



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

Int. Cl.³: C 07 D 233/50

Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein
Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978



PATENTSCHRIFT A5

11

621 116

21 Gesuchsnummer: 6428/76

22 Anmeldungsdatum: 21.05.1976

30 Priorität(en): 24.05.1975 DE 2523103

24 Patent erteilt: 15.01.1981

45 Patentschrift
veröffentlicht: 15.01.1981

73 Inhaber:
C.H. Boehringer Sohn, Ingelheim a.Rh. (DE)

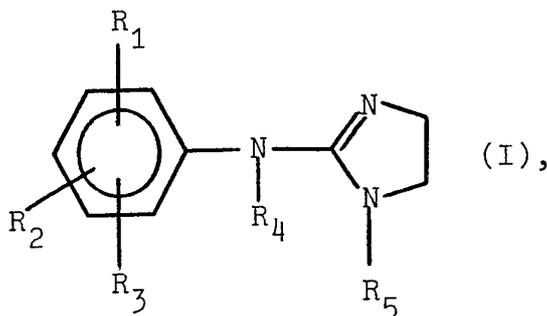
72 Erfinder:
Dr. Helmut Stähle, Ingelheim a.Rh. (DE)
Dr. Herbert Köppe, Ingelheim a.Rh. (DE)
Dr. Werner Kummer, Ingelheim a.Rh. (DE)
Dr. Klaus Stockhaus, Bingen a.Rh. (DE)
Dr. Wolfgang Hoefke, Budenheim (DE)
Dr. Franz Josef Kuhn, Bingen a.Rh. (DE)

74 Vertreter:
Brühwiler & Co., Zürich

54 Verfahren zur Herstellung von Propargyl-2-phenylamino-imidazolen-(2).

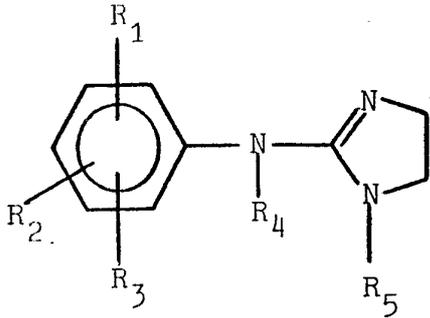
57 Propargyl-2-phenylamino-imidazolin-(2) der Formel I werden durch Einführen des Propargylrestes in die entsprechenden unsubstituierten Imidazoline mit einem Propargylhalogenid hergestellt. Die Substituenten in Formel I haben die im Patentanspruch 1 angegebene Bedeutung.

Die erhaltenen neuen Verbindungen der Formel I haben analgetische und blutdrucksenkende Eigenschaften.



PATENTANSPRÜCHE

1. Verfahren zur Herstellung von Propargyl-2-phenylamino-imidazolin-(2) der Formel I



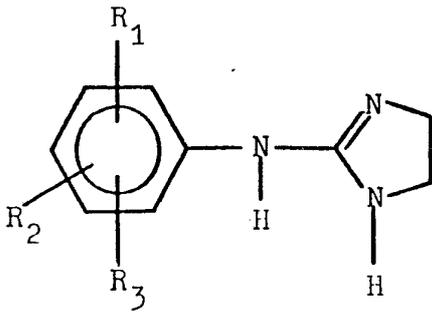
(I) 10

worin

R_1 , R_2 und R_3 , die gleich oder verschieden sein können, ein Wasserstoffatom oder ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom oder eine Methyl-, Äthyl-, Methoxy- oder Trifluormethylgruppe; und

