



NORGE

(19) [NO]

STYRET FOR DET  
INDUSTRIELLE RETTSVERN

[B] (12) **UTLEGNINGSSKRIFT** (11) **M. 159724**

(51) Int. Cl. C 07 D 487/04

(21) Patentsøknad nr. 822128  
(22) Inngivelsesdag 24.06.82  
(24) Løpedag 24.06.82  
(62) Avdelt/utskilt fra søknad nr.

(71)(73) Søker/Patenthaver **SCHERING CORPORATION,**  
2000 Galloping Hill Road,  
Kenilworth, NJ 07033,

(86) Internasjonal søknad nr. -  
(86) Internasjonal inngivelsesdag -  
(85) Videreføringsdag -  
(41) Alment tilgjengelig fra 27.12.82  
(44) Utlegningsdag 24.10.88

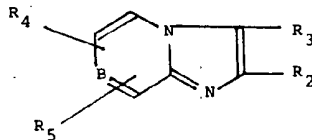
(72) Oppfinner **JAMES A. BRISTOL,** Ann Arbor, MI,  
**CHESTER PUCHALSKI,** Dover, NJ,  
**RAYMOND GEORGE LOVEY,** West Caldwell, NJ,  
USA.

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

(30) Prioritet begjært 26.06.81, 08.03.82, US,  
nr. 277576, 356052.

(54) Oppfinnelsens benevnelse **ANALOGIFREMANGSMÅTE FOR FRÆMSTILLING AV TERAPEUTISK  
VIRKSOMME IMIDAZO[1,2-a]-PYRAZINER.**

(57) Sammendrag Nye terapeutisk virksomme imidazo-[1,2-a]-pyri-  
diner og -pyraziner av den generelle formel



hvor B er CH eller N,  
idet, når B betegner CH,  
R<sub>2</sub> betegner hydrogen, lavere alkyl eller hydroxy-  
lavere-alkyl,

R<sub>5</sub> betegner hydrogen, halogen eller lavere alkyl,  
og enten

R<sub>3</sub> er lavere alkyl, -CH<sub>2</sub>CN, hydroxy-lavere-alkyl,  
-NO, -CH<sub>2</sub>NC

eller  $\begin{matrix} & R_6 \\ & \diagup \\ -N & \\ & \diagdown \\ & R_7 \end{matrix}$  eller, forutsatt at R<sub>2</sub> ikke er

hydrogen,

også hydrogen, og

R<sub>4</sub>, som er bundet i en hvilken som helst av  
stillingene 5, 6 eller 7 i kjernen, betegner en hvilken  
som helst av gruppene -O-R<sub>8</sub>-Ar, -NH-R<sub>8</sub>-Ar, -R<sub>8</sub>-Ar,  
-CH=CH-Ar, -CH=CH-CH<sub>2</sub>-Ar eller -O-CH<sub>2</sub>-CH=CH<sub>2</sub> eller

R<sub>3</sub> er som ovenfor angitt og

R<sub>4</sub>, idet den er bundet i 8-stillingen i kjernen,  
betegner en hvilken som helst av gruppene -CH=CH-Ar,  
-CH=CH-CH<sub>2</sub>-Ar og -O-CH<sub>2</sub>-CH=CH<sub>2</sub>, eller

R<sub>3</sub> er -NO, -CH<sub>2</sub>NC eller  $\begin{matrix} & R_6 \\ & \diagup \\ -N & \\ & \diagdown \\ & R_7 \end{matrix}$  og

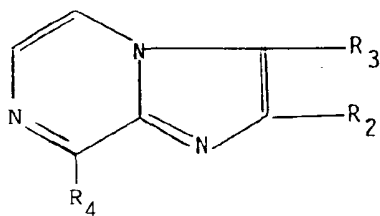
R<sub>4</sub>, idet den er bundet i 8-stillingen i kjernen,

(56) Anførte publikasjoner

Norsk (NO) utl. skrift  
nr. 157781.

