



C (45) *[Faint text]*

(51) Kv.Ik.⁴/Int.Cl.⁴ C 07 D 487/04
//(C 07 D 487/04, 235:00, 241:00)

SUOMI-FINLAND

(FI)

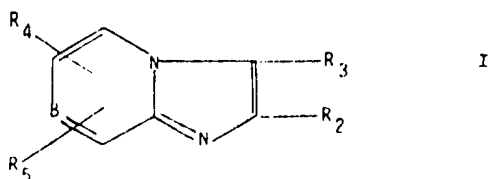
Patentti- ja rekisterihallitus
Patent- och registerstyrelsen

(21) Patentihakemus - Patentansökning	822266
(22) Hakemispäivä - Ansökningsdag	24.06.82
(23) Alkuperäisyys - Giltighetsdag	24.06.82
(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig	09.09.83
(44) Nähtävöskipsipanon ja kuul.julkaisun pvm. - Ansökan utlagd och utl.skriften publicerad	30.06.87
(86) Kv. hakemus - Int. ansökan	
(32)(33)(31) Pyydetty etuoikeus - Begärd prioritet	08.03.82
USA(US) 356052	Toteennäytetty - Styrkt

- (71) Schering Corporation, 2000 Galloping Hill Road, Kenilworth, New Jersey, USA(US)
- (72) James Arthur Bristol, Ann Arbor, Michigan, Chester Puchalski, Dover, New Jersey, Raymond George Lovey, West Caldwell, New Jersey, USA(US)
- (74) Leitzinger Oy
- (54) Menetelmä valmistaa farmakologisesti arvokkaita imidatso/1,2-a/pyratsiineja - Förfarande för framställning av farmakologiskt värdefulla imidazo/1,2-a/pyraziner

(57) Tiivistelmä

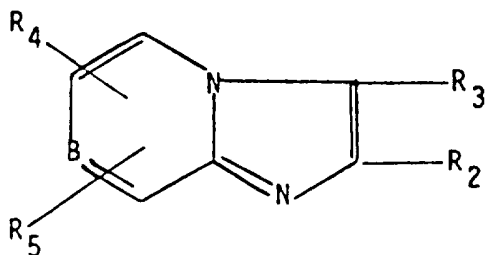
Keksinnön kohteena on menetelmä valmistaa imidatso/1,2-a/pyridiinejä ja -pyratsiineja, joilla on yleiskaava I



jossa kun B on CH, niin R₂ on vety, alkyyli tai hydroksi-alkyyli; R₅ on vety, halogeeni tai alkyyli; ja joko R₃ on vety, alkyyli, -CH₂CN, hydroksialkyyli, -NO, -CH₂NC tai -N(R₆)R₇; R₄ on substituoitu aryyli tai -O-CH₂-CH=CH₂; ja kun B on N, niin R₅ tarkoittaa samaa kuin edellä, R₂ ja R₃ on toisistaan riippumatta vety, hydroksialkyyli, CH₂CN, -NO tai -NR₆R₇ ja R₄ on substituoitu aryyli ja R₆ ja R₇ on toisistaan riippumatta vety tai alkyyli. Keksintö käsittää myös näiden yhdisteiden 2,3-dihydro-, 5,6,7,8-tetrahydro-, 2,3,5,6,7,8-heksahydro-analogien ja suolojen valmistuksen. Yhdisteet ovat antisekretorisia ja sytosuojaavia aineita ja ne ovat erityisen hyödyllisiä hoidettaessa haavaumatauteja.

(57) Sammandrag

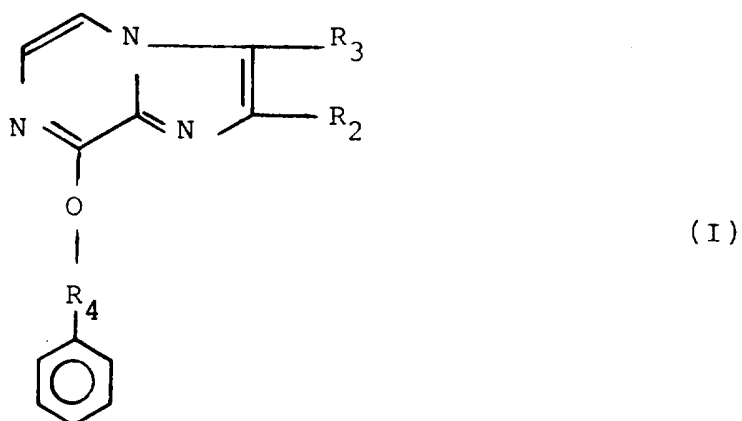
Uppfinningen avser ett förfarande för framställning av imidazo/1,2-a/pyridiner och -pyraziner med den allmänna formeln I, där då B är CH, är R_2 väte, alkyl eller hydroxyalkyl; R_5 är väte, halogen eller alkyl; och R_3 är väte, alkyl, $-CH_2CN$, hydroxyalkyl, $-NO$, $-CH_2NC$, $-N(R_6)R_7$, R_4 är substituerad aryl eller $-O-CH_2-CH=CH_2$; och då B är N, avser R_5 samma som ovan R_2 och R_3 är oberoende av varandra väte, alkyl, hydroxyalkyl, $-CH_2CN$, $-NO$ eller $-NR_6R_7$ och R_4 är substituerad alkyl och R_6 och R_7 är oberoende av varandra väte eller alkyl. Uppfinningen avser även framställning av dessa föreningars 2,3-dihydro-5,6,7,8-tetrahydro-, 2,3,5,6,7,8-hexahydroanaloger och salter. Föreningarna är antisekretoriska och cytoskyddande ämnen och de är speciellt nyttiga vid behandling av sårjukdomar.