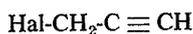
R_4 und R_5 , die voneinander verschieden sein müssen, ein Wasserstoffatom oder den Propargylrest bedeuten, sowie deren Säureadditionssalze, dadurch gekennzeichnet, dass man

a) ein 2-Phenylamino-imidazolin-(2) der Formel II



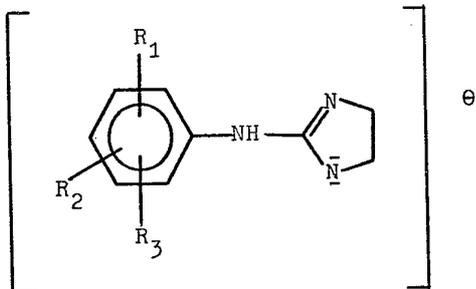
(II)

in der R_1 , R_2 und R_3 die obengenannten Bedeutungen besitzen, mit einem Propargylhalogenid der Formel III



worin Hal ein Halogenatom bedeutet, umsetzt; oder

b) ein Metallsalz eines 2-Phenylamino-imidazolins-(2) der Formel IV



(IV)

worin R_1 bis R_3 die oben angeführten Bedeutungen haben und Me^\oplus ein Metallkation bedeutet, mit einem Halogenid der Formel III umsetzt und gegebenenfalls die erhaltenen Verbindungen in ihre Säureadditionssalze überführt.

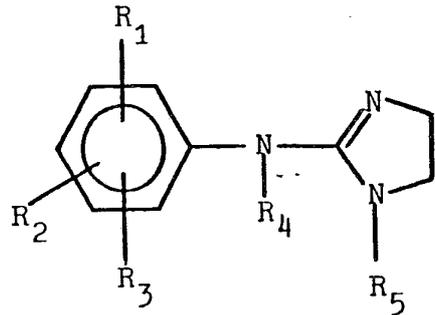
2. Verfahren nach Patentanspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man bei der Variante a) die Reaktionspartner, vorzugsweise in Gegenwart eines polaren oder unpolaren

organischen Lösungsmittels, bei Temperaturen von 50 bis 150°C umsetzt.

3. Verfahren nach Patentanspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man bei der Variante b) die Umsetzung in Gegenwart eines unpolaren, organischen Lösungsmittels durchführt.

4. Verfahren nach Patentanspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man bei der Variante b) die Umsetzung bei einer Temperatur bis zu 150°C durchführt.

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung neuer Propargyl-2-phenylamino-imidazolin-(2) der Formel I



(I)

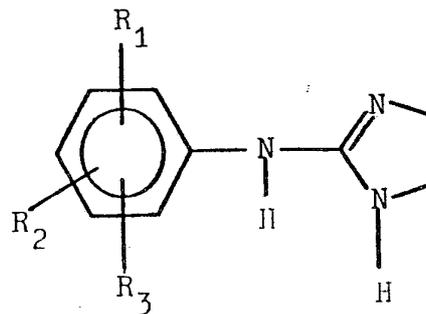
sowie deren physiologisch verträgliche Säureadditionssalze mit wertvollen therapeutischen Eigenschaften.

In der Formel I bedeuten R_1 , R_2 und R_3 , die gleich oder verschieden sein können, ein Wasserstoffatom oder ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom oder eine Methyl-, Äthyl-, Methoxy- oder Trifluormethylgruppe.

R_4 und R_5 , die voneinander verschieden sein müssen, bedeuten ein Wasserstoffatom oder den Propargyl-(Propinyl-)rest.

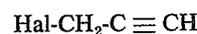
Die Herstellung der Verbindungen der Formel I erfolgt durch:

a) Umsetzung eines 2-Phenylamino-imidazolins-(2) der Formel II



(II)

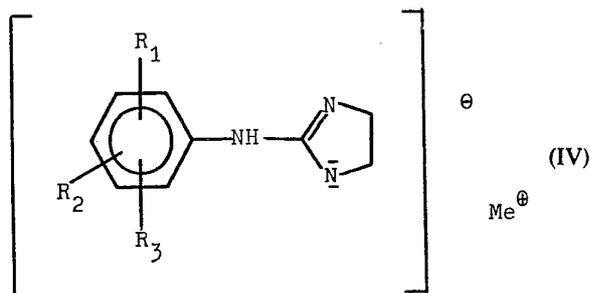
in der R_1 , R_2 und R_3 die obengenannten Bedeutungen besitzen, mit einem Propargylhalogenid der Formel III



worin Hal ein Halogenatom, vorzugsweise ein Bromatom bedeutet; oder

b) Umsetzung von Metallsalzen der 2-Phenylamino-imidazolin-(2) der Formel IV

65



worin R_1 bis R_2 die oben angeführten Bedeutungen haben und Me^\oplus ein Metallkation, vorzugsweise ein Alkalimetallkation, besonders bevorzugt Na^\oplus , bedeutet, mit einem Propargylhalogenid der Formel III.