betegner  $-O-R_8-Ar$ ,  $-NH-R_8-Ar$  eller  $-R_8-Ar$ ,  
og, når B betegner N,  
 $R_5$  er som ovenfor angitt,  
 $R_2$  og  $R_3$  uavhengig av hverandre er valgt  
blant hydrogen, lavere alkyl, hydroxy-lavere-  
alkyl,  $-CH_2CN$ ,  $-NO$  og  $-NR_6R_7$  og  
 $R_4$  er  $-O-R_8-Ar$ ,  $-NH-R_8-Ar$ ,  $-R_8-Ar$ ,  $-CH=CH-Ar$   
eller  $-CH=CH-CH_2-Ar$   
idet i de ovenstående definisjoner  $R_6$  og  $R_7$   
uavhengig av hverandre er valgt blant hydrogen  
og lavere alkyl,  
 $R_8$  er en rettkjedet eller forgrenet lavere  
alkylengruppe, og  
Ar betegner thienyl, furanyl, pyridyl, fenyl  
eller fenyl substituert med én eller flere sub-  
stituenten valgt blant halogen og lavere alkyl,  
samt 2,3-dihydro-, 5,6,7,8-tetrahydro- og  
2,3,5,6,7,8-hexahydro-derivatene av disse for-  
bindelser og de i farmasøytisk henseende  
aksepterbare salter av forbindelsene.  
Forbindelsene er antisekretoriske og  
cellebeskyttende midler og er spesielt an-  
vendelige ved behandling av sår sykdommer.  
Fremstillingen av forbindelsene er  
beskrevet.

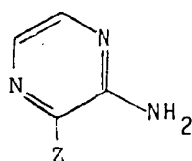
Denne oppfinnelse angår fremstilling av nye, terapeutisk virksomme imidazo-[1,2-a]-pyraziner. Forbindelsene er særlig anvendelige for behandling av peptiske sår. Imidazo-[1,2-a]-pyrazinene som fremstilles i henhold til oppfinnelsen, er forbindelser med den generelle formel:



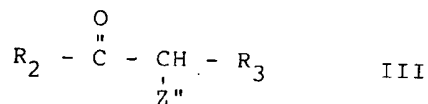
hvor R<sub>2</sub> er C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alkyl, R<sub>3</sub> er C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl, -NO eller NH<sub>2</sub>, og R<sub>4</sub> er -O-R<sub>8</sub>-Ar, hvor R<sub>8</sub> er C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-alkylen og Ar betegner fenyl,

og de i farmasøytisk henseende aksepterbare salter av forbindelsene.

De nye forbindelser fremstilles etter i og for seg kjente metoder, ved at en forbindelse med den generelle formel



hvor Z er halogen, omsettes med en forbindelse med den generelle formel



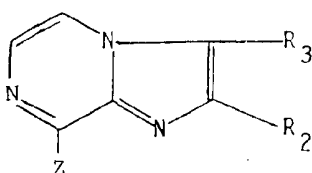
hvor R<sub>2</sub> og R<sub>3</sub> har de ovenfor angitte betydninger, bortsett fra at en eventuell fri aminogruppe kan være beskyttet med

159724

en beskyttende gruppe som deretter fjernes, og "Z" betegner en god uttredende gruppe, fortrinnsvis halogen, hvorefter den oppnådde forbindelse med den generelle formel

5

10



IV

hvor  $R_2$  og  $R_3$  har de ovenfor angitte betydninger og Z er halogen, omsettes med en forbindelse med den generelle formel

15

HO - Z'

V

hvor Z' betegner  $-R_8-Ar$ , hvor  $R_8$  og Ar har de ovenfor angitte betydninger,

20

eller, for fremstilling av forbindelser med formel I, hvor  $R_2$  er som ovenfor angitt og  $R_3$  er  $-NO$ , en forbindelse med formel I, hvor  $R_3$  er hydrogen, underkastes nitrosering i 3-stillingen,

25

og at en forbindelse erholdt i henhold til den ene eller den andre av de ovenfor beskrevne fremstillingsveier, om ønskes, overføres til et salt.

Reaksjonen mellom forbindelsene II og III utføres fortrinnsvis ved opvarming av reaktantene sammen (f.eks. ved tilbakeløpstemperatur) i et inert oppløsningsmiddel.

30

Omsetningen av forbindelsen IV med forbindelsen V foretaes ved at reaktantene oppvarmes sammen under standard reaksjonsbetingelser som er kjent i forbindelse med fremstillingen av lignende forbindelser, f.eks. i et inert oppløsningsmiddel i nærvær av en base. Fortrinnsvis anvendes en kobberkatalysator.

35

Forbindelser i hvilke  $R_3$  betegner  $-NO$ , fremstilles som nevnt ved nitrosylering av en forbindelse med formel I i hvilken  $R_3$  er hydrogen. Reaksjonen utføres under standard-

betingelser, f.eks. ved omsetning med et nitrit (natriumnitrit) i nærvær av HCl.

