



Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 20.01.1972 (P. 153005)

Pierwszeństwo: 21.01.1971 Republika
Federalna
Niemiec

Zgłoszenie ogłoszono: 15.04.1973

Opis patentowy opublikowano: 31.12.1976

MKP C07d 49/34

Int. Cl.² C07D 233/04



Twórca wynalazku: _____

Uprawniony z patentu: C. H. Boehringer Sohn, Ingelheim nad Renem
(Republika Federalna Niemiec)

Sposób wytwarzania nowych, podstawionych 2-aryloaminoimidazolin-(2)

1 Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych, podstawionych 2-aryloaminoimidazolin-(2) o ogólnym wzorze 1, w którym R_1 , R_2 i R_3 stanowią różne lub jednakowe podstawniki i oznaczają atomy wodoru, fluoru, chloru lub bromu lub rodniki metylowe lub etylowe, R_4 oznacza grupę o wzorze 3 lub 4, przy czym R_5 oznacza atom wodoru lub rodnik metylowy lub etylowy, oraz ich soli addycyjnych z kwasami.

Według wynalazku związki wytwarza się przez reakcję 2-aryloaminoimidazolin-(2) o ogólnym wzorze 2, w którym R_1 , R_2 i R_3 mają wyżej podane znaczenie, z halogenkiem o wzorze $\text{Hal}-\text{CH}_2-\text{R}_4$, w którym Hal oznacza atom chloru, bromu lub jodu, a R_4 ma wyżej podane znaczenie i otrzymany związek o ogólnym wzorze 1 ewentualnie przeprowadza w sól addycyjną z kwasem.

Podczas alkilowania 2-aryloamino-9-midazolin-(2) o wzorze 2 zachodzi wyłącznie podstawienie przy atomie azotu tworzącego mostek. Udowodnienie tego twierdzenia przeprowadza się za pomocą spektroskopii magnetycznej rezonansu jądrowego: przy podstawieniu mostkowego atomu azotu występują protony metylenowe pierścienia imidazolinowego jako singlet przy około 6 ppm (w skali τ).

Reakcja zachodzi skutecznie przez ogrzewanie reagentów, ewentualnie w obecności rozpuszczalnika organicznego, w temperaturze 50–150°C. Specjalnie dostosowane warunki reakcji zależą w znacznej mierze od reaktywności składników reakcji

2 zależą w znacznej mierze od reaktywności składników reakcji i zazwyczaj dokładnie ustala się je na podstawie wstępnych prób. Podczas alkilowania zaleca się stosowanie nadmiaru halogenku i prowadzenie reakcji w obecności środka wiążącego kwas.

Wytworzone sposobem według wynalazku 2-aryloaminoimidazolin-(2) o ogólnym wzorze 1 można w znany sposób przekształcić w ich farmakologicznie dopuszczalne sole addycyjne z kwasami. W celu otrzymania soli odpowiednimi są np. następujące kwasy: kwas solny, bromowodorowy, jodowodorowy, fluorowodorowy, siarkowy, fosforowy, azotowy, octowy, propionowy, masłowy, walerianowy, kapronowy, kaprynowy, szczawliowy, malonowy, bursztynowy, glutarowy, maleinowy, fumarowy, mlekowy, winowy, cytrynowy, jabłkowy, glikonowy, galakturonowy, benzoowy, p-hydroksybenzoowy, ftalowy, cynamonowy, salicylowy, askorbinowy lub 8-chloroteofilina itp.

Wytworzone sposobem według wynalazku związki o ogólnym wzorze 1 oraz sole addycyjne z kwasami posiadają cenne właściwości terapeutyczne, wykazują one działanie zarówno przeciwbólowe jak i obniżające ciśnienie krwi, stąd też mogą być stosowane np. do leczenia różnych postaci objawów stanów bólowych, takich jak migrena.

Związki o ogólnym wzorze 1 lub ich sole addycyjne z kwasami można podawać doustnie, dojelitowo lub pozajelitowo. Doustnie podaje się 0,1–

80 mg substancji czynnej, korzystnie 1–30 mg substancji czynnej. Związki o wzorze 1 lub ich sole addycyjne z kwasami można stosować łącznie z innymi środkami przeciwbólowymi lub łącznie z substancjami czynnymi innego rodzaju, takimi jak środki rozkurczowe, przeciwnadciśnieniowe, kojące, uspokajające i im podobne.