(I)

Menetelmä valmistaa farmakologisesti arvokkaita imidatso-
[1,2-a]pyratsiineja - Förfarande för framställning av
farmakologiskt värdefulla imidazo[1,2-a]pyraziner

Tämän keksinnön kohteena on menetelmä valmistaa farmakologi-
sesti arvokkaita imidatso[1,2-a]pyratsiineja, joiden kaava
(I) on

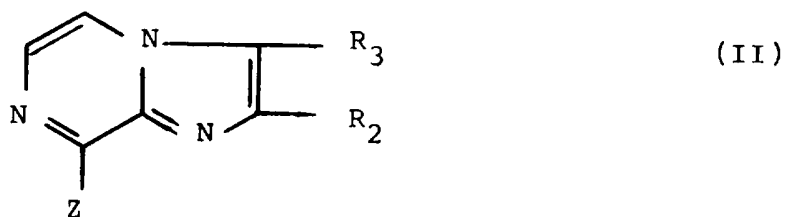


jossa

R₂ on alempi C₁-C₆ alkyyli ja R₃ on vety, hydroksi alempi
C₁-C₆ alkyyli, -NO, amino- tai alempi C₁-C₆ alkyyliamino;
R₄ on alempi C₁-C₆ alkyleeniryhmä
ja tällaisten yhdisteiden farmaseuttisesti hyväksyttäviä
happoadditiosuoloja.

Tämän keksinnön mukaiset yhdisteet voidaan saada menetelmillä,
jotka yleisesti tunnetaan rakenteeltaan samankaltaisten yhdis-
teiden valmistuksessa, esimerkiksi

a) yleiskaavan II mukainen yhdiste



saatetaan reagoimaan yleiskaavan III mukaisen yhdisteen kanssa

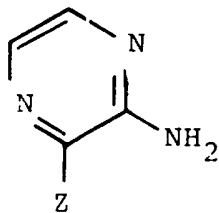


jolloin näissä kaavoissa R_2 , R_3 ja R_4 tarkoittavat samaa kuin edellä, ja toinen ryhmistä Z ja Z^1 on halogeeni ja toinen on OH tai NH_2 .

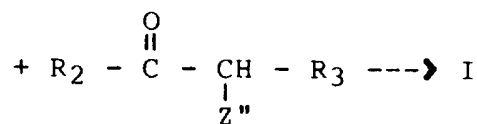
Reaktiokomponentteja kuumennetaan yhdessä vakio-olosuhteissa, jotka tunnetaan samanlaisten yhdisteiden valmistuksessa, esimerkiksi inertissä liuottimessa emäksen läsnäollessa. Kun Z on halogeeni, käytetään parhaiten kuparikatalyyttiä.

Kun Z on OH tai NH_2 , reaktio voidaan suorittaa käyttämällä tällaista kuparikatalyyttiä tai ilman sitä.

Kaavan II mukainen lähtöyhdiste voidaan saada saattamalla kaavan IV mukainen yhdiste reagoimaan kaavan V mukaisen yhdisteen kanssa,



IV



V

jossa Z'' on poistuva ryhmä, parhaiten reaktiivinen epäorgaaninen tai orgaaninen esteriryhmä, kuten halogeeni, tosyyli, mesyyli jne.

b) Kaavan I mukaisten yhdisteiden, joissa R_2 ja R_4 tarkoittavat samaa kuin edellä, ja R_3 on $-\text{NO}$, valmistamiseksi

nitrosoidaan 3-asemassa kaavan I mukainen yhdiste, jossa R_3 on vety. Reaktio suoritetaan vakio-olosuhteissa, esimerkiksi saattamalla reagoimaan nitriitin (natriumnitriitti) kanssa suolahapon läsnäollessa.

c) Kaavan I mukaisten yhdisteiden, joissa R_3 on $-NH_2$ ja R_2 ja R_4 tarkoittavat samaa kuin edellä, valmistamiseksi pelkistetään kaavan I mukainen yhdiste, jossa R_3 on $-NO$ tai NO_2 . Pelkistäminen suoritetaan vakiomenetelmällä, esimerkiksi sinkkijauheella etikkahapossa.