Foretrukne forbindelser blant de nye imidazo-[1,2-a]-pyrazin-forbindelser er 8-benzyloxy-2,3-dimethyl-imidazo-  
5 [1,2-a]-pyrazin og 3-amino-8-benzyloxy-2-methyl-imidazo-[1,2-a]-pyrazin.

Uttrykket "i farmasøytisk henseende aksepterbare salter" inkluderer salter i hvilke det sure hydrogen danner  
10 et syreaddisjonssalt med et amin.

Egnede salter for dannelse av de i farmasøytisk henseende aksepterbare syreaddisjonssalter inkluderer salt-  
syre, svovelsyre, fosforsyre, salpetersyre, eddiksyre, propionsyre, maleinsyre, ascorbinsyre, sitronsyre og lignende.

15 Syreaddisjonssaltene fremstilles etter fremgangsmåter som er velkjente i faget.

De nye forbindelser er anvendelige ved behandling av peptiske sår, idet de har egenskaper som gjør det mulig for forbindelsene å lindre symptomene av peptiske sår sykdommer  
20 (deri innbefattet stress-ulcerasjon) og å fremme helbredelse av gastriske sår og/eller sår i tollfingertarmen. Den sår-  
motvirkende aktivitet av forbindelsene med formel I er identifisert ved forsøk som måler deres gastriske, antisekretoriske aktivitet i rotter og hunder, og ved forsøk som måler  
25 deres cellebeskyttende virkning (i faget av og til også referert til som den slimbeskyttende virkning) i rotter. Forbindelsene er nyttige som terapeutiske midler for anvendelse  
sammen med slike antiinflammatoriske/analgetiske midler som aspirin, indomethacin, fenylobutazoner, ibuprofen, naproxen,  
30 tolmetin og andre midler som har den uønskede bivirkning å bidra til beskadigelse av mave- og tarmkanalen.

De nye forbindelser ble, for bestemmelse av deres bruksegenskaper, underkastet forsøk i henhold til standard biologiske prosedyrer i henhold til hvilke forbindelsene ble  
35 vurdert både på absolutt basis og på sammenligningsbasis mot forbindelser som vites å ha egenskaper som er nyttige for behandling og/eller forebygging av tilstander med peptiske sår, tilstander med sår på tollfingertarmen og legemiddel-

159724

forårsaket gastrisk ulcerasjon. Slike forsøk innbefattet forsøk med hunder som under aseptiske kirurgiske betingelser var blitt klargjort med enten Heidenhain mageposer eller enkle magefistler anordnet for å lette oppsamlingen av mageutsondringer. Forsøksforbindelsene ble administrert i hensiktsmessige og veldefinerte, velkjente bærere for enten intravenøs eller oral administrering. Agonistene som ble benyttet for å stimulere mageutsondringen, innbefattet forbindelser såsom histamin og pentagastrin og foring av hunder utstyrt med Heidenhain-poser foruten insulin-hypoglycaemia (i tillegg til histamin og pentagastrin) for hunder med magefistler. Sprague-Dawley hanrotter av Caesarea-avstamning ble anvendt for mageutsondring under anvendelse av pylorus-avsnøringsteknikker og antisårdannelsesundersøkelser under anvendelse av aspirin-frembragt ulcerasjon.

Ut fra disse og andre forsøk og ved sammenligning med kjente sårbehandlingsmidler har de nye forbindelser vist seg å være effektive for oral behandling av de her omtalte sår sykdomstilstander i doser av fra 0,5 til 50 mg per kilo kroppsvekt per dag, idet de fortrinnsvis administreres i 3-4 deldoser per dag. I de tilfeller hvor det ønskes å administrere de nye forbindelser ad parenteral vei (f.eks. intravenøst), gis forbindelsene i et doseområde fra 0,01-10 mg/kg i en enkelt dose per dag eller i flere doser per dag. Selvfølgelig vil dosen bli avpasset av legen som foretar diagnosen, i avhengighet av faktorer såsom graden av sykdomstilstanden og pasientens alder og alminnelige helsetilstand. Det anbefalte doseområde for de foretrukne nye forbindelser er en oral dose på fra 75 til 1600 mg/dag fordelt på fra 3-4 deldoser, med henblikk på å lindre symptomene ved peptiske sår sykdomstilstander og å fremme helbredelsen av gastriske sår og/eller sår på tollfingertarmen.

