



[B] (11) **KUULUTUSJULKAISU** 59802
UTLÄGGNINGSSKRIFT

C (45) Patenttiyhtiö Oy 10 10 1971
 3Patent meddelat
 (51) Kv.lk./Int.Cl. C 07 D 409/02 // C 07 D 233/50

SUOMI—FINLAND
(FI)

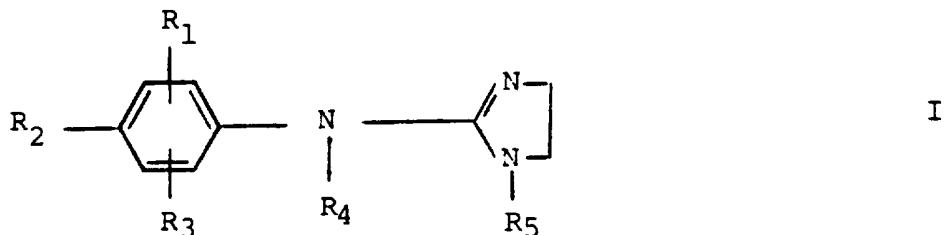
Patentti- ja rekisterihallitus
 Patent- och registerstyrelsen

(21) Patentihakemus — Patentansökning	495/74
(22) Hakemispäivä — Ansökningsdag	20.02.74
(23) Aikupäivä — Giltighetsdag	20.02.74
(41) Tullut julkiseksi — Blivit offentlig	24.08.74
(44) Nähtäväksiapanon ja kuul.julkaisun pvm. — Ansökan utlagd och utl.skriften publicerad	30.06.81
(32)(33)(31) Pyydetty etuoikeus — Begärd prioritet	23.02.73

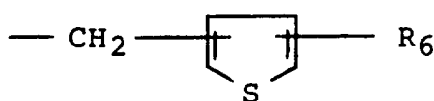
Saksan Liittotasavalta-Föbundsrepubliken
 Tyskland(DE) P 2308883.7

- (71) C.H. Boehringer Sohn, D-6507 Ingelheim am Rhein, Saksan Liittotasavalta-Föbundsrepubliken Tyskland(DE)
- (72) Helmut Stähle, Ingelheim/Rhein, Herbert Köppe, Ingelheim/Rhein, Werner Kummer, Ingelheim/Rhein, Klaus Stockhaus, Ingelheim/Rhein, Saksan Liittotasavalta-Föbundsrepubliken Tyskland(DE)
- (74) Leitzinger Oy
- (54) Menetelmä valmistaa farmakologisesti arvokkaita uusia substituoituja 2-fenyylimino-imidatsoliineja-(2) ja niiden happoadditiosuoloja -
 Förfarande för framställning av farmakologiskt värdefulla nya substi-
 tuerade 2-fenylamino-imidazoliner-(2) och deras syraadditionsalter

Keksinnön kohteena on menetelmä valmistaa farmakologisesti arvokkaita substituoituja 2-fenyylimino-imidatsoliineja ja niiden happoadditiosuoloja, joiden yleiskaava on

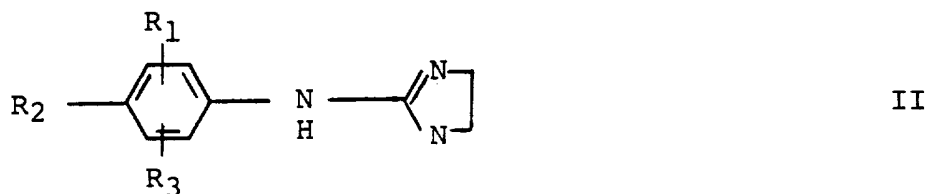


jossa R₁, R₂ ja R₃, jotka voivat olla samanlaisia tai erilaisia, ovat vetyatomi, tai fluori-, kloori- tai bromiatomi, tai metyyli-, etyyli-, metoksi- tai trifluorimetyyliryhmä, ja R₄ ja R₅, joiden on oltava erilaisia, tarkoittavat vetyatomia tai ryhmää

