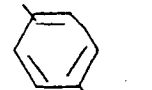
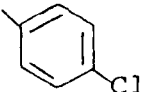
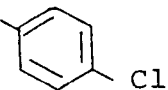
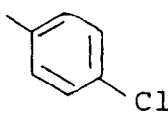
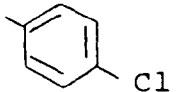
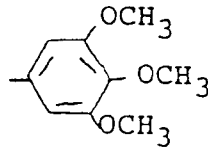
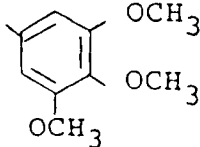
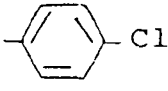
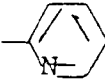
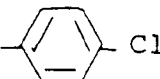
25

30

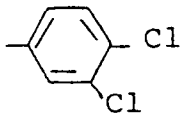
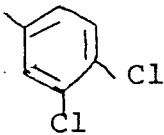
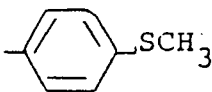
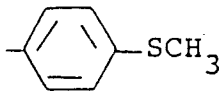
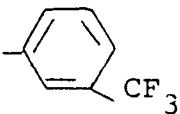
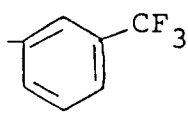
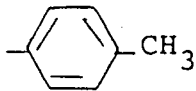
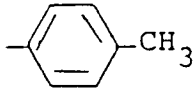
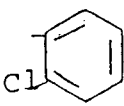
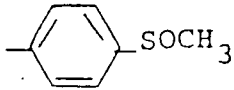
35

Yhdiste	R ₁	R ₂	F (°C) emäs tai suola
1	Et		210-(HCl)
2	Et		236 (HCl)
3 (ex 1)		Et	208 (Me-SO ₃ H)
4 (ex 1)	Et		224 (Me-SO ₃ H)
5		Isopr.	175° (Me-SO ₃ H)
6	Isopr.		179° (Me-SO ₃ H)
7			255° (Me-SO ₃ H)
8	Et		220° (Me-SO ₃ H)
9	Et		250° (Me-SO ₃ H)
10		Et	221° (Me-SO ₃ H)

Taulukko (jatkoa)

	Yhdiste	R ₁	R ₂	F (°C) emäs tai suola
5	11	Me		250° (Me-SO ₃ H)
	12		Me	184° (Me-SO ₃ H)
10	13		Isopr.	185° (Me-SO ₃ H)
15	14			167° (emäs)
	15			161° (emäs)
20	16			189° (emäs)
	17			172° (Me-SO ₃ H)
25	18		n-But	170° (emäs)
30	19(ex 2)	Et		130° (emäs)
	20(ex 2)		Et	195° (emäs)
35	21(ex 3)			214° (emäs)
	22(ex 3)			201° (emäs)

Taulukko (jatkoa)

Yhdiste	R ₁	R ₂	F (°C) emäs tai suola
23		Et	207° (Me-SO ₃ H)
24	Et		230° (Me-SO ₃ H)
25		Et	220° (Me-SO ₃ H)
26	Et		214° (Me-SO ₃ H)
27	Et		124° (emäs)
28		Et	151° (emäs)
29		Et	141° (emäs)
30	Et		234° (Me-SO ₃ H)
31		Et	171° (emäs)
32	Et		155° (emäs)

Keksinnön mukaisille yhdisteille on tehty farmakologiset tutkimukset, jotka ovat osoittaneet niiden terapeuttiset vaikutukset keskushermoston alueella.

5 Yhdisteiden myrkyllisyys määriteltiin hiirillä suun kautta annettuna. DL 50-arvo vaihteli välillä 500 - 5000 mg/kg p.o.

Unta aiheuttava ja hypogeeninen vaikutus määritettiin tarkkailemalla yhdisteiden vaikutusta:

10 1) valve- ja unitilan kestoon vapaalla implantoidulla rotalla H. Depoorteren, A. Rousseau ja M. Jalfren julkaisussa Rev. E.E.G. Neurophysiol. 7, 153-157 (1977) kuvaamalla menetelmällä.