For anvendelse ved behandling av peptiske sår sykdomstilstander, magesår og sår på tollfingertarmen, og for forebygging og behandling av legemiddelforårsaket gastrisk

ulcerasjon administreres forbindelsene i enhetsdoseformer, såsom tabletter, kapsler, piller, pulvere, granuler, sterile parenterale oppløsninger eller i suspensjoner, stikkpiller o.l. Slike preparater fremstilles i henhold til i faget velkjente standardmetoder.

De nedenstående eksempler illustrerer fremstillingen av de nye forbindelser.

Eksempel 1

8-benzyloxy-2,3-dimethyl-imidazo-[1,2-a]-pyrazin

A. Blanding av 8-brom- og 8-klor-2,3-dimethyl-imidazo-[1,2-a]-pyrazin

En omrørt blanding av 6,38 g 2-amino-3-klorpyrazin, 7,44 g 3-brom-2-butanon og 2,5 ml vannfri methanol i et bad som ble holdt ved 100°C, ble oppvarmet i 18 timer. Blandingen ble avkjølt til romtemperatur og fordelt mellom vandig natriumbicarbonat og methylenklorid. Skiktene ble skilt fra hverandre, og den vandige fase ble ekstrahert med methylenklorid. De organiske ekstrakter ble slått sammen og tørket over vannfritt natriumsulfat. Oppløsningsmiddelet ble fjernet ved redusert trykk, og residuet ble kromatografert på silicagel. Ved krystallisering av residuet fra ethylacetat ble det isolert en blanding av 8-klor- og 8-brom-2,3-dimethyl-imidazo-[1,2-a]-pyrazin. Smeltepunkt 169,5° - 172°C.

B. En oppløsning av 3,13 g benzylalkohol i 10 ml tørt dimethylformamid (DMF) ble tilsatt til en omrørt suspensjon av 1,39 g 50%-ig natriumhydrid-mineralolje i 20 ml tørt DMF og omrørt ved romtemperatur i 2 timer. En avkjølt oppløsning (av ca. 15°C) av 4,79 g av produktet fra trinn A i 50 ml tørt DMF ble tilsatt, og reaksjonsblandingen ble omrørt ved romtemperatur i 16 timer. Reaksjonsblandingen ble konsentrert i en roterende inndamper under redusert trykk (55°C/0,2 torr.), og residuet ble fordelt mellom vann og methylenklorid.

159724

Det organiske skikt og det vandige skikt ble skilt fra hverandre, og den vandige fase ble ekstrahert med metylenklorid. De sammenslåtte ekstrakter ble vasket med vann og saltoppløsning og tørket over magnesiumsulfat, og oppløsnings-  
5 middelet ble fjernet under redusert trykk. Residuet ble trituret med kald isopropylether. Det faste stoff ble isolert ved filtrering og omkrystallisert fra metanol-isopropylether, hvorved man fikk 8-benzyloxy-2,3-dimethylimidazo- [1,2-a] pyrazin, som ble identifisert spektroskopisk  
10 og ved forbrenningsanalyse. Smeltepunkt 104,5-109,5°C.

#### Eksempel 2

##### A. 8-benzyloxy-2-methyl-imidazo-[1,2-a]-pyrazin

##### 15 A.1. 8-klor-2-methyl-imidazo- [1,2-a] -pyrazin

En blanding av 0,53 g 2-amino-3-klorpyrazin og 0,84 g 90%-ig kloraceton ble holdt ved 100°C i tre timer. Det ble så tilsatt 0,41 g triethylamin, og oppvarmingen ble  
20 fortsatt i ytterligere 17 timer. Metylenklorid og vandig natriumbicarbonat ble tilsatt reaksjonsblandingen, som ble kraftig omrørt. Det organiske skikt og det vandige skikt ble skilt fra hverandre, og den vandige fase ble ekstrahert med metylenklorid. De organiske ekstrakter ble slått sammen,  
25 vasket med vann og tørket over vannfritt magnesiumsulfat. Oppløsningsmiddelet ble fjernet under forminsket trykk, og den tilbakeblivende tjære ble omrørt med hexan-ether (1:1). De uoppløselige stoffer ble fjernet, og oppløsningsmiddelet ble avdampet under redusert trykk, hvorved man fikk 8-klor-2-methyl-imidazo- [1,2-a] -pyrazin med smeltepunkt 127,5°C-130°C.