Do odpowiednich postaci preparatów farmaceutycznych zaliczają się tabletki, kapsułki, czopki, roztwory, emulsje lub proszki, przy czym do wytwarzania takich preparatów stosuje się znane, farmaceutyczne substancje pomocnicze, takie jak nośniki, środki rozkruszające, poślizgowe lub środki umożliwiające uzyskanie efektu przedłużonego działania. Wytwarzanie tego rodzaju preparatów farmaceutycznych prowadzi się znanymi sposobami ich sporządzania.

Następujące przykłady wyjaśniają bliżej wynalazek, nie ograniczając jego zakresu.

Przykład I. 2-[N-(2,6-dwuchlorofenilo)-N-(β-metyloallilo)-amino]-imidazolina-(2). 6,9 g (0,03 mola) 2-(2,6-dwuchlorofeniloamino)-imidazoliny-(2) z 15 ml 3-chloro-2-metylopropenu-1 w 25 ml absolutnego metanolu ogrzewa się w kotle na wrzącej łaźni wodnej w ciągu 24 godzin. Następnie mieszaninę reakcyjną zateża się pod próżnią, a pozostałość rozpuszcza w rozcieńczonym kwasie solnym. Po kilkakrotnym przemyciu eterem roztworu w kwasie solnym (ekstrakty eterowe odrzuca się), całość oczyszcza się węglem aktywnym i alkaliczuje 5n ługiem sodowym. Początkowo zasada imidazolinowa wydziela się w postaci oleju, a po pewnym czasie wykrystalizowuje. Zasadę tę odsąca się, przemywa wodą i małą ilością eteru i suszy. Otrzymuje się 4,7 g (55,0% wydajności teoretycznej) produktu o temperaturze topnienia 111–112°C. Otrzymany 2-[N-(2,6-dwuchlorofenilo)-N-(β-metyloallilo)-amino]-imidazolina-(2) potwierdza swą jednorodność na chromatogramie cienkowarstwowym.

Analogicznie jak w przykładzie I wytwarza się związki wyszczególnione w podanej niżej tabeli.

Przykład II. 2-[N-(2-metylo-furylometylo-(3)-N-(2,6-dwuchlorofenilo)-amino)-imidazolina-(2). 2,3 g (0,01 mola) 2-(2,6-dwuchlorofeniloamino)-imidazoliny-(2) łącznie z 1,43 g 3-chlorometylo-2-metylofuranu i z 3 ml trójetyloaminy w środowisku 25 ml absolutnego toluenu ogrzewa się w temperaturze wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 3 godzin. Po ochłodzeniu całości na łaźni lodowej, odsąca się wytrącony osad i rozpuszcza w 1n roztworze kwasu solnego. Po zalkalizowaniu roztworu za pomocą 2n ługu sodowego, zasadę imidazolinową ekstrahuje się za pomocą eteru. Połączone ekstrakty eterowe suszy się pod bezwodnym MgSO₄, a eter odpędza pod próżnią. Otrzymany jako pozostałość ciągliwy olej po pewnym czasie krystalizuje. Kryształ miesza się z eterem naftowym w temperaturze 40–80°C, odsąca, przemywa eterem naftowym i suszy. Otrzymuje się 1,95 g (60,2% wydajności teoretycznej) produktu o temperaturze topnienia 96–98°C.

Singlet 4 protonów metylenowych pierścienia imidazolinowego występujący przy około 6,5 ppm (w skali τ) potwierdza położenie grupy 2-metylofurylometylowej w 2-aryloaminoimidazolinie.

Otrzymany związek jest rozpuszczalny w etanolu, metanolu i eterze, a nierozpuszczalny w wodzie. W postaci chlorowodoru rozpuszcza się on w równoważnej ilości rozcieńczonego kwasu solnego.