Keksinnön mukainen menetelmä voidaan edullisesti toteuttaa niin, että menetelmävaihtoehdossa:

a) Z on halogeeni,

b) nitrosointi suoritetaan nitriitin avulla.

c) pelkistäminen suoritetaan sinkkijauheen avulla etikkahapossa.

Erityisen suositeltavaa on sellainen, jolla valmistettu yhdiste on kaavan I mukainen, jossa
 R_2 on metyyli,
 R_3 on alempi C_1-C_6 alkyyli, $-NH_2$ tai vety ja
 R_4 on $-CH_2-$.

Julkaisun Journal of Heterocyclic Chemistry 12 (1975) 15 s. 861 - 3, artikkeli kuvaa imidatso[1,2-a]pyratsiineja, joiden rakenne poikkeaa kaavan I mukaisten yhdisteiden rakenteesta. Lisäksi julkaisussa ei mainita mitään yhdisteiden terapeuttisesta käytöstä.

DE 28 20 938 A kuvaa imidatso[1,2-a]pyratsiineja monen muun

yhdisteryhmän joukossa, mutta kuvatut pyratsiinit eivät rakenteeltaan vastaa kaavan I mukaisia yhdisteitä.

EP 0 013 924 kuvaa piperatsinyyli substituoituja imidatso-[1,2-a]pyratsiineja, jotka eivät ole kaavan I mukaisia. Julkaisussa mainitaan useita erilaisia terapeuttisia käyttöjä, ei kuitenkaan haavaumien hoitoa.

US-3,973,017 kuvaa yhdisteitä, jotka eivät ole imidatsopyratsiineja, koska 6-jäseninen rengas on tyydyttymätön.

Parhaita tämän keksinnön mukaan valmistettuja imidatso[1,2-a]-pyratsiiniyhdisteitä ovat:

8-bentsyylioksi-2,3-dimetyyli-imidatso[1,2-a]pyratsiini;

3-amino-8-bentsyylioksi-2-metyyli-imidatso[1,2-a]pyratsiini;
ja

8-bentsyylioksi-3-etyyliamino-2-metyyli-imidatso[1,2-a]pyratsiini

Tämän keksinnön mukainen nimitys "farmaseuttisesti hyväksyttävät suolat" sisältää suolat, joissa hapan vety muodostaa happoadditiosuolan amiinin kanssa. (Esimerkiksi 3-amino-8-bentsyylioksi-2-metyyli-imidatso[1,2-a]pyridiinin fosfaattisuola).

Farmaseuttisesti hyväksyttäviä happoadditiosuoloja varten ovat sopivia happoja suolahappo, rikkihappo, fosforihappo, typpi-happo, etikkahappo, propionihappo, maleiinihappo, askorbiinihappo, sitruunahappo ja vastaavat.

Happoadditiosuolat valmistetaan alalla yleisesti tunnettujen

menetelmien avulla.

Tämän keksinnön mukaiset yhdisteet ovat hyödyllisiä hoidettaessa peptisiä haavaumia. Näillä yhdisteillä on ominaisuuksia, joiden avulla ne voivat lievittää peptisen haavaumataudin oireita (mukaanlukien stressihaavauma) ja edistää gastristen ja/tai duodenaalisten haavaumien parantumista. Kaavan I mukaisten yhdisteiden haavaumien vastainen aktiivisuus on osoitettu kokeilla, joissa niiden mahan erityksen vastaista aktiivisuutta on mitattu rotilla ja koirilla, ja testeissä, joilla niiden sytosuojaavaa vaikutusta (jota alalla kutsutaan joskus myös mukosuojaavaksi vaikutukseksi) on mitattu rotilla. Yhdisteet ovat hyödyllisiä konjugtiivisina terapeuttisina aineina annettaessa yhdessä sellaisten tulehdustenvastaisen/analgeettisten aineiden, kuten aspiriinin, indometasiinin, fenyylibutatsonien, ibuprofeenin, naprokseenin, tolmetiinin kanssa ja muiden aineiden kanssa, joilla on epäsuotuisana sivuvaikutuksena se, että ne edistävät maha-suolitieheen vaurioitumista.