30

A.2. En oppløsning av 1,84 g benzylalkohol i 10 mg tørt DMF ble tilsatt til en omrørt suspensjon av 0,86 g 50%-ig natriumhydrid-i-mineralolje i 5 ml tørt DMF, og blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 30 minutter.

35

En avkjølt oppløsning (ca. 10°C-15°C) av 2,60 g 8-klor-2-methyl-imidazo- [1,2-a] -pyrazin i 15 ml tørt DMF ble satt til blandingen, og reaksjonsblandingen ble omrørt ved romtemperatur i 16 timer. Reaksjonsblandingen ble konsent-



5 rert under forminskert trykk, og residuet ble triturerert med ether og filtrert, hvorved man fikk 8-benzyloxy-2-methyl-imidazo-[1,2-a]-pyrazin, som ble identifisert spektroskopisk og ved forbrenningsanalyse. Smeltepunkt  $99,5^{\circ}$  -  $101,5^{\circ}$ C.

B. 8-benzyloxy-2-methyl-3-nitroso-imidazo-[1,2-a]-pyrazin

10 En oppløsning av 14,2 g 2-methyl-8-benzyloxy-imidazo-[1,2-a]-pyrazin, 129,3 g n-butylnitritt og 142 ml p-dioxan ble oppvarmet under tilbakeløpsbetingelser i 0,5 time og dekantert fra en liten mengde gummi. Den overstående oppløsning ble omrørt i vakuum ( $40^{\circ}$ C/0,1 mm) og residuet ble underkastet azeotropdestillasjon med cyclohexan, hvorved  
15 man fikk 8-benzyloxy-2-methyl-3-nitrosoimidazo-[1,2-a]-pyrazin i form av et mykt, grønt, fast stoff som ble identifisert ved hjelp av pmr og ms.

Eksempel 3

20 3-amino-8-benzyloxy-2-methyl-imidazo-[1,2-a]-pyrazin

18,3 g 8-benzyloxy-2-methyl-3-nitroso-imidazo-[1,2-a]-pyrazin ble oppløst i 280 ml eddiksyre og fortynnet under anvendelse av 140 ml vann. Oppløsningen ble avkjølt  
25 til  $18^{\circ}$ C, hvorefter det ble tilsatt ytterligere 100 ml eddiksyre. Det ble så tilsatt 19,2 zinkpulver porsjonsvis i løpet av 10 minutter ved  $18^{\circ}$  -  $30^{\circ}$ C, hvorefter blandingen ble omrørt i 2 timer ved romtemperatur.

Reaksjonsblandingen ble konsentrert i vakuum ved  
30  $45^{\circ}$ C, og residuet ble oppløst i 700 ml av en blanding av diklormethan og vann (5:2 på volumbasis) og gjort basisk med 100 ml 2,5M natriumhydroxyd. Den erholdte suspensjon ble filtrert gjennom en celittdott. Filterkaken ble vasket med diklormethan, og sammenslått filtrat og vaskevasker  
35 ble separert. Det vandige skikt ble ekstrahert med 3 x 100 ml diklormethan, og ekstraktene ble slått sammen og tørket over vannfritt natriumsulfat. Oppløsningsmiddelet ble fjernet i vakuum, hvorved det ble tilbake et brunt, fast

159724

stoff. Ved flashkromatografering på silicagel under anvendelse av ethylacetat fikk man 3-amino-8-benzyloxy-2-methylimidazo-[1,2-a]-pyrazin med smeltepunkt  $126,5^{\circ} - 133^{\circ}\text{C}$ .

- 5 Omkrystallisering fra ethylacetat ga en analyseprøve med smeltepunkt  $134,5-136^{\circ}\text{C}$ . Ved behandling av den frie base med hydrogenklorid i ether fikk man 3-amino-8-benzyloxy-2-methylimidazo-[1,2-a]-pyrazin-hydroklorid med smeltepunkt  $119,5^{\circ} - 120,5^{\circ}\text{C}$  (spaltes).