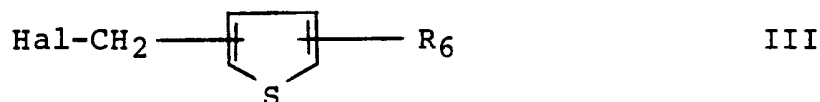


jolloin R₆ on vetyatomi tai metyyli- tai etyyli- tai etyyli- tai etyyli- tai etyyli- tai etyyli-

Kaavan I mukaisten yhdisteiden valmistaminen tapahtuu seuraavasti:
 a) 2-fenyylimino-imidatsoliini-(2), jonka yleiskaava on

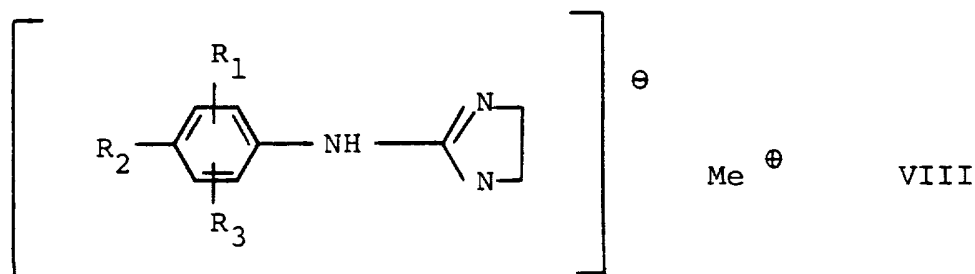


jossa R_1 , R_2 ja R_3 tarkoittavat samaa kuin edellä, saatetaan reagoimaan halogenidin kanssa, jonka yleiskaava on

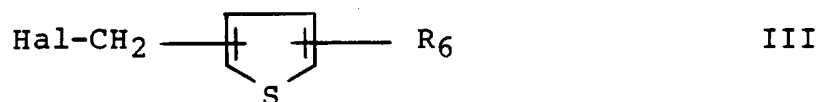


jossa Hal on kloori-, bromi- tai jodiatomi, ja R_6 tarkoittaa samaa kuin edellä; tai

b) 2-fenyyliamino-imidatsoliinin-(2) metallisuolat, joiden yleiskaava on



jossa R_1 - R_3 tarkoittavat samaa kuin edellä, ja $Me^{(+)}$ tarkoittaa metallikationia, parhaiten alkalimetallikationia, erityisen mielellään $Na^{(+)}$, saatetaan reagoimaan halogenidin kanssa, jonka yleiskaava on



jossa Hal ja R_6 tarkoittavat samaa kuin edellä.

Kun kaavan II mukaista 2-aryyliamino-imidatsoliinia-(2) alkyloidaan menetelmän a) mukaisesti, substituutio tapahtuu ainoastaan siltatyyppiin. Jos toimitaan menetelmällä b), niin saadaan ensisijassa imidatsoliinityypin substituotua imidatsoliinijohdannaisista. Sitä paitsi syntyy pienellä saannolla silta tyyppiin substituoituja isomeerisiä yhdisteitä. Substituution asemaa voidaan kulloinkin synteesin lisäksi varmistaa NMR-spektroskopian avulla (vrt. H. Stähle ja K.-H. Pook, Liebigs Ann. Chem. 751, 159 ff (1971)).

Menetelmän a) mukainen reaktio tapahtuu tarkoituksenmukaisesti kuumentamalla reaktiokomponentteja - parhaiten polaarisen tai polaarittoman orgaanisen liuottimen läsnäollessa - lämpötiloihin 50 - 150°C. Kyseiset reaktio-olosuhteet riippuvat suuresti reaktioon osaanotta-

vien komponenttien reaktiivisuudesta. Alkyloitaessa on suositeltavaa käyttää ylimäärä halogenidia ja suorittaa reaktio happoa sitovan aineen läsnäollessa.

Menetelmässä b) käytetään parhaiten polaaritonta orgaanista liuotinta, kuten esimerkiksi tetrahydrofuraania, korotetussa lämpötilassa (150°C asti). Reaktioaika on tavallisesti 1 - 2 tuntia.

Kaavan II mukaiset lähtöyhdisteet on kuvattu esimerkiksi belgialaisissa patenteissa 623 305, 687 656, 687 657 ja 705 944.