Jotta tämän keksinnön mukaisten yhdisteiden ominaisuuksia sovelletussa käytössä voitaisiin arvioida, ne testataan biologisilla vakiomenetelmillä testeissä, joissa yhdisteet arvioidaan sekä absoluuttiselta pohjalta että vertaamalla sellaisiin tunnettuihin yhdisteisiin, joilla on hyödyllisiä ominaisuuksia peptisen haavaumataudin, duodenaalisen haavaumataudin ja lääkkeiden indusoiman mahahaavauman hoidossa ja/tai estossa. Tällaisiin testeihin sisältyvät testit koirilla, jotka on varustettu aseptisissä kirurgisissa olosuhteissa joko Heidenhain'in mahapusseilla tai yksinkertaisilla mahafistuloilla niin, että mahaeritteet voidaan ottaa talteen. Testattavat yhdisteet annetaan sopivissa ja tarkkaan määritellyissä ja yleisesti tunnetuissa väliteaineissa, jotka sopivat

joko intravenöösiin tai oraaliin antamiseen. Mahaerityksen kiihottamiseen käytettyihin agonisteihin kuuluvat esimerkiksi sellaiset yhdisteet kuin histamiini ja pentagastreeni. Syöttö tapahtuu koirille, jotka on varustettu Heidenhain'in pusseilla. Käytetään myös insuliini-hypoglykemiaa (histamiinin ja pentagatriinin lisäksi) koirilla, jotka on varustettu mahafistuloilla.

Mahanerityksen tutkimiseen käytetään Caesarean-peräisiä Sprague-Dawley-urosrottia, joilta mahaportti on ligatoitu. Haavaumanvastaisissa tutkimuksissa tutkitaan aspiriinilla indusoitua haavaumaa.

Näissä ja muissa testeissä sekä verrattaessa tunnettuihin haavaumanvastaisiin aineisiin havaitaan tämän keksinnön mukaisten yhdisteiden olevan tehokkaita hoidettaessa oraalisesti tässä yhteydessä mainittuja haavaumatauteja annoksilla noin 0,5 - 50 mg painokiloa ja päivää kohti, parhaiten annettuna kolmena - neljänä jaettuna annoksena päivässä. Niissä tapauksissa, joissa halutaan tämän keksinnön mukaiset yhdisteet antaa parenteraalista tietä (esimerkiksi intravenöösisti, yhdisteitä annetaan annosalueella noin 0,01 - 10 mg/kg yhtenä tai useana päiväannoksena. Hoitava lääkäri luonnollisesti annostelee määrää riippuen sellaisista tekijöistä kuin tautitilan aste ja vaikeus ja hoidettavan potilaan ikä ja yleistila. Parhaana pidettyjen tämän keksinnön mukaisten yhdisteiden suositeltu annosalue on oraalisella annostuksella 75 - 1600 mg/päivä kolmena - neljänä erillisenä annoksena, millä helpotetaan peptisen haavaumataudin oireita ja edistetään gastristen ja/tai duodenaalisten haavaumien parantumista.

Kun yhdisteitä käytetään peptisen haavaumataudin, gastristen ja duodenaalisten haavaumien hoitoon ja lääkkeiden indusoiman

mahahaavauman estämiseen ja hoitoon, niitä annetaan yksikköannosmuodossa, kuten tabletteina, kapseleina, pillereinä, jauheina, rakeina, steriileinä parenteraalisina liuoksina tai suspensioina, lääkepuikkoina ja vastaavina. Nämä valmisteet tehdään alalla hyvin tunnettujen vakiomenetelmien mukaisesti.

Farmakologiset ominaisuudet

Seuraavien keksinnön mukaan valmistettujen yhdisteiden farmakologisia ominaisuuksia kokeiltiin:

Yhdisteen n:o	Otsikkoyhdisteen nimi
1	3-amino-2-metyyli-8-fenyylimetoksi-imidatso- [1,2-a]pyratsiini
2	3-(N-etyyliamino)-2-metyyli-8-fenyylimetoksi-imidatso[1,2-a]pyratsiini
3	2,3-dimetyyli-8-bentsyylioksi-imidatso- [1,2-a]pyratsiini

Yllä lueteltujen yhdisteiden haavaumia parantava vaikutus kokeiltiin selvittämällä yhdisteiden eritystä hillitsevä ja soluja suojaava vaikutus rotissa.

I. Eritystä hillitsevä vaikutus

Koe-eläiminä käytettiin Charles River koirasrottia (150 - 200 g) joiden vatsaeritystä tutkittiin. Koe-eläinten annettiin paastota 24 tuntia, jonka jälkeen ne nukutettiin lyhytvaikutteisella barbituraatti nukutusaineella (Brevital). Nukutuksen aikana vatsa avattiin ja mahaportti suljettiin siteellä.