Przykład III. 2-[N-(2-etylo-furylometylo-/3)-N-(2,6-dwuchlorofenilo)-amino]-imidazolina-/2/. 2,3 g (0,01 mola) 2-(2,6-dwuchlorofeniloamino)-imidazoliny-(2) z 1,58 g (110%) 3-chlorometylo-2-etylofuranu i z 3 ml trójetyloaminy w środowisku 25 ml absolutnego toluenu ogrzewa się w temperaturze wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 5 godzin. Po ochłodzeniu całości na łaźni lodowej, odsąca się wytrącony osad zawierający nowy związek, przemywa toluenem i eterem naftowym i rozpuszcza w rozcieńczonym kwasie solnym. Roztwór w kwasie solnym ekstrahuje się kilkakrotnie eterem

Tabela

Związki o wzorze 1, w którym R₄ oznacza grupę o wzorze 2

| Przykład | R ₁ | R ₂ | R ₃ | Temperatura topnienia °C | Wydajność (% wydajności teoretycznej) |
|----------|---------------------------------|---------------------------------|----------------|--------------------------|---------------------------------------|
| II | 4-Cl | 2-CH ₃ | H | 78–79 | 33,0 |
| III | 2-Cl | 6-CH ₃ | H | 96–97 | 66,0 |
| IV | 2-Cl | 4-CH ₃ | H | 88–89 | 44,4 |
| V | 2-CH ₃ | 5-F | H | 55–57 | 33,0 |
| VI | 2-Cl | 3-CH ₂ | H | 59–62 | 50,5 |
| VII | 2-C ₂ H ₅ | 6-C ₂ H ₅ | H | olej | 30,0 |
| VIII | 2-Br | 4-Br | 6-Br | 175–176 | 40,0 |

5

(ekstrakty eterowe odrzuca się) i następnie alkaliczkuje rozcieńczonym ługiem sodowym.

Zasadę ekstrahuje się eterem, połączone ekstrakty eterowe suszy nad bezwodnym $MgSO_4$ a rozpuszczalnik odpędza pod próżnią. Otrzymany jako pozostałość ciągliwy olej po krótkiej chwili krystalizuje. Otrzymuje się 1,8 g (53,1% wydajności teoretycznej) czystego produktu o temperaturze topnienia 96—98°C.

Strukturę tego związku potwierdza widmo magnetyczne rezonansu jądrowego, które dla 4 protonów metylenowych wykazuje singlet przy około 6,5 ppm (w skali τ).

Przykład IV. 2-[N-(furylometylo-/3/)-N-(2,6-dwuchlorofenilo)-amino]-imidazolina-/2/. 2,3 g (0,01 mola) 2-(2,6-dwuchlorofeniloamino)-2-imidazoliny łącznie z 1,3 g (110%) 3-chlorometylofuranu i 3 ml trójetyloaminy w środowisku 25 ml absolutnego toluenu ogrzewa się w temperaturze wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 3 godzin. Następnie całość zateża się pod próżnią do sucha, a pozostałość rozpuszcza w 1n kwasie solnym. Na drodze frakcjonowanego wymywania eterem przy odczynach o różnych wartościach pH oddziela się nowy związek od substratu i od zanieczyszczeń. Te spośród ekstraktów eterowych, które zawierają nowy związek (próba za pomocą chromatografii cienkowarstwowej na żelu krzemionkowym G w układzie benzen: dioksan-etanol:stężony $NH_3=50:40:5:5$; zabarwienie: platynian potasowojonowy) łączy się, suszy nad bezwodnym $MgSO_4$ i zateża pod próżnią. Otrzymuje się 1,1 g (35% wydajności teoretycznej) 2-[N-(furylometylo-/3/)-N-(2,6-dwuchlorofenilo)-amino]-2-imidazoliny o temperaturze topnienia 126—127°C.

Przykład V. 2-[N-(furylometylo-/2/)-N-(2,6-dwuchlorofenilo)-amino]-imidazolina-/2/. 3,35 g (0,015 mola) 2-(2,6-dwuchlorofeniloamino)-imidazoliny-(2) z 2,1 g (110%) chlorku furfurylu i z 4,5 ml trójetyloaminy w środowisku 40 ml absolutnego toluenu ogrzewa się w temperaturze wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 3 godzin. Po ochłodzeniu całości na łaźni lodowej, odsącza się wytrącony stały osad i rozpuszcza w 1n kwasie solnym. W celu oddzielenia wyjściowej imidazoliny i zanieczyszczeń od produktu, całość o odczynie kwaśnym kilkakrotnie przemywa się eterem ekstrakty eterowe odrzuca się a następnie przy odczynach o różnych wartościach pH (neutralizowa-