Kaavan III mukaiset lähtöyhdisteet voidaan valmistaa halogeenimetyloimalla tiofeenejä tai pelkistämällä tiofeeni-karboksyylihappo-esteri metallihydrideillä hydroksimetyyli-tiofeeniksi ja sen jälkeen vaihtamalla hydroksiryhmä halogeeniatomiin. Kloorimetyylitiofeenit voidaan muuntaa vastaaviksi bromi- tai jodimetyyli johdannaisiksi saattamalla ne reagoimaan alkalibromidien tai alkalijodidien kanssa.

Kaavan II mukaiset yhdisteet voidaan metalloida kaavan VIII mukaisiksi yhdisteiksi saattamalla reagoimaan metallihydridien tai metallialkyylien kanssa absoluuttisissa olosuhteissa.

Yleiskaavan I mukaiset 2-fenyylimino-imidatsoliinit-(2) voidaan muuntaa tavalliseen tapaan fysiologisesti sopiviksi happoadditiosuoloiksi. Suolan muodostukseen sopivia happoja ovat esimerkiksi suolahappo, bromivetyhappo, jodivetyhappo, fluorivetyhappo, rikkihappo, fosforihappo, typpihappo, etikkahappo, propionihappo, voihihappo, kapronihappo, valerianahappo, oksaalihihappo, malonihappo, meripihkahappo, maleiinihihappo, fumaarihihappo, maitohappo, viinihihappo, sitruunahappo, omenahappo, bentsoehappo, p-hydroksibentsoehappo, p-aminobentsoehappo, ftaalihihappo, kanelihappo, salisyylihappo, askorbiinihihappo, metaanisulfonihappo, 8-klooriteofylliini ja vastaavat.

Uusilla yhdisteillä ja niiden happoadditiosuoloilla on arvokkaita analgeettisia sekä verenpainetta alentavia ominaisuuksia ja niitä voidaan sen vuoksi käyttää erilaisten kiputilojen ilmenemismuotojen hoidossa, esimerkiksi migreenissä tai korkean verenpaineen terapiassa. Yleiskaavan I mukaisia yhdisteitä voidaan käyttää sekä enteraalisesti että parenteraalisesti.

Annostus on 0,1 - 80 mg, parhaiten 1 - 30 mg.

Kaavan I mukaisia yhdisteitä tai niiden happoadditiosuoloja voidaan käyttää myös yhdessä muunlaatuisten tehoaineiden kanssa. Sopivia galeenisia antomuotoja ovat esimerkiksi tabletit, kapselit, puikot, liuokset tai jauheet, tällöin niiden valmistukseen voidaan käyttää tavanomaisesti käytettyjä galeenisia apu-, kanto-, tehostus- tai voiteluaineita tai aineita, joilla saadaan aikaan kesto vaikutus.

Farmakologiset vertailukokeet

Seuraavassa taulukossa mainitut yhdisteet on vertailtu keskenään niiden analgeettisen vaikutuksen suhteen. Näiden vaikutuksen selvittämiseksi on käytetty Hot-Plate-koetta (J. Pharmacol. exp. Therap. Band 80, s. 300 (1944) ja Writhing-koetta (J. Pharmacol. exp. Therap. Band 154 s. 319 (1966)). Kokeissa saadut tulokset on esitetty seuraavassa taulukossa. Tuloksista voidaan päätellä, että keksinnön mukaan valmistetut yhdisteet ovat analgeettisesti huomattavasti tehokkaampia kuin tekniikantason mukaiset yhdisteet.

Yhdiste	Writhing-koe hiiri, s.c. mg/kg ED ₅₀	Hot Plate-koe hiiri, s.c. mg/kg ED ₁₀₀
---------	---	---

A. Tekniikan taso

(USA-patenttijulkaisu n:o 3 850 926

Chem. Abstr. 77 (1972) 126630 p)

2- [N-furfuryyli-N-(2,6-dikloorifenyli)-amino] -imidatsoliini	0,75	4
2- [N-furyyli-3-metyyli)-N-(2,6-dikloorifenyli)-amino] -imidatsoliini-(2)	1,8	7
Chem. Abstr. <u>75</u> , 14 0850 a (1971)		
2- [N-fenyli-N-(tienyyli-2-metyyli)-aminometyyli] -imidatsoliini-(2)	19,0	32,0