Bei der Alkylierung der 2-Arylamino-imidazoline-(2) der Formel II nach Verfahren a) erfolgt die Substitution ausschliesslich am Brückenstickstoffatom. Arbeitet man nach Verfahren b), so erhält man hauptsächlich die am Imidazolinstickstoff substituierten Imidazolinderivate. Daneben können in geringer Ausbeute die am Brückenstickstoff substituierten isomeren Verbindungen entstehen. Die jeweilige Position der Substituenten lässt sich ausser durch die Synthese auch durch die NMR-Spektroskopie festlegen (vgl. H. Stähle und K. H. Pook, Liebigs Ann. Chem. 751, 159 ff [1971]).

Die Umsetzung nach Verfahren a) erfolgt zweckmässigerweise durch Erhitzen der Reaktionspartner — vorzugsweise in Gegenwart eines polaren oder unpolaren organischen Lösungsmittels — auf Temperaturen von etwa 50 bis 150°C. Die speziellen Reaktionsbedingungen hängen in starkem Masse von der Reaktivität der Umsetzungsteilnehmer ab. Es empfiehlt sich, bei der Alkylierung das Halogenid im Überschuss anzuwenden und die Umsetzung in Gegenwart eines säurebindenden Mittels durchzuführen.

Beim Verfahren nach b) wird am besten in einem unpolaren organischen Lösungsmittel, wie beispielsweise Tetrahydrofuran, bei erhöhter Temperatur, bis zu 150°C, gearbeitet. Die Reaktionsdauer beträgt gewöhnlich 1-2 Stunden.

Ausgangsverbindungen der Formel II sind z.B. in den belgischen Patenten 623 305, 687 656, 687 657 und 705 944 beschrieben. Sie können durch Umsetzung mit Metallhydriden oder Metallalkylen unter absoluten Bedingungen zu Verbindungen der Formel IV metalliert werden.

Die erfindungsgemäss hergestellten 2-Phenylamino-imidazoline-(2) der Formel I können auf übliche Weise in ihre physiologisch verträglichen Säureadditionssalze überführt werden. Zur Salzbildung geeignete Säuren sind beispielsweise Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Salpetersäure, Essigsäure, Propionsäure, Buttersäure, Capronsäure, Valeriansäure, Oxalsäure, Malonsäure, Weinsäure, Zitronensäure, Äpfelsäure, Benzoesäure, Zimtsäure, Ascorbinsäure, Methansulfonsäure, 8-Chlortheophyllin und dergleichen.

Die neuen Verbindungen sowie deren Säureadditionssalze haben wertvolle analgetische wie auch blutdrucksenkende Eigenschaften und können daher bei der Behandlung der verschiedenen Erscheinungsformen von Schmerzzuständen, wie z.B. Migräne, oder in der Hochdrucktherapie Anwendung finden. Die Verbindungen der Formel I können enteral oder auch parenteral angewandt werden.

Bei der Verbindung des Beispiels 2 wurde z.B. im Hotplate-test an der Maus eine rund 100mal stärkere analgetische Wirkung als bei Morphin gefunden. Da die Substanz

ferner bis zu Dosen von 3 mg/kg fast keinen Einfluss auf den Kreislauf ausübt, ist das Verhältnis von analgetischer zu blutdrucksenkender Wirkung zugunsten der analgetischen Wirkkomponente mehr als 300mal günstiger ausgeprägt als bei Clonidin.

Die Dosierung liegt bei 0,1-80 mg, vorzugsweise 1-30 mg.

Die Verbindungen der Formel I bzw. ihre Säureadditionssalze können auch mit andersartigen Wirkstoffen zum Einsatz gelangen. Geeignete galenische Darreichungsformen sind beispielsweise Tabletten, Kapseln, Zäpfchen, Lösungen, Pulver, Ampullen.

