



**NORGE**  
**[NO]**

**STYRET  
FOR DET INDUSTRIELLE  
RETTSVERN**

**[B] (11) UTLEGNINGSSKRIFT Nr. 139049**

(51) Int. Cl.<sup>2</sup> C 07 D 487/04

(21) Patentsøknad nr. 741044

(22) Inngitt 22.03.74

(23) Løpedag 22.03.74

(41) Alment tilgjengelig fra 24.09.74

(44) Søknaden utlagt, utlegningsskrift utgitt 18.09.78

(30) Prioritet begjært 23.03.73, Forbundsrepublikken Tyskland,  
nr. P 23 14 488

(54) Oppfinnelsens benevnelse Analogifremgangsmåte for fremstilling av  
terapeutisk aktive triaziner.

(71)(73) Søker/Patenthaver C. H. BOEHRINGER SOHN,  
D-6507 Ingelheim/Rhein,  
Forbundsrepublikken Tyskland.

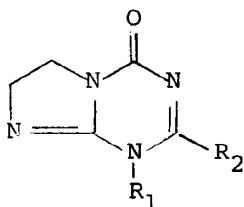
(72) Oppfinner HELMUT STÄHLE, Ingelheim/Rhein,  
HERBERT KÖPPE, Ingelheim/Rhein,  
WERNER KUMMER, Ingelheim/Rhein,  
WOLFGANG HOEFKE, Budenheim,  
Forbundsrepublikken Tyskland.

(74) Fullmektig Cand. mag. Johan H. Gørbitz,  
Bryn & Aarflot A/S, Oslo.

(56) Anførte publikasjoner Ingen.

139049

Denne oppfinnelse angår fremstilling av nye imidazo[1,2-a]-s-triaziner med den generelle formel I

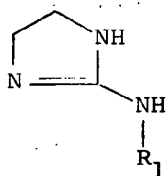


I

hvor  $R_1$  betyr en fenylrest som eventuelt er substituert med 1-3, like eller forskjellige, substituenten valgt fra halogenatomer, fortrinnsvis fluor-, klor- eller bromatomer, metyl- og trifluor-metylgrupper, og  $R_2$  betyr et hydrogenatom eller en fenylrest som eventuelt er substituert med ett eller flere halogenatomer, fortrinnsvis kloratomer, med verdifulle terapeutiske egenskaper.

I henhold til oppfinnelsen fremstilles forbindelsene med formel I ved at

a) et fenylamino-imidazolin med den generelle formel II

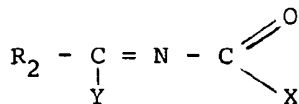


II

hvor  $R_1$  har den ovenfor angitte betydning, kondenseres med en bifunksjonell forbindelse med den generelle formel III,

139049

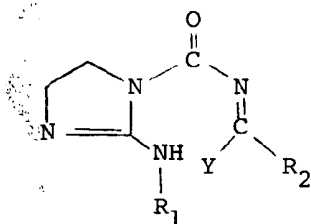
2



III

hvor  $R_2$  er som ovenfor angitt, og X og Y, som kan være like eller forskjellige, betyr et halogenatom, fortrinnsvis klor eller brom.

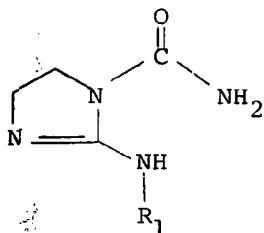
Kondensasjonen utføres normalt i upolare oppløsningsmidler, men kan også utføres uten anvendelse av et oppløsningsmiddel, ved oppvarming av begge komponenter til temperaturer mellom 60 og 180°C, fortrinnsvis 80-140°C. Syrebindende midler så som natriumkarbonat, natriumhydrogenkarbonat og trietylamin viser seg å være fordelaktige ved omsetningen. Mellomproduktene med formel IV



IV

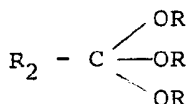
som opptrer ved kondensasjonen, er normalt ikke isolerbare. De ring-sluttes meget lett til forbindelsene med den generelle formel I.

b) en forbindelse med den generelle formel VII



VII

hvor  $R_1$  har den ovenfor angitte betydning, omsettes med en orto-ester med formel VIII



VIII

hvor  $R_2$  har den ovenfor angitte betydning, og R betyr en lavere alkylgruppe med 1 til 3 karbonatomer.

Denne kondensasjon utføres fortrinnsvis termisk med eller uten anvendelse av oppløsningsmidler ved temperaturer mellom 80 og 180°C.

Utgangsforbindelser med formel II er f.eks. beskrevet i de belgiske patentskrifter 623.305, 687.656, 687.657 og 705.944.

Forbindelser med formel III kan fremstilles i henhold til R. Neidlein og W. Haussmann, *Tetrahedron Letters* 28, 2432 (1965) eller S. Yanagida et al., *Bull. Chem. Soc. Japan* 44, 2182 (1971).

Forbindelser med formel VII kan fremstilles ved omsetning av forbindelser med formel II med karbaminsyreestere.

De nye forbindelser er i besittelse av verdifulle terapeutiske egenskaper. De har særlig en utpreget anti-depressiv virkning, som kan være ledsaget av en anti-sår-virkning, anti-ødem-virkning, en diuretisk virkning eller blodtrykksenkende eller smertestillende virkning. Forbindelsene med den generelle formel I kan anvendes enteralt eller også parenteralt. Doseringen ligger fra 0,1 til 10 mg.