Yhdiste	Writhing-koe hiiri, s.c. mg/kg ED ₅₀	Hot Plate-koe hiiri, s.c. mg/kg ED ₁₀₀
<u>B. Keksinnön mukaan valmistetut</u>		
2- [N-(tienyyli-2-metyyli)-N-(2,6-dikloorifenyyli)-amino] -imidatsoliini-(2)	0,058	0,34
2- [N-(tienyyli-3-metyyli)-N-(2,6-dikloorifenyyli)-amino] -imidatsoliini-(2)	0,079	1,3
1-(tienyyli-2-metyyli)-2-(2,6-dikloorifenyyliamino)-2-imidatsoliini	0,41	3,0
1-(tienyyli-3-metyyli)-2-(2,6-dikloorifenyyliamino)-2-imidatsoliini	0,37	2,5

Seuraavat esimerkit selventävät keksintöä.

A. Valmistusesimerkki

Esimerkki 1

2-**[N-(tienyyli)-(2)-metyyli)-N-(2,6-dikloorifenyyli)-amino]**-2-imidatsoliini

6,9 g (0,03 moolia) 2-(2,6-dikloorifenyyliamino)-2-imidatsoliinia, 4,4 g (= 110 %) 2-kloorimetyylitiofeeniä ja 7 ml trietyyliamiinia kuumennetaan refluksoiden 60 ml:ssa absoluuttista tolueenia 3 tuntia samalla sekoittaen. Jäähdyttämisen jälkeen erotetaan saostunut aine imulla ja liuotetaan laimeaan suolahappoon. Suolahappoliuos uutetaan useaan kertaan eetterillä (eetteriuutteet heitetään pois). säädetään eri pH-arvoihin laimealla natriumhydroksidilla ja uutetaan eetterillä fraktioivasti. Eetterijakeet, joiden ohutlevyt ovat yhtenäisiä, yhdistetään, kuivataan driedriitillä ja haihdutetaan tyhjiössä kuiviin. Jäännös on uusi imidatsoliinijohdannainen, saanto 2,3 g eli 27,6 % teoreettisesta.

Sp. 111-114°C.

Yhdiste liukenee orgaanisiin liuottimiin, mutta ei veteen.

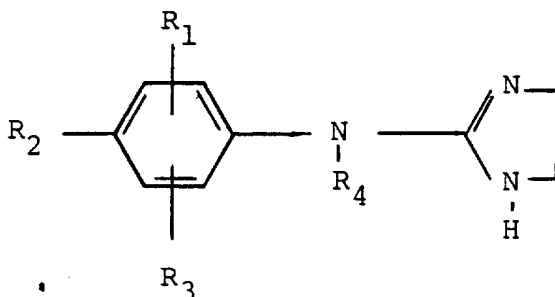
Esimerkki 2










1-**[**tienyyli-(3)-metyyli**]**-2-(2,6-dikloorifenyylimino)-2-imidatsoliini-hydrobromidi


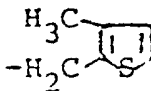
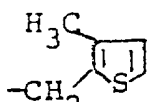

Liuokseen, joka sisältää 6,9 g (0,03 moolia) 2-(2,6-dikloorifenyylimino)-2-imidatsoliinia 50 ml:ssa absoluuttista tetrahydrofuraania, lisätään 1,3 g (0,03 moolia) noin 55-prosenttista natriumhydrididis-persiota 10 - 20°C:ssa. Sekoitetaan huoneen lämpötilassa 2 tuntia ja tiputetaan samalla sekoittaen samassa lämpötilassa seos, joka sisältää 5,8 g (110 %) 3-bromimetyyllitiofeeniä ja 10 ml absoluuttista tetrahydrofuraania. Annetaan reagoida jonkin aikaa huoneen lämpötilassa ja sen jälkeen reaktioseosta refluksoidaan 3 tuntia. Tämän jälkeen haihdutetaan reaktioseos tyhjiössä ja jäännökseen lisätään laimeaa bromivetyhappoa. Tapahtuu kiteytymistä. Yhdiste erotetaan imulla, pestään vedellä ja kuivataan. Sen jälkeen, kun on kiteytetty uudelleen absoluuttisesta metanolista, saadaan 6,0 g uutta imidatsoliiniumbromidia eli 49,1 % teoreettisesta.