15 Kun keksinnön mukaisia yhdisteitä annettiin 3 - 10 mg/kg p.o., ne lyhensivät valvetilan kokonaiskestoja muuttamatta paradoksaalisen unitilan kestoa; paradoksaalisen unitilan kokonaiskesto lyheni vasta kun annos oli suurempi kuin 30 mg/kg p.o.

20 2) valve- ja unitilan kestoon vapaalla implantoidulla rotalla L.M. Da Costan, H. Depoorteren ja R. Naquetin julkaisussa Rev. E.E.G. Neurophysiol. 7 158-164 (1977) kuvaamalla menetelmällä.

25 Kun keksinnön mukaisia yhdisteitä annettiin 3 - 10 mg/kg i.p. tai 3 - 10 mg/p.o., ne pidensivät hitaina aaltoina etenevän unitilan (S.O.L. ja S.P.O.L.) kestoa lyhentämättä paradoksaalista unitilaa; paradoksaalisen unitilan kokonaiskesto lyheni vasta kun annokset ylittivät 20 mg/kg i.p. tai 30 mg/kg p.o.

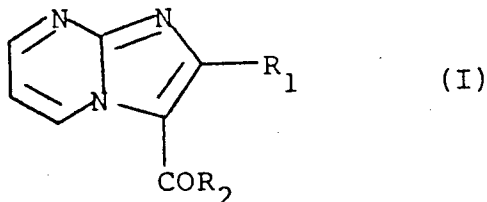
30 Farmakologiset tulokset osoittavat, että keksinnön mukaisia yhdisteitä voidaan käyttää tautien hoidossa unilääkkeinä ja hypnotikoina.

Ne voivat olla suun kautta tai parenteraalisesti annettaviksi tarkoitettuina terapeuttisina yhdistelminä mihin tahansa sopivaan täyteaineeseen yhdistettyinä.

Päivittäinen annos voi olla 10 - 300 mg.

Patenttivaatimukset

1. Imidatso[1,2-a]pyrimidiinit, t u n n e t u t
siitä, että niillä on kaava (I)



jossa

R_1 ja R_2 edustavat toisistaan riippumatta joko (C_{1-4}) -alkyyli-
radikaalia, (C_{3-6}) -sykloalkyyli-
radikaalia, jolla voi olla para-asemassa 1 - 3 halogeeni-
atomit, hydroksyyli-
radikaalin, (C_{1-4}) -alkyyli-
radikaalit, (C_{1-4}) -alkoksi-
radikaalit ja $S(O)_m$ - (C_{1-4}) -alkyyli-
radikaalit, jossa m on 0 tai 1, käsittävästä ryhmästä valittua substi-
tuenttia, pyridyyli-
radikaalia, furyyli-
radikaalia tai tetra-
hydrofuryyli-
radikaalia,

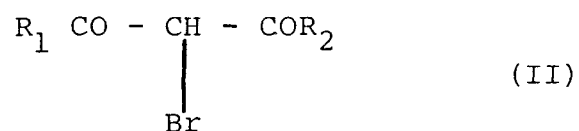
ja tällöin vähintään toinen radikaaleista R_1 ja R_2 on
substituoitu tai substituimaton fenyyli-
radikaali, sekä
mainittujen yhdisteiden farmaseuttisesti hyväksyttävien
happojen avulla muodostetut additiosuolat.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukaiset johdannaiset,
t u n n e t u t siitä, että R_2 on (C_{1-4}) -alkyyli-
radikaali ja R_1 on fenyyli-
radikaali, jolla on substituentti para-
asemassa.

3. Patenttivaatimuksen 2 mukaiset johdannaiset,
t u n n e t u t siitä, että R_2 on etyyli-
radikaali ja R_1
on fenyyli-
radikaali, jolla on substituenttina halogeeni-
atomi tai alkyyli-
radikaali para-asemassa.