Tämän jälkeen vatsa suljettiin ja koeyhdistettä annettiin liuotettuna 2,5 %:een Tween 80 liuokseen. Yhdistettä annettiin intraperitoneaalisesti 40 mg/kg tilavuudessa 0,5 ml/200 g kehopainoa. Neljä tuntia koeyhdisteen antamisen jälkeen koe-eläimet tapettiin ja vatsa poistettiin. Vatsan sisältö otettiin talteen ja tilavuus mitattiin sekä pH määriteltiin titraamalla NaOH-liuoksella (0,1 N). Happosaanto (AO) laskettiin kertomalla kokeen aikana saatu vatsasisällön tilavuus litroina happopitoisuuden (milliekvivalenttia per litra) kanssa, jolloin AO-arvot saatiin milliekvivalentteina/4 h. Jokaisessa kokeessa käytettiin kuutta rottaa sekä kahdeksaa vertailurottia. Prosentuaalinen inhibointi laskettiin seuraavan kaavan mukaan: $100 - [100 \times (\text{keskim.koe AO/vertailu AO})]$.

Kokeissa saatiin seuraavassa taulukossa I annetut tulokset.

Taulukko I

Vatsaeritteen inhibointi	
<u>Yhdiste</u>	<u>Inhibointi %:ssa</u>
1	79
2	48
3	81

Tulokset osoittavat, että kokeissa käytetyt yhdisteet inhiboivat vatsanesteiden eritystä.

Yhdistettä pidetään aktiivisena jos sen prosentuaalinen inhibointi on suurempi kuin 30 %.

II. Solua suojaava vaikutus

Koe-eläiminä käytettyjen rottien annettiin paastota eikä niille annettu vettä 20 tuntiin ennen koetta. Jokaiselle koe-eläimelle

annettiin suun kautta koeyhdistettä 0,4 %:ssa selluloosa-suolaliuoksessa ja 30 minuuttia tämän jälkeen annettiin vielä 1 ml absoluuttista etanolia suun kautta. Tunti tämän jälkeen rotat tapettiin ja vatsa avattiin isokaarta pitkin, jolloin jokaisen etanolin aiheuttaman lineaarisen vuotavan haavauman pituus mitattiin ja yhteistulos laskettiin jokaisen rotan kohdalla. Jokaisen koeryhmän kohdalla laskettiin keskimääräinen haavaumapituus ja samalla laskettiin se koeyhdisteen annos, joka vähensi 50 %:lla etanolin aiheuttamia haavaumia, joka annos ED₅₀ on annettu alla olevassa taulukossa II.

Taulukko II

Solua suojaava vaikutus	
<u>Yhdiste</u>	<u>ED₅₀ (mg/kg)</u>
1	9
2	6
3	15

Tulokset osoittavat, että yhdisteillä on soluja suojaava vaikutus. Yhdistettä pidetään aktiivisena jos yhdisteen ED₅₀ arvo on pienempi kuin 50 mg/kg.

Yhteenveto

Edellä esitetyt koetulokset osoittavat, että yhdisteet 1, 2 ja 3 ovat aktiivisia mahanesteiden eritystä inhiboivassa kokeessa sekä etanoli-haavaumakokeessa, jolla mitataan solua suojaavaa vaikutusta. Nämä koetulokset tarkoittavat myöskin sitä, että kyseisillä yhdisteillä on haavaumien muodostusta estävä vaikutus eivätkä siis ole haavaumia aiheuttavia aineita.

Esimerkki 18-bentsyylioksi-2,3-dimetyyli-imidatso[1,2-a]pyratsiiniA. 8-bromi- ja 8-kloori-2,3-dimetyyli-imidatso[1,2-a]-
pyratsiinin seos

Sekoitettua seosta, joka sisälsi 6,38 g l-amino-3-kloori-pyratsiinia, 7,44 g 3-bromi-2-butanonia ja 2,5 ml vedetöntä metanolia ja jota pidettiin 100-asteisessa hauteessa, kuumentettiin 18 tuntia. Seos jäädytettiin huoneen lämpötilaan ja jaettiin vesipitoisen natriumbikarbonaatin ja metyleenikloridin kesken. Kerrokset erotettiin ja vesifaasi uutettiin metyleenikloridilla. Orgaaniset uutteen yhdistettiin ja kuivattiin vedettömällä natriumsulfaatilla. Liuotin poistettiin alipaineessa ja jäännös kromatografoitiin silikageelillä. 8-kloori- ja 8-bromi-2,3-dimetyyli-imidatso[1,2-a]pyratsiinin seos, sp. 169,5 - 172°C, eristettiin kiteyttämällä jäännös uudelleen etyyliasetaatista.