10

Eksempel 4

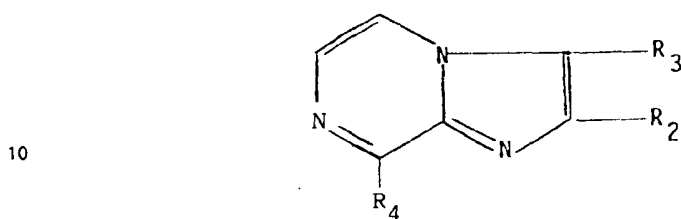
3-hydroxymethyl-2-methyl-8-fenyl-methoxyimidazo-[1,2-a]-pyridin

- Til en suspensjon av 0,75 g (0,019 mol) lithiumaluminiumhydrid i 50 ml vannfritt tetrahydrofuran ved  $0^{\circ}\text{C}$  ble det porsjonsvis tilsatt 2,45 g (0,008 mol) 3-carboethoxy-2-methyl-8-fenylmethoxyimidazo-[1,2-a]-pyridin, slik at temperaturen holdt seg under  $10^{\circ}\text{C}$ . Etter omrøring ved  $0-5^{\circ}\text{C}$  i ytterligere 1 time ble 0,75 ml vann tilsatt dråpevis ved  $0-10^{\circ}\text{C}$ , etterfulgt av 0,72 ml 15%-ig natriumhydroxyd og deretter
- 20 2,25 ml vann. Blandingen ble tillatt å oppvarmes til romtemperatur under omrøring, og de faste stoffer ble frafiltrert. De faste stoffer ble vasket grundig med 200 ml varmt tetrahydrofuran og med 4 x 150 ml varm kloroform. Filtratet og vaskevæskene ble slått sammen og tørret ( $\text{K}_2\text{CO}_3$ ). Etter filtrering
- 25 ble oppløsningsmidlene fjernet under redusert trykk, hvorved det ble beholdt et fast stoff. Ved omkrystallisering fra acetonitril ble det oppnådd 1,34 g (0,005 mol) 3-hydroxymethyl-2-methyl-8-fenylmethoxyimidazo-[1,2-a]-pyridin. Ut-
- 30 bytte = 65%. Smeltepunkt  $132-134^{\circ}\text{C}$ .

35

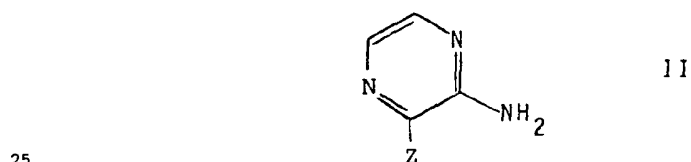
P a t e n t k r a v

5 Analogifremgangsmåte for fremstilling av terapeutisk virksomme imidazo-[1,2-a]-pyraziner med den generelle formel:



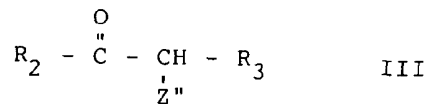
15 hvor  $R_2$  er  $C_1$ - $C_6$ -alkyl,  $R_3$  er  $C_1$ - $C_4$ -alkyl, -NO eller  $NH_2$ , og  $R_4$  er  $-O-R_8-Ar$ , hvor  $R_8$  er  $C_1$ - $C_2$ -alkylen og Ar betegner fenyl, og de i farmasøytisk henseende aksepterbare salter av forbindelsene, karakterisert ved at en forbindelse med den generelle formel

20



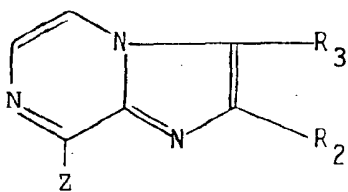
hvor Z er halogen, omsettes med en forbindelse med den generelle formel

30



35 hvor  $R_2$  og  $R_3$  har de ovenfor angitte betydninger, bortsett fra at en eventuell fri aminogruppe kan være beskyttet med

en beskyttende gruppe som deretter fjernes, og "Z" betegner en god uttredende gruppe, fortrinnsvis halogen, hvoretter den oppnådde forbindelse med den generelle formel



15 hvor  $R_2$  og  $R_3$  har de ovenfor angitte betydninger og Z er halogen, omsettes med en forbindelse med den generelle formel



V

20 hvor Z' betegner  $-R_8-Ar$ , hvor  $R_8$  og Ar har de ovenfor angitte betydninger,

25 eller, for fremstilling av forbindelser med formel I, hvor  $R_2$  er som ovenfor angitt og  $R_3$  er  $-NO$ , en forbindelse med formel I, hvor  $R_3$  er hydrogen, underkastes nitrosering i 3-stillingen,

30 og at en forbindelse erholdt i henhold til den ene eller den andre av de ovenfor beskrevne fremstillingsveier, om ønskes, overføres til et salt.

35