Hierbei können zu deren Herstellung die üblicherweise verwendeten galenischen Hilfs-, Träger-, Spreng- oder Schmiermittel oder Substanzen zur Erzielung einer Depotwirkung Anwendung finden.

Entsprechende Tabletten können beispielsweise durch Mischen der Wirkstoffe mit bekannten Hilfsstoffen, beispielsweise inerten Verdünnungsmitteln wie Calciumcarbonat, Calciumphosphat oder Milchsücker, Sprengmitteln wie Maisstärke oder Alginsäure, Bindemitteln wie Stärke oder Gelatine, Schmiermitteln wie Magnesiumstearat oder Talk und/oder Mitteln zur Erzielung eines Depoteffektes wie Carboxypolymethylen, Carbomethylcellulose, Celluloseacetatphthalat oder Polyvinylacetat erhalten werden.

Die Tabletten können auch aus mehreren Schichten bestehen, entsprechend können Dragées durch Überziehen von analog den Tabletten hergestellten Kernen mit üblicher Weise in Dragéeüberzügen verwendeten Mitteln, beispielsweise Polyvinylpyrrolidon oder Schellack, Gummi arabicum, Talkum, Titandioxyd oder Zucker hergestellt werden. Zur Erzielung eines Depoteffektes oder zur Vermeidung von Inkompatibilitäten kann der Kern auch aus mehreren Schichten bestehen. Desgleichen kann auch die Dragée-hülle zur Erzielung eines Depoteffektes aus mehreren Schichten aufgebaut sein, wobei die oben bei den Tabletten erwähnten Hilfsstoffe Anwendung finden können.

Zur Herstellung weicher Gelatine-kapseln oder von ähnlichen geschlossenen Kapseln kann die aktive Substanz mit einem pflanzlichen Öl vermischt werden. Harte Gelatine-kapseln können Granulate der aktiven Substanz in Kombination mit festen pulverförmigen Trägermaterialien, wie Lactose, Saccharose, Sorbit, Mannit, Stärke, z.B. Kartoffelstärke, Maisstärke oder Amylopectin, Cellulosederivate oder Gelatine, enthalten.

Säfte der erfindungsgemäss hergestellten Wirkstoffe bzw. Wirkstoffkombinationen können zusätzlich noch ein Süßungsmittel, wie Saccharin, Cyclamat, Glycerin oder Zucker, sowie ein geschmacksverbesserndes Mittel, z.B. Aromastoffe, wie Vanillin oder Orangenextrakt enthalten. Sie können ausserdem Suspendierhilfsstoffe oder Dickungsmittel, wie Natriumcarboxymethylcellulose, Netzmittel, beispielsweise Kondensationsprodukte von Fettalkoholen mit Äthylendioxyd oder Schutzstoffe, wie p-Hydroxybenzoate, enthalten.

Injektionslösungen werden in üblicher Weise, z.B. unter Zusatz von Konservierungsmitteln, wie p-Hydroxybenzoaten oder Stabilisatoren, wie Komplexonen hergestellt und in Injektionsflaschen oder Ampullen steril abgefüllt. Die Lösungen können auch Stabilisierungsmittel und/oder Puffermittel enthalten.

Geeignete Zäpfchen lassen sich beispielsweise durch Vermischen der dafür vorgesehenen Wirkstoffe bzw. Wirkstoffkombinationen mit üblichen Trägermitteln, wie Neutralfetten oder Polyäthylenglykol bzw. dessen Derivaten, herstellen. Man kann auch Gelatinerektalkapseln, welche die aktive Substanz im Gemisch mit pflanzlichem Öl oder Paraffinöl enthalten, herstellen.

Die folgenden Beispiele erläutern die Erfindung.