Sp. 272-275°C. Yhdiste on ohutlevykromatograafisesti pudas. Se ei liukene veteen; liukenee kohtalaisesti etanoliin ja helposti dimetyylisulfoksiidiin.

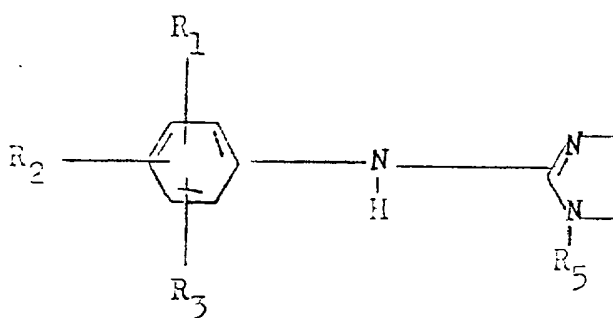
Esimerkin 1 mukaisesti valmistettiin seuraavat yhdisteet, joiden kaava on



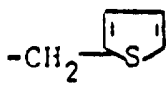
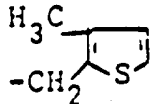
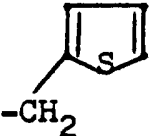
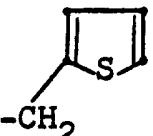
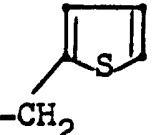
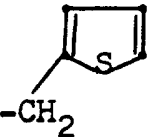
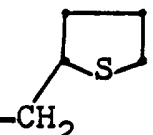
Esimer- ki n:o	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	Sp. (°C)	Saanto (% teoreet- tisesta)
3	2-Cl	6-CH ₃	H	-CH ₂ - 	88-90°	29,4
4	2-Cl	4-CH ₃	H	-CH ₂ - 	106-108°	30,0
5	2-CH ₃	5-F	H	-CH ₂ - 	88-91°	29,4
6	2-Cl	6-Cl	H	-CH ₂ - 	252-54°	27,0
7	4-CH ₃ O-	H	H	-CH ₂ - 	78°	26,8
8	2-Cl	4-Br	6-Cl	-CH ₂ - 	172-174°	22,8
9	2-CF ₃	H	H	-CH ₂ - 	134-135°	39,0
10	2-C ₂ H ₅ -	6-C ₂ H ₅ -	H	-CH ₂ - 	liijy	35,1
11	H	H	H	-CH ₂ - 	81-83°	29,2

Esimerk- ki n:o	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	Sp. (°C)	Saanto (% teoreetti- sesta)
12	2-Cl	3-CH ₃	H	-CH ₂ 	222-225°	26,3
13	2-Cl	6-Cl	H		132-135°	21,1
14	2-Cl	3-CH ₃	H		104-105°	15,6
15	2-F	4-F	H	-CH ₂ 	öljy	31,9

Esimerkin 2 mukaisesti saatiin seuraavat kaavan

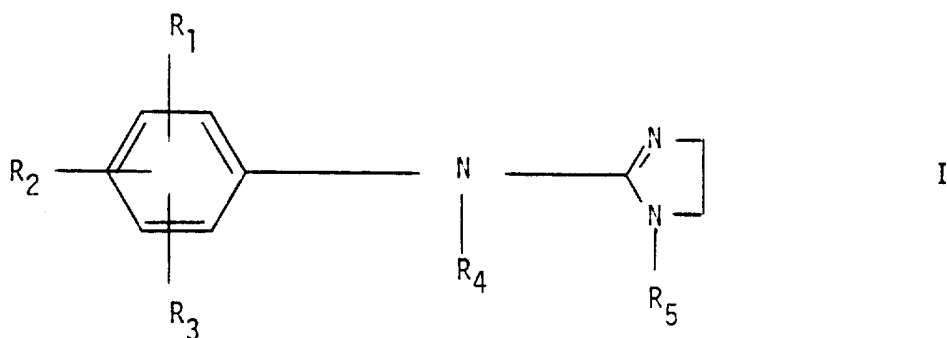


mukaiset yhdisteet:

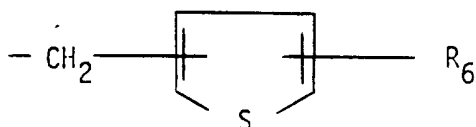
Esimerk- ki n:o	R ₁	R ₂	R ₃	R ₅	Sp. (°C)	Saanto (% teoreettisesta
16	2-Cl	6-Cl	H		286-288°	38,6
17	2-Cl	6-Cl			273-276°	9,7
18	2-Cl	4-CH ₃	H		--(öljy)	16,4
19	2-F	5-CH ₃	H		--(öljy)	25,3
20	2-Cl	6-CH ₃	H		268-270 Hydro- kloridi	24,3
21	2-C ₂ H ₅	6-C ₂ H ₅	H		--(öljy)	36,0
22	2-Br	6-Br	H		274-275 Hydro- kloridi	31,7

Patenttivaatimus

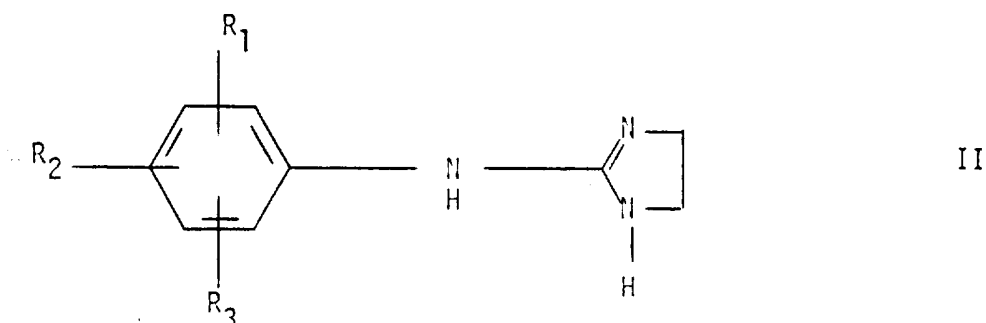
Menetelmä valmistaa farmakologisesti arvokkaita substituoituja 2-fenyyliaminoimidatsoliineja ja niiden happoadditiosuoloja, joiden yleiskaava on



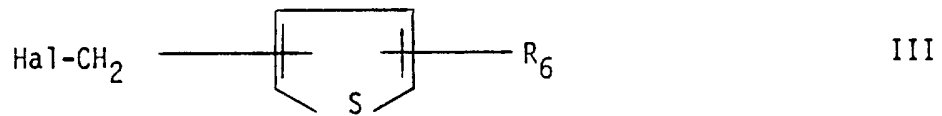
jossa R_1 , R_2 ja R_3 , jotka voivat olla samanlaisia tai erilaisia, ovat vetyatomi, tai fluori-, kloori- tai bromiatomi, tai metyyli-, etyyli-, metoksi- tai trifluorimetyyliryhmä, ja R_4 ja R_5 , joiden on oltava erilaisia, tarkoittavat vetyatomeja tai ryhmiä



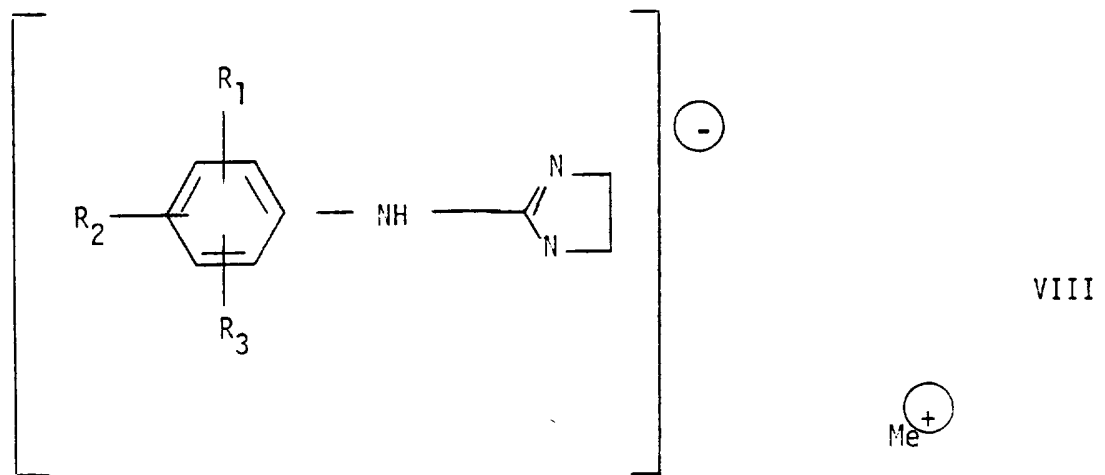
jolloin R_6 on vetyatomi tai metyyli- tai ettyyliryhmä, t u n n e t t u siitä, että a) 2-fenyyliaminoimidatsoliini-(2), jonka yleiskaava on