De følgende eksempler skal tjene til å illustrere oppfinnelsen ytterligere.

#### Eksempel 1

#### 8-(2,6-diklorfenyl)-7-(4-klorfenyl)-5-okso-2,3-dihydro-imidazo[1,2-a]-s-triazin (fremgangsmåte a)

2,3 g (0,01 mol) 2-(2,6-diklorfenylamino)-2-imidazolin oppløses i 50 ml absolutt benzen, og etter tilsetning av 5 ml trietylamin settes det dråpevis til oppløsningen ved koketemperatur 2,4 g (0,01 mol) N-( $\alpha$ -klor-4-klorbenzyliden)-karbamoylklorid, oppløst i 25 ml absolutt benzen, i løpet av ca. 15 minutter. Det oppvarmes videre i 15 minutter, og reaksjonsblandingen inndampes derefter til tørrhet i vakuum. Residuet behandles med fortynnet saltsyre (fjernelse av forurensninger som går i oppløsning) og avsuges derefter. Etter vasking med vann, etanol og eter avpresses det dannede imidazo[1,2-a]-s-triazin på leirjord og omkrystalliseres fra kloroform. Utbytte 2,25 g (svarende til 52,0% av det teoretiske). sm.p.: 320-322°C.

Forbindelsen er uoppløselig i vann, fortynnet saltsyre, etanol og eter. Den oppløses i dimetylsulfoksyd.

139049

4

Eksempel 2

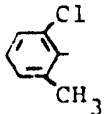
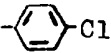
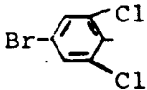
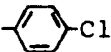
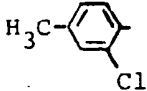

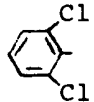

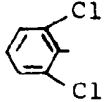

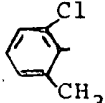

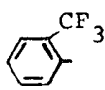
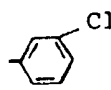
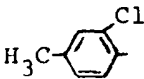
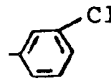


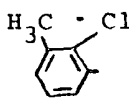
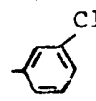
8-(2,6-diklorfenyl)-2,3-dihydro-5-okso-imidazo[1,2-a]s-triazin  
(fremgangsmåte b)

2,73 g (0,01 mol) 1-karbamoyl-2-(2,6-diklorfenylamino)-2-imidazolin, smp.: 257-259°C, oppvarmes sammen med 5 ml ortomaursyreetyleter i 15 ml heksametylfosforsyretriamid (HMPT) ved tilbakeløpstemperatur i 2 timer. Reaksjonsblandingen, som inneholder tre nye forbindelser (påvisbare i tynnskiktkromatogram) fortynnes med 200ml benzen, og HMPT-benzen-oppløsningen vaskes flere ganger med vann. Den organiske fase inndampes i vakuum, og residuet oppløses i fortynnet saltsyre. Ved fraksjonert eter-ekstraksjon ved forskjellige pH-verdier får man 0,15 g imidazo[1,2-a]s-triazin (kontroll ved tynnskiktkromatogram) med smp. 155-157°C.

Ytterligere eksempler på forbindelser fremstilt analogt med eksempel 1, er gjengitt i den følgende tabell:

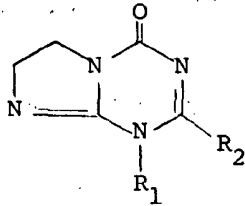
139049

5

Eksempel nr.	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	smp. °C	Utbytte % av det teoretiske
3			327-329	38,6
4			285-288	26,9
5			317-319	26,9
6			239,5-242,5	39,0
7			248-251	43,2
8			229-230	32,2
9			220-222	51,0
10			245-247	38,2
11			213-216	6,2
12			248-249	28,2

P a t e n t k r a v

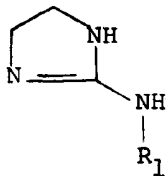
Analogifremgangsmåte for fremstilling av terapeutisk aktive forbindelser med den generelle formel I



I

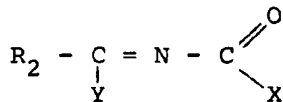
hvor  $R_1$  betyr en fenylrest som eventuelt er substituert med 1-3, like eller forskjellige, substituenten valgt fra halogenatomer, fortrinnsvis fluor-, klor- eller bromatomer, metyl- og trifluor-metylgrupper, og  $R_2$  betyr en fenylrest som eventuelt er substituert med ett eller flere halogenatomer, fortrinnsvis kloratomer, k a r a k t e r i s e r t v e d a t

(a) et fenylamino-imidazolin med den generelle formel II



II

hvor  $R_1$  har den ovenfor angitte betydning, kondenseres med en bifunksjonell forbindelse med den generelle formel III

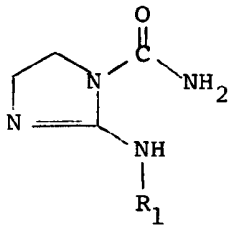


III

hvor  $R_2$  er som ovenfor angitt, og X og Y, som kan være like eller forskjellige, betyr et halogenatom, fortrinnsvis klor eller brom, eller

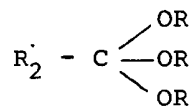
(b) en forbindelse med den generelle formel VII

139049



VII

hvor  $R_1$  har den ovenfor angitte betydning, omsettes med en orto-  
ester med formel VIII



VIII

hvor  $R_2$  har den ovenfor angitte betydning og R betyr en lavere  
alkylgruppe med 1 til 3 karbonatomer.