6

nie za pomocą 2n NaOH) frakcyjnie ekstrahuje się eterem (8 frakcji). Frakcje eterowe jednakowe w świetle chromatogramu cienkowarstwowego łączy się, suszy nad $MgSO_4$ i zateża pod próżnią do sucha. Otrzymany jako pozostałość olej krystalizuje po krótkiej chwili. Otrzymuje się 1,7 g (36,6% wydajności teoretycznej) o temperaturze topnienia 116—118°C.

Substancja ta jest pod względem chromatograficznym (chromatogram cienkowarstwowy) jednorodna. Rozpuszcza się ona w równoważnej ilości rozcieńczonego kwasu solnego, w etanolu, metanolu, chloroformu i eteru, natomiast nie rozpuszcza się w wodzie i jest zabarwiona na białą.

Analogicznie jak w przykładzie V wytwarza się następujące związki: 2-[N-(furfurylo-/2/)-N-(2-chloro-4-metylofenilo)-amino]-imidazoliny-/2/ o temperaturze topnienia 108—110°C z wydajnością równą 13,8% wydajności teoretycznej; oraz 2-[N-(furylometylo-/2/)-N-(2-chloro-6-metylofenilo)-amino]-imidazoliny-/2/ o temperaturze topnienia 97—99°C z wydajnością równą 44,9% wydajności teoretycznej.

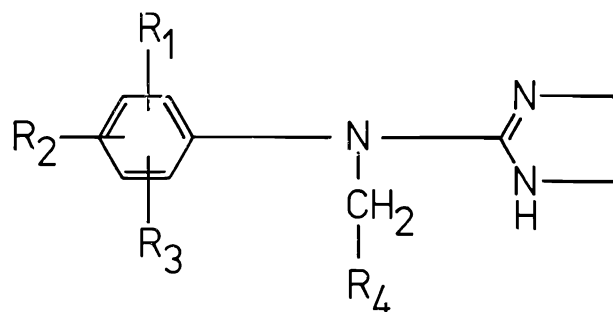
Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania nowych, podstawionych 2-aryloaminoimidazoliny-(2) o ogólnym wzorze 1, w którym R_1 , R_2 i R_3 stanowią różne lub jednakowe podstawniki i oznaczają atom wodoru, fluoru, chloru lub bromu, rodnik metylowy lub etylowy, R_4 oznacza grupę o wzorze 3 lub 4, przy czym R_5 oznacza atom wodoru, rodnik metylowy lub etylowy, oraz ich soli addycyjnych z kwasami, **znamienny tym**, że podstawioną 2-aryloaminoimidazoliny-(2) o ogólnym wzorze 2, w którym R_1 , R_2 i R_3 mają wyżej podane znaczenie, poddaje się reakcji z halogenkiem o wzorze $Hal-CH_2-R_4$, w którym Hal oznacza atom chloru, bromu lub jodu, a R_4 ma wyżej podane znaczenie, a otrzymany związek o wzorze 1 ewentualnie przekształca się w jego sól addycyjną z kwasem.

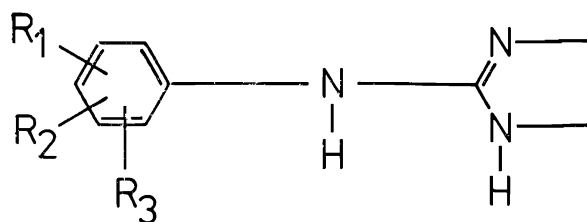
2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że reakcję prowadzi się w obecności rozpuszczalnika organicznego.

3. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że reakcję prowadzi się w temperaturze 50—150°C.

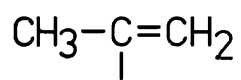
4. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że halogenek o wzorze $Hal-CH_2-R_4$, w którym Hal i R_4 mają znaczenie podane w zastrz. 1 stosuje się w nadmiarze.



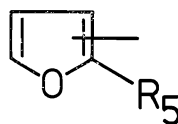
Wzór 1



Wzór 2



Wzór 3



Wzór 4