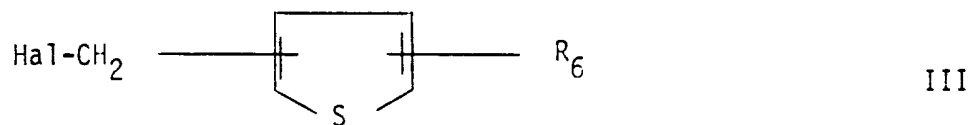
jossa R_1 , R_2 ja R_3 tarkoittavat samaa kuin edellä, saatetaan reagoimaan halogenidin kanssa, jonka yleiskaava on



jossa Hal on kloori-, bromi- tai jodiatomi, ja R_6 tarkoittaa samaa kuin edellä; tai
 b) 2-fenyylimino-imidatsoliinin-(2) metallisuola, jonka yleiskaava on



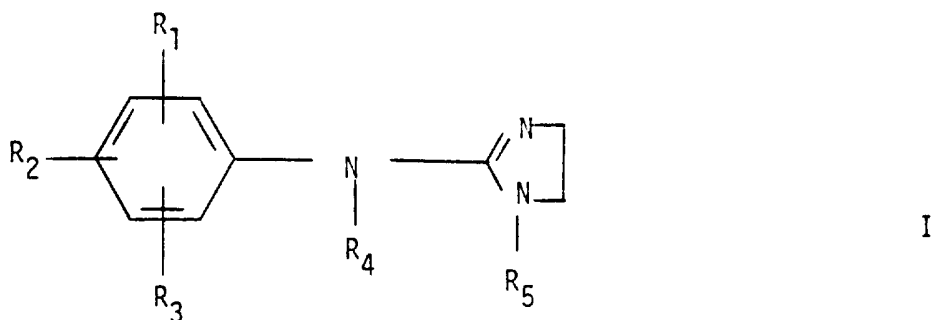
jossa R_1 - R_3 tarkoittavat samaa kuin edellä ja $Me^{(+)}$ on metallikationi, parhaiten al-
 kalimetallikationi, erityisen mielellään $Na^{(+)}$, saatetaan reagoimaan halogenidin
 kanssa, jonka yleiskaava on



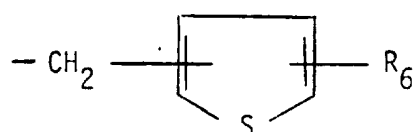
ja mahdollisesti muunnetaan saadut yhdisteet happoadditiosuoloikseen.

Patentkrav

Förfarande för framställning av farmakologiskt värdefulla substituerade 2-fenyl-amino-imidazoliner och deras syraadditionssalter vilka föreningar har den allmänna formeln

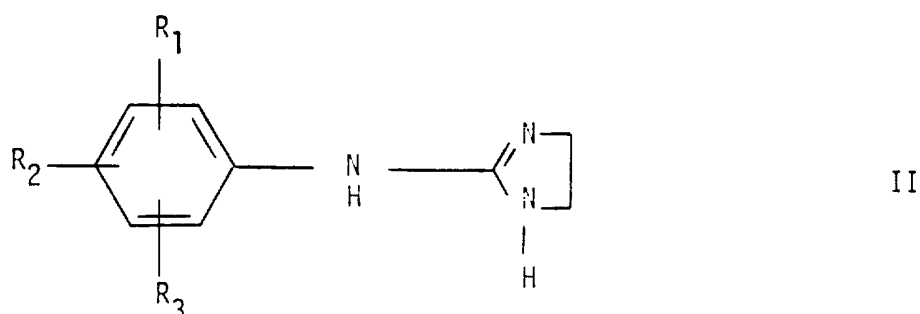


där R_1 , R_2 och R_3 , som kan vara likadana eller olika, avser en väteatom, eller en fluor-, klor- eller bromatom, eller en metyl-, etyl-, metoxi- eller trifluor-metylgrupp och R_4 och R_5 som skall vara olika, avser en väteatom eller gruppen