A. Herstellungsbeispiele

Beispiel 1

2-[N-Propargyl-N-(2,6-dichlorphenyl)-amino]-imidazolin-(2)

6,9 g (0,03 Mol) 2-(2,6-Dichlorphenylamino)-imidazolin-(2) werden zusammen mit 2,5 ml (110%) Propargylbromid und 3,5 g Soda in 25 ml absolutem Methanol 3 Stunden lang unter Rührung am Rückfluss erhitzt. Hierauf wird im Vakuum zur Trockene eingengt und der Rückstand in verdünnter Salzsäure gelöst. Nach mehrmaligem Extrahieren der salzsauren Lösung mit Äther (Ätherextrakte werden verworfen) wird mittels verdünnter Natronlauge auf verschiedene pH-Werte eingestellt und jeweils fraktioniert mit Äther extrahiert. Die dünn-schichtchromatografisch einheitlichen Ätherfraktionen werden vereinigt, über wasserfreiem Calciumsulfat getrocknet und im Vakuum zur Trockene eingengt. Nach Anrühren des Rückstandes mit etwa 25 ml Äther wird das weiße Kristallinat abgesaugt und mit wenig Äther gewaschen. Ausbeute: 2,8 g, entsprechend 34,8% der Theorie. Fp.: 116,5-118,5°C. Die Substanz ist im Wasser unlöslich, sie löst sich gut in polaren organischen Lösungsmitteln wie z.B. Methanol oder Äthanol.

Beispiel 2

2-[N-Propargyl-N-(2,3-dichlorphenyl)-amino]-imidazolin-(2)

6,9 g (0,03 Mol) 2-(2,3-Dichlorphenylamino)-imidazolin-(2) werden zusammen mit 2,5 ml (= 110%) Propargylbromid und 3,5 g Soda in 25 ml Tetrahydrofuran 3 Stunden lang unter Rührung am Rückfluss erhitzt. Nach dem Erkalten wird der angefallene Niederschlag abgesaugt und in verdünnter Salzsäure gelöst. Nach mehrmaligem Ausäthern der salzsauren Lösung (Ätherextrakte werden verworfen) alkalisiert man mit verdünnter Natronlauge. Das sich hierbei abscheidende Öl kristallisiert nach einiger Zeit durch. Das Kristallinat wird abgesaugt und mit wenig Äther gewaschen. Ausbeute: 2,3 g, entsprechend 29,2% der Theorie. Fp.: 85,5-87,5°C. Die Substanz löst sich in Äthanol, Dimethylsulfoxyd sowie organischen Lösungsmitteln. Sie ist unlöslich in Wasser. In verdünnter Salzsäure löst sich als Hydrochlorid. Die Verbindung ist dünn-schichtchromatographisch rein.

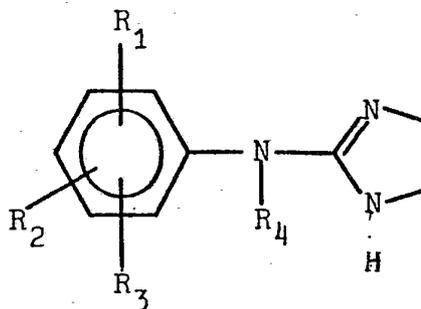
Beispiel 3

1-Propargyl-2-(2,6-dichlorphenylamino)-imidazolin-(2)

Zu einer Lösung von 6,9 g (0,03 Mol) 2-(2,6-Dichlorphenylamino)-imidazolin-(2) in 75 ml absolutem Tetrahydrofuran gibt man 1,3 g (0,03 Mol) einer ca. 55%igen Natriumhydrid-Dispersion bei 10 bis 20°C hinzu. Man rührt bei Raumtemperatur 2 Stunden lang nach und tropft hierauf unter Rühren bei derselben Temperatur eine Mischung aus 2,24 ml (0,03 Mol) Propargylbromid und 15 ml absolutem Tetrahydrofuran zu. Man lässt 2 Stunden bei Zimmertemperatur reagieren und bringt anschliessend die Reaktionsmischung für weitere 2 Stunden auf Rückflusstemperatur. Nach dieser Zeit wird die Reaktionsmischung im Vakuum eingengt und der Rückstand in verdünnter Salzsäure gelöst. Nach mehrmaligem Ausäthern der salzsauren Lösung (Ätherextrakte werden verworfen) wird mittels 2 n Natronlauge auf verschiedene pH-Werte eingestellt und jeweils mit Äther extrahiert. Die dünn-schichtchromatografisch einheitlichen Ätherextrakte werden vereinigt, über wasserfreiem Calciumsulfat getrocknet und im Vakuum zur Trockene eingengt. Als Rückstand verbleibt das neue Imidazolinderivat als reine, weiße Substanz. Ausbeute: 4,2 g, entsprechend 52,2% der Theorie. Fp.: 98 bis 100°C. Die Verbindung löst sich in