B.

Liuos, joka sisälsi 3,13 g bentsyylialkoholin 10 ml:ssa kuivaa dimetyyliformamidia (DMF), lisättiin sekoitettuun suspensioon, joka sisälsi 1,39 g 50 % natriumhydridi-mineraaliöljyä 20 ml:ssa kuivaa dimetyyliformamidia, ja sekoitettiin 2 tuntia huoneen lämpötilassa. Lisättiin jäädytetty (noin 15°C) liuos, joka sisälsi 4,79 g vaiheen A tuotetta 50 ml:ssa kuivaa dimetyyliformamidia, ja reaktioseosta sekoitettiin 16 tuntia huoneen lämpötilassa. Reaktioseos väkevöitiin pyöröhaihduttimessa alipaineessa (55°C/0,2 torria) ja jäännös jaettiin veden ja metyleenikloridin kesken.

Orgaaninen kerros ja vesikerros erotettiin ja vesifaasi uutettiin metyleenikloridilla. Yhdistetyt uutteen pestiin

vedellä ja suolaliuoksella, kuivattiin magnesiumsulfaatilla ja liuotin poistettiin alipaineessa. Jäännös hierrettiin kylmän isopropyylieetterin kanssa. Kiinteä aine eristettiin suodattamalla ja kiteytettiin uudelleen metanoli-isopropyylieetteristä, jolloin saatiin 8-bentsyylioksi-2,3-dimetyyliimidatso[1,2-a]pyratsiinia, määrittäminen spektroskooppisen ja polttoanalyysin avulla, sp. 104,5 - 109,5°C.

Esimerkki 2

8-bentsyylioksi-2-metyyli-imidatso[1,2-a]pyratsiini

A. 8-kloori-2-metyyli-imidatso[1,2-a]pyratsiini

Seosta, joka sisälsi 0,53 g 2-amino-3-klooripyratsiinia ja 0,84 g 90-prosenttista klooriasetonia, kuumennettiin 3 tuntia 100°C:ssa. Sen jälkeen lisättiin 0,41 g trietyyliamiinia ja kuumentamista jatkettiin vielä 17 tuntia. Reaktioseokseen, jota sekoitettiin voimakkaasti, lisättiin metyleenikloridia ja vesipitoista natriumbikarbonaattia. Orgaaninen kerros ja vesikerros erotettiin ja vesifaasi uutettiin metyleenikloridilla. Orgaaniset uutteen yhdistettiin, pestiin vedellä ja kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla. Liuotin poistettiin alipaineessa ja jäljelle jääneen tervan kanssa sekoitettiin 1:1 heksaanieetteriä. Liukenematon aines poistettiin ja liuotin haihdutettiin alipaineessa, jolloin saatiin 8-kloori-2-metyyli-imidatso[1,2-a]pyratsiinia, sp. 127,5 - 130°C.

B.

Liuos, joka sisälsi 1,84 g bentsyylialkoholia 10 mg:ssa kuivaa dimetyyliformamidia, lisättiin sekoitettuun suspensioon, joka sisälsi 0,86 g 50-prosenttista natriumhydridi-mineraaliöljyä 5 ml:ssa kuivaa dimetyyliformamidia, ja seoksia sekoitettiin 30 minuuttia huoneen lämpötilassa.

Seokseen lisättiin jäädytetty (noin 10 - 15°C) liuos, joka sisälsi 2,60 g 8-kloori-2-metyyli-imidatso[1,2-a]pyratsiinia 15 ml:ssa kuivaa dimetyyliformamidia, ja reaktioseosta sekoitettiin 16 tuntia huoneen lämpötilassa. Reaktioseos väkevöitiin alipaineessa ja jäännös hierrettiin eetterin kanssa ja suodatettiin, jolloin saatiin 8-bentsyylioksi-2-metyyli-imidatso[1,2-a]pyratsiinia, joka tunnistettiin spektroskooppisen analyysin ja polttoanalyysin avulla, sp. 99,5 - 101,5°C.

Esimerkki 3

8-bentsyylioksi-2-metyyli-3-nitroso-imidatso[1,2-a]pyratsiini

Liuosta, joka sisälsi 14,2 g 2-metyyli-8-fenyyliimetoxyimdatso[1,2-a]pyratsiinia. 129,3 g n-butyylinitriittiä ja 142 ml p-dioksaania, kuumennettiin refluksoiden 0,5 tuntia ja liuos erotettiin dekantoimalla pienestä määrästä kumia. Supernatanttiliuosta sekoitettiin tyhjiössä (40°C/0,1 mm) ja jäännös tislattiin aseotrooppisesti sykloheksaanin kanssa, jolloin saatiin 8-bentsyylioksi-2-metyyli-3-nitrosoimidatso[1,2-a]pyratsiinia pehmeänä, vihreänä kiinteänä aineena, joka tunnistettiin pmr- ja ms-analyysien avulla.