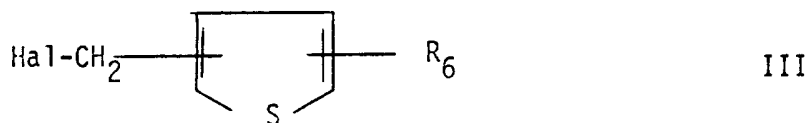


där R_6 avser en väteatom eller en metyl- eller etylgrupp, k ä n n e t e c k n a t därav, att

a) 2-fenylamino-imidazolin-(2) med den allmänna formeln



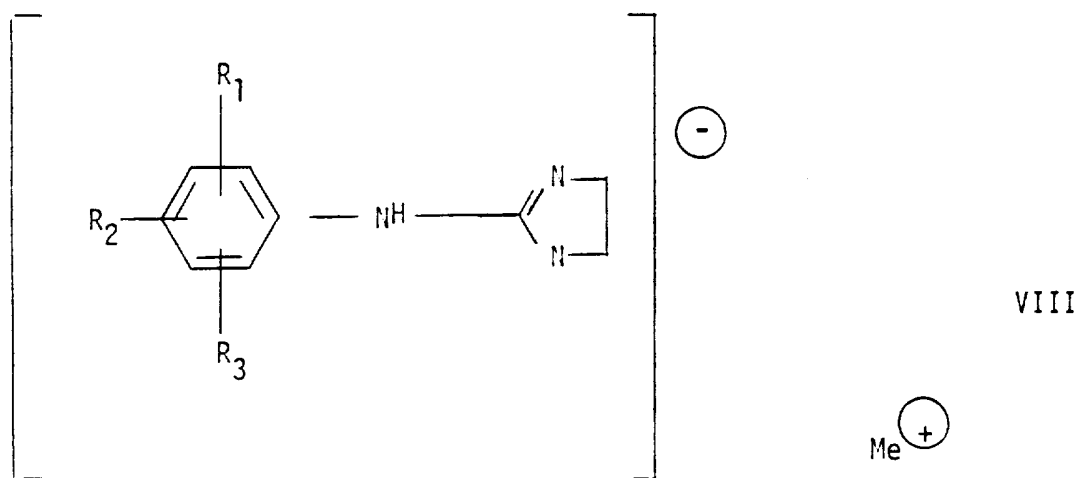
där R_1 , R_2 och R_3 betyder detsamma som ovan, omsättes med en halogenid med den allmänna formeln



i vilken Hal avser

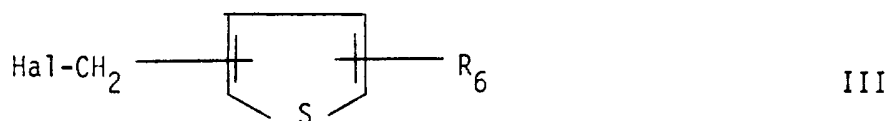
en klor-, brom- eller jodatomb och R_6 betyder detsamma som ovan; eller

b) ett metallsalt av 2-fenylamino-imidazolin-(2) med den allmänna formeln



i vilken R_1-R_3

betyder detsamma som ovan och $Me^{(+)}$ avser en metallkation, företrädesvis en alkalimetallkation, särskilt $Na^{(+)}$, omsättes med en halogenid med den allmänna formeln



och de erhållna forbindelserna eventuellt överföres till sina syraadditionssalter.

Viitejulkaisuja-Anförda publikationer

Patenttijulkaisuja:-Patentskrifter: Suomi-Finland(FI) 55 340 (C 07 D 405/12).