organischen Lösungsmitteln wie beispielsweise Äthanol oder Äther.

Analog Beispiel 1 und 2 wurden die folgenden Verbindungen der Formel

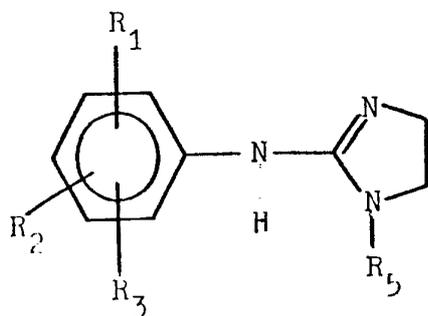


Ia

hergestellt. Die in der Tabelle angegebenen Schmelzpunkte beziehen sich jeweils auf die Imidazolinbasen, sofern nichts anderes vermerkt ist.

Beispiel Nr.	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	Fp (°C)	Ausbeute (% der Theorie)
4	2-Br	6-Br	H	-CH ₂ -C≡CH	134 - 135	29,5
5	2-CH ₃	5-F	H	-CH ₂ -C≡CH	207 - 208 (Hydrobromid)	48,0
6	2-CF ₃	H	H	-CH ₂ -C≡CH	107 - 109	20,3
7	2-Cl	4-Br	6-Cl	-CH ₂ -C≡CH	143 - 144	15,9
8	2-Cl	3-CH ₃	H	-CH ₂ -C≡CH	92 - 93	51,2
9	2-C ₂ H ₅	6-C ₂ H ₅	H	-CH ₂ -C≡CH	69 - 71	26,2
10	3-OCH ₃	H	H	-CH ₂ -C≡CH	76 - 77	47,4
11	2-Cl	4-CH ₃	H	-CH ₂ -C≡CH	130 - 131	48,5
12	2-Cl	6-CH ₃	H	-CH ₂ -C≡CH	91 - 93	65,5
13	2-Cl	5-Cl	H	-CH ₂ -C≡CH	107 - 109	28,6
14	2-Cl	4-Cl	H	-CH ₂ -C≡CH	128 - 129	56,0
15	2-CH ₃	4-Cl	H	-CH ₂ -C≡CH	123 - 125	55,7
16	2-CH ₃	5-Cl	H	-CH ₂ -C≡CH	99 - 101	62,2
17	2-CH ₃	6-CH ₃	H	-CH ₂ -C≡CH	116 - 118	26,4
18	2-CH ₃	6-C ₂ H ₅	H	-CH ₂ -C≡CH	Öl	80,0
19	3-Cl	H	H	-CH ₂ -C≡CH	68 - 69	59,6

Entsprechend Beispiel 3 wurden die Verbindungen der Formel



35

Ib 40

45

erhalten. Auch die in der zweiten Tabelle aufgeführten Schmelzpunkte beziehen sich wiederum auf die Imidazolinbasen.

50

Beispiel Nr.	R ₁	R ₂	R ₃	R ₅	Fp (°C)	Ausbeute (% der Theorie)
20	2-CH ₃	5-F	H	-CH ₂ -C≡CH	84 - 85	36,1
21	H	H	H	-CH ₂ -C≡CH	Öl	8,4
22	2-Cl	4-Cl	H	-CH ₂ -C≡CH	64,5 - 66	55,2
23	2-Cl	6-CH ₃	H	-CH ₂ -C≡CH	Öl	48,5
24	2-Cl	4-CH ₃	H	-CH ₂ -C≡CH	Öl	45,2