Esimerkki 4

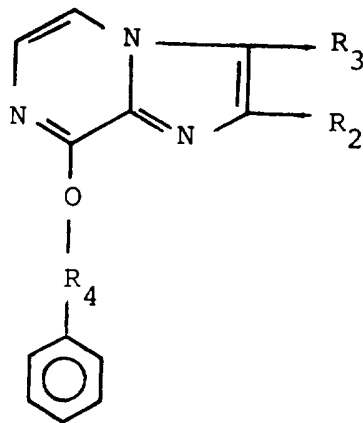
3-amino-8-bentsyylioksi-2-metyyli-imidatso[1,2-a]pyratsiini

8-bentsyylioksi-2-metyyli-3-nitroso-imidatso[1,2-a]pyratsiini (18,3 g) liuotettiin 280 ml:aan etikkahappoa ja laimennettiin käyttämällä 140 ml vettä ja liuos jäädytettiin 18°C:een. Tämän jälkeen lisättiin lisää etikkahappoa (100 ml). Sinkki-jauhetta (19,2 g) lisättiin annoksittain 10 minuutin aikana 18 - 30°C:ssa ja sen jälkeen sekoitettiin 2 tuntia huoneen lämpötilassa.

Reaktioseos väkevöitiin tyhjiössä 45°C:ssa ja jäännös liuotettiin 700 ml:aan dikloorimetaanin ja veden (5/2, tilavuus/tilavuus) seosta ja tehtiin emäksiseksi 100 ml:lla 2,5M natriumhydroksidia. Saatu suspensio suodatettiin seliittikerroksen läpi, suodoskakku pestiin dikloorimetaanilla ja yhdistetystä suodoksesta ja pesuliuoksesta erotettiin kerrokset. Vesikerros uutettiin dikloorimetaanilla (3 x 100 ml) ja uutteen yhdistettiin ja kuivattiin vedettömällä natriumsulfaatilla. Liuotin poistettiin tyhjiössä, jolloin jäljelle jäi ruskeaa kiinteätä ainetta. Kun jäännös Flash-kromatografoitiin silikageelillä käyttämällä etyyliasettaattia, saatiin 3-amino-8-bentsyylioksi-2-metyyliimidatso[1,2-a]pyratsiinia, sp. 126,5 - 133°C. Kiteyttämällä uudelleen etyyliasetaatista saatiin analyyttinen näyte, sp. 134,5 - 136°C. Käsittelemällä vapaa emäs eetteripitoisella kloorivedyllä saatiin 3-amino-8-bentsyylioksi-2-metyyliimidatso[1,2-a]pyratsiini-hydrokloridia, sp. 119,5 - 120,5°C (haj.).

Patenttivaatimukset

1. Menetelmä valmistaa farmakologisesti arvokkaita imidatso-[1,2-a]pyratsiineja, joiden kaava (I) on

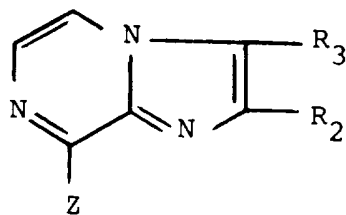


(I)

jossa

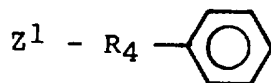
R₂ on alempi C₁-C₆ alkyyli ja R₃ on vety, hydroksi alempi C₁-C₆ alkyyli, -NO, amino- tai alempi C₁-C₆ alkyyliamino; R₄ on alempi C₁-C₆ alkyleeniryhmä ja tällaisten yhdisteiden farmaseuttisesti hyväksyttäviä happoadditiosuoloja, t u n n e t t u siitä, että

a) yleiskaavan II mukainen yhdiste



(II)

saatetaan reagoimaan yleiskaavan III mukaisen yhdisteen kanssa



(III)

jolloin näissä kaavoissa R₂, R₃ ja R₄ tarkoittavat samaa kuin edellä, ja toinen ryhmistä Z ja Z¹ on halogeeni ja toinen on

OH tai NH_2 ,

b) kaavan I mukaisten yhdisteiden, joissa R_2 ja R_4 tarkoittavat samaa kuin edellä, ja R_3 on $-\text{NO}$, valmistamiseksi nitrosoidaan 3-asemassa kaavan I mukainen yhdiste, jossa R_3 on vety, tai