4. 1-[2-(4-kloori-fenyyli)-imidatso[1,2-a]-3-
pyrimidinyyli]-1-propanoni ja sen suolat.

5. Patenttivaatimuksen 1 mukaisten yhdisteiden val-
mistusmenetelmä, t u n n e t t u siitä, että siinä saa-
tetaan diketoni, jolla on kaava (II)



5 jossa R_1 ja R_2 ovat samat kuin patenttivaatimuksessa 1,
reagoimaan 2-amino-pyrimidiinin kanssa.

6. Terapeuttinen yhdistelmä, t u n n e t t u
siitä, että se sisältää missä tahansa patenttivaatimuksista
1 - 4 määriteltyä yhdistettä mihin tahansa sopivaan täyte-
aineeseen yhdistettynä.

10 7. Lääke, t u n n e t t u siitä, että se sisältää
missä tahansa patenttivaatimuksista 1 - 4 määriteltyä
yhdistettä.

15

20

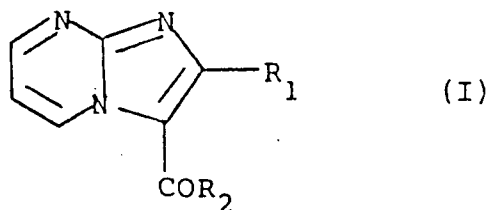
25

30

35

Patentkrav:

1. Imidazo[1,2-a]pyrimidiner med formeln (I)



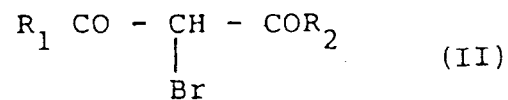
vari R_1 och R_2 oberoende av varandra betecknar antingen en (C_{1-4}) alkylradikal eller en (C_{3-6}) cykloalkyl- eller en fenylnradikal som bär 1-3 substituent, vilka valts bland halogenatomer, hydroxi-, (C_{1-4}) alkyl-, (C_{1-4}) alkoxi- och $S(O)_m-(C_{1-4})$ alkylradikaler, vari m är 0 eller 1, eller en pyridylradikal eller en furylnradikal eller en tetrahydrofurylnradikal, varvid åtminstone någondera av radikalerna R_1 och R_2 är en osubstituerad eller substituerad fenylnradikal, samt deras additionssalt med farmaceutiskt godtagbara syror.

2. Derivat enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a d e därav, att R_2 är en (C_{1-4}) alkylradikal och R_1 är en fenylnradikal som bär en substituent i paraställning.

3. Derivat enligt patentkravet 2, k ä n n e t e c k n a d e därav, att R_2 betecknar en etylradikal och R_1 är en fenylnradikal som bär en halogenatom eller en alkylradikal i paraställning.

4. 1-[2-(4-klor-fenyl)-imidazo[1,2-a]-3-pyrimidinyl]-1-propanon och dess salt.

5. Förfarande för framställning av föreningarna enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att man reagerar ett diketon med formeln (II)



5 med 2-amino-pyrimidin, varvid R_1 och R_2 har de i patentkravet 1 angivna betydelserna.

6. Terapeutisk komposition, k ä n n e t e c k -
n a d därav, att den innehåller en förening enligt något
av patentkraven 1-4 i förening med en lämplig excipient.

10 7. Läkemedel, k ä n n e t e c k n a t därav, att
det innehåller en förening enligt något av patentkraven 1-4.

Viitejulkaisuja - Anförda publikationer

Julkisia suomalaisia patenttihakemuksia: - Offentliga finska patentansökningar:

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

Suomi - Finland _____
 Iso-Britannia - Storbritannien _____
 Norja - Norge _____
 Ranska - Frankrike _____
 Ruotsi - Sverige _____
 Saksa - BRD - Tyskland _____
 Sveitsi - Schweiz _____
 Tanska - Danmark _____
 USA _____

Muita julkaisuja: - Andra publikationer:

CA (86) 1977 - 189 839

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

Op

Allekirjoitus