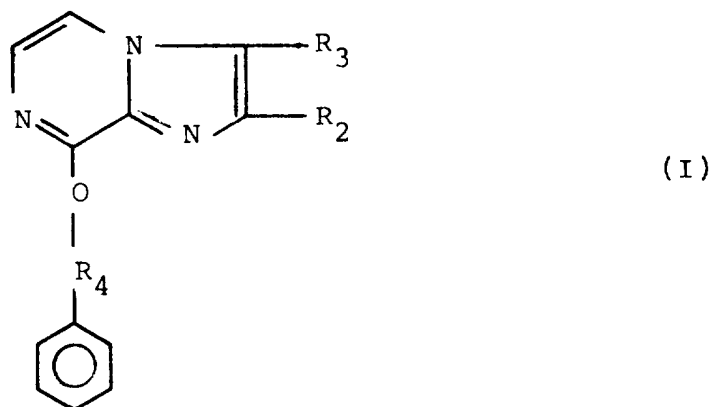
c) kaavan I mukaisten yhdisteiden, joissa R_3 on $-\text{NH}_2$ ja R_2 ja R_4 tarkoittavat samaa kuin edellä, valmistamiseksi pelkistetään kaavan I mukainen yhdiste, jossa R_3 on $-\text{NO}$ tai NO_2 ,

ja että jollakin edellä kuvatulla menetelmällä saatu yhdiste muunnetaan haluttaessa farmaseuttisesti hyväksyttäväksi happoadditiosuolaksi.

2. Patenttivaatimuksen 3 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että valmistettu yhdiste on 8-bentsyylioksi-2,3-dimetyyli-imidatso[1,2-a]pyratsiini tai 8-bentsyylioksi-3-amino-2-metyyli-imidatso[1,2-a]pyratsiini.

Patentkrav

1. Förfarande för framställning av farmakologiskt värdefulla imidazo-(1,2-a)pyraziner med formeln (I)



där

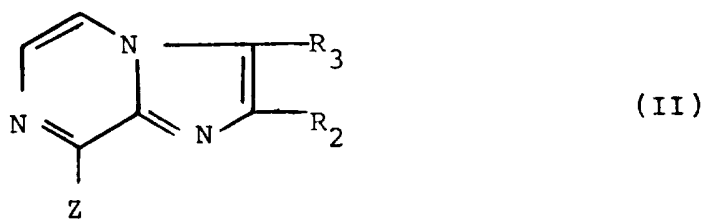
R₂ är lägre C₁-C₆ alkyl och R₃ är väte, hydroxi lägre C₁-C₆ alkyl, -NO, amino- eller lägre C₁-C₆ alkylamino;

R₄ är en lägre C₁-C₆ alkylengrupp

och dylika föreningarnas farmaceutiskt godtagbara syra-additionsalter,

k ä n n e t e c k n a t därav, att

a) en förening med den allmänna formeln II



bringas att reagera med en förening med den allmänna formeln III



varvid i dessa formler R_2 , R_3 och R_4 avser det samma som ovan, och den ena av grupperna Z och Z^1 är halogen och den andra är OH eller NH_2 ,

b) för framställning av föreningar med formeln I, där R_2 och R_4 avser samma som ovan, och R_3 är $-NO$, nitroseras i 3-ställning en förening med formeln I, där R_3 är väte, eller

c) för framställning av föreningar med formeln I, där R_3 är $-NH_2$ och R_2 och R_4 avser samma som ovan, reduceras en förening med formeln I, där R_3 är $-NO$ eller NO_2 ,

och att en förening, som erhållits med något av ovan beskrivna förfaranden eventuellt överföres till sitt farmaceutiskt godtagbara syraadditionsalt.

2. Förfarande enligt patentkravet 3, k ä n n e t e c k n a t därav, att den framställda föreningen är 8-bensyloxi-2,3-dimetylimidazo(1,2-a)pyrazin eller 8-bensyloxi-2-amino-2-metylimidazo(1,2-a)pyrazin.

Viitejulkaisuja-Anförda publikationer

Julkisia suomalaisia patenttihakemuksia:-Offentliga finska patentansökningar: 810147.

Hakemusjulkaisuja:-Ansökningspublikationer: Saksan liittotasavalta-Föbundsrepubliken Tyskland(DE) 2 820 938 (C 07 D 487/04).

Patenttijulkaisuja:-Patentskrifter: USA(US) 3 973 017 (C 07 D 279/16). EP 33094 (C 07 D 471/04), 12914 (C 07 D 487/04).

Muita julkaisuja:-Andra publikationer: Journal of heterocyclic chemistry 12 (1975):5 p. 861-3.